РОЛЬ НЕЙТРОФИЛЬНО-ЛИМФОЦИТАРНОГО ОТНОШЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ НИЗКИХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫХ АНАСТОМОЗОВ

Шелыгин Ю.А.^{1,2}, Тарасов М.А.¹, Зароднюк И.В.¹,
Нагудов М.А.¹, Алексеев М.А.^{1,2}, Рыбаков Е.Г.¹

¹ ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, г. Москва
(директор – член-корр.РАН, д.м.н., профессор Ю.А.Шелыгин)

² ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва
(ректор – академик РАН, д.м.н., профессор Л.К.Мошетьева)

Несостоятельность анастомоза (НА) после оперативных вмешательств, сопряженных с тотальной мезоректумэктомией (ТМЭ) и формированием межкишечного соустья является наиболее частым и опасным осложнением такого рода вмешательств, частота развития которого достигает 17%.

ЦЕЛЬ. Определить диагностическую ценность нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (НЛО) при НА после низких передних резекций прямой кишки (НПР).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ. В период 2013-2016 гг. 100 пациентов были оперированы по поводу эпителиальных опухолей прямой кишки в объеме НПР с формированием анастомоза и превентивной стомы. Пациентам без клинических симптомов НА выполняли рентгеноконтрастное исследование для выявления бессимптомной НА на седьмые сутки после операции. Определяли частоту НА, разницу в уровнях НЛО среди больных с НА и целостным анастомозом, оценивали чувствительность, специфичность, положительную (ППЗ) и отрицательную прогностическую значимость (ОПЗ) данных маркеров.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В 20% (20/100) диагностирована НА: в 11% (11/100) с развитием клинической картины, в 9% (9/100) – без клинических проявлений (выход контраста по данным рентгенологического исследования). В группе пациентов с несостоятельностью анастомоза медиана уровня НЛО отличалась от такового показателя у больных без нарушения целостности анастомоза как на 3-и сутки (7,1 против 5,7, соответственно, ((t-test) p=0,042), так и на 6 сутки послеоперационного периода (6,8 против 4,4, соответственно, ((t-test) p=0,004).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Частота несостоятельности анастомоза составила 20%, однако только у 11% пациентов она имела клинические проявления. Изменение уровня НЛО в послеоперационном периоде коррелирует с фактом НА.

[Ключевые слова: низкая передняя резекция, колоректальный анастомоз, несостоятельность, нейтрофильно-лимфоцитарное отношение]

THE ROLE OF NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO (NLR) IN THE DIAGNOSIS OF LOW COLORECTAL ANASTOMOSIS LEAKAGE

Shelygin Yu.A., Tarasov M.A., Zarnodnyuk I.V., Nagudov M.A., Alekseev M.V., Rybakov E.G.
State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia
Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

Anastomotic leakage (AL) following surgical interventions associated with total mesorectal excision (TME) and formation of fistula is the most common and dangerous complication of this kind of intervention, its incidence is 17%.

OBJECTIVE. Determine diagnostic value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) in the diagnosis of low colorectal anastomosis leakage after low anterior resection (LAR).

Patients and methods: 100 patients with epithelial tumors of rectum in the period 2013-2016 yy underwent surgery – LAR with colorectal anastomosis and preventive stoma. In patients without clinical symptomsrentgenological study was performed in order to identify asymptomatic AL on day 7 after the surgery. An incidence of AL, difference in the levels of NLR in patients with AL and consistent anastomosis, we also assessed sensitivity, specificity, positive (PPV) and negative predictive value (NPV) of these markers.

RESULTS. AL was diagnosed in 20% (20/100): in 11% (11/100) with clinical manifestations, in 9% (9/100) – without them (contrast leakage according to X-ray examination). In the group of patients with anastomotic leakage, the median of NLR differed from that in patients without compromised integrity of anastomosis at both postoperative day 3 (7.1 vs 5.7, respectively, ((t-test) p=0.042) and postoperative day 6 (6.8 vs 4.4, respectively, ((t-test) p=0.004).

Conclusion: an incidence of anastomotic leakage was 20%, but only 11% of the patients had clinical manifestations. Changes in the level of NLR in the postoperative period correlated with the fact of AL.

