

Wieloczynnikowa analiza wybranych parametrów kliniczno-patomorfologicznych u chorych operowanych z powodu kamicy pęcherzyka żółciowego.

STRESZCZENIE

Wstęp

Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego może być powikłane wtórnie nadkażeniem bakteryjnym. Skuteczność leczenia zależy przede wszystkim od właściwego określenia stopnia nasilenia zapalenia oraz doboru skutecznego antybiotyku. Dane dotyczące spektrum bakteriologicznego w ostrym zapaleniu pęcherzyka żółciowego w populacji polskiej są niepełne i wymagają usystematyzowania. Kamica pęcherzyka żółciowego jest także czynnikiem ryzyka rozwoju metaplazji, dysplazji, a nawet raka pęcherzyka żółciowego. Brak jest dostępnych informacji o zależności poszczególnych patogenów znajdujących się w żółci u chorych z kamicy pęcherzyka żółciowego, a wystąpieniem zmian w ścianie tego narządu z szczególnym uwzględnieniem raka.

Cele pracy

Celem niniejszej pracy jest analiza wybranych parametrów laboratoryjnych (Neutrofile/Limfocyty, Trombocyty/Limfocyty, Trombocyty/Neutrofile, Monocyty/Limfocyty) u chorych operowanych z powodu kamicy pęcherzyka żółciowego w trybie planowym i nagłym z oceną ich korelacji z wyjściowym nasileniem stanu zapalnego, czasem hospitalizacji oraz obecnością określonych drobnoustrojów w żółci. Dodatkowo oceniona zostanie korelacja pomiędzy występowaniem określonych bakterii w żółci, a poziomem białka C-reaktywnego (CRP), leukocytów (WBC), neutrofilii, grubości ściany, obecnością nadżerkowego zapalenia w ścianie pęcherzyka żółciowego oraz zmian predysponujących do rozwoju raka takich jak dysplazja lub metaplazja w nabłonku wyścielającym pęcherzyk żółciowy.

Pacjenci i Metody

Do udziału w badaniu kwalifikowano wszystkich chorych operowanych w Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach 2013-2018 spełniających kryteria włączenia (600 chorych). Przedoperacyjnie wykonywano standardowy zestaw badań laboratoryjnych z krwi obejmujący morfologię oraz stężenie białka C-reaktywnego (CRP). Ocenie poddawano stan ogólny chorego oraz badanie podmiotowe i przedmiotowe. Poszczególne dane obserwacyjne wprowadzono do protokołu badania. Bezpośrednio po zabiegu operacyjnym z uzyskanego materiału pobierano żółć do badania bakteriologicznego, a materiał utrwalony w 10% obojętnym roztworze formaliny wysyłano do badania histopatologicznego. W zakresie wyniku badania histopatologicznego w analizie danych ujęto grubość ściany pęcherzyka żółciowego oraz obecność w niej dysplazji, metaplazji, raka, nadżerkowego zapalenia oraz martwicy.

Wyniki

W grupie badanej składającej się z 600 osób 26,33% stanowili mężczyźni, a 73,67% kobiety. Cholecystektomię klasyczną wykonano u 9,50% osób, a cholecystektomię laparoskopową u 90,50%. Długość hospitalizacji mieściła się w zakresie od 1 do 26 dni, w tym do 2 dni stanowił 52,67% przypadków, 3 dni 24,83%, 4-5 dni 12%, a 6-10 dni 7,33%. Objawów zapalenia pęcherzyka żółciowego przy przyjęciu do szpitala nie stwierdzono u 73,67% pacjentów. Ostre zapalenie występowało u 23,17%, a przewlekłe u 3,00% chorych. Z wymazów pobranych z żółci po cholecystektomii wyhodowano łącznie 38 szczepów bakteryjnych, które podzielono na grupy: *brak bakterii*, *gronkowce koagulazo-ujemne*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Inne pałeczki Enterobacterales*, *Pałeczki niefermentujące*, *Gronkowiec złocisty*, *Inne*. Najliczniejsze grupy zawierające jeden rodzaj bakterii stanowiły w kolejności *gronkowce koagulazo-ujemne*, *Escherichia coli* oraz bakterie z grupy *Streptococcus spp.*

