

Badania nad reakcją zapalną u chorych po cholecystektomii laparoskopowej

Inflammatory reaction assessement in patients after laparoscopic cholecystectomy

Marek Czerwaty¹, Stanisław Głuszek²

¹Oddział Chirurgii Ogólnej Szpitala Powiatowego, Chmielnik

²Zakład Chirurgii i Pielęgniarstwa Klinicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu Akademii Świętokrzyskiej, Kielce

Wideochirurgia i inne techniki małoinwazyjne 2006; 1: 23–32

Praca była finansowana przez Fundację Dla Rozwoju Chirurgii w Kielcach; Kielce, ul. H. Sawickiej 6/5

Streszczenie

Kamica żółciowa jest jednym z najczęstszych schorzeń przewodu pokarmowego. Współczesną metodą jej leczenia jest wycięcie pęcherzyka żółciowego. Cholecystektomia laparoskopowa (ChL), którą zaczęto stosować pod koniec XX w., stała się złotym standardem w leczeniu objawowej kamicy żółciowej i zaczęła wypierać cholecystektomię klasyczną (ChK). Obserwacje kliniczne ujawniły wiele zalet ChL: krótszą hospitalizację, mniejsze dolegliwości bólowe po zabiegu, wcześniejsze żywienie doustne, lepszy efekt kosmetyczny i wcześniejszy powrót do normalnej aktywności. Celem badań było porównanie przebiegu reakcji zapalnej u chorych po ChL i ChK. Stężenia interleukiny-1 β (IL-1 β), interleukiny -10 (IL-10), białka C-reaktywnego (CRP) i składowej C5 dopełniacza (C5) w surowicy krwi oznaczano przed zabiegiem oraz w 1., 3. i 7. dobie pooperacyjnej za pomocą komercyjnalnych zestawów. Do analizy statystycznej danych wykorzystano testy t-Studenta i Wilcozona. Laparoskopowo operowano 25 kobiet i 5 mężczyzn, klasycznie – 20 kobiet i 7 mężczyzn. Średni czas zabiegu ChL wynosił 67 min, natomiast ChK 78 min. Nie doszło do powikłań śród- i pooperacyjnych.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian stężeń interleukiny-1 β w surowicy krwi po obu typach zabiegów oraz różnic między grupami. Stężenia interleukiny-10 malały znacząco w 3. i 7. dobie pooperacyjnej w obu grupach, bez różnic między nimi. Stężenia CRP po obu rodzajach cholecystektomii wzrastały maksymalnie w 3. dobie i były wyższe po ChK, jednak bez cech znamienności statystycznej. Ponadto nie wykazano istotności statystycznej zmian stężeń C5 po zabiegu w obu grupach, a także różnic między grupami. Powyższe obserwacje pozwalają stwierdzić, że reakcje zapalne są podobne w porównywalnych grupach chorych po cholecystektomii laparoskopowej i klasycznej o porównywalnym czasie trwania operacji i niepowikłanym przebiegu śródoperacyjnym.

Słowa kluczowe: interleukina-1 β , interleukina 10, białko C-reaktywne, C5, cholecystektomia laparoskopowa.

Abstract

Cholelithiasis is one of the most prevalent diseases of the gastrointestinal tract. The present method of treatment of gall stones is the excision of the gall bladder. Laparoscopic cholecystectomy (LC), which started to be applied at the

Adres do korespondencji:

Marek Czerwaty, Szpital Powiatowy 26-020 Chmielnik, ul. Kielecka 1-3, e-mail: marekczerwaty@op.pl

end of the 20-th century, was considered the „gold standard” for the treatment of symptomatic cholelithiasis and started to replace open cholecystectomy (OC). Clinical observations have revealed the advantages of LC: reduced hospital stay, less wound pain, earlier resumption of oral intake, improved cosmetic results and quicker return to full activity. The aim of this study was to compare postoperative inflammatory reaction in patients who underwent LC versus OC. The serum level of IL-1 β , IL-10, CRP and C5 was measured before and 1, 3 and 7 day after the surgery using commercially available tests. Data were analysed using t-Student and Wilcoxon tests. 25 women and 5 men underwent LC. OC was performed in 20 women and 7 men. The median laparoscopic and open cholecystectomy duration was 67 min in the LC group and 78 min in the OC group. There were no surgical complications and all patients had an uncomplicated postoperative course. There were no significant differences in the serum IL-1 β levels before and after the surgery in both groups of patients, however the concentrations of IL-1 β after LC were higher. The serum IL-10 levels decreased significantly on day 3 and 7 after the surgery in both the LC and OC group. The changes were similar in both groups. The serum CRP levels increased significantly after LC and OC, with peak concentrations on day 3. The CRP levels after OC were higher, but without significant differences. No statistically significant changes of the C5 level occurred at any study time in any group. These observations suggest that the inflammatory response in patients after comparable operation duration and uncomplicated LC and OC may be similar.

Key words: interleukin-1 β , interleukin 10, CRP, C5, laparoscopic cholecystectomy.

Wstęp

Kamica żółciowa jest jedną z najczęstszych patologii układu pokarmowego. W krajach rozwiniętych występuje u 10–12% populacji. Odsetek zachorowań zwiększa się z wiekiem, ponadto częściej stwierdza się ją u kobiet [1]. Metodą z wyboru w leczeniu objawowej kamicy żółciowej jest operacja. Wprowadzenie cholecystektomii laparoskopowej pod koniec XX w. sprawiło, że metoda zaczęła stopniowo wypierać cholecystektomię klasyczną, stając się *złotym standardem* w leczeniu kamicy żółciowej. Wśród jej największych zalet wymienia się zmniejszenie dolegliwości bólowych w okresie pooperacyjnym, pozwalające na szybsze uruchamianie chorych, wcześniejszy powrót do normalnej aktywności fizycznej po zabiegu, lepszy efekt kosmetyczny w postaci niewielkich blizn [2, 3].