[Keywords: low anterior resection, colorectal anastomosis, anastomotic leakage, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio]

Адрес для переписки: Тарасов М.А., ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России,
ул. Саляма Адиля, д. 2, Москва, 123423; тел.: +7 (499) 199-25-54; e-mail: mikhail_tarasov_88@mail.ru

Несостоятельность анастомоза (НА) остается наиболее опасным осложнением в хирургии колоректального рака (КРР), и, несмотря на стандартизацию техники формирования межкишечных соустьев и оптимизацию периоперационного ведения больных, ее частота при низких колоректальных анастомозах может достигать 12-15% [15]. НА после хирургических вмешательств по поводу КРР является основной причиной послеоперационной летальности, требует формирования отключающей стомы или разобщения анастомоза, приводит к плохим функциональным результатам. Более того, ряд авторов указывают на НА, как фактор риска локо-регионарного рецидива рака прямой кишки [12-14]. Развернутой клинической картине НА в виде перитонита, поступления кишечного содержимого по дренажу нередко предшествует неспецифическая симптоматика в виде эпизодов лихорадки, пареза желудочно-кишечного тракта, или, наоборот, неконтролируемой диареи, снижения диуреза [2,5]. Однако, трактовка симптомов затруднена, так как они неспецифичны и могут быть обусловлены системным воспалительным ответом на хирургическое вмешательство [15]. Наиболее частыми сроками развития НА является период между пятым и восьмым послеоперационным койко-днем [12,13,15], но, очевидно, что это те сроки, когда «хирург увидел несостоятельность», а не когда она действительно возникла. Общеизвестно, что чем раньше поставлен диагноз НА, тем больше шансов сохранить и жизнь больного и анастомоз. Стандартом для диагностики НА является метод компьютерной томографии с использованием внутривенного или ректального контрастирования [12,15], однако, лучевая нагрузка и стоимость исследования не позволяют использовать его в качестве метода мониторинга послеоперационного периода. В настоящее время для диагностики бактериальной инфекции и, в частности, НА в послеоперационном периоде широко используются такие лабораторные маркеры как прокальцитонин и С-реактивный белок [5]. Оба маркера характеризуются высокой чувствительностью и специфичностью [3]. В то же время, необходимо отметить, что доступность такого рода тест систем ограничена, а цена значительна. В связи с этим, актуален поиск простых и надежных предикторов, которые, наряду с вышеперечисленными, могут быть использованы в клинической практике для диагностики НА.

Отношение количества нейтрофилов к лимфоцитам (НЛО) используется как предиктор рецидивов у пациентов со злокачественными новообразованиями. Так, увеличение НЛО связано с плохим поздним прогнозом для больных раком поджелудочной железы и пищевода [19,20]. В последнее время НЛО также

используется как предиктор инфекционных послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии [8]. Однако, эффективность НЛО для ранней диагностики НА у пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу колоректального рака, не определена. Целью представленного исследования была оценка НЛО как предиктора НА для пациентов, перенесших вмешательства в объеме низкой передней резекции прямой кишки с превентивной стомой.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Материалы исследования – результаты лечения 100 пациентов, оперированных в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России по поводу опухолей прямой кишки в объеме низкой передней резекции прямой кишки (НПР) с формированием аппаратного колоректального анастомоза и превентивной илео/трансверзостомы за период 2013-2016 гг. (Табл. 1).

Предоперационная химиолучевая терапия (ХЛТ) проведена у 27 больных. Средняя суммарная очаговая доза составила 37,8 Гр (от 27,6 до 48 Гр). Оперативное вмешательство выполняли между шестой и восьмой неделей после окончания ХЛТ.

Подсчёт нейтрофилов и лимфоцитов в венозной крови на третьи и шестые послеоперационные сутки выполняли с помощью аппарата KONDEN MEK-7222K (Япония). НЛО рассчитывали как отношение абсолютного количества нейтрофилов к лимфоцитам в венозной крови.

