

## **Biomarkery bezpečného ukončenia hospitalizácie po gynekologických operáciách**

MUDr. Veronika Hanzelová<sup>1</sup>  
(gynekológia a pôrodnictvo)

Spoluautori: MUDr. Mária Kubalová<sup>1</sup>

Školiteľ: prof. MUDr. Miloš Mlynček, CSc.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gynekologicko-pôrodnická klinika Fakultnej nemocnice Nitra a Univerzity Konštantína Filozofa v Nitre

### **Úvod**

Stúpajúce náklady na zdravotnú starostlivosť nútia poskytovateľov hľadať cesty efektívnejšieho menežmentu. Jednou z ciest je skracovanie pooperačnej hospitalizácie pri zachovaní bezpečnosti a kvality zdravotnej starostlivosti.

Aj na Slovensku stále pretrváva neúmerne dlhý pobyt po spontánnych aj operačných pôrodoch. Podobne i dĺžka pooperačnej hospitalizácie po gynekologických operáciách sa desiatky rokov nemení.

S cieľom efektívneho skracovania dĺžky hospitalizácie bez zvyšovania morbidity a mortality bol dánskym profesorom kolorektálnej chirurgie Hervikom Kehletom vyvinutý koncept tzv. „*fast track surgery*“, ktorý do praxe implementuje *ERAS protokol*. Pracoviská, ktoré tento program realizovali, preukázali výraznú redukciu dĺžky hospitalizácie a perioperačnej morbidity (1).

Imperatívom „*fast track surgery*“ je včasná diagnostika komplikácií a ich efektívna liečba, čo zvyšuje bezpečnosť stanovenia termínu ukončenia hospitalizácie.

Naša práca vychádza z faktu, že imunitný systém citlivo reaguje na zmeny vnútorného prostredia v perioperačnom a pooperačnom období, čo môžeme sledovať monitorovaním biomarkerov, ako sú C-reaktívny proteín, leukocyty, prokalcitonín a pomer neutrofilov a lymfocytov. Tieto parametre majú dôležitú úlohu v sledovaní systémovej zápalovej odpovede organizmu na traumu a operačný výkon. Pochopenie súvislostí hladín markerov imunitného systému a pooperačných komplikácií môže predstavovať významný pokrok vo včasnej diagnostike a efektívnej liečbe infekčných pooperačných komplikácií (2,3).

### **Materiál a metódy**

V období od 1.januára do 31.decembra 2017 bolo hospitalizovaných na Gynekologicko-pôrodnickej klinike v FN Nitra a UKF v Nitre 199 pacientok, ktoré podstúpili *abdominálnu hysterektómiu*, 36 pacientok *vaginálnu hysterektómiu* a 12 pacientok, u ktorých bola vykonaná *laparoskopicky asistovaná vaginálna hysterektómia (LAVH)*. U všetkých sme sledovali pooperačný zdravotný stav a výskyt komplikácií. Snažili sme sa nájsť súvislosť medzi BMI a výskytom infekčných komplikácií. U každej pacientky sme vyšetřovali na 3. pooperačný deň nalačno CRP, KO s leukocytmi.

Hodnoty CRP sme vyšetřovali nefelometrickou metódou pomocou Dimension Vista® System. Počet leukocytov v krvnom obraze sme zisťovali na analyzátore Sysmex XE 2100® polovodičovou laserovou cytometriou.

Pri štatistickom spracovaní výsledkov metódou AUC ROC krivky (area under the curve of receiver operating characteristic) sme stanovili cut off hodnotu sledovaných parametrov, ktorá má potenciál vytypovať pacientky s komplikáciami a bez komplikácií.

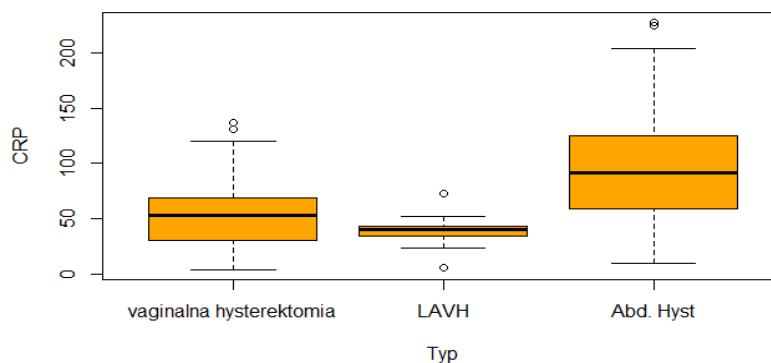
## Výsledky

Na základe štatistického vyhodnotenia získaných údajov sme zistili, že počet leukocytov u všetkých troch typov operácií bol približne rovnaký a teda môžeme predpokladať, že nemá význam pri predikcii pooperačných komplikácií.

