

НЕЙТРОФИЛЬНО-ЛИМФОЦИТАРНОЕ ОТНОШЕНИЕ, КАК БИОМАРКЕР ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В КОЛОРЕКТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ (собственные данные, систематический обзор и метаанализ)

Шелыгин Ю.А., Сухина М.А., Набиев Э.Н., Пономаренко А.А., Нагудов М.А., Сушков О.И., Москалев А.И., Ачкасов С.И.

ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н.Рыжих» Минздрава России (ул.Саляма Адила, д.2, Москва, 123423, Россия)

ВВЕДЕНИЕ: биологические маркеры воспаления относятся к основному инструменту прогнозирования риска развития послеоперационных инфекционных осложнений на доклиническом этапе. Одним из таких биомаркеров является нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (НЛО), однако недостаточное количество исследований не позволяет судить о его ценности как маркера инфекционных осложнений в колоректальной хирургии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: определить предсказательную ценность НЛО как предиктора инфекционных осложнений после операций на толстой кишке.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: с января 2018 года по декабрь 2019 года в исследование было включено 192 пациента после операций на толстой кишке. Определяли частоту инфекционных осложнений, различия в уровнях НЛО у больных с инфекционными осложнениями и без них, оценивали площадь под кривой (AUC), чувствительность, специфичность, отрицательную и положительную прогностическую значимость этого показателя на 3 и 6 послеоперационный день (ПОД). Был проведен поиск литературы и метаанализ данных в соответствии с требованиями PRISMA (the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses check list) в электронной базе Medline и научной электронной библиотеке E-library среди англоязычной и русскоязычной литературы без ограничений по дате публикации по ключевым словам: «neutrophil/lymphocyte ratio», «neutrophil-to-lymphocyte ratio», «neutrophil lymphocyte ratio», «neutrophil ratio», «lymphocyte ratio», «colorectal», «colon», «rectum», «нейтрофильно-лимфоцитарное отношение», «нейтрофильно-лимфоцитарный индекс». В систематический обзор были включены все исследования, посвященные оценке прогностической ценности НЛО как предиктора инфекционных осложнений в колоректальной хирургии.

РЕЗУЛЬТАТЫ: инфекционные осложнения были выявлены у 29 (15,1%) из 192 пациентов. На 3 и 6 ПОД медиана значений НЛО у пациентов с инфекционными осложнениями была выше, чем у пациентов без них ($p=0,0017$ для 3 ПОД; $p=0,018$ для 6 ПОД). На 3 ПОД площадь под кривой при точке отсечки НЛО 5,13 составила 0,644, чувствительность – 69,7%, специфичность – 60,7% ($p=0,019$). На 6 ПОД аналогичные показатели при точке отсечки НЛО 3,94 были равны 0,75, 75,9% и 70,6%, соответственно ($p<0,001$).

Четыре исследования (1152 наблюдения) были включены в метаанализ. На 3 ПОД объединенная AUC составила 0,671, чувствительность – 86,3%, специфичность – 60,3% ($p=0,014$), а риск инфекционного осложнения при значении биомаркера выше порогового возрастал более, чем в 10 раз ($ОШ=10,2$; 95% ДИ: 1,4–72). На 4 ПОД вышеуказанные показатели были равны 0,711, 75,4%, 87,5%, соответственно ($p=0,002$). Отношение шансов составило 51 (95% ДИ: 20–128).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: нейтрофильно-лимфоцитарное отношение является достоверным предиктором в прогнозировании риска развития инфекционных осложнений в колоректальной хирургии. Кроме того, низкие значения данного биомаркера являются значимым критерием безопасной выписки пациентов из стационара. Распространенность и доступность данного теста делает его легко воспроизводимым в клинической практике.

[Ключевые слова: колоректальная хирургия, послеоперационные инфекционные осложнения, инфекция в области хирургического вмешательства, биомаркер воспаления, нейтрофильно-лимфоцитарное отношение]

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шелыгин Ю.А., Сухина М.А., Набиев Э.Н., Пономаренко А.А., Нагудов М.А., Сушков О.И., Москалев А.И., Ачкасов С.И. Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, как биомаркер инфекционных осложнений в колоректальной хирургии (собственные данные, систематический обзор и метаанализ). *Колопроктология*. 2020; т.19, №4, с. 71–92. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-4-71-92>

NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO AS AN INFECTIOUS COMPLICATIONS BIOMARKER IN COLORECTAL SURGERY (own data, systematic review and meta-analysis)

Yuri A. Shelygin, Marina A. Sukhina, Elnur N. Nabiev, Alexey A. Ponomarenko, Marat A. Nagudov, Alexey I. Moskalev, Oleg I. Sushkov, Sergey I. Achkasov

Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology
(Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia)

BACKGROUND: biological markers of inflammation belong to the main tool for predicting the risk of infectious complications at the preclinical stage. One of such biomarkers is the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), but an insufficient number of studies does not allow us to estimate its value as a predictor of infectious complications in colorectal surgery.

AIM: to determine the predictive value of NLR as a predictor of infectious complications after colorectal surgery.

PATIENTS AND METHODS: from January 2018 to December 2019 192 patients after colorectal surgery were included in the study. The rate of infectious complications, NLR levels differences in patients with and without infectious complications were determined, the area under the curve (AUC), sensitivity, specificity, negative and positive prognostic value of NLR on the 3rd (POD) and the 6th (POD) postoperative days were assessed. A literature search and meta-analysis of the data in accordance with the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses checklist (PRISMA) were conducted. The information was taken from the Medline electronic database and the E-library, scientific electronic library, among the English and Russian literature without publication date restrictions by the keywords: "neutrophil/lymphocyteratio", "neutrophil-to-lymphocyte ratio", "neutrophil lymphocyte ratio", "neutrophil ratio", "lymphocyte ratio", "colorectal", "colon", "rectum". The systematic review included all the studies related to assessing the prognostic value of NLR as a predictor of infectious complications in colorectal surgery.

RESULTS: infectious complications were detected in 29 (15.1%) of 192 patients. On the 3rd and the 6th POD, the patients with infectious complications had higher median NLR values than the patients without complications ($p=0.0017$ for the 3rd POD; $p=0.018$ for the 6th POD). On the 3rd POD, the area under the curve at the NLR cut-off point 5.13 was 0.644, sensitivity – 69.7%, specificity – 60.7% ($p=0.019$). On the 6th POD, similar indicators at an NLR cut-off point of 3.94 were 0.75, 75.9% and 70.6%, respectively ($p<0.001$). Four studies, which included 1,152 observations, were added in the meta-analysis. On the 3th POD, the summarized AUC was 0.671, sensitivity – 86.3%, specificity – 60.3% ($p=0.014$). The risk of infection with a biomarker above the threshold increased by more than 10 times (OR=10.2; 95% CI: 1.4-72). On the 4th POD, the above indicators were 0.711, 75.4%, 87.5%, respectively ($p=0.002$). Odds ratio was 51 (95% CI: 20-128).

CONCLUSION: the neutrophil-to-lymphocyte ratio is a reliable indicator for predicting the risk of developing infectious complications in colorectal surgery. In addition, the low values of this biomarker are an important criterion for the safe discharge of patients from hospital. The prevalence and availability of this test makes it easily feasible in clinical practice.

[Key words: colorectal surgery, postoperative infectious complications, surgical site infection, inflammation biomarker, neutrophil-to-lymphocyte ratio]

CONFLICTS OF INTERESTS: The authors declare no conflicts of interest.

