

Набиев Эльнур Нурмамед оглы

РОЛЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ
ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В КОЛОРЕКТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

14.01.17 - Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Ачкасов Сергей Иванович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела онкологии и хирургии ободочной кишки ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Земляной Александр Борисович, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических инфекций федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный Медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Сажин Александр Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН, Заведующий кафедрой факультетской хирургии №1 лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.021.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 123423, Москва, ул. Саляма Адиля, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации (123423, Москва, ул. Саляма Адиля, дом 2.) и на сайте <http://www.new.gnck.ru>. Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Суровегин Евгений Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Послеоперационные инфекционные осложнения (ПИО), включая несостоятельность межкишечных анастомозов, занимают ведущее место в списке актуальных проблем колоректальной хирургии [Tiernan J., 2014]. Развитие ПИО связано с ухудшением непосредственных результатов лечения, а также снижением общей и безрецидивной выживаемости пациентов, подвергшихся колоректальным операциям по поводу злокачественных заболеваний [Artinyan A., 2015]. Помимо этого, возникновение ПИО увеличивает послеоперационный период более, чем в 3 раза, а средняя стоимость лечения возрастает в 2 раза [Ammann E.M., 2019].

Несмотря на достаточно изученные факторы высокого риска развития ПИО, методы предоперационной профилактики (механическая подготовка кишечника и использование антибактериальных препаратов), частота инфекционных осложнений после операций на толстой кишке достигает 38%, при этом в 3-4% случаев является причиной летального исхода [Шельгин Ю.А., 2017, Awad S.S., 2012]. Раннее выявление и своевременная активная лечебная тактика позволяют значительно снизить последствия ПИО [Hewitt D.B., 2017]. Однако клиническая картина в раннем послеоперационном периоде достаточно схожа с синдромом системной воспалительной реакции (ССВР), развивающимся в ответ на операционную травму [Mokart D., 2005]. В отличие от ПИО особенностью ССВР является то, что последний обычно самостоятельно разрешается, однако и ССВР в ряде случаев может реализовываться в сепсис и септический шок [Singer M., 2016]. Ввиду этого, особенно актуальным представляется использование лабораторных тестов, позволяющих выявлять высокий риск развития ПИО на доклинической стадии.

Степень разработанности темы исследования. Биологические маркеры являются основным инструментом в выявлении больных с высоким риском развития ПИО, однако наличие противоречивых данных в мировой литературе о прогностической значимости каждого из них требует дальнейших сравнительных исследований. Кроме того, отсутствуют работы, посвященные сравнительной оценке прогностической ценности уже используемых в клинической практике биомаркеров и новых, перспективных для рутинного применения лабораторных тестов.

Учитывая эти факты, с ноября 2017 г. по июнь 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России проведено проспективное обсервационное исследование, целью которого стало определение и сравнение предсказательной ценности С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ), нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (НЛО), индекса CD64-нейтрофилов (iCD64n) и HLA-DR моноцитов (HLA-DRm), как биомаркеров ПИО в колоректальной хирургии.

Цель исследования

Улучшить качество лабораторной диагностики послеоперационных инфекционных осложнений у больных после операций на толстой кишке.

Задачи исследования

1. Определить частоту развития послеоперационных инфекционных осложнений у больных, перенесших операции на толстой кишке.
2. Изучить влияние послеоперационных инфекционных осложнений на сроки пребывания пациента в стационаре после хирургического вмешательства на толстой кишке.
3. Провести систематический обзор литературы и мета-анализ данных нейтрофильно-лимфоцитарного отношения в качестве биомаркера послеоперационных инфекционных осложнений у больных, перенесших резекцию толстой кишки.
4. Определить предсказательную ценность биологических маркеров в прогнозировании послеоперационных инфекционных осложнений у больных, перенесших резекцию толстой кишки.
5. Установить возможность использования биологических маркеров в качестве критерия безопасной выписки пациента из стационара.

Научная новизна

Проведен систематический обзор и мета-анализ данных НЛО в качестве биомаркера послеоперационных инфекционных осложнений у больных, перенесших резекцию толстой кишки.

Была изучена прогностическая ценность НЛО, iCD64n и HLA-DRm в сравнении с активно используемыми в клинической практике СРБ и ПКТ в отношении ранней диагностики послеоперационных инфекционных осложнений у больных, перенесших резекцию толстой кишки.

Проведено проспективное исследование, позволившее оценить частоту возникновения послеоперационных инфекционных осложнений у больных, перенесших резекцию толстой кишки, а также выявлено их влияние на сроки пребывания пациента в стационаре.

Определена возможность использования биологических маркеров воспаления в качестве безопасной выписки пациента из стационара.

Теоретическая и практическая значимость работы

Высокая частота развития послеоперационных инфекционных осложнений (15,1%) у больных после хирургического вмешательства на толстой кишке диктует необходимость их ранней диагностики с целью предотвращения развития жизнеугрожающих септических состояний и начала своевременных диагностических и лечебных мероприятий на доклиническом

этапе. Принимая во внимание полученные данные о прогностической ценности биологических маркеров (СРБ, ПКТ, НЛО, iCD64n, HLA-DRm), можно сделать вывод о возможности использования последних не только в качестве ранних биомаркеров послеоперационных инфекционных осложнений у больных, перенесших резекцию толстой кишки, но и в роли индикатора благоприятного течения послеоперационного периода и критерия безопасной выписки пациента из стационара.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в виде одноцентрового проспективного клинического исследования. В рамках работы проведен обзор литературы и анализ полученных данных по исследуемым методикам. В ходе работы использованы объективные методы инструментальной диагностики, современные методики сбора, хранения и обработки информации. В исследовании применены современные статистические методики обработки и интерпретации информации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Послеоперационные инфекционные осложнения у пациентов после резекции толстой кишки встречаются в 15,1% случаев.
2. Развитие инфекционного осложнения после оперативных вмешательств, сопряженных с резекцией толстой кишки, является фактором, определяющим длительность пребывания пациента в стационаре.
3. Уровни биологических маркеров ниже выявленных пороговых значений позволяют использовать последние в качестве критерия безопасной выписки пациентов с гладким течением послеоперационного периода.
4. Уровни биологических маркеров выше определенных пороговых значений являются надежным тестом для выделения больных с высоким риском развития послеоперационных инфекционных осложнений после резекции толстой кишки.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом выборки, а также использованием современных методов медицинской статистики. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Выводы и практические рекомендации подкреплены данными, представленными в работе, закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Диссертационное исследование было одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБУ ГНЦК им. А.Н. Рыжих Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России) 07.11.2017 г.

Основные положения работы доложены на ученом совете ФГБУ "НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих" Минздрава России, (Москва, 21 октября 2019 г.), на 15-м съезде Европейской Ассоциации Колопроктологов (Вильнюс, 21-23 сентября 2020 г.) и на Российском колопроктологическом форуме 2020 (Москва, 5-7 ноября 2020 г.).

Результаты исследования опубликованы в 3 печатных работах в периодических изданиях, рекомендуемых ВАК для публикаций материалов докторских и кандидатских диссертаций.