W miarę nabywania doświadczeń w cholecystektomii laparoskopowej rozszerzane są wskazania do leczenia tą metodą. Przeciwwskazania bezwzględne stają się względnymi, a dotychczas uważane za względne przestają nimi być [4]. Laparoskopowe wycięcie pęcherzyka żółciowego, podobnie jak każde inne postępowanie chirurgiczne, obarczone jest ryzykiem powikłań. Do najpoważniejszych należą uszkodzenia dróg żółciowych, przewodu pokarmowego i dużych naczyń krwionośnych – te ostatnie również ze skutkiem śmiertelnym. Szacuje się, że odsetek uszkodzeń głównej drogi żółciowej w trakcie cholecystektomii laparoskopowej jest średnio 2–3-krotnie wyższy niż podczas cholecystektomii klasycznej i wynosi od 0,4 do 0,8 w porów-

naniu z 0,2 po zabiegach klasycznych – wzrasta on w wypadkach ostrego zapalenia pęcherzyka [5]. Zastosowanie CO₂ do wytworzenia odmy otrzewnowej niekorzystnie wpływa na układy krążenia i oddechowy, w tym wiąże się z ryzykiem zatoru gazowego [2, 6, 7]. Dlatego też ponawiane są próby uzyskiwania odmy niskociśnieniowej, stosowania innych gazów czy przeprowadzania zabiegów bezgazowych [6].

Podczas operacji zawsze dochodzi do uszkodzenia tkanek. Uraz – mechaniczny, chemiczny, termiczny lub w wyniku niedokrwienia – powoduje uwolnienie czynnych biologicznie substancji, które początkowo działając lokalnie, inicjują kaskadę wewnątrzustrojowych zjawisk określanych mianem reakcji zapalnej. Na podstawie badań oceniających jej przebieg można oszacować wielkość urazu operacyjnego. Ma to znaczenie przy określeniu rokowania oraz ryzyka wystąpienia powikłań w okresie pooperacyjnym i umożliwia podjęcie postępowania przeciwdziałającego niekorzystnym skutkom zabiegu. Ocena wielkości urazu na podstawie przebiegu reakcji zapalnej pozwala ponadto na wybór metod wyzwalających reakcję zapalną o mniejszym natężeniu, w pełni kontrolowaną przez mechanizmy kompensacyjne ustroju, a więc korzystniejszą dla organizmu. Przebieg reakcji zapalnej może być określony na podstawie liczby i aktywności uwalnianych mediatorów zapalenia. Wzrost lub spadek stężeń jest adekwatny do siły wywołującego je bodźca. Istnieje wiele niejednorodnych morfologicznie, biologicznie czynnych substancji, których aktywność zmienia się w poszczególnych fazach reakcji za-

palnej. Należą do nich m.in. cytokiny – grupa polipeptydów wytwarzanych przez aktywowane komórki odpowiedzi immunologicznej. Cytokiny tworzą złożony system sygnalizacji międzykomórkowej. W zależności od przeważającego kierunku działań w mechanizmach reakcji zapalnej określa się je jako prozapalne lub przeciwzapalne. Do cytokin prozapalnych zalicza się czynnik martwicy guza α (TNF- α), interleukinę-1 β (IL-1 β), interleukinę-2 (IL-2), interleukinę-6 (IL-6), interleukinę-8 (IL-8), interleukinę-12 (IL-12), interferon γ (IFN- γ), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF), czynnik stymulujący tworzenie kolonii makrofagów (M-CSF), do przeciwzapalnych natomiast antagonistę receptora dla interleukiny-1 (IL-1Ra), interleukinę-4 (IL-4), interleukinę-10 (IL-10) oraz interleukinę-13 (IL-13). Podział ten jest arbitralny, gdyż zaklasyfikowane do danej grupy cytokiny oznaczają się również działaniami przeciwnymi. Stwierdzono, że pomocnicze limfocyty Th CD4+ mogą się różnicować w dwa kłony komórkowe Th1 i Th2, różniące się zdolnościami do syntezy określonych cytokin. I tak, komórki Th1 wydzielają przede wszystkim IL-2, TNF- α i IFN- γ , aktywując mechanizmy odpowiedzi komórkowej, a komórki Th2 produkują m.in. IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, mające większy wpływ na mechanizmy odpowiedzi humoralnej [8]. Hamowanie działania cytokin może się odbywać poprzez mechanizm ujemnego sprzężenia zwrotnego i przez wiązanie ze specyficznymi dla nich wolnymi receptorami. Z najnowszych badań wynika, że system wzajemnych sprzężeń i oddziaływań wydaje się tak złożony, że na określenie całości czynnościowych zależności między komórkami odpowiedzi zapalnej używa się określenia *sieć cytokinowa* [9]. Podczas reakcji zapalnej dochodzi również do aktywacji dopełniacza, czego efektem jest wytworzenie kompleksu atakującego błonę MAC. Inną niejednorodną grupą substancji biologicznie czynnych, których zmiany stężeń obserwuje się w przebiegu reakcji zapalnej, są białka ostrej fazy, biorące udział w przywróceniu zaburzonej urazem homeostazy organizmu. Do dodatknych białek ostrej fazy zaliczane są białko C-reaktywne (CRP), surowiczy amyloid A, kwaśna α_1 -glikoproteina, fibronektyna, ferrytyna, angiotensynogen, składniki dopełniacza – C3, C4, C9, czynnik B, inhibitor składowej C1, białko wiążące składnik C4b, elementy układu krzepnięcia i fibrynolizy – fibrynogen, plazminogen, tkankowy aktywator plazminogenu, urokinaza, białko S, vitronektyna, inhibitor 1 aktywatora plazminogenu,

inhibitory proteaz – inhibitor α_1 -proteazy, α_1 -antychymotrypsyna, trzustkowy inhibitor wydzielania trypsyny, inhibitor inter- α -trypsyny, białka transportowe – ceruloplazmina, haptoglobina, hemopeksyna, białka biorące udział w odpowiedzi zapalnej – fosfolipaza A₂, białko wiążące lipopolisacharyd, antagonistą receptora dla IL-1 – ich stężenie wzrasta w odpowiedzi na uraz. Białka, których stężenie maleje, określane są mianem ujemnych białek ostrej fazy i zalicza się do nich albuminę, transferytynę, transtyretynę, α_2 -HS glikoproteinę, α -fetoproteinę, białko wiążące tyroksynę, insulinopodobny czynnik wzrostu I, czynnik XII [9].