For citation: Shelygin Yu.A., Sukhina M.A., Nabiev E.N., Ponomarenko A.A., Nagudov M.A., Moskalev A.I., Sushkov O.I., Achkasov S.I. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an infectious complications biomarker in colorectal surgery (own data, systematic review and meta-analysis). *Koloproktologia*. 2020; v.19, no.4, pp. 71-92. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-4-71-92>

Адрес для переписки: **Набиев Э.Н., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н.Рыжих» Минздрава России, ул. Салыма Адилы, д. 2, Москва, 123423, Россия; e-mail: elnur.n@hotmail.com**

Address for correspondence: **Nabiev E.N., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: elnur.n@hotmail.com**

Дата поступления – 19.07.2020

Received – 19.07.2020

После доработки – 09.09.2020

Revised – 09.09.2020

Принято к публикации – 09.12.2020

Accepted for publication – 09.12.2020

ВВЕДЕНИЕ

Послеоперационные инфекционные осложнения (далее инфекционные осложнения) являются актуальной проблемой колоректальной хирургии [1]. Их

частота может достигать 20% [2], а в 3% наблюдений стать причиной летального исхода [3]. У пациентов, оперированных по поводу рака толстой кишки, несостоятельность межкишечного анастомоза, как одно из проявлений инфекционного осложнения, может

приводить к возникновению местного рецидива заболевания [4] и отрицательно влияет на общую и безрецидивную выживаемость [3,5]. Стоит отметить, что развитие инфекционного осложнения увеличивает стоимость и длительность лечения [6,7]. Раннее выявление и своевременная активная лечебная тактика позволяют уменьшить последствия инфекционных осложнений [8].

Использование биомаркеров воспаления является одним из рутинных инструментов в мониторинге послеоперационного периода. Хирургические вмешательства тесно связаны с развитием системной воспалительной реакции организма, характеризующейся метаболическими и иммунологическими изменениями [9]. В этот период происходит увеличение уровня циркулирующих в крови нейтрофилов и снижение уровня лимфоцитов, что приводит к иммуносупрессии как одного из ключевых аспектов развития инфекционного осложнения [10]. В этой связи оценка уровня нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (НЛО) может служить простым и эффективным инструментом для выявления пациентов с высоким риском развития инфекционных осложнений. Большинство исследований в колоректальной хирургии по данному биомаркеру посвящено изуче-

нию роли НЛО как предиктора рецидивов злокачественных новообразований [11,12] и маркера общей и безрецидивной выживаемости у пациентов, страдающих раком толстой кишки [13,14]. Существует ряд работ, которые характеризуют НЛО как маркер всех послеоперационных осложнений в колоректальной хирургии, однако малое их количество не позволяет полноценно оценить его клиническую значимость [15,16]. Для ответа на этот вопрос мы провели проспективное обсервационное исследование с целью оценки предсказательной ценности НЛО как биомаркера инфекционных осложнений в колоректальной хирургии. Учитывая отсутствие систематического обзора литературы и метаанализа данных, посвященных вышеуказанной проблеме, нами был выполнен поиск всех доступных аналогичных исследований, после чего был произведен кумулятивный метаанализ литературных и собственных данных.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить предсказательную ценность НЛО как предиктора инфекционных осложнений после операций на толстой кишке.

Таблица 1. Характеристика больных и особенности выполненных оперативных вмешательств

Table 1. Characteristics of patients and surgery types

Показатель	Результат
Пол, n (%)	
Мужчины	90(46,9%)
Женщины	102(53,1%)
Возраст, лет (Me, квартили)	62 (53;75)
Индекс массы тела, кг/м ² (Me, квартили)	27,7 (24,6;31,2)
Степень анестезиологического риска, n (%)	
I	85(44,3%)
II	51(26,6%)
III	46(23,9%)
IV	10(5,2%)
Тип оперативного вмешательства, n (%)	
Правосторонняя гемиколэктомия	20(10,4%)
Левосторонняя гемиколэктомия	16(8,3%)
Резекция сигмовидной кишки	27(14,1%)
Передняя резекция прямой кишки	26(13,6%)
Низкая передняя резекция прямой кишки	44(22,9%)
Брюшно-анальная резекция прямой кишки	12(6,2%)
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	3(1,6%)
Реконструктивно-восстановительная операция	44(22,9%)
Длительность операции, мин. (Me, квартили)	200 (160;240)
Тип оперативного доступа, n (%)	
Открытый	108(56,3%)
Лапароскопический	84(43,7%)
Интраоперационная кровопотеря, мл (Me, квартили)	60 (40;105)
Послеоперационный койко-день (Me, квартили)	8 (7;11)

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли все пациенты, которым требовалось хирургическое лечение по поводу колоректального рака или была выполнена реконструктивно-восстановительная операция на толстой кишке при условии отсутствия персистирующих очагов инфекции, осложненных форм воспалительных заболеваний кишечника, аутоиммунных заболеваний, лейкопении либо лейкоцитоза (уровень лейкоцитов ниже $4 \times 10^9/\text{л}$ и выше $10 \times 10^9/\text{л}$). Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н.Рыжих» Минздрава России.

В период с января 2018 по декабрь 2019 года в исследование включено 192 пациента, оперированного в нашем Центре. В 148(77,0%) из 192 случаев была выполнена резекция толстой кишки по поводу колоректального рака, а 44(23,0%) пациента перенесли реконструктивно-восстановительную операцию с ликвидацией одноствольной колостомы после операций по типу Гартмана (Табл.1). Медиана возраста пациентов составила 62(53;75) года. Статистически значимых различий в гендерном распределении выявлено не было. Большинство пациентов имело I степень анестезиологического риска, а средний индекс массы тела соответствовал нормальным значениям (Табл.1). Также не было существенных различий в типе операционного доступа (Табл.1).

Подсчёт нейтрофилов и лимфоцитов в венозной крови на первый, третий и шестой послеоперационный день (ПОД) производили при помощи аппарата CELL-DYN Ruby (Abbott; США). Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение рассчитывалось путем деления абсолютного количества нейтрофилов на абсолютное количество лимфоцитов в венозной крови.

$$\text{НЛО} = \frac{\text{Абсолютное количество нейтрофилов}}{\text{Абсолютное количество лимфоцитов}}$$

Мониторинг инфекционных осложнений у пациентов проводился на всем протяжении стационарного и амбулаторного этапов лечения до 30-го послеоперационного дня. Инфекционные осложнения в области хирургического вмешательства (ИОХВ) регистрировались согласно критериям Центра по контролю заболеваний и профилактики США. Послеоперационная отдаленная инфекция диагностировалась с учетом данных лабораторных и инструментальных методов исследований [17].

Нами был произведен поиск литературы и метаанализ, основанный на требованиях PRISMA (the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses check list) [18], в электронной базе

Medline среди англоязычных источников литературы и русскоязычных публикаций в научной электронной библиотеке E-library без ограничений по дате публикации (окончание поиска 04.06.2020 г.) по ключевым словам: «neutrophil/lymphocyte ratio», «neutrophil-to-lymphocyte ratio», «neutrophil lymphocyte ratio», «neutrophil ratio», «lymphocyte ratio», «colorectal», «colon», «rectum», «нейтрофильно-лимфоцитарное отношение», «нейтрофильно-лимфоцитарный индекс». В систематический обзор включены все исследования, посвященные оценке прогностической ценности НЛО как предиктора инфекционных осложнений в колоректальной хирургии.