W badanej grupie wystąpiła istotna statystycznie zależność w zakresie korelacji określonych grup bakterii z długością hospitalizacji. Czas hospitalizacji był istotnie wyższy przy obecności bakterii z grupy *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*, *Streptococcus spp.*

Mimo braku istotnej statystycznie korelacji pomiędzy określonymi grupami bakterii, a obecnością metaplazji lub nadżerkowego zapalenia w nabłonku pęcherzyka żółciowego, uwidoczono tendencję dla bakterii z grup *Enterobacteriales* i *Enterococcus spp.* do zwiększonego ryzyka wystąpienia metaplazji. Dotychczas uważano, że bakterie z grup *Enterobacteriales* i *Enterococcus spp.* są zaliczane do mikroorganizmów komensalnych jelit człowieka i nie wykazują cech patogenności.

Dodatkowym wskazaniem do planowej cholecystektomii w bezobjawowej kamicy pęcherzyka żółciowego może być obecność bakterii z grup *Enterobacteriales* i *Enterococcus spp.* w żółci pobranej podczas wykonywanej gastroskopii.

W analizie uzyskałem zależność istotną statystycznie ($p < 0,05$) dla wskaźnika Neutrofile/Limfocyty z wystąpieniem ponad trzydniowej hospitalizacji. Optymalnym punktem odcięcia dla wskaźnika Neutrofile/Limfocyty jest 2,65.

Zależność istotna statystycznie dla LOS > 3 dni ($p < 0,05$) występuje także dla wskaźnika Monocyty/Limfocyty (MLR). Optymalnym punktem odcięcia jest 0,26.

Przeprowadzone badanie pokazuje przydatność oceny przedoperacyjnego współczynnika NLR i MLR w prognozowaniu rokowania, a zatem w ustalaniu priorytetu operacyjnego u pacjentów z zapaleniem pęcherzyka żółciowego. Pacjenci z ostrym ciężkim zapaleniem pęcherzyka żółciowego mają większą częstość powikłań pooperacyjnych (PC) i przedłużone LOS. Poziom NLR i MLR jest bezpośrednim predyktorem długości hospitalizacji, dlatego priorytetowe kwalifikowanie pacjentów do leczenia operacyjnego z wysokim NLR lub MLR zmniejszyłoby częstość PC i LOS.

Poziom CRP był istotnie wyższy ($p < 0,05$), gdy obecne były bakterie: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Streptococcus spp.* Poziom WBC był także istotnie wyższy ($p < 0,05$), gdy hodowano bakterie z grupy *Klebsiella spp.*, *Streptococcus spp.* oraz pałeczki niefermentujące. Nie uzyskałem istotnej statystycznie zależności pomiędzy grupami

bakterii, a poziomem neutrofilii we krwi. Zwraca uwagę podwyższony poziom tego parametru przy obecności *Klebsiella spp.*

Kolejnym analizowanym zagadnieniem była ocena wrażliwości wyizolowanych z żółci patogenów na antybiotyki. Według otrzymanych wyników można zastosować w I rzucie penicylinę, jednak przy wysokim wskaźniku przedoperacyjnym MLR należy rozważyć zastosowanie cefalosporyn lub w przypadkach o ciężkim przebiegu karbapenemów, które zgodnie z aktualnymi wytycznymi są rekomendowane w pierwszej kolejności dla zakażeń szpitalnych. Dodatkowo w otrzymanych wynikach zwraca uwagę niska wrażliwość patogenów na fluorochinolony, które są szeroko stosowane w szpitalach w okresie pooperacyjnym. Przeprowadzona analiza potwierdza także skuteczność u pacjentów, u których nie uzyskujemy poprawy po zastosowaniu antybiotykoterapii empirycznej I rzutu, włączenie piperacyliny z tazobaktamem lub cefalosporyn III i IV generacji takich jak cefepim lub ceftazydim.