Oznaczenie aktywności substancji biorących udział w reakcji zapalnej pozwala oceniać jej przebieg, a tym samym wnioskować o natężeniu i przewidywać wystąpienie ewentualnych powikłań. W piśmiennictwie dostępne są wyniki wielu badań oceniających dynamikę zmian wybranych parametrów reakcji zapalnej w celu porównania jej przebiegu po cholecystektomii laparoskopowej i klasycznej. Jednak dane te są niejednoznaczne i często nieporównywalne, chociażby ze względu na ocenę aktywności różnych substancji i w różnym czasie po operacji [10–13]. Z tego powodu podjęliśmy własne badania oceny przebiegu reakcji zapalnej po wycięciu pęcherzyka żółciowego metodą laparoskopową i klasyczną na podstawie oznaczeń stężeń wybranych markerów reakcji zapalnej.

Cel pracy

Celem pracy było porównanie reakcji zapalnej u pacjentów po operacjach wycięcia pęcherzyka żółciowego metodą laparoskopową i klasyczną. Oceny dokonywano na podstawie oznaczanych przed zabiegiem oraz w 1., 3. i 7. dobie pooperacyjnej wybranych parametrów – stężenia interleukiny-1 β , interleukiny-10, białka C-reaktywnego i składowej C5 dopełniacza.

Materiał i metody

Do badań zakwalifikowano 57 chorych w wieku 25÷65 lat leczonych z powodu kamicy żółciowej na Oddziale Chirurgicznym SPZOZ MSWiA w Kielcach w latach 1999–2000 (ordynatorem oddziału w tym okresie był dr hab. n. med. Stanisław Głuszek). Pacjenci ci (45 kobiet i 12 mężczyzn), nieobciążeni innymi schorzeniami, poddani byli planowemu zabiegowi cholecystektomii z powodu niepowikłanej objawowej kamicy pęcherzyka żółciowego. Charakterystykę obu grup pod względem płci i wieku przedstawiono

Tab. I. Charakterystyka demograficzna grup badawczych

	Cholecystektomia laparoskopowa	Cholecystektomia klasyczna	Razem
kobiety	25	20	45
mężczyźni	5	7	12
razem	30	27	57
średnia wieku (min÷max)	50 (25÷65)	50 (26÷65)	51 (25÷65)

w tab. I.

Wszystkim chorym przed zabiegiem i po jego przeprowadzeniu oznaczono podstawowe parametry morfologiczne i biochemiczne oraz enzymatyczne krwi obwodowej. Ponadto przed operacją wykonywano im badania ultrasonograficzne narządów jamy brzusznej i endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego, w celu potwierdzenia kamicy pęcherzyka żółciowego i wykluczenia w górnym odcinku przewodu pokarmowego i jamy brzusznej innych patologii, mogących być przyczyną powikłań w okresie pooperacyjnym. Każdemu pacjentowi zrobiono zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej. Z badań wykluczono osoby, u których dokonano konwersji zabiegu laparoskopowego na laparotomię oraz te, u których wystąpiły powikłania śród- i pooperacyjne. Decyzję, jaką metodą – laparoskopową lub klasyczną – będzie przeprowadzany zabieg, podejmował lekarz, uwzględniając życzenie pacjenta. Wszyscy pacjenci byli informowani o charakterze prowadzonych badań i wyrazili pisemną zgodę na udział w nich oraz na wykorzystanie danych klinicznych i wyników badań laboratoryjnych do celów naukowych.

W dniu zabiegu, po pobraniu krwi do badań, pacjenci otrzymali w kroplowym wlewie dożylnym 1 000 ml roztworu krystaloidów. Zastosowano przedoperacyjną profilaktykę antybiotykową, podając w czasie premedykacji cefazolinę w jednorazowej dożylniej dawce 1,0 g, oraz przedoperacyjną profilaktykę przeciwwzakrzepową – 20 mg enoksaparyny w tkankę podskórną powłok bocznej części brzucha 2 godz. przed zabiegiem. Chorzy byli znieczulani ogólnie metodą złożoną – za pomocą mieszaniny gazów wziewnych (tlenu i podtlenku azotu) podawanych przez rurkę intubacyjną, a także leków zwiotczających, anestetycznych i analgetycznych. W obu grupach stosowano ten sam zestaw leków anestetycznych. Po pełnym znieczuleniu chorych operowano.

Cholecystektomię laparoskopową wykonywano sprzętem firmy Auto Suture USSC, używając toru wizyjnego firmy Stryker. Po uzyskaniu odmy otrzewnej za pomocą igły Veressa wprowadzano 4 trokary: 2 (o średnicy 10 mm) umieszczono w pępku i w linii pośredniej w kącie międzyżebrowym, kolejne 2 (5 mm) pod prawym łukiem żebrowym. Tętnicę pęcherzykową i przewód pęcherzykowy po wypreparowaniu klipowano i przecinano między klipami. Pęcherzyk odcinano od wątroby haczykiem, używając diatermii chirurgicznej. Po kontroli hemostazy pęcherzyk żółciowy usuwano z jamy otrzewnej poprzez otwór w pępku. Szwami powięziowymi zszywano otwór w pępku i po ponownym uzyskaniu odmy zakładano dren ssący Redona poprzez jeden z trokarów (5 mm) w prawym podżebrzu. Po ewakuacji odmy usuwano pozostałe trokary. Szwami powięziowymi zszywano otwór po trokarze o średnicy 10 mm. Rany po trokarach zszywano pojedynczymi szwami skórnymi.