При помощи поисковой системы PubMed в базе Medline, поисковой системы научной электронной библиотеки E-library на сайте <http://www.elibrary.ru/> по запросам, содержащим вышеуказанные ключевые слова, найдено 463 публикации. При скрининге отобрано 87 работ, соответствующих теме исследования. Затем были исключены обзоры литературы – 7 статей, публикации, посвященные оценке НЛО как предиктора общей и безрецидивной выживаемости – 71 статья, работы, посвященные оценке НЛО как биомаркера всех послеоперационных осложнений без разделения на инфекционные и неинфекционные – 6 статей. По результатам систематического обзора литературы было отобрано 3 исследования, оценивающих НЛО как предиктор инфекционных осложнений. Дополнительно были включены собственные данные (192 пациента). Метаанализу были подвергнуты результаты лечения 1152 пациентов (Рис.1) [19-21].

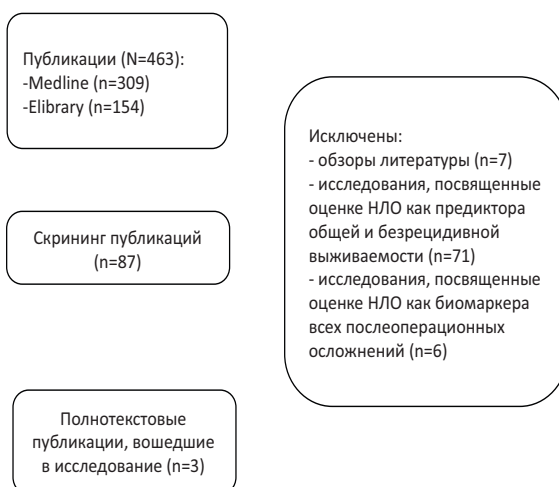


Рисунок 1. Диаграмма поиска литературы
Figure 1. Literature search diagram

Таблица 2. Виды инфекционных осложнений
Table 2. Types of infectious complications

Вид осложнения	n (%)
Органо-пространственные ИОХВ	13(44,9%)
Поверхностные ИОХВ	9(31%)
Послеоперационная отдаленная инфекция	5(17,2%)
Комбинированные инфекционные осложнения	2(6,9%)
Итого	29(100%)

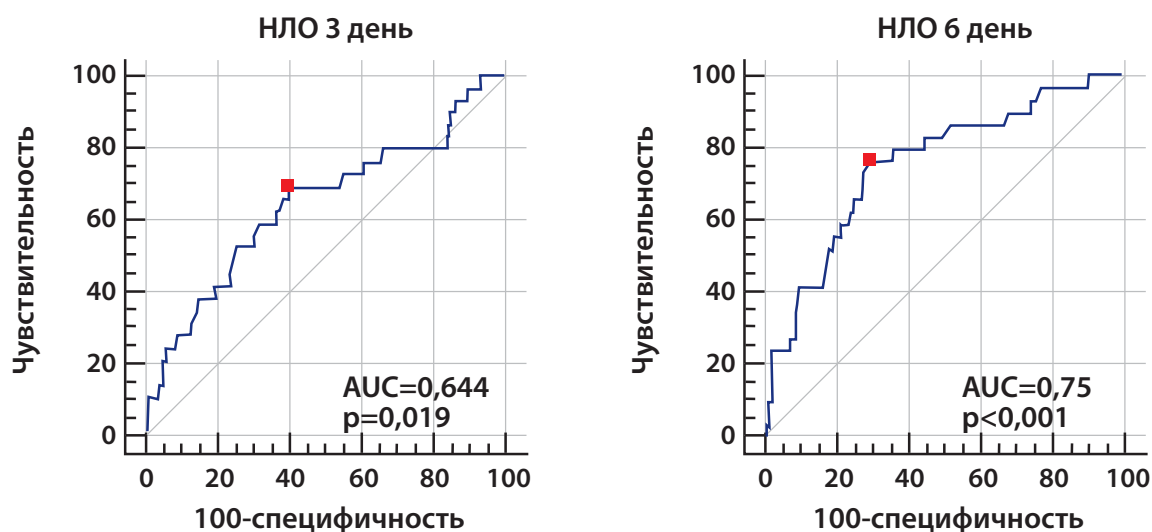


Рисунок 2. ROC кривая для НЛО в качестве предиктора инфекционных осложнений на 3 и 6 ПОД
Figure 2. ROC curve for the NLR as a predictor of infectious complications on the 3rd POD and on the 6th POD

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, MedCalc version 19, Review Manager 5.4 и электронной среды RStudio для Windows. Сравнения средних величин произведены с применением непарного t-теста с поправкой Стьюдента для малых выборок. Тест Манна-Уитни был использован при непараметрическом распределении в совокупности. Определение точек отсечки значений НЛО на 3 и 6 послеоперационный день в качестве предиктора инфекционных осложнений проводили при помощи ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic, ROC). Значение наилучшей чувствительности и специфичности были определены, основываясь на индексе Юдена. Для оценки предсказательной ценности НЛО относительно порогового уровня вычисляли чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную прогностическую значимость. Результаты считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Собственное исследование

Инфекционные осложнения были выявлены у 29(15,1%) из 192 пациентов, включенных в протокол исследования (Табл.2). Почти половину наблюдений (44,9%;13/29) в структуре осложнений составила органо-пространственная ИОХВ, большая часть которой представлена несостоятельностью межкишечного анастомоза (92,3%; 12/13). Двум (6,9%) из 29 пациентов была установлена комбинированная инфекция в виде сочетания поверхностной ИОХВ и послеоперационной отдаленной инфекции. Медиана развития инфекционных осложнений составила 7 (4;8) дней после операции.

При сравнении медиан уровней НЛО у больных с инфекционными осложнениями и без них было получено статистически значимое увеличение уровня биомаркера для 3 ($p=0,013$) и 6 ($p<0,001$) ПОД. На 3 день медиана значений НЛО у больных с инфекционными осложнениями составила

Таблица 3. Характеристика включенных в метаанализ исследований
Table 3. Characteristics of the included in the meta-analysis studies

Авторы	Год	Тип исследования	Количество случаев	Дни определения НЛО	Первичная точка исследования
Mik et al. (2018)	2018	Проспективное обсервационное	724	4	Органо-пространственная ИОХВ
Walker et al. (2018)	2018	Случай контроль	136	1-5	Органо-пространственная ИОХВ
Шельгин и соавт. (2017)	2017	Проспективное обсервационное	100	3	Органо-пространственная ИОХВ
Шельгин и соавт. (2020)	2020	Проспективное обсервационное	192	3 и 6	Инфекционные осложнения

Таблица 3. Характеристика, включенных в метаанализ исследований (продолжение 1).
Table 3. Characteristics of the included in the meta-analysis studies (continuation 1)

Авторы	Операций на ободочной кишке	Операций на прямой кишке	Другие	Количество инфекционных осложнений	Частота инфекционных осложнений (%)
Mik et al. (2018)	419	305	0	33	4,6
Walker et al. (2018)	39	84	13	11	8,1
Шельгин и соавт. (2017)	0	100	0	20	20
Шельгин и соавт. (2020)	107	85	0	29	15,1

Таблица 3. Характеристика, включенных в метаанализ исследований (продолжение 2)
Table 3. Characteristics of the included in the meta-analysis studies (continuation 2)

Авторы	AUC НЛО день 3	Точка отсечки НЛО день 3	Чувствительность НЛО (%) день 3	Специфичность НЛО (%) день 3	p НЛО день 3
Mik et al. (2018)	НД	НД	НД	НД	НД
Walker et al. (2018)	0,699	5,05	100	39,2	0,013
Шельгин и соавт. (2017)	0,65	3,7	95	83	0,26
Шельгин и соавт. (2020)	0,644	5,13	69	60,7	0,019