Апробация работы состоялась 30 июля 2020 года на расширенном заседании ученого совета ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автором был проведен обзор литературы по тематике исследования, на основании которого была определена актуальность проблемы и разработан дизайн исследования. Автором проведено обследование пациентов, включенных в работу: изучены анамнестические и демографические данные, клинические проявления, проанализированы данные лабораторных и инструментальных методов исследования. Кроме того, лично выполнен полный математический анализ полученных данных, а также изложены практические рекомендации по результатам исследования. Соискателем проведен систематический обзор литературы и мета-анализ данных с целью оценки прогностической ценности НЛЮ, как биомаркера ПИО в колоректальной хирургии.

Соответствие диссертационной работы паспорту научной специальности

«Хирургия – 14.01.17»

Область диссертационного исследования охватывает оценку роли биологических маркеров воспаления в диагностике послеоперационных инфекционных осложнений после колопроктологических операций с резекцией толстой кишки, что соответствует п.2 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний» паспорта специальности 14.01.17 – Хирургия.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, а также в работу колопроктологических отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №24 департамента здравоохранения города Москвы».

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и изложена на 128 страницах текста,

набранного на компьютере в редакторе Word MS Office 2011 for Windows шрифтом Times New Roman кеглем №14. Содержит 12 таблиц и 26 рисунков. Указатель литературы включает ссылки на 162 источника, из которых 12 – отечественные публикации и 150 – зарубежные.

Содержание работы

Основой диссертационного исследования послужил результат лечения 192 больных после резекции толстой кишки, оперированных на базе отделов онкопроктологии, хирургии и онкологии ободочной кишки с ноября 2017 года по декабрь 2019 года.

Критериями включения в исследование были: хирургическое вмешательство на толстой кишке трансабдоминальным доступом и согласие пациента на участие в исследовании. Общее количество больных составило 192 человека (Таблица 1). Не было выявлено значимых различий по гендерному признаку. Медиана возраста составила 62 года. Медиана индекса массы тела была равна 27,7 кг/м². Большинство пациентов (70,9%; 136/192) имели I и II степень анестезиологического риска. В лабораторных показателях значимых отклонений на дооперационном этапе не наблюдалось. Анемия различной степени тяжести была у 32,3% (65/192) пациентов, гипопроотеинемия – у 23,4% (45/192), гипоальбуминемия – у 5,7% (11/192).

Таблица 1 — Характеристика больных

Показатель	n=192
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%)
Сахарный диабет, n (%)	28 (14,6%)
Компенсированный, n (%)	17 (8,9%)
Субкомпенсированный, n (%)	10 (5,2%)
Декомпенсированный, n (%)	1 (0,5%)
Уровень глюкозы, ммоль/л (Me, квартили)	6 (5;6,5)
Уровень гемоглобина, г/л (Me, квартили)	129 (116;139)
Уровень общего белка, г/л (Me, квартили)	68 (64;78)
Уровень альбумина, г/л (Me, квартили)	41 (38;43)
Количество лейкоцитов, 10 ⁹ /л (Me, квартили)	5,9 (5;6,9)
Уровень нейтрофилов, % (Me, квартили)	61 (55;67)
Уровень лимфоцитов, % (Me, квартили)	30 (23;35)

Среди пациентов не было отмечено значимой разницы в типе операционного доступа (Таблица 2). Большинство лапароскопических вмешательств (98,8%; 83/84) выполнены по поводу злокачественных новообразований толстой кишки. Медианы продолжительности операций, интраоперационной кровопотери составили 200 минут (160;240) и 60 мл (40;105), соответственно. Основная часть хирургических вмешательств (44,3%; 85/192) была выполнена по поводу рака прямой кишки, при этом в их структуре преобладала низкая передняя резекция прямой кишки (51,8%; 44/85). Доля хирургических вмешательств по причине новообразований ободочной кишки составила 32,8% (63/192), реконструктивно-восстановительных операций – 22,9% (44/192). Обструктивная резекция толстой кишки по поводу рака была выполнена у 6,8% (13/192) пациентов. В большинстве случаев анастомоз формировался аппаратным методом (63%; 121/192), что обусловлено низким расположением культи прямой кишки (50,5%; 97/192). При необходимости отключения зоны межкишечного шва из пассажа по желудочно-кишечному тракту в большинстве случаев методом выбора было формирование двуствольной илеостомы (91,5%; 86/94).

Таблица 2 — Характеристика хирургических вмешательств

Показатель	n=192
Тип оперативного доступа, n (%)	
Открытый	108 (56,3%)
Лапароскопический	84 (43,7%)
Длительность операции, мин (Me, квартили)	200 (160;240)
Интраоперационная кровопотеря, мл (Me, квартили)	60 (40;105)
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%)
Тип формирования анастомоза, n (%)	
Ручным способом	58 (30,2%)
Аппаратным способом	121 (63%)
Без анастомоза	13 (6,8%)
Внутрибрюшная химиотерапия, n (%)	34 (17,7%)
Вид стом	
Двуствольная илеостома	86 (44,8%)
Двуствольная трансверзостома	8 (4,2%)
Одноствольная колостома	13 (6,8%)
Без формирования стомы	85 (44,2%)

Факт наличия ПИО устанавливался в соответствии с критериями «Центра по контролю и профилактики заболеваний» (США) для инфекций в области хирургического вмешательства (ИОХВ) и на основании клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования для послеоперационной отдаленной инфекции. Начиная с 1 суток после операции, проводился ежедневный мониторинг пациентов на наличие воспалительных изменений в области хирургической раны и симптомов системной воспалительной реакции в течение всего периода госпитализации.

В рамках протокола исследования у всех больных на 3 и 6 послеоперационный день (ПОД) исследовали уровень биомаркеров (СРБ, ПКТ, НЛЮ, iCD64n, HLA-DRm).

При проведении систематического обзора литературы нами было выявлено отсутствие мета-анализов по оценке прогностической значимости НЛЮ, как биомаркера ПИО. Поиск был проведен в соответствии с критериями PRISMA (the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses checklist) в научной электронной библиотеке Elibrary и базе Medline среди русскоязычных и англоязычных источников литературы без ограничений по времени издания (окончание поиска 10.06.2020) [Liberati A.]. Ключевыми словами поиска были «neutrophil-to-lymphocyte ratio», «neutrophil/lymphocyte ratio», «neutrophil ratio», «lymphocyte ratio», «neutrophil lymphocyte ratio», «colon», «rectum», «colorectal», «нейтрофильно-лимфоцитарный индекс», «нейтрофильно-лимфоцитарное отношение». В систематический обзор вошли все публикации по оценке прогностической ценности НЛЮ в колоректальной хирургии, как биомаркера инфекционных осложнений.

При помощи поисковой системы PubMed в базе Medline и поисковой системы научной электронной библиотеки Elibrary на сайте <http://www.elibrary.ru> по запросам, включающим упомянутые ключевые слова, было найдено 463 исследования. При первичном скрининге было отобрано 87 работ, соответствующих тематике исследования. При последующем изучении были исключены 7 обзоров литературы, 71 публикация, направленная на оценку НЛЮ, как маркера отдаленных онкологических результатов, 6 статей, посвященных исследованию НЛЮ, как биомаркеру инфекционных и неинфекционных осложнений. По результатам систематического обзора литературы было отобрано 3 исследования, оценивающих НЛЮ, как биомаркер инфекционных осложнений. Дополнительно были включены собственные данные (192 пациента). В итоге мета-анализу были подвергнуты результаты лечения 1152 пациентов (Рисунок 1) [Шелыгин Ю.А., Mik M., Walker P.A.].