Cholecystektomię klasyczną wykonywano poprzez cięcie przezprostne prawe górne. Po przecięciu otrzewnej, obłożeniu pola operacyjnego i badaniu śródoperacyjnym usuwano pęcherzyk żółciowy sposobem *od szyi* – po wypreparowaniu tętnicy pęcherzykowej podwiązywano ją i przecinano, następnie przecinano między narzędziami zidentyfikowany przewód pęcherzykowy. Pęcherzyk odcinano od wątroby za pomocą nożyczek i diatermii chirurgicznej. Po kontroli hemostazy z odrębnego cięcia zakładano dren ssący Redona do łoża po wyciętym pęcherzyku żółciowym. Ranę zamykano szwami warstwowymi.

Po wybudzeniu i ekstubacji pacjentów przewieziono na salę pooperacyjną, gdzie otrzymali roztwory krystaloidów we wlewie dożylnym oraz leki przeciwbólowe – ketoprofen oraz petydynę. W 1. dobie pooperacyjnej kontynuowano płynoterapię, podając płyny doustnie w ograniczonych ilościach – do 1 000 ml. Dieta chorych w 2. dobie obejmowała płyny do-

ustnie bez ograniczeń, kleik, czerstwe pieczywo, a w 3. dobie zastosowano dietę lekkostrawną.

Operowani metodą laparoskopową byli wypisywani ze szpitala zazwyczaj w 3. dobie po zabiegu, natomiast poddawani interwencji w sposób klasyczny w 7. dobie.

U wszystkich chorych materiał do badań (20 ml krwi z żyły w okolicy zgięcia łokciowego) pobierano 4-krotnie – przed zabiegiem, a następnie w 1., 3. i 7. dobie pooperacyjnej (rano, przed posiłkiem). Z krwi i uzyskanej po odwirowywaniu surowicy wykonywano podstawowe badania laboratoryjne i przygotowywano próbki surowicy, oddzielnie dla każdego z oznaczeń, i zamrażano je do -25°C .

Po uzyskaniu odpowiedniej liczby próbek – stosownie do liczby miejsc na płytce do testów – oznaczono stężenia interleukiny- 1β , interleukiny-10, białka C-reaktywnego i składowej C5 dopełniacza, rozmrażając próbki bezpośrednio przed badaniami.

Stężenie interleukin oznaczano metodą ELISA, używając zestawów Quantikine Human IL- 1β Immunoassay i Quantikine Human IL-10 Immunoassay firmy R&D. Stężenie białka C-reaktywnego oznaczano za pomocą fotometrycznego testu immunoturbimetrycznego firmy Human Gessellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH, a stężenie składowej C5 dopełniacza metodą radialnej immunodyfuzji, używając zestawu Human Complement C5 BINDARIDTM firmy The Binding Site Ltd.

Dane opracowano statystycznie. Zależność badanych cech od wieku badano, stosując analizę korelacji i regresji. Średnie porównano za pomocą testów t-Studenta i Wilcoxon oraz testu różnic par. Badanie istotności wpływu czasu na średnie stężenia badanych cech przeprowadzono, posługując się jednoczynnikową analizą wariancji opartą na statystyce F oraz testem Duncana porównań wielokrotnych.

Wyniki

Do badań zakwalifikowano nieobciążonych innymi schorzeniami 57 chorych – 45 kobiet i 12 mężczyzn – w wieku od 25 do 65 lat (średnia 51 lat), operowanych z powodu niepowikłanej kamicy pęcherzyka żółciowego. 30 osobom wycięto pęcherzyk żółciowy metodą laparoskopową, zaś 27 operowano w klasyczny sposób. Średni czas przeprowadzania cholecystektomii laparoskopowej wyniósł 67 min (30 ± 135), a klasycznej 78 min (37 ± 150). Nie zanotowano powikłań śródoperacyjnych zarówno w 1., jak i 2. grupie. Nie stwierdzono również powikłań w przebiegu pooperacyjnym.

Wyniki oznaczeń wybranych parametrów reakcji zapalnej (stężeń interleukiny- 1β , interleukiny-10, białka C-reaktywnego i składowej C5 dopełniacza) przed zabiegiem oraz w 1., 3. i 7. dobie pooperacyjnej poddano analizie statystycznej wg wcześniej opisanych metod. Wyniki zostały przedstawione w tab. II–V oraz w postaci wykresów na ryc. 1.–4.

W 1., 3. i 7. dobie po operacji stężenia interleukiny- 1β u chorych w obu grupach nie zmieniały się istotnie statystycznie w porównaniu z wartościami przed zabiegiem ($p>0,05$) i wynosiły średnio wśród pacjentów po cholecystektomii laparoskopowej odpowiednio 6,40 pg/ml, 6,45 pg/ml i 6,30 pg/ml, a u operowanych metodą klasyczną odpowiednio 5,06 pg/ml, 4,98 pg/ml i 5,11 pg/ml. W obu grupach zaobserwowano znamienne statystycznie spadki średnich stężeń interleukiny-10 w okresie pooperacyjnym, szczególnie wyraźny w 3. dobie ($p<0,05$), natomiast nie zanotowano statystycznie istotnych różnic między obu grupami – zmiany były podobne ($p>0,05$). Po obu rodzajach cholecystektomii zaobserwowano znamienne statystycznie

Tab. II. Stężenia interleukiny- 1β (w pg/ml) w surowicy operowanych laparoskopowo i klasycznie (przed zabiegiem i po nim) oraz wartości p testu T dla różnic par stężeń interleukiny- 1β po operacji

doba	Cholecystektomia laparoskopowa				Cholecystektomia klasyczna			
	0.	1.	3.	7.	0.	1.	3.	7.
wartość średnia	6,23	6,40	6,45	6,30	5,12	5,06	4,98	5,11
wartość minimalna	2,86	2,76	2,47	2,80	2,76	2,72	2,57	2,76
wartość maksymalna	11,08	11,53	12,98	12,20	10,69	10,75	10,75	10,19
wartość p		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Tab. III. Stężenie interleukiny-10 (w pg/ml) w surowicy operowanych laparoskopowo i klasycznie (przed zabiegiem i po nim) oraz wartości p testu T dla różnic par stężeń interleukiny-10 po operacji.