Всем больным, не имеющим клинических симптомов НА (признаки перитонита, кишечное содержимое в дренаже, ректовагинальный свищ, определяемый дефект зоны анастомоза при пальцевом исследовании или эндоскопии) на 7-е сутки послеоперационного периода рутинно выполняли рентгеноконтрастное исследование низведенной кишки на аппарате Clinodigit Omega (Италия). В положении больного на левом боку в задний проход вводили водорастворимое рентгеноконтрастное вещество – натрия амидотризоат 76% с содержанием йода 370 мг/мл (Урографин 76%, Германия) в объеме 100 мл через оливу пластикового наконечника, тем самым, контрастируя низведенную кишку и зону анастомоза до момента тугого заполнения. Выполняли 4 рентгенограммы в прямой и боковой проекциях до и после опорожнения. Выход контрастного вещества за пределы кишечной стенки в области скрепочного шва трактовали как рентгенологическую НА.

В случае диагностики НА, последнюю классифицировали в зависимости от выраженности клинических проявлений (степень А, В или С) в соответ-

Таблица 1. Характеристика пациентов, особенностей лечения и выполненных оперативных вмешательств

Показатель	Результат
Пол	
Мужчины	46 (46%)
Женщины	54 (54%)
Средний возраст, лет (min-max)	62,4 (44-82)
Средний индекс массы тела, кг/м ² (min-max)	26,0 (18,4-39,4)
Проведение предоперационной ХЛТ, n*	27 (30,7%)
Гистологическое строение опухоли, n	
аденокарцинома	88 (88%)
аденома	12 (12%)
Средняя продолжительность операции, мин (min-max)	153 (90-420)
Тип оперативного доступа, n	
лапаротомный	89 (89%)
лапароскопический	12 (12%)
Мобилизация левого изгиба ободочной кишки, n	
выполнялась	43 (43%)
не выполнялась	57 (57%)
Тип превентивной стомы, n	
трансверзостома	65 (65%)
илеостома	35 (35%)
Тип анастомоза, n	
«бок-в-конец»	19 (19%)
«конец-в-конец»	81 (81%)
Комбинированный характер операций, n	7 (7%)
Стадия TNM*	
Стадия 0 урT0N0M0	2 (2,3%)
Стадия I pT1-2N0M0	22 (25,0%)
Стадия II pT3-4N0M0	33 (37,5%)
Стадия III pT1-4N1-2M0	24 (27,3%)
Стадия IVT1-4N0-2M1	7 (7,9%)

* % вычислены от числа аденокарцином (n=88)

ствии с классификацией International Study Group of Rectal Cancer: рентгенологическая (степень А) – протекающая без клинической симптоматики, определяемая только при помощи лучевых методов диагностики, и не требующая лечебных манипуляций; клинически симптомная (степень В) – требующая активной терапии в виде назначения антибактериальных препаратов, дренирования абсцессов под рентгенологическим контролем, трансанального лаважа, но не требующая релапаротомии; клинически выраженная (степень С) – требующая релапаротомии [17].

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Данные о больных были внесены в электронную таблицу Excel. Статистическая обработка и графическое представление материала выполнялись с помощью программ SPSS Statistics 22.0 и Graph Pad Prism 6.00 (USA) для Windows. Для сравнения средних величин был применен непарный t-тест с поправкой Стьюдента для малых выборок. Для сравнения медиан использовали тест Манн-Уитни. Различия признавали статистически значимыми при P<0,05. Определение точек отсечки (Cut-off point) значений НЛО (значение наилучшей чувствительности и специ-

фичности) в качестве предиктора в диагностике НА проводили при помощи ROC-анализа с построением ROC-кривой (Receiver Operating Characteristic). Результаты признавались значимыми при площади под ROC-кривой, составляющей не менее 0,5. Для оценки диагностической ценности НЛО относительно порогового уровня вычисляли чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную диагностическую значимость [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 100 пациентов, включенных в протокол исследования, несостоятельность колоректального анастомоза была диагностирована у 20 (20%) (Табл. 2).