Таблица 3. Характеристика, включенных в метаанализ исследований (продолжение 3)
Table 3. Characteristics of the included in the meta-analysis studies (continuation 3)

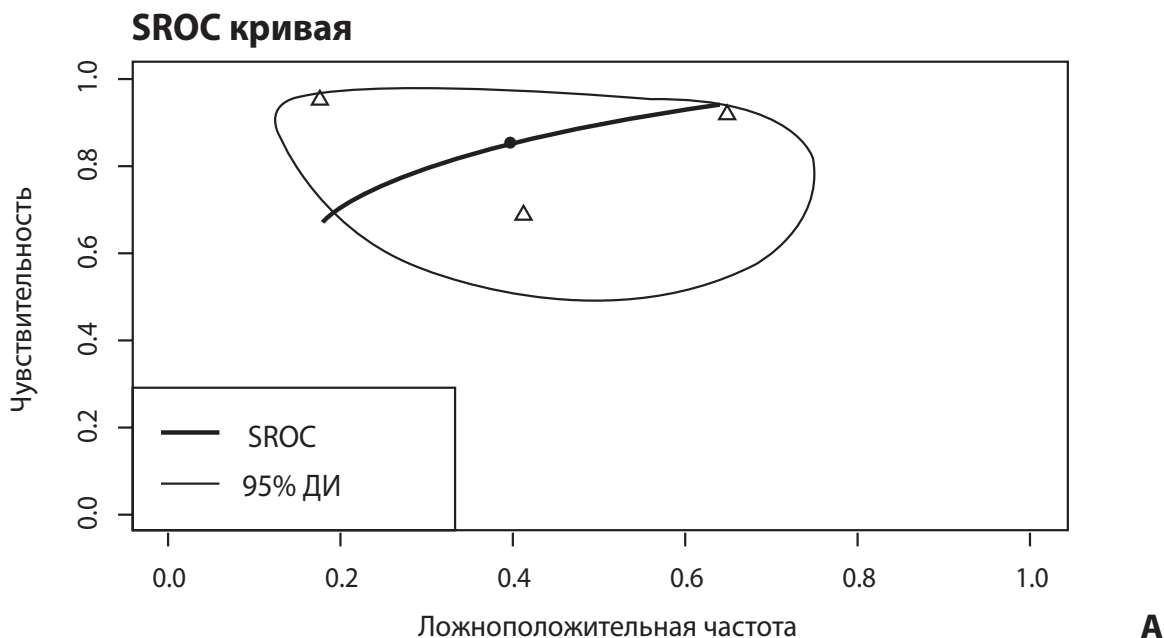
Авторы	AUC НЛО день 4	Точка отсечки НЛО день 4	Чувствительность НЛО (%) день 4	Специфичность НЛО (%) день 4	p НЛО день 4
Mik et al. (2018)	0,68	6,50	69	96,5	НД
Walker et al. (2018)	0,78	6,15	100	61,8	0,009
Шельгин и соавт. (2017)	НД	НД	НД	НД	НД
Шельгин и соавт. (2020)	НД	НД	НД	НД	НД

7(4,20;9,44), а на 6 ПОД – 5 (4;6,7). Для пациентов без инфекционных осложнений медиана биомаркера составила 4,8 (3,37;6,95) для 3 ПОД и 2,95 (2,28;4,25) для 6 ПОД.

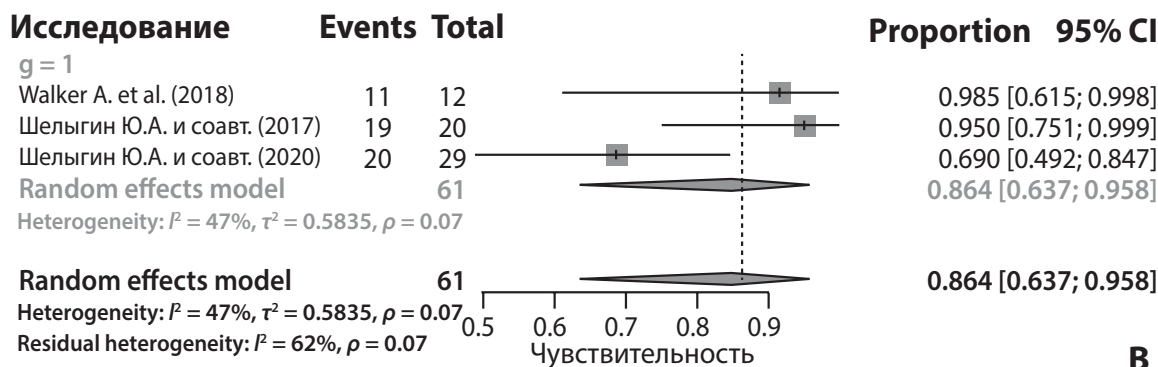
ROC-анализ уровня изменений НЛО на 3 ПОД показал площадь под кривой (AUC; area under curve) равную 0,64, что соответствует удовлетворительной модели анализа данных (Рис. 2). В соответствии с построенной ROC-кривой точка отсечки для НЛО была равна 5,13. На 3 сутки после операции чувствительность НЛО при уровне 5,13 составила 69% (95%ДИ:49,2-84,7%), специфичность – 60,7% (95%ДИ:52,8-68,3%), отрицательная прогностическая значимость – 91,7% (95%ДИ:86,3-95%), а положительная прогностическая значимость – 23,8%

(95%ДИ:18,6-29,9%). В соответствии с полученными данными значение НЛО на 3 ПОД менее 5,13 может говорить о крайне низком риске ПИО – 8,3%, в то же время при значении НЛО более 5,13, риск развития последних составляет 69% (p=0,019).

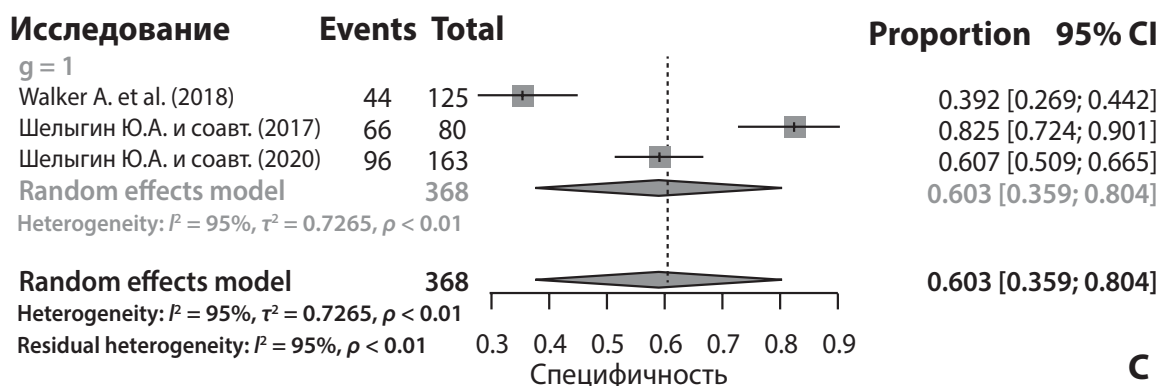
На 6 послеоперационный день AUC была равна 0,75, что свидетельствует о хорошем качестве модели анализа данных (Рис.2). Чувствительность НЛО на 6 ПОД при уровне отсечки биомаркера – 3,94 составила 75,9% (95% ДИ: 44,4-97,5%), специфичность – 70,6% (95% ДИ:84,5-98,2%), отрицательная прогностическая значимость – 94,3% (95% ДИ: 89,5-96,9%), а положительная прогностическая значимость – 31,4% (95% ДИ: 25,1-38,6%). По результатам, на 6 ПОД значение НЛО менее