Prekvapivé bolo zistenie, že ani hodnota BMI operantiek nemala vplyv na vznik pooperačných komplikácií, akou je napríklad inflamácia a dehiscencia sutúry.

C-reaktívny proteín (CRP) ako kľúčový marker reaktantov akútnej fázy zápalu vykazoval rozdielne hodnoty vzhľadom na typ operácie. Najvyššie hodnoty sa vyskytovali u „otvoreného“ abdominálneho typu operácie, zatiaľ čo hladina CRP u pacientok po vaginálnej hysterektómii bola signifikantne nižšia a najnižšia u pacientok s mininvazívnym operačným prístupom (Graf 1).

**Graf 1:** Rozdelenie početnosti CRP podľa typu operácie



Medián hodnôt CRP u pacientok po vaginálnej hysterektómii bez komplikácie bol vypočítaný na 49,5 a u pacientok s pooperačnou komplikáciou bol dvojnásobne vyšší: 106,3.

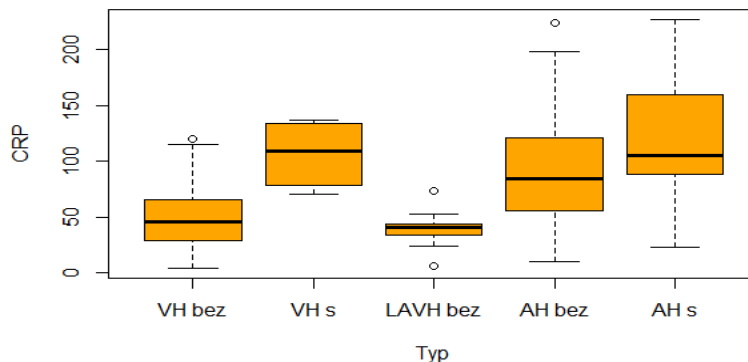
U abdominálnych hysterektómií priemer hodnôt CRP u pacientok bez komplikácie sa pohyboval okolo 87, s komplikáciou 118,7 (Graf 2).

U pacientok, ktoré podstúpili LAVH, sa v našom súbore nevyskytla žiadna komplikácia.

Z 36 pacientok po vaginálnej hysterektómii sa u 6 z nich vyvinula pooperačná komplikácia, čo tvorí 16,67% (Tab. 1). Na základe uvedených hodnôt sme štatistickou metódou vypočítali cut off hodnotu CRP pre predikciu komplikácií na >61,8 pri senzitivite 83,3% a špecificite 70%.

Zo 199 abdominálnych hysterektómií v 29 prípadoch bol priebeh hospitalizácie komplikovaný, čo tvorí 14,87%. Vypočítali sme cut off hodnotu CRP >81,3 pre predikciu komplikácií pri senzitivite 82,6% a špecificite 48,8%.

**Graf 2:** Rozdelenie početnosti CRP podľa prítomnosti komplikácií



**Tabuľka 1:** Hodnoty CRP u pacientok po abdominálnej a vaginálnej hysterektómii

<b>CRP</b>						
typ	Komplikácie	Mean	N	SD	Minimum	Maximum
Vag. Hyst.	bez komplikácie	49,5	32	29,1	4,3	120,0
	s komplikáciou	106,3	4	32,7	70,8	137,0
	Total	55,8	36	34,2	4,3	137,0
Abd. Hyst.	bez komplikácie	87,9	167	42,9	9,8	224,0
	s komplikáciou	118,7	32	49,4	22,5	227,0
	Total	92,9	199	45,3	9,8	227,0

## Diskusia

Operačný výkon spôsobuje kaskádu hemodynamických, neurohumorálnych, endokrinných a zápalových procesov, ktoré za fyziologických okolností majú za úlohu reparáciu a regeneráciu zmien spôsobených operáciou. Tieto procesy možno monitorovať s cieľom zistiť, kedy SIRS (systemic inflammatory response syndrome) na podklade perioperačného stresu presiahne fyziologické hranice (4,5).