Таблица 2. Степень тяжести несостоятельности анастомоза

Степень тяжести	n, %
Рентгенологическая (степень А)	9 (9%)
Клинически симптомная (степень В)	7 (7%)
Клинически выраженная (степень С)	4 (4%)

НА была симптомной у 11 больных и была диагностирована на основании клинических данных (признаки перитонита, кишечное содержимое в дренаже, определяемый дефект в анастомозе при пальцевом исследовании). В остальных случаях дефект в области аппаратного шва был выявлен по результатам рентгенологического исследования с использованием водорастворимого контрастного вещества.

НЕЙТРОФИЛЬНО-ЛИМФОЦИТАРНОЕ ОТНОШЕНИЕ

При анализе медианы уровней НЛО выявлено значимое увеличение последней ($p < 0,05$) у пациентов с НА. Необходимо отметить ценность данного предиктора в отношении предсказательной способности НА: уровень медианы НЛО уменьшался как у пациентов с НА с 7,1 – на третьи сутки до 6,75 – на шестые, так и для больных с несложненным течением послеоперационного периода – с 5,65 до 4,35 (Рис. 1).

ROC-анализ на 3-и сутки после операции показал

площадь под кривой (AUC) 0,65, что характерно для среднего качества модели анализа данных (Рис. 2). В соответствии с построенной ROC-кривой был выявлен точка отсечения для НЛО равная 3,7.

На третьи сутки после операции чувствительность (Se) нейтрофильно-лимфоцитарного отношения при уровне 3,7 составила 0,95 (95% CI 0,83-0,97), специфичность (Sp)-0,83 (95% CI 0,71-0,90), положительная прогностическая значимость (PPV)-1,0 (95% CI 0,84-1,00), отрицательная прогностическая значимость (NPV) – 0,18 (95% CI 0,11-0,27). В соответствии с полученными данными на третьи сутки после операции, значения НЛО менее 3,7 могут быть обусловлены отсутствием НА, в то время как, при значениях НЛО > 3,7 вероятность наличия НА составляет 100% (95% CI 0,84-1,00). Однако, различия в частоте ложноотрицательных результатов среди больных с несостоятельностью анастомоза и с целостным межкишечным соустьем на основании выявленного значения НЛО 3,7 являются статистически незначимыми ($p = 0,07$).

Рисунок 1. Сравнение уровней НЛО у пациентов с НА (НА «+») и без (НА «-») в ближайшем послеоперационном периоде

Рисунок 2. Сопоставление значений НЛО и факта несостоятельности анастомоза у 100 пациентов (у 80 НА «-», у 20 НА «+») путем построения ROC-кривой (третьи сутки после операции)

Рисунок 3. Сопоставление значений НЛО и факта несостоятельности анастомоза у 100 пациентов (у 80 НА «-», у 20 НА «+») путем построения ROC-кривой (шестые сутки после операции)

На шестые сутки после операции площадь под кривой (AUC) составила 0,71, что соответствует хорошему качеству модели анализа данных (Рис. 3). На шестые сутки после операции чувствительность (Se) нейтрофильно-лимфоцитарного отношения при уровне 2,9 составила 0,95 (95% CI 0,86-0,98), специфичность (Sp) – 0,78 (95% CI 0,69-0,87), положительная прогностическая значимость (PPV) – 0,95 (95% CI 0,76-1,00), отрицательная прогностическая значимость (NPV) – 0,22 (95% CI 0,15-0,33). В соответствии с полученными данными на шестые сутки после операции, значения НЛО менее 2,9 могут быть обусловлены отсутствием НА, в то время как, при значениях НЛО > 2,9 вероятность наличия НА приближается к 95% (95% CI 0,76-1,00). Однако, различия в частоте ложноотри-

цательных результатов среди больных с несостоятельностью анастомоза и с целостным межкишечным соустьем на основании выявленного значения НЛО 2,9 являются статистически незначимыми ($p=0,11$).