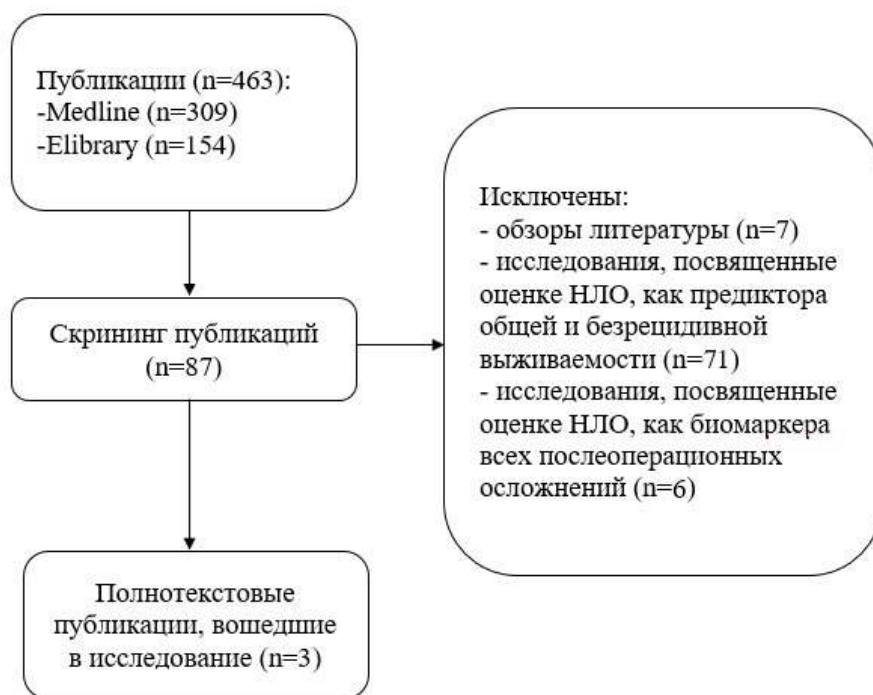


Рисунок 1. Диаграмма поиска литературы

Общая частота ПИО составила 15,1% (29/192). Основная часть (6,8%; 13/192) инфекционных осложнений была представлена органо пространственными ИОХВ, среди которых преобладала несостоятельность межкишечного анастомоза (6,3%; 12/179). Случаев возникновения глубокой ИОХВ выявлено не было. Доли поверхностных ИОХВ и послеоперационных отдаленных инфекций (ПОИ) составили 4,7% (9/192) и 2,6% (5/192), соответственно. У 2/192 (1%) пациентов был диагностирован комбинированный характер ПИО в виде сочетания поверхностной ИОХВ и ПОИ.

Медиана сроков диагностирования ПИО была равна 7 дням. Общая медиана продолжительности послеоперационного периода составила 8 суток, при этом, было отмечено статистически значимое ($p < 0,0001$) удлинение послеоперационного периода у пациентов с ПИО – $Me = 16$, по сравнению с больными без инфекционных осложнений – $Me = 8$ дней.

Прогностическая ценность СРБ. Площадь под кривой (Area Under Curve, AUC) при ROC-анализе на 3 ПОД составила 0,719, что свидетельствует о хорошей точности лабораторного теста ($p < 0,001$) (Рисунок 2). Точка отсечки СРБ составила 133,2 мг/л. На 3 ПОД при данном пороговом значении биомаркера чувствительность СРБ была равна 65,5% (95% ДИ: 45,7-82,1%), специфичность – 75,5% (95% ДИ: 68,1-81,9%), отрицательная прогностическая значимость – 92,5% (95% ДИ: 88,1-95,3%), а положительная прогностическая значимость – 32,2% (95% ДИ: 24,6-40,9%).

На 6 сутки после операции значение AUC составило 0,729, что также свидетельствует о хорошей точности анализа ($p < 0,001$) (Рисунок 2). Точка отсечки СРБ согласно ROC-анализу была на уровне 75,5 мг/л. Чувствительность биомаркера при вышеуказанном пороговом значении составила 51,7% (95% ДИ: 32,5-70,6%), специфичность – 87,1% (95% ДИ: 81-91,8%), отрицательная прогностическая значимость – 91% (95% ДИ: 87,4-93,7%), а положительная прогностическая значимость – 41,7% (95% ДИ: 29,6-54,9%).

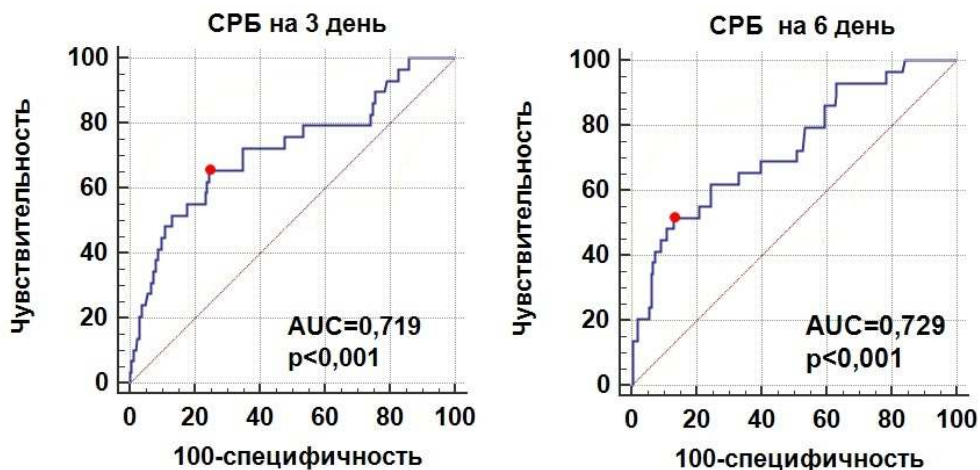


Рисунок 2 — ROC-кривая для СРБ в качестве биомаркера ПИО на 3 и 6 ПОД

Прогностическая ценность ПКТ. При проведении ROC-анализа AUC биомаркера на 3 ПОД составила 0,743, что указывает на хорошее качество прогностической ценности теста ($p < 0,001$) (Рисунок 3). Оптимальное значение точки отсечки уровня ПКТ было равно 0,6 нг/мл. Чувствительность при данном значении ПКТ составила 58,6% (95% ДИ: 38,9-76,5%), специфичность – 79,8% (95% ДИ: 72,8-85,6%), отрицательная прогностическая значимость – 91,5% (95% ДИ: 87,5-94,4%), а положительная прогностическая значимость – 34% (95% ДИ: 25,1-44,2%).

На 6 сутки после операции AUC была равна 0,73, что также свидетельствует о хорошей точности анализа ($p < 0,001$) (Рисунок 3). Точка отсечки ПКТ согласно ROC-анализу была на уровне 0,3 нг/мл. Чувствительность биомаркера при вышеуказанном пороговом значении составила 55,2% (95% ДИ: 35,7-73,6%), специфичность – 85,9% (95% ДИ: 79,6-90,8%), отрицательная и положительная прогностическая значимость – 91,5% (95% ДИ: 87,7-94,2%) и 41% (95% ДИ: 29,7-53,4%), соответственно.