doba	Cholecystektomia laparoskopowa				Cholecystektomia klasyczna			
	0.	1.	3.	7.	0.	1.	3.	7.
wartość średnia	9,58	7,65	6,91	7,08	9,71	8,06	6,60	7,34
wartość minimalna	5,05	4,71	4,77	4,85	4,85	3,63	4,22	4,20
wartość maksymalna	32,77	17,60	14,56	13,00	28,57	15,40	10,94	15,56
wartość p		p=0,14	p <0,05	p=0,06		p=0,16	p <0,05	p <0,05

Tab. IV. Stężenie białka C-reaktywnego (w mg/l) w surowicy operowanych laparoskopowo i klasycznie (przed zabiegiem i po nim) oraz wartość p testu T dla różnic par stężeń białka C-reaktywnego po operacji

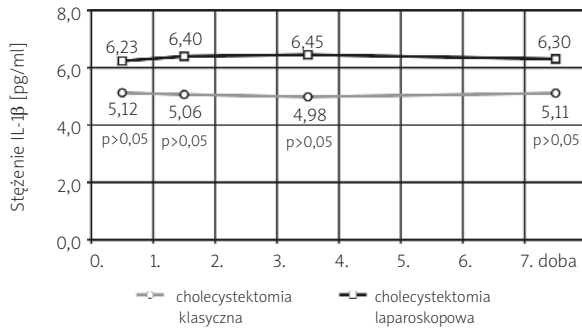
doba	Cholecystektomia laparoskopowa				Cholecystektomia klasyczna			
	0.	1.	3.	7.	0.	1.	3.	7.
wartość średnia	20,7	51,7	80,0	31,0	24,6	65,0	98,6	51,4
wartość minimalna	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	20,0	10,0
wartość maksymalna	50,0	210,0	200,0	150,0	60,0	180,0	270,0	200,0
wartość p		p <0,0001	p <0,0001	p > 0,05		p <0,0001	p <0,0001	p <0,005

Tab. V. Stężenie składowej C5 dopełniacza (w mg/l) w surowicy operowanych laparoskopowo i klasycznie (przed zabiegiem i po nim) oraz wartość p testu T dla różnic par stężeń C5 po operacji

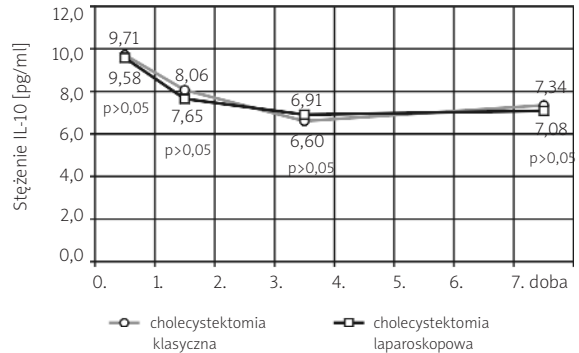
doba	Cholecystektomia laparoskopowa				Cholecystektomia klasyczna			
	0.	1.	3.	7.	0.	1.	3.	7.
wartość średnia	164	178	176	223	162	142	156	138
wartość minimalna	75	119	115	105	26	22	25	22
wartość maksymalna	231	291	263	631	746	297	334	231
wartość p		p >0,05	p >0,05	p=0,15		p >0,05	p >0,05	p >0,05

wzrost średnich stężeń CRP osiągający wartości maksymalne w 3. dobie pooperacyjnej ($p < 0,0001$). Jakkolwiek pooperacyjne wartości stężenia CRP w surowicy były wyższe u chorych po operacjach klasycznych, to test T dla różnic średnich cech pierwotnych obu grup nie wykazał, aby te różnice miały znaczenie statystyczne ($p > 0,05$). W okresie pooperacyjnym doszło do wzrostu średnich stężeń C5 u pacjentów po cholecystektomii laparoskopowej – maksymalnego w 7. dobie pooperacyjnej – zmiany

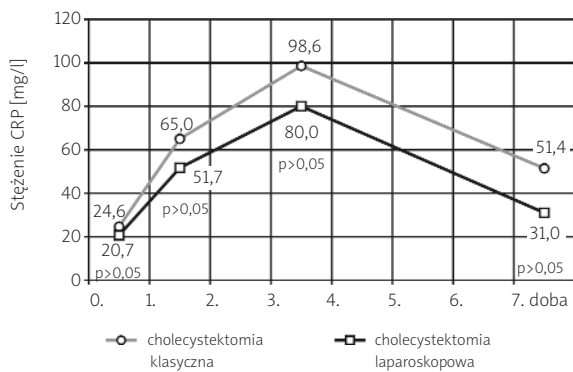
te nie były istotne statystycznie ($p > 0,05$). Po cholecystektomii klasycznej stężenia C5 nie wzrastały i utrzymywały się na stałym poziomie – różnice stężeń w poszczególnych dobach pooperacyjnych i przed zabiegiem nie wykazywały znamienności statystycznej. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic między stężeniami C5 w poszczególnych dobach między grupami. Analiza regresji liniowej nie wykazała zależności badanych cech od wieku.



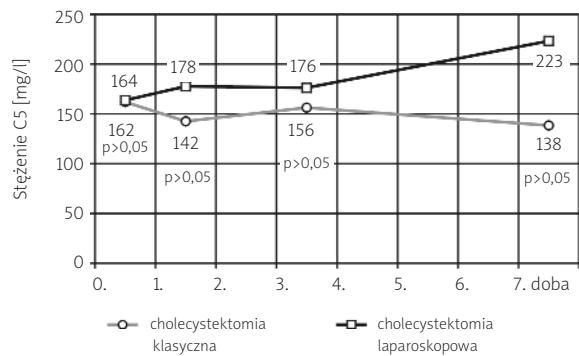
Ryc. 1. Średnie stężenia interleukiny-1β (w pg/ml) w surowicy operowanych laparoskopowo i klasycznie (przed zabiegiem i po nim) oraz wartości p testu T dla różnicy średnich cech pierwotnych między grupami w poszczególnych dobach



Ryc. 2. Średnie stężenia interleukiny-10 (w pg/ml) w surowicy operowanych laparoskopowo i klasycznie (przed zabiegiem i po nim) oraz wartości p testu T dla różnicy średnich cech pierwotnych między grupami