A



B



C

Рисунок 3. Объединенная ROC-кривая (SROC) (A), древовидные графики чувствительности (B) и специфичности (C) для НЛО в качестве предиктора инфекционных осложнений на 3 ПОД

Figure 3. Summarized ROC curve (SROC) (A), forest-plot of sensitivity (B) and specificity (C) for NLR as a predictor of infectious complications on the 3d POD

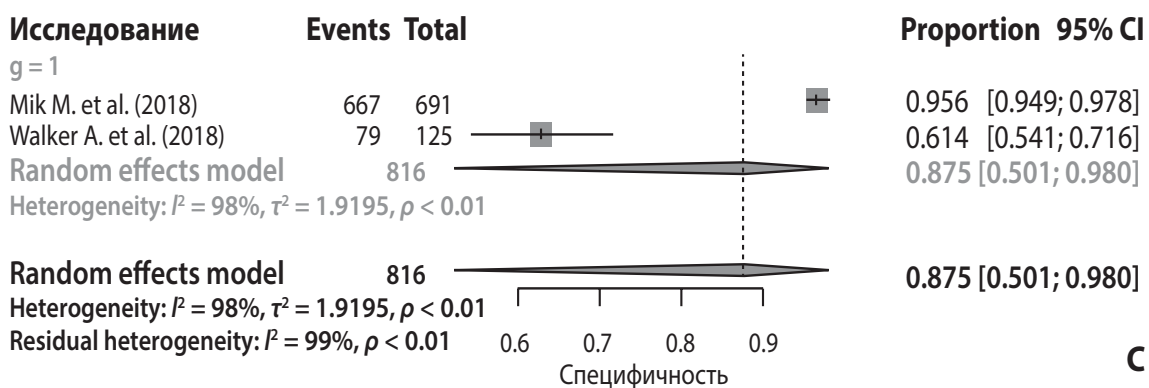
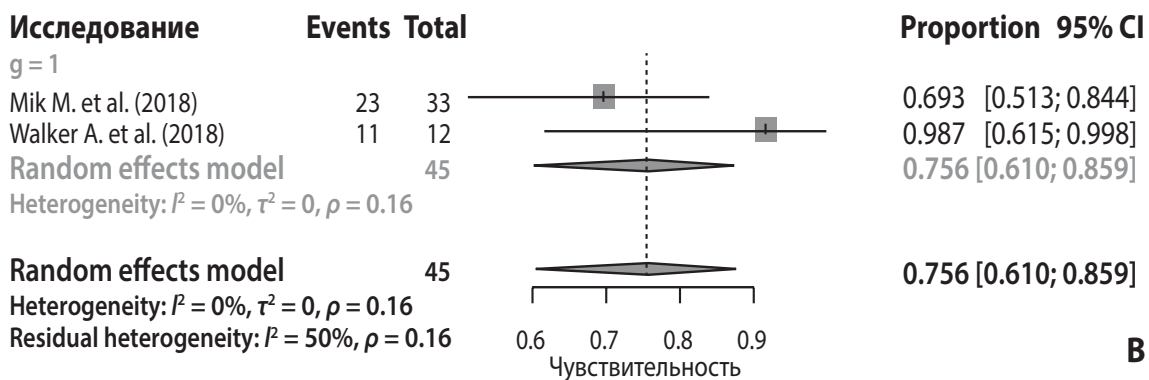
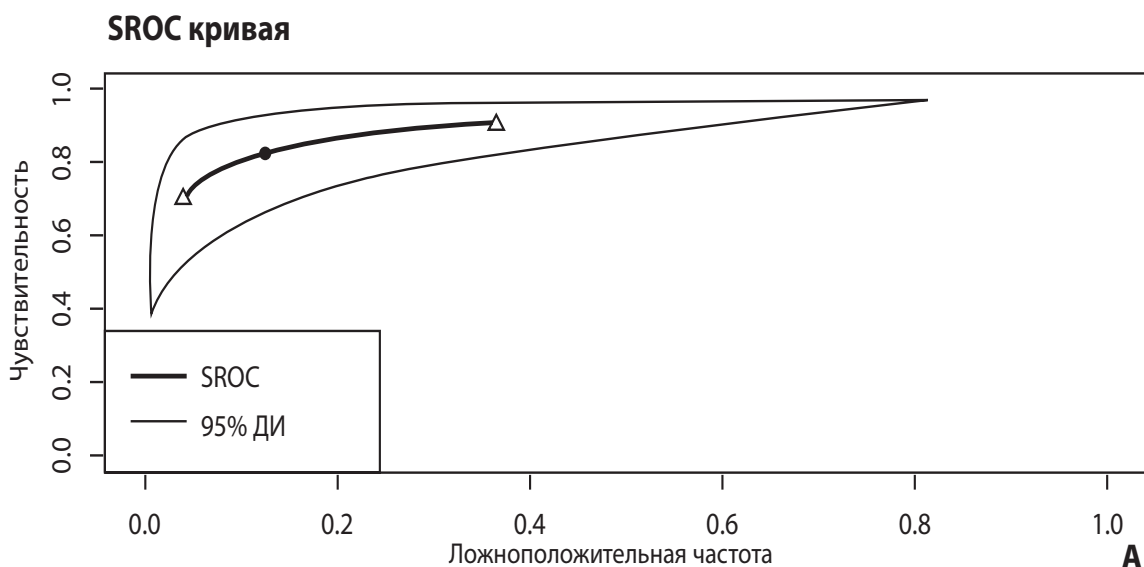


Рисунок 4. Объединенная ROC-кривая (SROC) (A), древовидные графики чувствительности (B) и специфичности (C) для НЛО в качестве предиктора инфекционных осложнений на 4 ПОД

Figure 4. Summarized ROC curve (SROC) (A), forest-plot of sensitivity (B) and specificity (C) for NLR as a predictor of infectious complications on the 4th POD