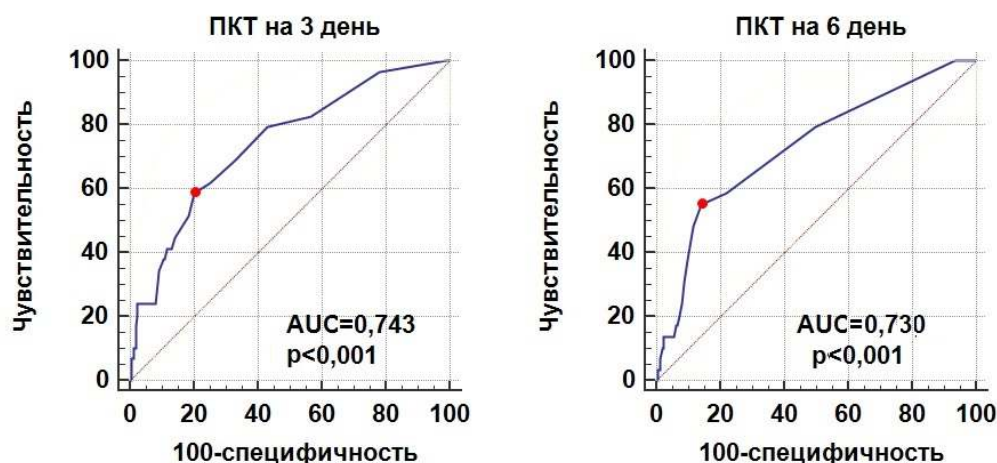


Рисунок 3 — ROC-кривая для ПКТ в качестве биомаркера ПИО на 3 и 6 ПОД

Прогностическая ценность НЛО. ROC-анализ значений НЛО на 3 ПОД показал удовлетворительное качество НЛО (AUC=0,644; p=0,019), как биомаркера ПИО (Рисунок 4). Наилучшие показатели чувствительности – 69% (95% ДИ: 49,2-84,7%), и специфичности – 60,7% (95% ДИ: 52,8-68,3%) на 3 ПОД были зарегистрированы при точке отсечки НЛО 5,13. Положительная и отрицательная прогностическая значимость при данном пороговом значении биомаркера были равны 23,8% (95% ДИ: 18,6-29,9%) и 91,7% (95% ДИ: 86,3-95%), соответственно.

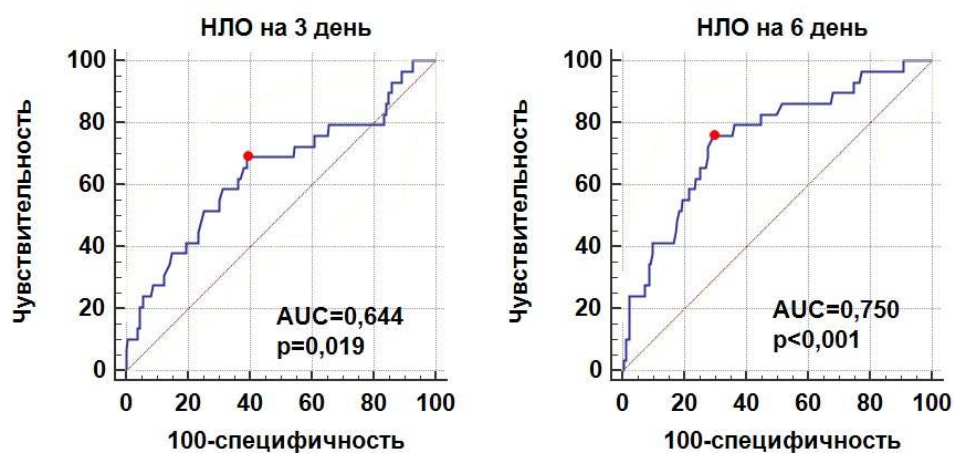


Рисунок 4 — ROC-кривая для НЛО в качестве биомаркера ПИО на 3 и 6 ПОД

На 6 ПОД площадь под кривой составила 0,75, что свидетельствует о хорошей точности диагностического исследования (p<0,001) (Рисунок 4). Чувствительность и специфичность биомаркера на 6 ПОД при пороговом значении НЛО 3,94 были равны 75,9% (95% ДИ: 44,4-97,5%) и 70,5% (95% ДИ: 84,5-98,2%), соответственно. Положительная и

отрицательная прогностическая значимость при указанной точке отсечки составили 31,4% (95% ДИ: 25,1-38,6%) и 94,3% (95% ДИ: 89,5-96,9%).

Систематический обзор прогностической ценности НЛО. Данные исследований, вошедших в мета-анализ, представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Характеристика включенных в мета-анализ исследований

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

Продолжение (1) таблицы 3

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

Продолжение (2) таблицы 3

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.	НД	НД	НД	НД	НД
Walker et al.	0,699	5,05	100	39,2	0,013
Шельгин и соавт.	0,65	3,7	95	83	0,26
Собственные данные	0,644	5,13	69	60,7	0,019

Продолжение (3) таблицы 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.	0,68	6,50	69	96,5	НД
Walker et al.	0,78	6,15	100	61,8	0,009
Шельгин и соавт.	НД	НД	НД	НД	НД
Собственные данные	НД	НД	НД	НД	НД

При оценке НЛО, как биомаркера ПИО данные по AUC, чувствительности и специфичности были представлены работами Шельгина Ю.А. и соавт. (2017), Walker А. и соавт. (2018) и собственными данными – всего 428 случаев. По результатам мета-анализа данных объединенная AUC была равна 0,671, чувствительность теста составила 86% (95% ДИ: 63-95%), специфичность – 60% (95% ДИ: 35-80%) ($p=0,014$) (Рисунок 5). Шансы развития ПИО при уровне НЛО выше порогового значения (интервал 3,70-5,13), увеличивались более, чем в 10 раз (ОШ=10,2; 95% ДИ: 1,4-72) (Рисунок 7).

При обработке данных, соответствовавших 4 ПОД, установлено, что значения AUC, чувствительности и специфичности были представлены в 2 публикациях – Mik М. и соавт. (2018) и Walker А. и соавт. (2018), и включали 860 случаев. По результатам мета-анализа данных, объединенная AUC составила 0,71, чувствительность теста была равна 75% (95% ДИ: 61-85%), а специфичность – 87% (95% ДИ: 50-98%) ($p=0,02$) (Рисунок 6). Шансы развития инфекционных осложнений при уровне НЛО выше порогового значения (интервал 6,15-6,50) увеличивались более, чем в 50 раз (ОШ=51; 95% ДИ: 20-128) (Рисунок 7).