Ryc. 3. Średnie stężenia białka C-reaktywnego (w mg/l) w surowicy operowanych laparoskopowo i klasycznie (przed zabiegiem i po nim) oraz wartości p testu T dla różnicy średnich cech pierwotnych między grupami



Ryc. 4. Średnie stężenia składowej C5 dopełniacza (w mg/l) w surowicy operowanych laparoskopowo i klasycznie (przed zabiegiem i po nim) oraz wartości p testu T dla różnicy średnich cech pierwotnych między grupami

Omówienie

Od czasu wprowadzenia cholecystektomii laparoskopowej do arsenału nowoczesnej chirurgii zdobyła ona uznanie lekarzy i chorych, stopniowo wypierając klasyczną metodę wycięcia pęcherzyka żółciowego poprzez laparotomię. Początkowo była stosowana ostrożnie i bardzo precyzyjnie dobierano chorych, ale z upływem czasu zaczęto w ten sposób operować również pacjentów, którzy wcześniej byli dyskwalifikowani – ludzie starszych, obciążonych dodatkowymi

schorzeniami, w ostrych stanach zapalnych pęcherzyka żółciowego [14, 15].

Kilkunastoletnie doświadczenie w stosowaniu nowej metody operacyjnej zaowocowało wieloma analizami porównawczymi, pozwalającymi udokumentować korzyści, jakie daje nowa metoda w porównaniu z dotychczas stosowaną. W dostępnym piśmiennictwie znajdziemy zarówno porównania dotyczące wpływu obu metod na czynność poszczególnych układów, jak i na mechanizmy reakcji zapalnej – ak-

tywność komórek układu odpornościowego i mediatorów reakcji zapalnej, a także aspektów ekonomicznych użycia obu metod operacyjnych [16–19]. Na podstawie dotychczasowych obserwacji i badań klinicznych przyjmuje się, że cholecystektomia laparoskopowa w porównaniu z klasyczną powoduje mniejsze dolegliwości bólowe, w mniejszym stopniu upośledza ogólną sprawność, umożliwiając wcześniejsze uruchomienie chorych i szybszy powrót do aktywności sprzed zabiegu [11, 20]. Jednakże wyniki badań nie są jednoznaczne, a niekiedy wręcz przeciwstawne. W części prac nie stwierdza się różnic w ocenianym na podstawie wybranych parametrów [10–13, 21, 22] przebiegu pooperacyjnym po cholecystektomii laparoskopowej i klasycznej. Pooperacyjne różnice w stężeniach cytokin u operowanych obu metodami nie zawsze osiągają cechy znamienności statystycznej. W wielu badaniach wzrost poziomu IL-6 po cholecystektomii jest największy w 1. dobie pooperacyjnej i jest znamienne wyższy po cholecystektomii klasycznej w porównaniu z laparoskopową, różnica jest wyraźna w ciągu tygodnia od operacji [10, 22]. W badaniach Bellona i wsp. [10] stężenia IL-1 β wzrastają znacząco w 1. dobie po cholecystektomii klasycznej, a tydzień po zabiegu maleją do wartości sprzed operacji, jednak nie wykazują różnic pomiędzy metodami w tym okresie. Przeciwnie – Glaser i wsp. [23] wykazują wzrost stężeń IL-1 β w trakcie i 6 godz. po obu typach zabiegów, ze znamienne przewagą po cholecystektomii klasycznej. Z kolei Brocki i wsp. [21] przez 24 godz. po zabiegu nie stwierdzają istotnych statystycznie zmian stężeń IL-1 β w grupach z kamicą pęcherzyka żółciowego operowanych klasycznie i laparoskopowo zarówno w czasie, jak i między grupami, natomiast w 6 godz. po obu rodzajach zabiegów stwierdzają znamienne wzrost stężenia IL-1Ra, istotnie większy po cholecystektomii klasycznej. W pracy Helmy i wsp. [12] nie wykazano zmian w stężeniach IL-1 β przed operacją, w czasie zabiegu i przez 24 godz. po cholecystektomii laparoskopowej i klasycznej.

Kinetyka zmian stężeń przeciwzapalnej interleukiny-10 jest odmienna niż w wypadku prozapalnej interleukiny-1 β i zmiany te są rejestrowane z pewnym opóźnieniem. Stężenie IL-10 w surowicy wzrasta po dużych zabiegach operacyjnych w przewodzie pokarmowym (pankreatoduodenoektomia, dystalna pankreatektomia, gastrektomia), osiągając największe wartości w 4. godz. operacji, po zabiegach kardiologicznych, w ostrym zapaleniu trzustki i po urazach. Wykazano dodatnią korelację stężeń IL-10

z ciężkością zabiegu, urazu czy schorzenia [24, 25]. Część autorów prezentuje odmienne wyniki. W cytowanych uprzednio badaniach Bellona i wsp. [10] stężenia interleukiny-10 w 1. i 7. dobie po zabiegach wycięcia pęcherzyka żółciowego metodą laparoskopową i klasyczną – w porównaniu z okresem przed zabiegiem – nie wykazują istotnych statystycznie różnic w okresie pooperacyjnym zarówno w poszczególnych grupach, jak i między obiema metodami. W naszych badaniach zaobserwowaliśmy istotny statystycznie spadek stężenia interleukiny-10 po zabiegach w obu grupach, ale różnice wartości między grupami nie były znamienne statystycznie. Różnice w stężeniach IL-1 β po cholecystektomii klasycznej i laparoskopowej w 1., 3. i 7. dobie pooperacyjnej nie miały znaczenia statystycznego.