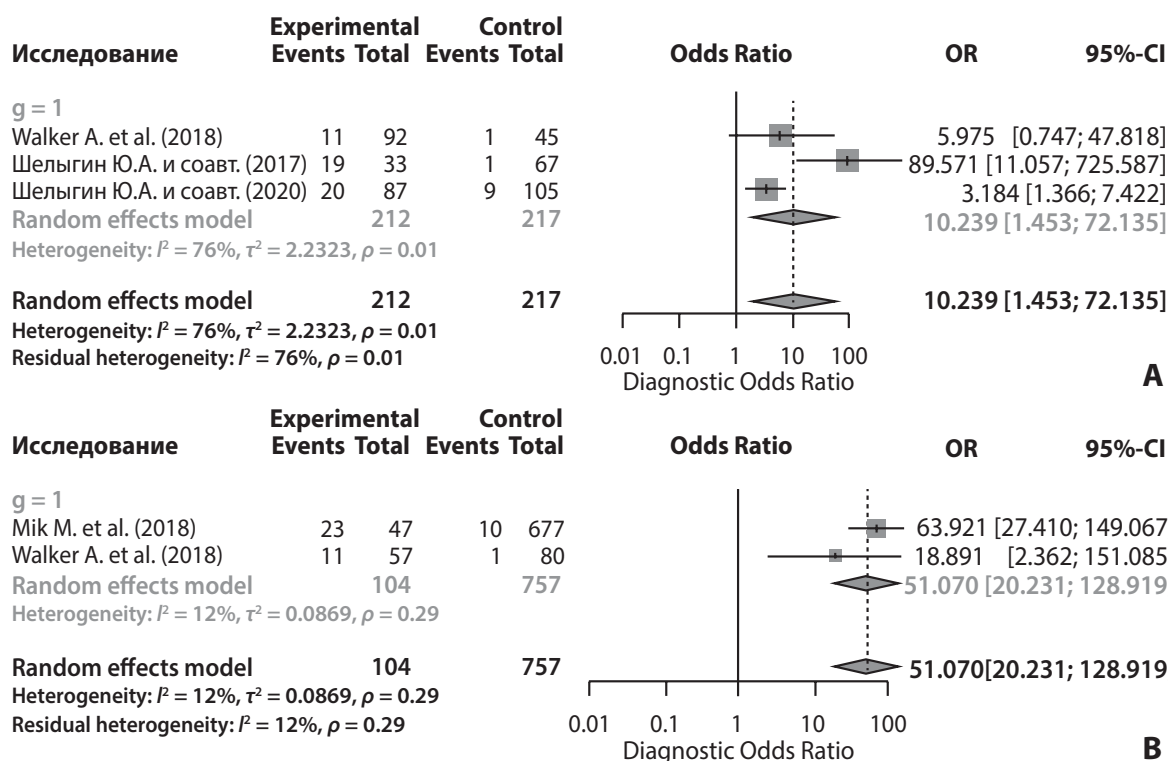


Рисунок 5. Древоидный график отношения шансов развития инфекционных осложнений при повышении НЛО на 3 (А) и 4 (В) ПОД
Figure 5. Forest-plot of odds ratio after NLR rising on 3d (A) and 4th (B) POD

3,94 говорит о высокой доле вероятности отсутствия инфекционных осложнений (94,3%), в то время как при уровне НЛО выше 3,94 риск развития последних составляет 75,9% ($p < 0,001$).

Метаанализ литературных и собственных данных

Данные исследований, вошедших в метаанализ, представлены в таблице 3.

При анализе показателей НЛО как маркера инфекционных осложнений на 3 день после операции данные по чувствительности, специфичности и АУС были представлены исследованиями Шельгина Ю.А. и соавт. (2017), Walker A. и соавт. (2018) и нашими данными – всего 428 случаев. При метаанализе данных нами было выявлено, что чувствительность метода составляет 86% (95% ДИ:63-95%), специфичность – 60% (95% ДИ:35-80%), а объединенная АУС составила – 0,671 ($p = 0,014$) (Рис.3). Шансы развития инфекционных осложнений при показателе НЛО выше порогового значения (интервал 3,70-5,13) увеличиваются более, чем в 10 раз (ОШ=10,2, 95% ДИ:1,4-72) (Рис.5).

При анализе данных, соответствовавших 4 сут-

кам после операции, данные по чувствительности, специфичности и АУС были представлены в 2 исследованиях – Mik M. и соавт. (2018) и Walker A. и соавт. (2018) – 860 случаев. При метаанализе данных было выявлено, что чувствительность метода составляет 75% (95% ДИ:61-85%), специфичность – 87% (95% ДИ:50-98%), объединенная АУС составила – 0,71 ($p = 0,02$) (Рис.4). Шансы развития инфекционных осложнений при показателе НЛО выше точки отсечки (интервал 6,15-6,50) увеличиваются более, чем в 50 раз (ОШ=51; 95% ДИ:20-128) (Рис.5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство исследований НЛО направлено на оценку корреляции уровня биомаркера и онкологического прогноза заболеваний у больных колоректальным раком [13,14,22,23]. По данным последнего метаанализа Li H. и соавт. (2019), включившего в себя 5897 случаев, высокое предоперационное значение НЛО (точка отсечки уровня биомаркера – 5) имеет прямую

корреляционную связь с худшей общей (OR=1,66; 95%ДИ: 1,36-2,02, p<0,001) и безрецидивной выживаемостью (OR=1,54; 95%ДИ: 1,18-2,02, p=0,002).

Высокое предоперационное значение НЛО также имеет прямую корреляционную связь с риском развития осложнений после хирургического лечения. В исследовании Palin R. и соавт. (2017) продемонстрирована статистически значимая связь (p=0,031) между высоким значением биомаркера (точка отсечки уровня НЛО – 5) и увеличением риска летального исхода в течение 30 дней у больных, оперированных по поводу колоректального рака в экстренном порядке [24].

Высокий уровень НЛО после операции также ассоциирован с увеличением частоты развития осложнений [15,16]. В исследовании Benlice C. и соавт. (2019), было включено 1328 пациентов, подвергнутых оперативному вмешательству на толстой кишке. На 2 сутки после операции НЛО оказалось значимым предиктором всех осложнений без дифференцировки на инфекционные и неинфекционные при уровне биомаркера больше или равном 9,2 (ОШ=1,43; 95% ДИ: 1,03-1,98; p=0,02)[16].

В эру внедрения программы ускоренного выздоровления в хирургию, когда лечение в послеоперационном периоде направлено на безопасное сокращение времени пребывания пациента в стационаре, а послеоперационный койко-день составляет, в среднем, 5 дней [7], существует потребность в рутинном использовании недорогих, доступных и высокоинформативных биомаркеров безопасной выписки пациента из стационара. Одним из них, обладая высокой отрицательной значимостью (91,7% – на третий и 94,3% – на шестой ПОД), может служить НЛО.

Нами проведен систематический обзор литературы, по результатам которого было найдено 3 исследования, направленных на изучение предсказательной ценности НЛО в отношении инфекционных осложнений в колоректальной хирургии. После объединения данных найденных публикаций и собственной работы по результатам метаанализа на 3 ПОД при точке отсечки биомаркера в интервале 3,7-5,13 объединенная АУС составила 0,671, чувствительность – 86,3%, специфичность – 60,3% (p=0,014), а увеличение шанса развития инфекционного осложнения – более, чем в 10 раз (ОШ=10,2; 95% ДИ: 1,4-72). На 4 день после операции при НЛО в интервале 6,15-6,50 аналогичные показатели были равны 0,711, 75,4% и 87,5%, соответственно (p=0,002), а шанс развития инфекционного осложнения при значении биомаркера выше порогового возрастал более, чем в 50 раз (ОШ=51; 95% ДИ: 20-128). Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что с увеличением послеоперационного дня происходит увеличение точности теста и его специфичности, но вместе с этим снижается его

чувствительность, однако ввиду малого количества работ, вошедших в метаанализ, актуально продолжение проспективных исследований с целью оценки послеоперационного НЛО как предиктора инфекционных осложнений в колоректальной хирургии.

Другими распространенными биомаркерами в диагностике инфекционных осложнений являются С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ). В метаанализе Cousin F. и соавт. (2016), включившем в себя 11 исследований и 2692 пациента, была оценена предсказательная ценность СРБ и ПКТ как маркеров органо-пространственной ИОХВ в колоректальной хирургии [25]. На 3 ПОД для СРБ объединенная АУС составила 0,8, чувствительность – 75%, специфичность – 72%, а для ПКТ – 0,78, 69% и 71%, соответственно. Сравнивая эти данные с полученными нами результатами, можно отметить более высокую точность и специфичность теста СРБ и ПКТ, но меньшую чувствительность. На 4 ПОД авторы получили схожие значения площади под кривой – 0,79 для СРБ и 0,72 для ПКТ, увеличение чувствительности теста – 78% для СРБ и ПКТ, но снижение специфичности до 71% для СРБ и 52% для ПКТ, что не коррелирует с полученными нами результатами. Анализируя значения АУС можно сказать, что СРБ и ПКТ имеют более высокую предсказательную ценность, чем НЛО как предиктора инфекционных осложнений в колоректальной хирургии (на 3 ПОД АУС для СРБ – 0,8, для ПКТ – 0,72, а для НЛО – 0,671, на 4 ПОД – 0,79, 0,72 и 0,711, соответственно). Однако, учитывая широкую доступность клинического анализа крови и его дешевизну, НЛО может стать новой опцией в структуре клинического анализа крови, позволяющей эффективно прогнозировать риск инфекционных осложнений в колоректальной хирургии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение является достоверным предиктором в прогнозировании риска развития инфекционных осложнений в колоректальной хирургии. Большая предсказательная ценность СРБ и ПКТ, высокая доступность и дешевизна выполнения клинического анализа крови, делают НЛО более перспективным тестом в клинической практике. Кроме того, низкие значения данного биомаркера являются значимым критерием ранней безопасной выписки пациентов из стационара.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Концепция и дизайн исследования: Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., Сухина М.А.