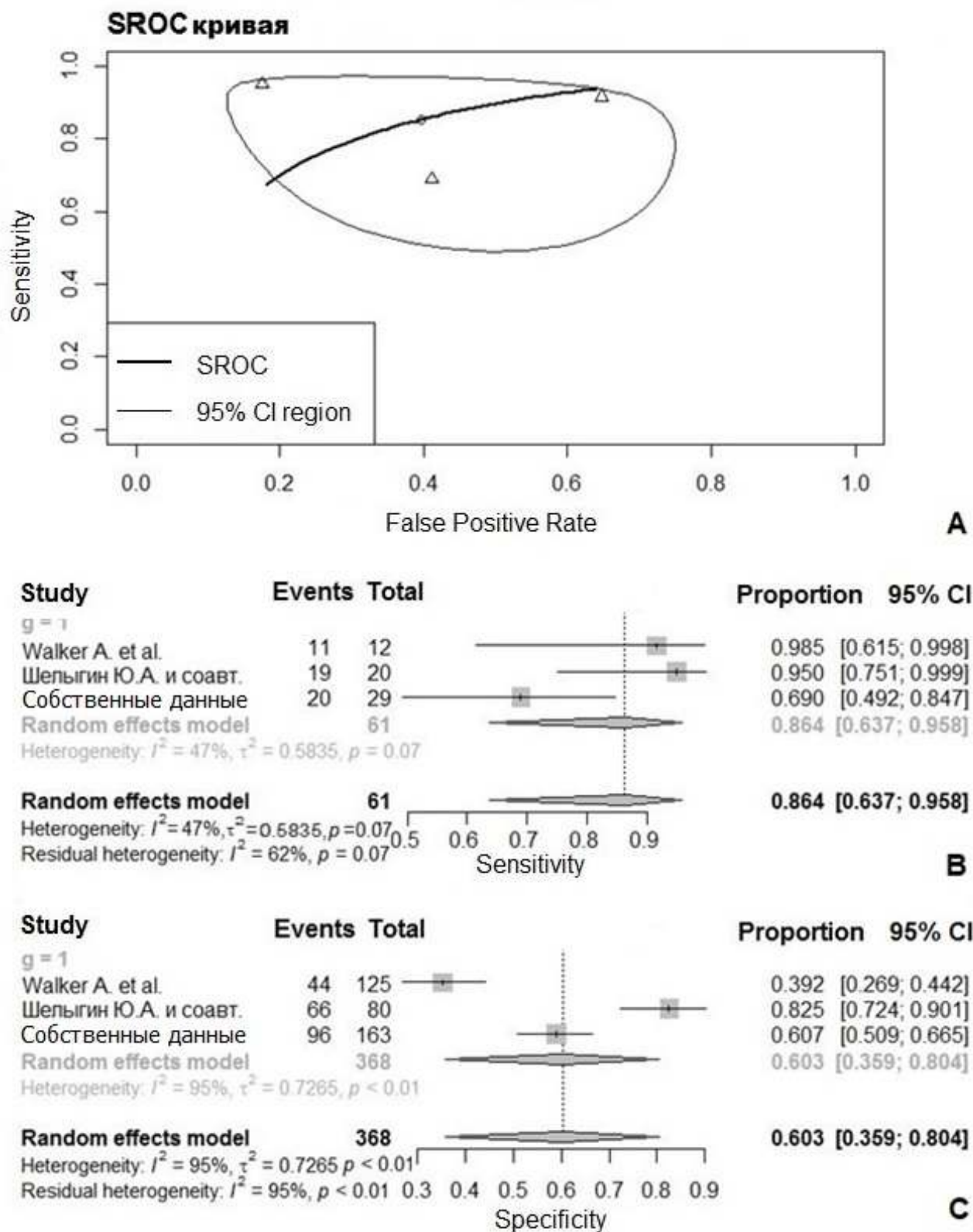


Рисунок 5 — Объединенная ROC-кривая (SROC) (A), древовидные графики чувствительности (B) и специфичности (C) для НЛЮ в качестве биомаркера ПИО на 3 ПОД

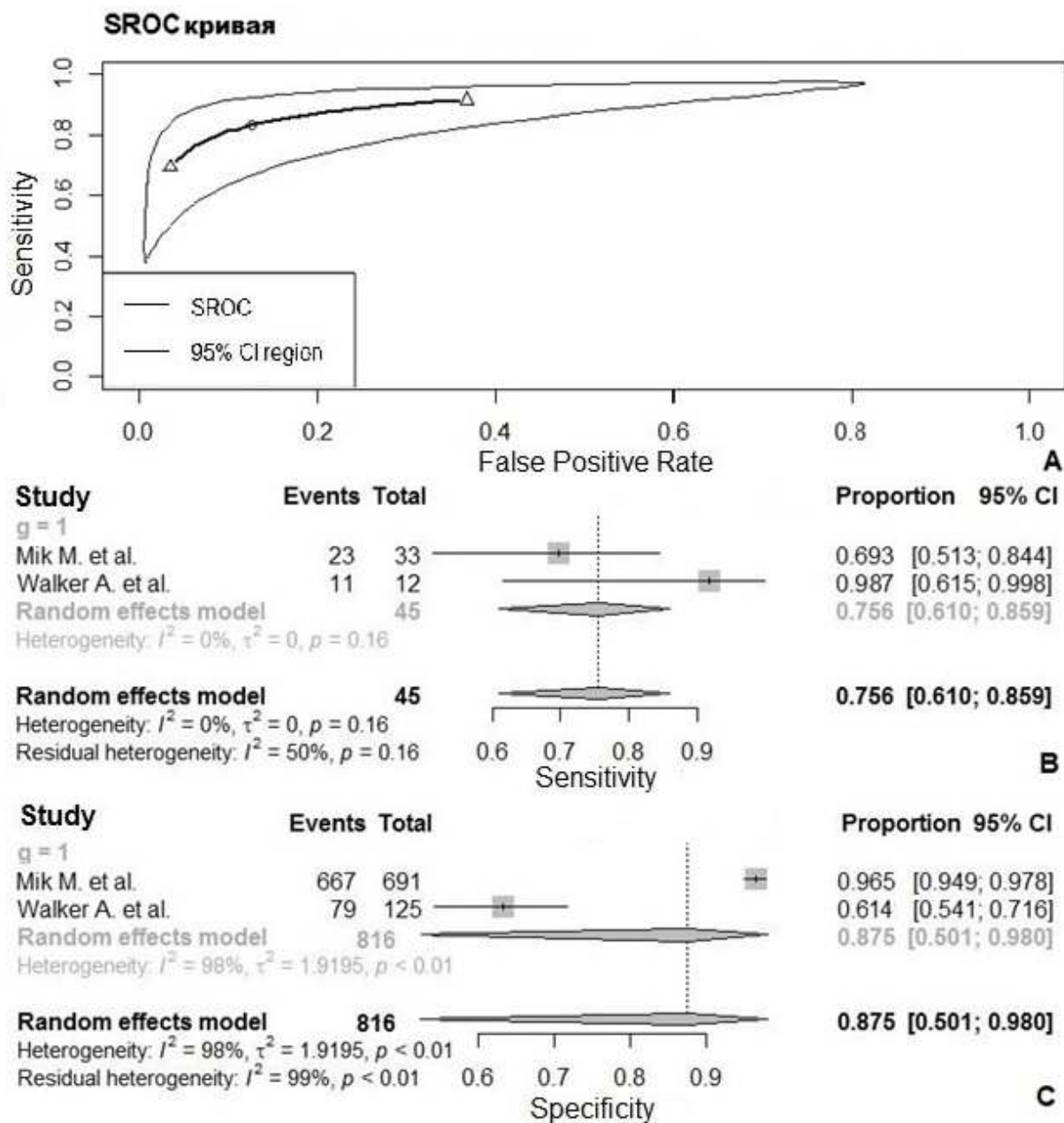


Рисунок 6 — Объединенная ROC-кривая (SROC) (A), древовидные графики чувствительности (B) и специфичности (C) для НЛО в качестве биомаркера ПИО на 4 ПОД