Na podstawie uzyskanych oznaczeń stężeń obu interleukin nie udało się stwierdzić znaczących różnic w przebiegu reakcji zapalnej między obu typami zabiegów po 24 godz. od operacji. Nie można jednak wyciągnąć podobnych wniosków na podstawie stężeń białka C-reaktywnego w surowicy krwi, które po zabiegach wzrastają, osiągając maksimum w 1.–3. dobie pooperacyjnej [13, 14, 19]. Średnio po 2 tyg. wartości powracają do poziomu sprzed zabiegu. U operowanych laparoskopowo z powodu niepowikłanej kamicy pęcherzyka żółciowego stężenie CRP w surowicy 24 i 48 godz. po operacji jest znacznie mniejsze niż u operowanych klasycznie, co z kolei świadczyłoby o większym nasileniu reakcji zapalnej po zabiegu przeprowadzanym metodą klasyczną [13, 26]. Podobne wahania stężeń CRP zaobserwowaliśmy w naszych badaniach – maksymalne wartości w 3. dobie pooperacyjnej, a w 7. dobie zbliżające się do wartości przed zabiegiem. Po cholecystektomii klasycznej stężenie CRP w surowicy operowanych było wyższe niż po zabiegu metodą laparoskopową, ale różnica nie była istotna statystycznie. W dostępnym piśmiennictwie po zabiegach wycięcia pęcherzyka żółciowego opisywany jest wzrost stężeń białka C-reaktywnego, rozpoczynający się w 1. dobie pooperacyjnej i trwający 3, 4 doby, znamienne większy po zabiegach klasycznych [26, 27].

Przyczyn braku spodziewanych różnic w stężeniach badanych interleukin po obu typach zabiegów, mimo mniejszego uszkodzenia tkanek podczas cholecystektomii laparoskopowej, można upatrywać w mechanizmie odmy otrzewnowej. Zwiększone ciśnienie wewnątrzbrzuszne prowadzi do rozciągnięcia otrzewnej i jej mechanicznych mikrouszkodzeń, wi-

doczynych w mikroskopii elektronowej – komórki *mesothelium* ulegają deformacji, pojawiają się między nimi szczeliny odstawiające błonę podstawną, wypełniane następnie przez makrofagi i limfocyty [28]. W cyklu wytworzenia odmy otrzewnowej i jej ewakuacji dochodzi do niedokrwienia, a następnie reperfuzji narządów jamy brzusznej. Uważa się, że jednym z głównych mechanizmów odpowiedzialnych za uszkodzenie tkanek podczas niedokrwienia i następnej reperfuzji jest aktywacja układu dopełniacza. Uruchomienie białek dopełniacza stymuluje wydzielanie dodatkowych mediatorów reakcji zapalnej, pogłębiając w ten sposób uraz tkanek [29, 30]. Może to powodować, że aktywacja mechanizmów zapalnych po cholecystektomii laparoskopowej, mimo mniejszego uszkodzenia tkanek, odbywa się z podobnym natężeniem, jak po cholecystektomii klasycznej [31].

Istotne znaczenie ma również to, po jakim czasie od chwili zakończenia zabiegu badane substancje biologiczne osiągają najwyższe stężenia i kiedy wracają do normalnych wartości. W naszych badaniach, ze względu na metodykę, można było uchwycić zmiany stężeń utrzymujące się powyżej 24 godz. po operacji. Uważa się, że interleukina-1 β pobudza syntezę interleukiny-6, a obie z kolei mają wpływ na syntezę białek ostrej fazy przez komórki wątrobowe. Dlatego też wzrost stężenia IL-1 β występuje w pierwszych kilku godzinach po zabiegu i utrzymuje się do 24 godz., podobnie wcześniej wzrasta stężenie IL-6, ale utrzymuje się na podwyższonym poziomie dłużej. Stężenie białka C-reaktywnego wzrasta dopiero po 24 godz. i utrzymuje się w surowicy na podwyższonym poziomie do kilku dni [13, 27, 32].

Obserwacje dotyczyły porównywalnych grup chorych określonych w metodyce pracy. Wyniki w grupach nie różniły się istotnie, nie stwierdzono też istotnych klinicznie różnic w przebiegu pooperacyjnym w zależności od zastosowanej techniki. Można uznać, że wybór metody operacji – laparoskopowej lub klasycznej – przy odpowiednim doborze chorych, starannej i delikatnej technice operacyjnej, nowoczesnej, stale pogłębianej wiedzy i świadomości chirurga, jakie skutki dla chorego będzie miało jego postępowanie, nie wpłynęły znacząco na zmianę odsetka powikłań, pomijając te, które wynikają z samej metody. Dążenie do mniejszej inwazyjności zabiegów, co doprowadziło do powstania chirurgii laparoskopowej, przyczyniło się również do ewolucji techniki operacji klasycznych i zasad postępowania okołoperacyjnego. Większą uwagę zwraca się na staranną kwalifika-

cję do zabiegów chirurgicznych, właściwe przygotowanie przedoperacyjne, delikatną technikę operacyjną i odpowiednie postępowanie pooperacyjne, minimalizujące skutki urazu operacyjnego.

Wnioski

Przeprowadzone badania oceny wybranych parametrów – stężeń IL-1 β , IL-10, CRP i C5 – pozwoliły ustalić zbliżony przebieg reakcji zapalnej po cholecystektomii laparoskopowej i klasycznej.

Na podstawie powyższych obserwacji można stwierdzić, że w porównywalnych grupach chorych po cholecystektomii laparoskopowej i klasycznej, o porównywalnym czasie trwania operacji i niepowikłanym przebiegu śródoperacyjnym, okres pooperacyjny może przebiegać w podobny sposób.