Сбор и обработка материала: Сухина М.А., Набиев Э.Н.

Статистическая обработка: Пономаренко А.А., Набиев Э.Н., Нагудов А.А.

Написание текста: *Набиев Э.Н.*
Редактирование: *Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., Сушков О.И., Москалев А.И.*

THE PARTICIPATION OF THE AUTHORS:

Concept and design of the study: *Shelygin Yu.A., Achkasov S.I., Sukhina M.A.*

Collection and processing of the material: *Sukhina M.A., Nabiev E.N.*

Statistical processing: *Ponomarenko A.A., Nabiev E.N., Nagudov A.A.*

Writing of the text: *Nabiev E.N.*

Editing: *Shelygin Yu.A., Achkasov S.I., Sushkov O.I., Moskalev A.I.*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ORCID

Шельгин Ю.А. - <https://orcid.org/0000-0002-8480-9362>

Сушина М.А. - <https://orcid.org/0000-0003-4795-0751>
Набиев Э.Н. - <https://orcid.org/0000-0003-3774-8795>
Пономаренко А.А. - <https://orcid.org/0000-0001-7203-1859>

Нагудов М.А. - <https://orcid.org/0000-0002-0735-2100>

Сушков О.И. - <https://orcid.org/0000-0001-9780-7916>

Москалев А.И. - <https://orcid.org/0000-0002-3248-1633>

Ачкасов С.И. - <https://orcid.org/0000-0001-9294-5447>

ORCID

Shelygin Yu.A. <https://orcid.org/0000-0002-8480-9362>

Sukhina M.A. <https://orcid.org/0000-0003-4795-0751>

Nabiev E.N. <https://orcid.org/0000-0003-3774-8795>

Ponomarenko A.A. <https://orcid.org/0000-0001-7203-1859>

Nagudov M.A. <https://orcid.org/0000-0002-0735-2100>

Sushkov O.I. <https://orcid.org/0000-0001-9780-7916>

Moskalev A.I. <https://orcid.org/0000-0002-3248-1633>

Achkasov S.I. <https://orcid.org/0000-0001-9294-5447>

ЛИТЕРАТУРА

1. Tiernan J, Cook A, Geh I, George B, et al. Use of a modified Delphi approach to develop research priorities for the association of coloproctology of Great Britain and Ireland. *Color Dis.* 2014;16(12):965–970. DOI: 10.1111/codi.12790
2. Шельгин Ю.А., Нагудов М.А., Пономаренко А.А., Рыбаков. Е.Г. Пероральная антибиотикопрофилактика в колоректальной хирургии (систематический обзор литературы и сетевой метаанализ). *Колопроктология.* 2018; №3, с.103–114. DOI:10.33878/2073-7556 2018-0-3 103-114
3. Artinyan A, Orcutt ST, Anaya DA, Richardson P, et al. Infectious Postoperative Complications Decrease Long-term Survival in Patients Undergoing Curative Surgery for Colorectal Cancer. *Ann Surg.* 2015;261(3):497–505. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000854
4. McMillan DC, McArdle CS, Morrison DS. A clinical risk score to predict 3-, 5- and 10-year survival in patients undergoing surgery for Dukes B colorectal cancer. *BJO.* 2010;103(7):970–974. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605864
5. Povsic MK, Beovic B, Ihan A. Perioperative increase in neutrophil CD64 expression is an indicator for intra-abdominal infection after colorectal cancer surgery. *Radiol Oncol.* 2017;51(2):211–220. DOI:10.1515/raon-2016-0016
6. Zoucas E, Lydrup M-L. Hospital costs associated with surgical morbidity after elective colorectal procedures: a retrospective observational cohort study in 530 patients. *Patient Saf Surg.* 2014;8(1):2–9. DOI:10.1186/1754-9493-8-2
7. Ачкасов С.И., Суворегин Е.С., Сушков О.И., Лукашевич И.В., и соавт. Результаты внедрения программы ускоренного выздоровления в колопроктологии. *Колопроктология.* 2018; №2, с.32–38. DOI:10.33878/2073-7556-2018-0-2-32-38
8. Hewitt DB, Tannouri SS, Burkhardt RA, et al. Reducing colorectal surgical site infections: a novel, resident-driven, quality initiative. *Am J Surg.* 2017;213(1):36–42. DOI:10.1016/j.amjsurg.2016.04.009
9. Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, et al. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit Care Med.* 2000;28(8):2793–8. DOI: 10.1097/00003246-200008000-00019
10. Dovšak T, Ihan A, Didanovič V, Kansky A, et al. Effect of surgery and radiotherapy on complete blood count, lymphocyte subsets and inflammatory response in patients with advanced oral cancer. *BMC Cancer.* 18(1):235. DOI: 10.1186/s12885-018-4136-9
11. Galizia G, Lieto E, Zamboli A, De Vita F, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is a strong predictor of tumor recurrence in early colon cancers: A propensity score-matched analysis. *Surg (United States).* 2015;158(1):112–20. DOI:10.1016/j.surg.2015.02.006
12. Ding PR, An X, Zhang RX, Fang YJ, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts risk of recurrence following curative resection for stage IIA colon cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2010;25(12):1427–1433. DOI:10.1007/s00384-010-1052-0
13. Ashizawa N, Furuya S, Katsutoshi S, Sudo M, et al. Clinical significance of dynamic neutrophil-lymphocyte ratio changes in patients with colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2020;40(4):2311–2317. DOI:10.21873/anticancer.14197
14. Absenger G, Szkandera J, Pichler M, Stotz M, et al. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts clinical outcome in stage II and III colon cancer patients. *Br J Cancer.* 2013;109(2):395–400. DOI:10.1038/bjc.2013.346
15. Cook EJ, Walsh SR, Farooq N, Alberts JC, et al. Post-operative neutrophil-lymphocyte ratio predicts complications following colorectal surgery. *Int J Surg.* 2007;5(1):27–30. DOI:10.1016/j.ijssu.2006.05.013
16. Benlice C, Onder A, Babazade R, Hrabe J, et al. Is the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Associated With Increased Morbidity After Colorectal Surgery? *Surg Laparosc Endosc Percutaneous Tech.* 2019;29(1):36–39. DOI:10.1097/SLE.0000000000000588
17. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36(5):309–332. DOI:10.1016/j.ajic.2008.03.002
18. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339:b2700. DOI:10.1136/bmj.b2700
19. Шельгин Ю.А., Тарасов М.А., Зароднюк И.В., Нагудов М.А., и соавт. Роль нейтрофильно-лимфоцитарного отношения в диагностике несостоятельности низких колоректальных анастомозов. *Колопроктология.* 2017; №4, с.74–81. DOI:10.33878/2073-7556-2017-0-4-74-81