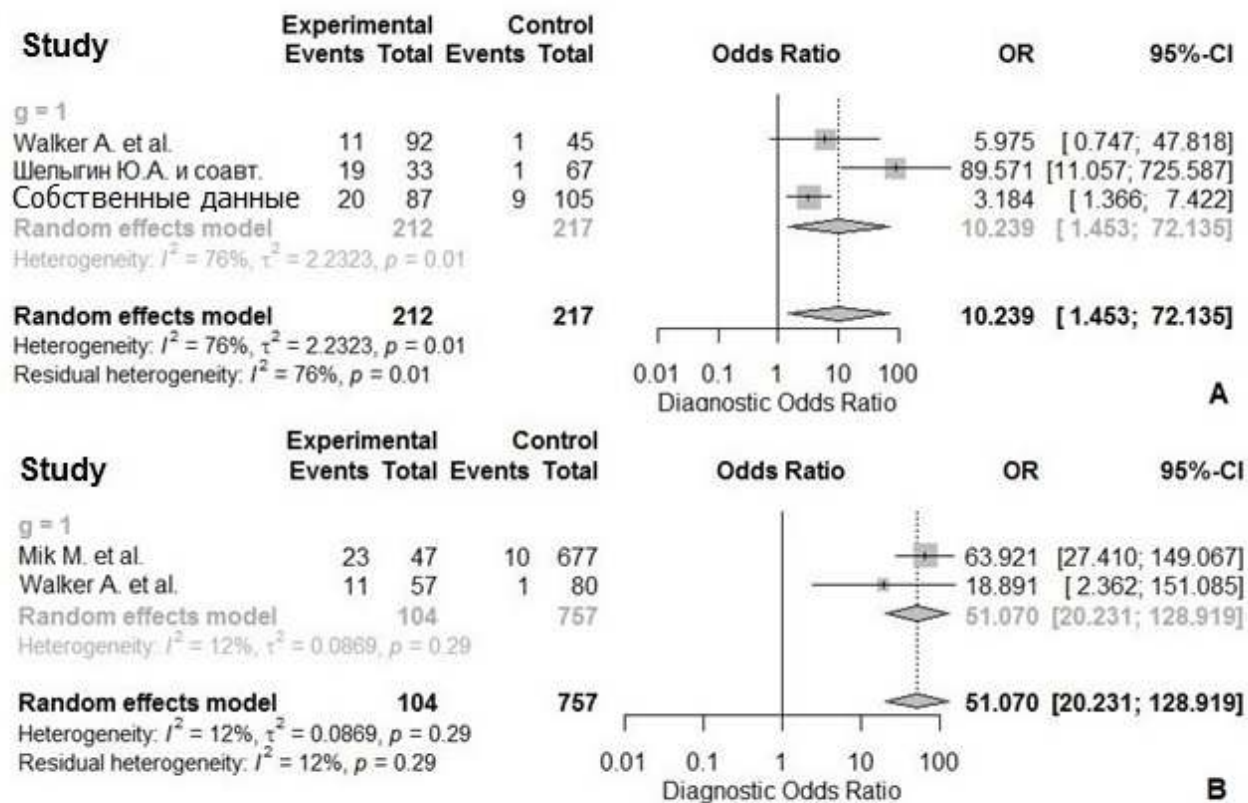


Рисунок 7 — Древоподобный график отношения шансов ПИО при повышении НЛО на 3 (А) и 4 (В) ПОД

Прогностическая ценность iCD64n. При ROC-анализе значений iCD64n на 3 ПОД AUC была равна 0,862, что говорит об очень хорошей предсказательной ценности биомаркера ($p < 0,001$) (Рисунок 8). Пороговый уровень iCD64n составил 1,42. Согласно этому значению биомаркера чувствительность была равна 72,4% (95% ДИ: 52,8-87,3%), специфичность – 84,7% (95% ДИ: 78,2-89,8%), отрицательная прогностическая значимость – 94,5% (95% ДИ: 90,5-96,9%), а положительная прогностическая значимость – 45,7% (95% ДИ: 35,5-56,2%).

На 6 сутки после операции значение AUC составило 0,918, что характеризует ценность анализа, как отличную ($p < 0,001$) (Рисунок 8). Точка отсечки iCD64n согласно ROC-анализу была на уровне 1,37. Чувствительность биомаркера при вышеуказанном пороговом значении составила 75,9% (95% ДИ: 56,5-89,7%), специфичность – 95,7% (95% ДИ: 91,4-98,3%), отрицательная прогностическая значимость – 94,7% (95% ДИ: 92,1-97,7%), а положительная прогностическая значимость – 74,9% (95% ДИ: 59,7-87%).

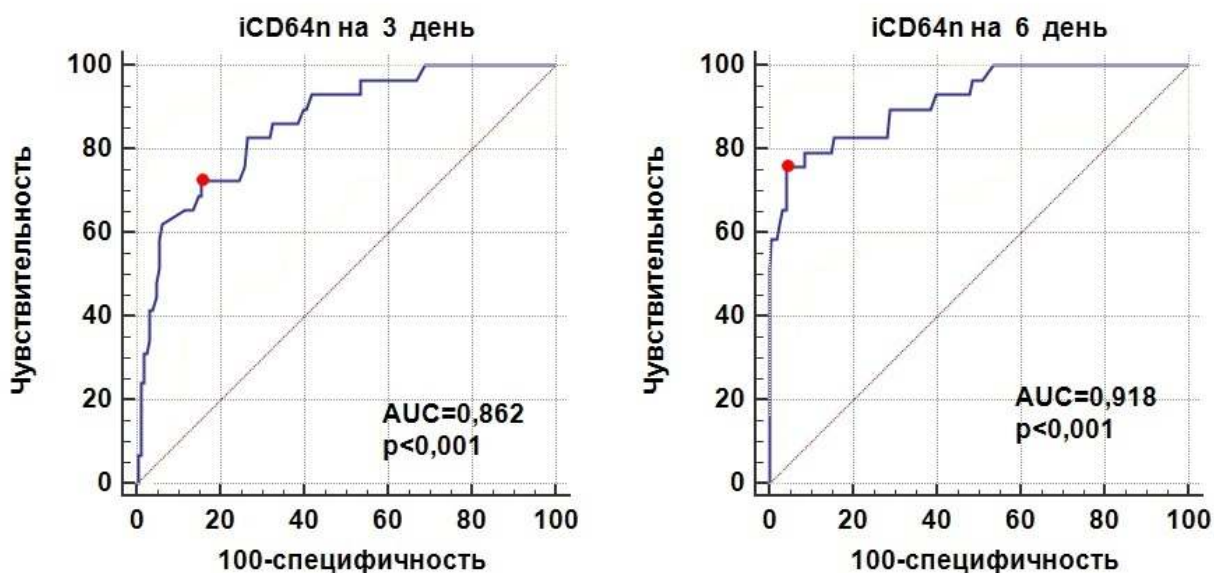


Рисунок 8 — ROC-кривая для iCD64n в качестве биомаркера ПИО на 3 и 6 ПОД

Прогностическая ценность HLA-DRm. По данным ROC-анализа AUC на 3 ПОД для HLA-DRm составила 0,79, а оптимальная точка отсечки – 26,1% ($p < 0,001$) (Рисунок 9). Чувствительность биомаркера при экспрессии HLA-DRm на данном уровне была равна 93,1% (95% ДИ: 77,2-99,2%), специфичность – 54,3% (95% ДИ: 46,3-62,2%), отрицательная и положительная прогностическая значимость – 97,8% (95% ДИ: 92-99,4%) и 26,7% (95% ДИ: 23,1-30,7%), соответственно.