W przeprowadzonej analizie nie wykazałem korelacji grubości ściany ze zmianami przednowotworowymi oraz obecnością nadżerkowego zapalenia, a więc grubość ściany nie powinna być dodatkowym wskazaniem podczas kwalifikacji chorych do leczenia operacyjnego z bezobjawową kamicą pęcherzyka żółciowego.

Wnioski

- I. Dodatkowym wskazaniem do planowej cholecystektomii w przypadku bezobjawowej kamicy pęcherzyka żółciowego może być kolonizacja pęcherzyka żółciowego określonymi grupami bakterii np. *Enterobacteriales* i *Enterococcus spp.*, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia raka tego narządu w przyszłości.
- II. Wartość wskaźników NLR i MLR jest bezpośrednim predyktorem długości hospitalizacji chorego, dlatego szybkie kwalifikowanie pacjentów z wysokim NLR lub MLR do leczenia operacyjnego może potencjalnie zmniejszyć częstość septycznych powikłań pooperacyjnych i kosztów związanych z przedłużoną hospitalizacją.
- III. Grubość ściany pęcherzyka żółciowego w badaniach przedoperacyjnych nie koreluje z obecnością zmian rozrostowych stwierdzanych w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym.

Multivariate analysis of selected clinical and pathomorphological parameters of patients operated due to stones in the gallbladder.

ABSTRACT

Introduction

Acute cholecystitis may undergo a secondary bacterial infection. The effectiveness of the treatment is dependent mainly on a proper determination of the intensity of inflammation and on a choice of the correct antibiotic. The data on bacteriological spectrum in acute cholecystitis in the Polish population is incomplete and needs systematization. Cholelithiasis is also a risk factor for the development of metaplasia, dysplasia or even cancer of the gall bladder. There is no available information on the dependence between specific pathogens found in the bile of patients with cholelithiasis and the occurrence of lesions in the wall of the gall bladder, particularly cancerous ones.

Aims of the work

The aim of this work is an analysis of selected laboratory parameters (Neutrophils/Lymphocytes, Trombocytes/Lymphocytes, Trombocytes/Neutrophils, Monocytes/Lymphocytes) in patients undergoing scheduled or emergency surgery for cholelithiasis with an evaluation of their correlation with the initial intensity of inflammation, the hospitalization time and the presence of specific microorganisms in the bile. Additionally, the correlation between the presence of specific bacteria in the bile and the level of C-reactive protein (CRP), leukocytes (WBC), neutrophils, the wall thickness, the presence of erosive inflammation in the gall bladder wall and lesions predisposing for cancer developments, such as dysplasia or metaplasia in the epithelial lining of the gall bladder will be assessed.

Patients and Methods

All patients operated in the Department of General and Transplant Surgery of the Medical University of Lodz, over the period 2013-2018, meeting the criteria for inclusion (600 patients), were qualified for the participation in the study. Pre-operatively, a standard set of blood laboratory tests was performed, consisting of the complete blood count and the C-reactive protein (CRP) concentration. The overall condition of the patient was evaluated, as well as their signs and symptoms. Specific observation data was entered into the study protocol. Immediately after the surgery, the bile was collected from the obtained material for bacteriological tests, and the material, fixed in a 10% neutral solution of formalin, was sent for a histopathological examination. Considering the result of the histopathological examination, the thickness of the gall bladder wall and the presence of dysplasia, metaplasia, cancer, erosive inflammation and necrosis within it were taken into account.

Results

In the studied group of 600 subjects 26.33% were male, and 73.67% female. A classical cholecystectomy was performed in 9.50% of subjects, while a laparoscopic cholecystectomy – in 90.50%. The hospitalization period was within the range from 1 to 26 d^y up to 2 d^yi 52.67% of cases, 3 days in 24.83%, 4-5 days in 12%, and 6-10 days in 7.33%. Upon hospital admission, 73.67% of patients showed no symptoms of cholecystitis, 23.17% had symptoms of acute cholecystitis, and 3.00% – of chronic cholecystitis. From swabs collected from the bile after the cholecystectomy, a total of 38 bacterial strains were grown, which were divided into groups: no bacteria, coagulase-negative staphylococci, Enterococcus spp., Streptococcus spp., Escherichia coli, Klebsiella spp., other Enterobacteriales bacilli, non-fermenting bacilli, Staphylococcus aureus, other. The largest groups containing a single type of bacteria were, in sequence, coagulase-negative staphylococci, Escherichia coli and bacteria of the Streptococcus spp. group.