20. Mik M, Dziki L, Berut M, Trzcinski R, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and C-Reactive Protein as Two Predictive Tools of Anastomotic Leak in Colorectal Cancer Open Surgery. *Dig Surg.* 2018;35(1):77-84. DOI:10.1159/000456081

21. Walker PA, Kunjuraman B, Bartolo DCC. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts anastomotic dehiscence. *ANZ J Surg.* 2018;88(9):939. DOI:10.1111/ans.14795

22. Satomi A, Murakami S, Ishida K, Mastuki M, et al. Significance of increased neutrophils in patients with advanced colorectal cancer. *Acta Oncol.* 1995;34(1):69-73. DOI:10.3109/02841869509093641

23. Li H, Zhao Y, Zheng F. Prognostic significance of elevated preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio for patients

with colorectal cancer undergoing curative surgery: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(3):e14126. DOI:10.1097/MD.00000000000014126

24. Palin RP, Devine AT, Hicks G, Burke D. Association of pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio and outcome in emergency colorectal cancer care. *Ann R Coll Surg Engl.* 2018;100(4):308-315. DOI:10.1308/rcsann.2017.0232

25. Cousin F, Ortega-Deballon P, Bourredjem A, et al. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin and C-reactive Protein for the Early Diagnosis of Intra-abdominal Infection After Elective Colorectal Surgery. *Ann Surg.* 2016;264(2):252-6. DOI:10.1097/SLA.0000000000001545

REFERENCES

1. Tiernan J, Cook A, Geh I, George B, et al. Use of a modified Delphi approach to develop research priorities for the association of coloproctology of Great Britain and Ireland. *Color Dis.* 2014;16(12):965-970. DOI: 10.1111/codi.12790

2. Shelygin Yu.A., Nagudov M.A., Ponomarenko A.A., Rybakov E.G. Oral antibiotic prophylaxis in colorectal surgery (systematic review and network meta-analysis). *Koloproktologiya.* 2018; no.3, pp.103-114. (In Russ.). DOI:10.33878/2073-7556-2018-0-3-103-114

3. Artinyan A, Orcutt ST, Anaya DA, Richardson P, et al. Infectious Postoperative Complications Decrease Long-term Survival in Patients Undergoing Curative Surgery for Colorectal Cancer. *Ann Surg.* 2015;261(3):497-505. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000854

4. McMillan DC, McArdle CS, Morrison DS. A clinical risk score to predict 3-, 5- and 10-year survival in patients undergoing surgery for Dukes B colorectal cancer. *BJS.* 2010;103(7):970-974. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605864

5. Povsic MK, Beovic B, Ihan A. Perioperative increase in neutrophil CD64 expression is an indicator for intra-abdominal infection after colorectal cancer surgery. *Radiol Oncol.* 2017;51(2):211-220. DOI:10.1515/raon-2016-0016.

6. Zoucas E, Lydrup M-L. Hospital costs associated with surgical morbidity after elective colorectal procedures: a retrospective observational cohort study in 530 patients. *Patient Saf Surg.* 2014;8(1):2-9. DOI:10.1186/1754-9493-8-2

7. Achkasov S.I., Surovegina E.S., Sushkov O.I., Lukashevych I.V., et al. Results of the implementation of the enhanced recovery program in coloproctology. *Koloproktologia.* 2018; no.2, pp.32-38. (In Russ.). DOI:10.33878/2073-7556-2018-0-2-32-38

8. Hewitt DB, Tannouri SS, Burkhart RA, et al. Reducing colorectal surgical site infections: a novel, resident-driven, quality initiative. *Am J Surg.* 2017;213(1):36-42. DOI:10.1016/j.amjsurg.2016.04.009

9. Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, et al. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit Care Med.* 2000;28(8):2793-8. DOI: 10.1097/00003246-200008000-00019

10. Dovšak T, Ihan A, Didanovič V, Kanský A, et al. Effect of surgery and radiotherapy on complete blood count, lymphocyte subsets and inflammatory response in patients with advanced oral cancer. *BMC Cancer.* 18(1):235. DOI: 10.1186/s12885-018-4136-9

11. Galizia G, Lieto E, Zamboli A, De Vita F, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is a strong predictor of tumor recurrence in early colon cancers: A propensity score-matched analysis. *Surg (United States).* 2015;158(1):112-20. DOI:10.1016/j.surg.2015.02.006

12. Ding PR, An X, Zhang RX, Fang YJ, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts risk of recurrence following curative resection for stage IIA colon cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2010;25(12):1427-1433. DOI:10.1007/s00384-010-1052-0

13. Ashizawa N, Furuya S, Katsutoshi S, Sudo M, et al. Clinical significance of dynamic neutrophil-lymphocyte ratio changes in

patients with colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2020;40(4):2311-2317. DOI:10.21873/anticancer.14197.

14. Absenger G, Szkandera J, Pichler M, Stotz M, et al. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts clinical outcome in stage II and III colon cancer patients. *Br J Cancer.* 2013;109(2):395-400. DOI:10.1038/bjc.2013.346

15. Cook EJ, Walsh SR, Farooq N, Alberts JC, et al. Post-operative neutrophil-lymphocyte ratio predicts complications following colorectal surgery. *Int J Surg.* 2007;5(1):27-30. DOI:10.1016/j.ijsu.2006.05.013.

16. Benlice C, Onder A, Babazade R, Hrabec J, et al. Is the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Associated With Increased Morbidity After Colorectal Surgery? *Surg Laparosc Endosc Percutaneous Tech.* 2019;29(1):36-39. DOI:10.1097/SLE.0000000000000588

17. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36(5):309-332. DOI:10.1016/j.ajic.2008.03.002

18. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339:b2700DOI:10.1136/bmj.b2700

19. Shelygin Yu.A., Tarasov M.A., Zarodnyuk I.V., Nagudov M.A., et al. The role of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in the diagnosis of low colorectal anastomosis leakage. *Koloproktologia.* 2017; no.4, pp.74-81. (In Russ.). DOI:10.33878/2073-7556-2017-0-4-74-81

20. Mik M, Dziki L, Berut M, Trzcinski R, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and C-Reactive Protein as Two Predictive Tools of Anastomotic Leak in Colorectal Cancer Open Surgery. *Dig Surg.* 2018;35(1):77-84. DOI:10.1159/000456081

21. Walker PA, Kunjuraman B, Bartolo DCC. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts anastomotic dehiscence. *ANZ J Surg.* 2018;88(9):939. DOI:10.1111/ans.14795

22. Satomi A, Murakami S, Ishida K, Mastuki M, et al. Significance of increased neutrophils in patients with advanced colorectal cancer. *Acta Oncol.* 1995;34(1):69-73. DOI:10.3109/02841869509093641

23. Li H, Zhao Y, Zheng F. Prognostic significance of elevated preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio for patients with colorectal cancer undergoing curative surgery: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(3):e14126. DOI:10.1097/MD.00000000000014126

24. Palin RP, Devine AT, Hicks G, Burke D. Association of pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio and outcome in emergency colorectal cancer care. *Ann R Coll Surg Engl.* 2018;100(4):308-315. DOI:10.1308/rcsann.2017.0232

25. Cousin F, Ortega-Deballon P, Bourredjem A, et al. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin and C-reactive Protein for the Early Diagnosis of Intra-abdominal Infection After Elective Colorectal Surgery. *Ann Surg.* 2016;264(2):252-6. DOI:10.1097/SLA.0000000000001545