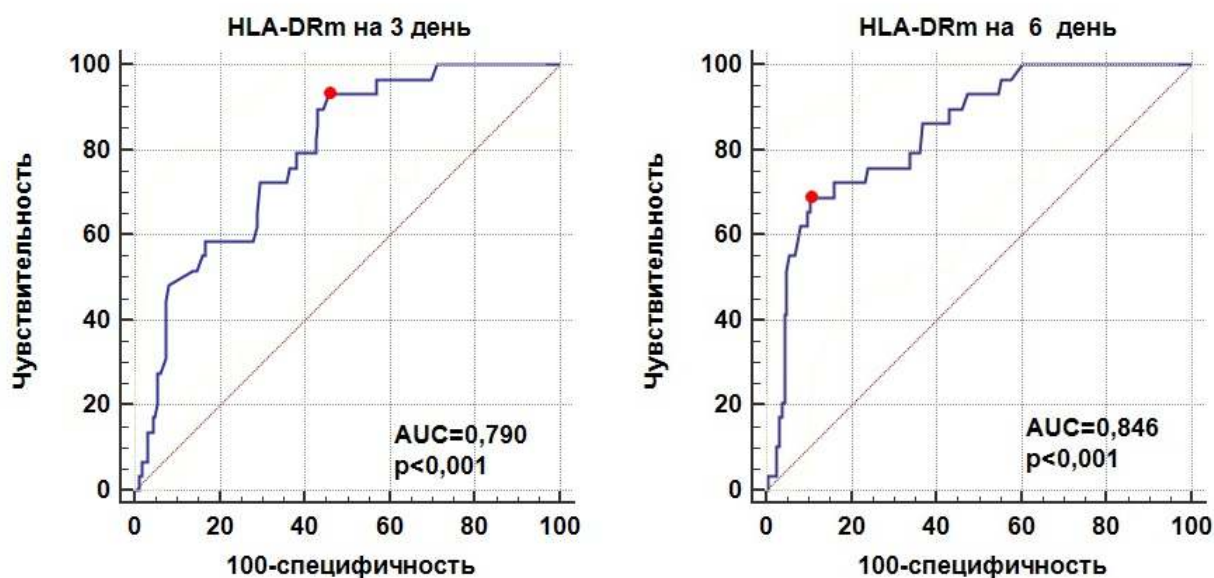


Рисунок 9 — ROC-кривая для HLA-DRm в качестве биомаркера ПИО на 3 и 6 ПОД

На 6 ПОД площадь под кривой составила 0,846, что свидетельствует об очень хорошей точности диагностического исследования ($p < 0,001$) (Рисунок 9). Чувствительность и специфичность биомаркера на 6 ПОД при пороговом значении HLA-DRm 22,7% были равны

68,9% (95% ДИ: 49,2-84,7%) и 89,6% (95% ДИ: 83,8-93,8%), соответственно. Положительная и отрицательная прогностическая значимость при указанной точке отсечки составили 54,1% (95% ДИ: 41,4-66,2%) и 94,2% (95% ДИ: 90,4-96,5%), соответственно.

Оценка корреляции биомаркеров. Сильная обратная корреляционная связь зарегистрирована между iCD64n и HLA-DRm на 3 ($r = -0,83$; 95% ДИ: $-0,87$ - $-0,77$; $p < 0,0001$) и 6 сутки после операции ($r = -0,70$; 95% ДИ: $-0,75$ - $-0,60$; $p < 0,0001$) (Рисунок 10). При анализе остальных корреляционных связей были получены низкие коэффициенты корреляции на 3 и 6 ПОД.

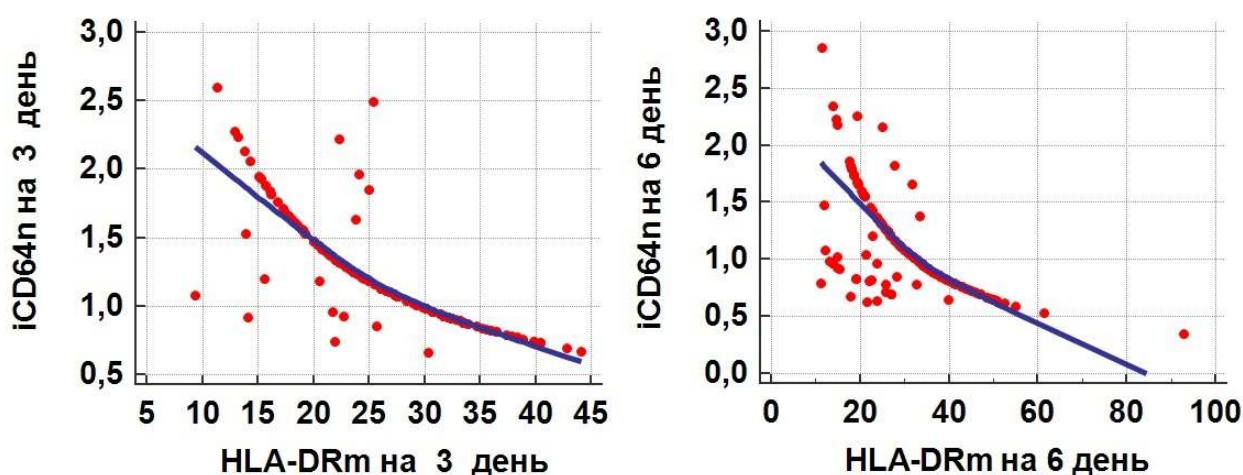


Рисунок 10 — Диаграмма дисперсии iCD64n и HLA-DRm на 3 и 6 ПОД

Резюме. Наилучшей предсказательной ценностью в качестве биомаркера ПИО на 3 ПОД обладал iCD64n (AUC=0,862; $p < 0,001$). Чувствительность теста при точке отсечки биомаркера на уровне 1,42 составила 72,4%, специфичность – 84,7%, отрицательная прогностическая значимость – 94,5%, а положительная прогностическая значимость – 45,7%. Согласно полученным данным у больных со значением iCD64n выше 1,42 риск развития ПИО составляет 72,4%. При уровне биомаркера ниже порогового риск развития инфекционных осложнений составляет всего 5,5%. Чуть менее эффективным биомаркером ПИО является HLA-DRm (AUC=0,79; $p < 0,001$). С-реактивный белок и ПКТ имеют хорошую модель точности диагностического теста (AUC для СРБ – 0,719; $p < 0,001$; для ПКТ – 0,743; $p < 0,001$). Наименьшей прогностической ценностью в качестве биомаркера ПИО по результатам работы обладало НЛО – качество модели теста биомаркера соответствовало удовлетворительному уровню (AUC=0,644; $p = 0,019$). Аналогичная AUC была получена и по результатам кумулятивного мета-анализа (AUC=0,671; $p = 0,014$).