Отсутствие статистически значимых различий в уровнях НЛО у пациентов с клинической и рентгенологической НА на третьи сутки ($p=0,70$) доказывает способность НЛО реагировать на микродефекты сформированного анастомоза, в том числе, и при отсутствии клинических проявлений (Рис. 4). Учитывая отсутствие статистически значимых отличий в уровне НЛО на третьи сутки после операции, у пациентов с НА (степень А и В/С) была определена точка отсечения для рентгенологической НА. Площадь под кривой (AUC) составила 0,68, что

Рисунок 4. Сравнение уровней НЛО у пациентов с клинической и рентгенологической несостоятельностью анастомоза на третьи сутки после операции

Рисунок 6. Сравнение уровней НЛО у пациентов с клинической и рентгенологической несостоятельностью анастомоза на шестые сутки после операции

Рисунок 5. Сопоставление значений НЛО и факта рентгенологической несостоятельности анастомоза у 89 пациентов (у 80 НА «–», у 9 НА «+») путем построения ROC-кривой (третьи сутки после операции)

Рисунок 7. Сопоставление значений НЛО и факта рентгенологической несостоятельности анастомоза у 89 пациентов (у 80 НА «–», у 9 НА «+») путем построения ROC-кривой (шестые сутки после операции)

соответствует среднему качеству модели анализа данных (Рис. 5).

На третьи сутки после операции для несостоятельности анастомоза степени А чувствительность (Se) нейтрофильно-лимфоцитарного отношения при уровне 4,8 составила 0,91 (95% CI 0,84-0,96), специфичность (Sp) – 0,67 (95% CI 0,59-0,77), положительная прогностическая значимость (PPV) – 0,89 (95% CI 0,57-0,99), отрицательная прогностическая значимость (NPV) – 0,35 (95% CI 0,25-0,46). Таким образом, на третьи сутки после операции, значения НЛО менее 4,8 могут быть обусловлены отсутствием НА, тогда как, при значениях НЛО >4,8 вероятность наличия НА приближается к 89% (95% CI 0,57-0,99). В то же время, различия в частоте ложноотрицательных результатов среди больных с несостоятельностью анастомоза степени А и с герметичным соустьем на основании полученного значения НЛО 4,8 являются статистически незначимыми ($p=0,26$).

Наличие статистически значимых различий в уровнях НЛО у пациентов с клинической и рентгенологической НА на шестые сутки ($p=0,006$) свидетельствует против способности НЛО реагировать на бессимптомную НА, что обусловлено утяжелением септического состояния пациента с клинической НА с течением времени (Рис. 6).

Для оценки разницы в уровне НЛО на 6-и сутки после операции у пациентов с НА (степень А и В/С) была определена точка отсечения для рентгенологической НА. Площадь под кривой (AUC) составила 0,87, что соответствует очень хорошему качеству модели анализа данных (Рис. 7).

На шестые сутки после операции для несостоятельности анастомоза степени А чувствительность (Se) нейтрофильно-лимфоцитарного отношения при уровне 4,3 составила 0,91 (95% CI 0,81-0,96), специфичность (Sp) – 0,52 (95% CI 0,45-0,75), положительная прогностическая значимость (PPV) – 0,44 (95% CI 0,19-0,73), отрицательная прогностическая значимость (NPV) – 0,48 (95% CI 0,25-0,46). На шестые сутки после операции в отношении рентгенологической НА НЛО не рекомендовал себя как значимый предиктор бессимптомной несостоятельности анастомоза (PPV – 0,44 (95% CI 0,19-0,73); $p=0,7$)).

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное исследование НЛО как предиктора несостоятельности наданального аппаратного анастомоза после НПР с превентивной стомой является первой публикацией в доступной нам отечественной медицинской периодике. В насто-

ящей работе истинная частота НА после НПР, в том числе, рентгенологической, составила 20%. По сравнению с результатами других исследований, выявленное значение больше по причине не включения в анализ большинством авторов «бессимптомной» рентгенологической НА [6,15,18].

Проведенные ранее исследования НЛО были направлены, в основном, на оценку последнего в качестве потенциального маркера общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с колоректальным раком [4,7]. В частности, Absenger G. и соавт. проанализировали результаты лечения 372 больных, оперированных по поводу рака прямой кишки II-III стадии. НЛО (точка отсечения 3,0) являлось независимым предиктором, сопряженным как с безрецидивной (83 против 132 месяцев; OR=2,38, 95% CI 1,57-3,6; $p<0,001$), так и с общей выживаемостью (121 против 147 месяцев; OR=1,85, 95% CI 1,11-3,0 [15]; $p=0,02$) [4]. На наш взгляд, недостатком такого рода исследований является анализ только дооперационных значений НЛО. По мнению некоторых авторов, последствия многих послеоперационных инфекционных осложнений для пациентов со злокачественными опухолями могут, в свою очередь, оказать влияние на прогрессирование заболеваний сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, что в дальнейшем скажется на общей выживаемости [10,16].