Piśmiennictwo

1. Petryka R. Epidemiologia kamicy żółciowej w Polsce i świecie. *Klinika* 1996; 3: 411.
2. Hendolin HI, Paakonon ME, Alhava EM, Tarvainen R, Kemppinen T, Lahtinen P. Laparoscopic or open cholecystectomy: a prospective randomised trial to compare postoperative pain, pulmonary function, and stress response. *Eur J Surg* 2000; 166: 394-399.
3. Velanovich V. Laparoscopic vs open surgery: a preliminary comparison of quality-of-life outcomes. *Surg Endosc* 2000; 14: 16-21.
4. Muszyński M, Stępień J, Boryczko J, Otto A. Ewolucja poglądów na przeciwwskazania do cholecystektomii laparoskopowej na podstawie materiału własnego. *Videochirurgia* 1996; 1: 29-31.
5. Huang CS, Lein HH, Tai FC, Wu CH. Long-term results of major bile duct injury associated with laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2003; 17: 1362-1367.
6. Nowak M, Jużków H, Jackowski M, Jędrzejczyk W. Laparoskopowe wycięcie pęcherzyka żółciowego bez wytwarzania odmy brzusznej. *Pol Przegl Chir* 1996; 68: 22-26.
7. Haroun-Bizri S, ElRassi T. Successful resuscitation after catastrophic carbon dioxide embolism during laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 118-121.
8. Kubin M. Zjawisko różnicowania limfocytów Th1 i Th2 i jego rola w stanach patologicznych. *Klinika* 1995; 3: 10-13.
9. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-454.
10. Bellon JM, Manzano L, Bernardos L, Ga-Honduvilla N, Larrad A, Bujan J, Alvarez-Mon M. Cytokine levels after open and laparoscopic cholecystectomy. *Eur Surg Res* 1997; 29: 27-34.
11. Berggren U, Gordh T, Grama D, Haglund U, Rastad J, Arvidsson D. Laparoscopic versus open cholecystectomy: hospitalization, sick leave, analgesia and trauma responses. *Br J Surg* 1994; 81: 1362-1365.

12. Helmy SA, Wahby MA, El-Nawaway M. The effect of anaesthesia and surgery on plasma cytokine production. *Anaesthesia* 1999; 54: 733-738.
13. Mealy K, Gallagher H, Barry M, Lennon F, Traynor O, Hyland J. Physiological and metabolic responses to open and laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1992; 79: 1061-1064.
14. Schafer M, Schneiter R, Krahenbuhl L. Incidence and management of Mirizzi syndrome during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2003; 17: 1186-1190.
15. Yeh CN, Jan YY, Chen MF. Laparoscopic treatment for Mirizzi syndrome. *Surg Endosc* 2003; 17: 1573-1578.
16. Bellon JM, Manzano L, Larrad A, Honduvilla GN, Bujan J, Alvarez-Mon M. Endocrine and immune response to injury after open and laparoscopic cholecystectomy. *Int Surg* 1998; 83: 24-27.
17. Carroll BJ, Chandra M, Phillips EH, Margulies DR. Laparoscopic cholecystectomy in critically ill cardiac patients. *Am Surg* 1993; 59: 783-785.
18. McIntyre RC Jr, Zoeter MA, Weil KC, Cohen MM. A comparison of outcome and cost of open vs laparoscopic cholecystectomy. *J Laparoendosc Surg* 1992; 2: 143-148.
19. Słotwiński R, Wójcik Z, Chaber A, Dąbrowski B, Gomuła J, Szczygieł B. Wpływ cholecystektomii laparoskopowej i klasycznej na wybrane parametry odporności komórkowej. *Pol Przegl Chir* 1997; 69: 1013-1019.
20. Quintana JM, Cabriada J, Arostegui I, Lopez De Tejada I, Bilbao A. Quality-of-life outcomes with laparoscopic vs open cholecystectomy. *Surg Endosc* 2003; 17: 1118-1124.
21. Brocki M, Zeman K, Kordiak J, Kaproń K, Niemirowicz M. Ocena stężenia w surowicy cytokin i ich receptorów u pacjentów po cholecystektomii klasycznej i laparoskopowej. *Pol Przegl Chir* 2004; 76: 799-808.
22. Grzelak I, Olszewski WL, Zaleska M, Durlik M, Łągiewska B, Muszyński M, Rowiński W. Blood cytokine levels rise even after minor surgical trauma. *J Clin Immunol* 1996; 16: 159-164.
23. Glaser F, Sannwald GA, Buhr HJ, Kuntz C, Mayer H, Klee F, Herfarth C. General stress response to conventional and laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg* 1995; 221: 372-380.
24. Kato M, Honda I, Suzuki H, Murakami M, Matsukawa S, Hashimoto Y. Interleukin-10 production during and after upper abdominal surgery. *J Clin Anesth* 1998; 10: 184-188.
25. Pezzilli R, Billi P, Miniero R, Barakat B. Serum interleukin-10 in human acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1469-1472.
26. Halevy A, Lin G, Gold-Deutsch R, Lavi R, Negri M, Evans S, Cotariu D, Sackier JM. Comparison of serum C-reactive protein concentrations for laparoscopic versus open cholecystectomy. *Surg Endosc* 1995; 9: 280-282.
27. Karayiannakis AJ, Makri GG, Mantzioka A, Karousos D, Karatzas G. Systemic stress response after laparoscopic or open cholecystectomy: a randomized trial. *Br J Surg* 1997; 84: 467-471.
28. Volz J, Koster S, Spacek Z, Paweletz N. Characteristic alterations of the peritoneum after carbon dioxide pneumoperitoneum. *Surg Endosc* 1999; 13: 611-614.
29. De Vries B, Matthijsen RA, Wolfs TG, Van Bijnen AA, Heeringa P, Buurman WA. Inhibition of complement factor C5 protects against renal ischemia-reperfusion injury: inhibition of late apoptosis and inflammation. *Transplantation* 2003; 75: 375-382.
30. Fleming SD, Mastellos D, Karpel-Massler G, Shea-Donohue T, Lambris JD, Tsokos GC. C5a causes limited, polymorphonuclear cell-independent, mesenteric ischemia/reperfusion-induced injury. *Clin Immunol* 2003; 108: 263-273.
31. Glantzounis GK, Tselepis AD, Tambaki AP, Trikalinos TA, Manataki AD, Galaris DA, Tsimoyiannis EC, Kappas AM. Laparoscopic surgery-induced changes in oxidative stress markers in human plasma. *Surg Endosc* 2001; 15: 1315-1319.
32. Ohzato H, Yoshizaki K, Nishimoto N, Ogata A, Tagoh H, Monden M, Gotoh M, Kishimoto T, Mori T. Interleukin-6 as a new indicator of inflammatory status: detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery. *Surgery* 1992; 111: 201-209.