In the studied group there occurred a statistically significant relation concerning the correlation of specific groups of bacteria with the hospitalization period. The hospitalization period was significantly longer with bacteria from the groups: Enterococcus spp., Klebsiella spp., Escherichia coli, Streptococcus spp.

Despite the lack of statistically significant correlation between specific groups of bacteria and the presence of metaplasia or erosive inflammation in the epithelium of the gall bladder, a trend was shown for the bacteria from the groups Enterobacteriales and Enterococcus spp., for an increased risk of metaplasia occurrence. To date, it has been thought that bacteria from the Enterobacteriales and Enterococcus spp. groups are recognized as commensal microorganisms of human bowels and do not show pathogenicity.

An additional indication for a scheduled cholecystectomy in non-symptomatic cholelithiasis could be the presence of bacteria from the Enterobacteriales and Enterococcus spp. groups in the bile collected during a gastroscopy.

In the analysis, I have obtained a statistically significant ($p < 0.05$) dependence for the neutrophil/lymphocyte ratio for the occurrence of hospitalization longer than three days. The optimal cutoff point for the neutrophil/lymphocyte ratio is 2.65.

A statistically significant dependence for LOS > 3 days ($p < 0.05$) is also found for monocyte/lymphocyte ratio (MLR). The optimal cutoff point is 0.26.

The performed study shows the relevance of an evaluation of pre-operative NLR and MLR in predicting the outcome, and thus in determining the operative priority in patients with cholecystitis. Patients with acute severe cholecystitis have a higher incidence of postoperative complications (PC) and a longer LOS. The level of NLR and MLR is a direct predictor of the length of stay, and that is why a prioritized qualification of patients with high NLR or MLR for surgical treatment would lower the incidence of PC and shorten LOS.

The level of the acute-phase protein (CRP – C-reactive protein) was significantly higher ($p < 0.05$) for the groups: Escherichia coli, Klebsiella spp, Streptococcus spp. The leukocyte level (WBC) was also significantly higher ($p < 0.05$) for bacteria from those groups: Klebsiella spp., Streptococcus spp. and non-fermenting bacilli. I have not obtained a statistically significant dependence between the groups of bacteria and the level of neutrophils in the blood, however, an increase of this parameter for the presence of Klebsiella spp. draws attention.

The next analyzed issue was the evaluation of antibiotic sensitivity of pathogens isolated from the bile. According to the obtained results, it is possible to use penicilin as a first-line therapy. However, at a high preoperative MLR, the use of cephalosporins should be considered, or, in severe cases, the use of carbapenems, which, according to the current guidance, are firstly recommended for hospital infections. Additionally, in the obtained results, there stands out a low sensitivity of pathogens to fluoroquinolones, which are widely used in hospitals in the postoperative period. The performed analysis also confirms that in patients with no improvement after empirical first-line antibiotics treatment, the introduction of piperacilin with tazobactam or cephalosporins of third and fourth generations, such as cefepime or ceftazidime, is effective.

In the performed analysis I have not shown a correlation between the wall thickness with pre-neoplastic lesions or with the presence of erosive inflammation, and thus, the wall thickness should not be an additional indication when qualifying patients with non-symptomatic cholecystitis for surgical treatment.

Conclusions

- I. An indication for a scheduled cholecystectomy in non-symptomatic cholecystitis could be a colonization of the gall bladder with bacteria from the Enterobacteriales and Enterococcus spp. groups.
- II. The level of NLR and MLR is a direct predictor of the length of stay, and that is why a prioritized qualification of patients with high NLR or MLR for surgical treatment would lower the incidence of septic postoperative complications and the costs related with a longer hospitalization.
- III. The wall thickness of the gall bladder wall does not correlate with the presence of proliferative lesions in this organ.