Ранее опубликованные результаты показали, что НЛО является независимым маркером системного воспалительного ответа. Так, Josse J.M. и соавт. проанализировали ретроспективно результаты лечения 583 пациентов, перенесших резекцию толстой кишки в период с 2004 по 2012 гг. При помощи ROC-анализа был выбран уровень точки отсечения, равный 2,3. У 71 пациента возникли послеоперационные инфекционные осложнения. Среди 55 человек, которым потребовалось повторное оперативное вмешательство, уровень НЛО у 41 был более 2,3, что значимо меньше ($p=0,007$) по сравнению с остальными 11 пациентами. В связи с доказанной эффективностью, в том числе, и в модели логистической регрессии (OR=2,25, 95% CI, 1,12-4,52; $p=0,023$), данного маркера как независимого предиктора послеоперационных осложнений была предпринята попытка поиска связи НЛО для каждого рода осложнения в отдельности. Несмотря на отсутствие статистической значимости (OR=2,96, 95% CI 0,99-8,91, $p=0,053$) в отношении НА, которая имела место у 22 пациентов, имелась явная тенденция к связи между уровнем НЛО >2,3 и фактом НА [9].

Forget et al.[8] доказали диагностическую ценность НЛО перед другими маркерами сепсиса. В их ретроспективном исследовании, объединившем резуль-

таты лечения 82 пациентов, подвергшимся транс-абдоминальным оперативным вмешательствам, уровень НЛО на 7-е сутки после операции у пациентов с инфекционными осложнениями значимо отличался от уровня НЛО больных с гладким течением послеоперационного периода ($10,73 \pm 9,86$ против $4,73 \pm 3,38$; $p < 0,001$) как в однофакторном анализе, так и в модели логистической регрессии ($p < 0,001$). При этом точка отсечения НЛО составила 5,5 (чувствительность составила 0,66, специфичность – 0,77). В то же время С-реактивный белок не продемонстрировал своей значимости как предиктор инфекционных осложнений ($p > 0,05$).

Небезынтересным представляется исследование Kim W.H. и соавт. [11], изучивших влияние типа анестезии на изменение лейкоцитарной формулы крови у сорока больных, подвергшихся лапароскопической вагинальной гистерэктомии. У пациентов с использованием тотальной внутривенной анестезии в комбинации с пропофолом и фентанилом через 2 часа после операции уровень НЛО был значимо ($p = 0,02$) ниже ($7,87 \pm 2,80$) по сравнению с теми, кто получал ингаляционную анестезию севораном ($10,24 \pm 3,35$). Этот факт объясняется значимым уменьшением абсолютного числа лимфоцитов ($p = 0,018$) в периферической крови и, соответственно, увеличением НЛО ($p = 0,023$) в группе ингаляционной анестезии по сравнению с внутривенной.

Эти данные должны быть приняты во внимание при оценке НЛО. Следует отметить, что у всех пациентов, включенных в исследование, оперативное вмешательство осуществляли под сочетанной эпидуральной и тотальной внутривенной анестезией, что повышает надежность полученных нами данных.

Подытоживая можно сказать, что НЛО представляет собой простой и доступный предиктор ранних послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. / С.Гланц // М.: Практика, 1999. – 167 с.
2. Хомяков, Е.А. Послеоперационный парез желудочно-кишечного тракта. / Е.А.Хомяков, Е.Г.Рыбаков // Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. – 2017. № 3. – с. 76-85.
3. Шельгин, Ю.А. Прокальцитонин и С-реактивный белок — ранние предикторы несостоятельности низких колоректальных анастомозов. / Ю.А.Шельгин, М.А.Тарасов, М.А.Сухина и соавт. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – № 1. – с. 93-100.