Závažnosť reakcií organizmu v rámci SIRS je priamoúmerná rozsahu operačného výkonu a závisí aj od ďalších faktorov, ako je celkový zdravotný stav pacienta, koexistujúce infekcie, nutričný stav, chronická medikácia, sprievodné anesteziologické komplikácie, operačný prístup, základné ochorenie vyžadujúce operačnú liečbu. Starší pacienti sú senzitívnejší na operačný stres. Mladší organizmus sa lepšie vyrovnáva so vzniknutými zmenami v imunitnom systéme a rýchlejšie sa vracia do pôvodného stavu. Porucha imunitnej reakcie po chirurgickej traume môže predisponovať na septické komplikácie s vysokým rizikom mortality (3,4,6).

Cieľom našej práce bolo sledovať odpoveď imunitného systému na pooperačný stres u 3 druhov operačných techník.

Najspoľahlivejším objektívnym markerom na predikciu možných pooperačných komplikácií sa ukázal **C-reaktívny proteín**, ktorého plazmatická hladina stúpa 4-12 hodín od operácie a svoje maximum dosahuje 24-72 hodín po operácii. Jeho koncentrácie v krvi po laparoskopickej a vaginálnej operácii sú nižšie v porovnaní v konvenčnom abdominálnom operačným prístupom (5,7).

Hodnoty CRP medzi 100 až 500 mg/l sa považujú za signifikantné pre dôkaz zápalu vyvolaný bakteriálnou infekciou. S ústupom inflamácie hladina CRP klesá rýchlo, pretože CRP má relatívne krátky polčas rozpadu (7).

U vaginálnych hysterektómií sme vypočítali „cut-off“ prediktívnu hodnotu **>61,8 mg/l**. Pacientkám, ktorých CRP je vyššie, podávame antibiotickú terapiu, pátrame po infekčnej komplikácii sledovaním zdravotného stavu, pomocou UZ kontrol a eventuálne doplníme CT vyšetrenie. Dôležité je sledovanie dynamiky a kontrola CRP v priebehu nasledujúcich 2-3 dní, keďže po odoznení zápalu jeho hodnoty rýchlo klesajú (8).

V prípade abdominálnych hysterektómií je „cut-off“ hodnota vyššia, a to **< 81 mg/l**.

Počet leukocytov a ani BMI pacientok nepreukázali spojitosť so vznikom pooperačných komplikácií a preto predpokladáme, že nie sú vhodné ako markery predikcie infekčných komplikácií.

Hladiny CRP sa monitorujú aj pri ďalších typoch operácií. Napríklad v brušnej chirurgii u „open“ resekcii rekta bola stanovená „cut-off“ hodnota CRP > 110 na 3. pooperačný deň, a po „open“ resekcii pankreasu hodnota > 184 (9).

Na základe našich výsledkov zastávame názor, že vyšetrenie CRP po operáciách má v praxi svoj význam a prispieva k vytypovaniu pacientok, ktoré možno bezpečne a spoľahlivo prepustiť aj v skrátenom pooperačnom režime.

## Referencie

1. Kehlet H: Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Brit J. Anaesth* 1997; 78: 606-617.
2. Dabrowska A, Slotwinski R, et al: The immune response to surgery and infection. *Centr. Eur. J. Immunol.* 2014; 39: 532-537.
3. Watt DG, Horgan PG, et al: Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: A systematic review. *Surgery* 2015; 157: 362-380.
4. Drifte G, Dunn-Siegrist I, Tissieres P, et al: Innate immune functions of immature neutrophils in patients with sepsis and severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit. Care Med* 2013; 41: 820-832.
5. Tylicka M, Matuszcak E, Karpinska E: Proteasome activity and C-reactive protein concentration in the course of inflammatory reaction in relation to the type of abdominal operation and the surgical technique used. *Mediators Inflamm*; 2018: 1-8.
6. Cardinale F, Chinellato I, Caimi S, et al: Perioperative period – immunological modifications. *Int. J. Immunopathol*; 2011; 24: 3-12.
7. Giada A, Bugada D, Franchi S, et al: Immune function after major surgical interventions: the effect of postoperative pain treatment. *J. Pain Res*; 2018; 11: 1297-1305.
8. Mlynček M, Sollár T, Kubalová M, et al: CRP – biomarker bezpečného ukončenia pooperačnej hospitalizácie. VI. spoločná konferencia SGPS SLS a ČGPS ČLS JEP, Bratislava, 20. – 23. 6. 2019.
9. Adamina M, Steffen T, Tarantino I et al: Meta-analysis of the predictive value of C-reactive protein for infectious complications in abdominal surgery. *Br J Surg*; 2015; 102:590–598.