4. Absenger G., Szkandera J., Pichler M. et al. A derived neutro philto lymphocyte ratio predicts clinical outcome in stage II and III colon cancer patients. / G.Absenger, J.Szkandera, M.Pichler et al. // Br. J. Cancer. – 2013. – № 109 (2). – p. 395-400.
5. Alves, A. Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: Multivariate analysis of 707 patients. / A.Alves, Y.Panis, D.Trancart et al. // World J. Surg. – 2002. – № 26 (4). – p. 499-502.
6. Bertelsen, C. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: risk factors. / C.Bertelsen, A.H.Andreasen, T.A.Jørgensen et al. // Colorectal Dis. – 2010. – № 12 (1). – p. 37-43.
7. Ding, P.R. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts risk of recurrence following curative resection for stage IIA colon cancer. / P.R.Ding, X.An, R.X.Zhang et al. // Int. J. Colorectal Dis. – 2010. – № 25 (12). – p. 1427-1433.
8. Forget, P. Is the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio more correlated than C-reactive protein with postoperative complications after major abdominal surgery? / P.Forget, V.Dinant, M.De Kock // Peer J. – 2015. – № 3. – p. 713.
9. Josse, J.M. The neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts major perioperative complications in patients undergoing colorectal surgery. / J.M.Josse, M.C.Cleghorn, K.M.Ramji et al. // Colorectal Dis. 2016. – № 18 (7). – p. 236-42.
10. Kim, H.S. Neutrophil to lymphocyte ratio for preoperative diagnosis of uterine sarcomas: A case-matched comparison. / H.S.Kim, K.H.Han, H.H.Chung et al. // Eur. J. Surg. Oncol. – 2010. – № 36 (7). – p. 691-698.
11. Kim, W.H. The effect of anesthetic techniques on neutrophil-to-lymphocyte ratio after laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy / W.H.Kim, H.S.Jin, J.S.Ko et al. // Acta Anaesthesiol. Taiwanica. – 2011. – № 49 (3). – p. 83-87.
12. Law, W.L. The impact of postoperative complications on long-term outcomes following curative resection for colorectal cancer. / W.L.Law, H.K.Choi, Y.M.Lee et al. // Ann. Surg. Oncol. – 2007. – № 24 (2). – p. 45-49.
13. McArdle, C.S. Impact of anastomotic leakage on long-term survival of patients undergoing curative resection for colorectal cancer. / C.S.McArdle, D.C.McMillan, D.J.Hole // Br. J. Surg. – 2005. – № 92 (9). – p. 1150-1154.
14. McMillan, D.C. A clinical risk score to predict 3-, 5- and 10-year survival in patients undergoing surgery for Dukes B colorectal cancer. / D.C.McMillan, C.S.McArdle, D.S.Morrison // Br. J. Cancer. – 2010. – № 103 (7). – p. 970-974.
15. Platell, C. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. / C.Platell,

- N.Barwood, G.Dorfmann et al. // Color. Dis. – 2007. – № 9 (1). – p. 71-79.
16. Proctor, M.J. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. / M.J.Proctor, D.S.Morrison, D.Talwar et al. // Eur. J. Cancer. – 2011. – № 47 (17). – p. 2633-2641.
17. Rahbari, N.N. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. Surgery. / N.N.Rahbari, J.Weitz, W.Hohenberger et al. // United States. – 2010. – № 147 (3). – p. 339-351.
18. Rose, J. Complications in laparoscopic colorectal surgery: Results of a multicentre trial. / J.Rose, C.Schneider, C.Yildirim et al. // Tech. Coloproctol. – 2004. – № 8 (1). – p. 24-27.
19. Yang, J.J. Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a meta-analysis. / J.J.Yang, Z.G.Hu, W.X.Shi et al. // World J. Gastroenterol. – 2015. – № 21 (9). – p. 2807-2815.
20. Yuan, D. The preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts recurrence and survival among patients undergoing R₀ resections of adenocarcinomas of the esophagogastric junction. / D.Yuan, K.Zhu, K.Li et al. // J. Surg. Oncol. – 2014. – № 110 (3). – p. 333-340.