На 6 сутки после операции наибольшая прогностическая ценность, как и на 3 ПОД, была зарегистрирована у iCD64n. Площадь под кривой составила 0,918 ($p < 0,001$), что говорит об

отличной точности лабораторного теста. Точка отсечки iCD64n согласно ROC анализу была на уровне 1,37. Чувствительность биомаркера при вышеуказанном пороговом значении составила 75,9%, специфичность – 95,7%, отрицательная прогностическая значимость – 94,7%, а положительная прогностическая значимость – 74,9%. Основываясь на полученных данных на 6 ПОД у пациентов с уровнем iCD64n выше 1,37 риск развития ПИО был 75,9%. При уровне биомаркера ниже порогового значения риск развития инфекционных осложнений составляет всего 5,3%. Несмотря на меньшую прогностическую ценность HLA-DRm, качество модели теста улучшается к 6 ПОД (AUC=0,846; $p<0,001$). Данное обстоятельство свидетельствует об увеличении точности теста с течением послеоперационного периода. Площадь под кривой для СРБ и ПКТ на 6 ПОД сохраняется на том же уровне и составляет 0,729 ($p<0,001$) и 0,73 ($p<0,001$), соответственно. Это говорит о том, что максимальную диагностическую ценность биомаркеры достигают на 3 ПОД. На 6 ПОД предсказательная ценность НЛЮ увеличивается и становится незначительно выше, чем у СРБ и ПКТ (AUC=0,75; $p<0,001$). Аналогичная тенденция наблюдается и по результатам мета-анализа – AUC с 3 на 4 ПОД увеличивается с 0,671 ($p=0,014$) до 0,75 ($p=0,02$).

При анализе данных корреляции между биомаркерами, была получена сильная обратная связь между iCD64n и HLA-DRm на 3 ПОД ($r=-0,83$; $p<0,0001$) и 6 ПОД ($r=-0,7$; $p<0,0001$). Указанные результаты позволяют говорить о взаимозаменяемости данных биомаркеров воспаления.

Учитывая более высокую прогностическую ценность iCD64n, можно говорить о более обоснованном его применении в клинической практике. Стоит отметить, что HLA-DRm является показателем состояния иммунной системы. Оценка его значений открывает возможность для использования иммуномодулирующей терапии у пациентов с низкой экспрессией HLA-DRm, но исследований в данной области недостаточно. С-реактивный белок, ПКТ имеют меньшую прогностическую ценность, но точность анализа соответствует хорошей модели теста по данным ROC-анализа. Учитывая их доступность, использование данных биомаркеров в клинической практике является обоснованным. Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение имеет удовлетворительное качество модели на 3 ПОД и хорошее – на 6 ПОД. Принимая во внимание рутинность проведения клинического анализа крови и отсутствие сильной корреляционной связи между НЛЮ и другими маркерами, оценка его уровня является эффективной опцией в структуре лабораторного теста. У всех из исследуемых биомаркеров была зарегистрирована высокая отрицательная прогностическая значимость – более 90%, на 3 и 6 ПОД. Данное обстоятельство говорит о возможности их использования в качестве критериев безопасной выписки пациента при значениях биомаркеров ниже точки отсечки.

Выводы:

1. Общая частота послеоперационных инфекционных осложнений в изученной популяции составила 15,1% (29/192), при этом доля поверхностных ИОХВ была равна 4,7% (9/192), органо пространственных ИОХВ – 6,8% (13/192), послеоперационных отдаленных инфекций – 2,6% (5/192), комбинированных послеоперационных инфекционных осложнений – 1% (2/192).
2. Сроки послеоперационного пребывания пациента в стационаре при развитии инфекционных осложнений оказались статистически значимо больше – Me=16, по сравнению с пациентами без них – Me=8 ($p<0,0001$).
3. По результатам мета-анализа данных объединенная AUC для НЛЮ на 4 ПОД составила 0,71, что соответствует хорошей прогностической точности теста, при этом его чувствительность была равна 75%, а специфичность – 87% ($p=0,02$).
4. Индекс CD64 нейтрофилов имеет наилучшую прогностическую ценность, как биомаркера высокого риска развития ПИО, на 3 ПОД (AUC=0,862; $p<0,001$) и 6 ПОД (AUC=0,918; $p<0,001$) у пациентов после хирургического вмешательства на толстой кишке и имеет сильную обратную корреляционную связь с HLA DRm, что обуславливает возможность его изолированного использования.
5. С-реактивный белок, ПКТ, НЛЮ, iCD64n и HLA-DRm могут быть использованы в качестве биомаркеров инфекционных осложнений. На 3 ПОД значение СРБ менее 133,2 мг/л, ПКТ менее 0,6 нг/мл, НЛЮ менее 5,13, iCD64n менее 1,42 и HLA-DRm выше 26,1% являются индикаторами благоприятного течения послеоперационного периода, что подтверждается уровнем отрицательной прогностической значимости более 90%. На 6 ПОД значение СРБ менее 75,5 мг/л, ПКТ менее 0,3 нг/мл, НЛЮ менее 3,94, iCD64n менее 1,37 и HLA-DRm выше 22,7% являются критериями безопасной выписки пациента из стационара, что подтверждается уровнем отрицательной прогностической значимости более 90%.

Практические рекомендации:

1. Определение уровня биологических маркеров на 3 и 6 сутки послеоперационного периода следует проводить у всех пациентов, перенесших резекцию толстой кишки, поскольку это позволяет выявить больных с высоким риском послеоперационных инфекционных осложнений до клинических проявлений.
2. Учитывая хорошую прогностическую ценность СРБ и ПКТ на 3 и 6 послеоперационный день и слабую корреляционную связь между ними, рекомендовано проводить оценку данных биомаркеров в совокупности для выявления больных с высоким риском послеоперационных инфекционных осложнений.
3. Принимая во внимание хорошую прогностическую ценность НЛО на 4 и 6 дни после вмешательства, а также слабую и очень слабую корреляционную связь с другими биомаркерами, легкость выполнения анализа, оценка уровня НЛО показана для пациентов после операций на толстой кишке с целью выявления высокого риска развития инфекционных осложнений в эти сроки.
4. При наличии технического оснащения учреждения целесообразно использование iCD64n и HLA-DRm в качестве биомаркеров послеоперационных инфекционных осложнений, как наиболее ценных в сравнении с НЛО, СРБ и ПКТ. Учитывая сильную и очень сильную корреляционную связь между iCD64n и HLA-DRm, возможно изолированное использование iCD64n, как прогностически более точного биомаркера воспаления.
5. При уровне СРБ менее 75,5 мг/л, ПКТ менее 0,3 нг/мл, НЛО менее 3,94, iCD64n менее 1,37 и HLA-DRm выше 22,7% на 6 послеоперационный день больные могут быть безопасно выписаны из стационара, учитывая низкий риск возникновения послеоперационных инфекционных осложнений.

Список используемых сокращений:

ИОХВ – инфекция в области хирургического вмешательства

НЛО – нейтрофильно-лимфоцитарное отношение

ПНО – послеоперационные инфекционные осложнения

ПКТ – прокальцитонин

ПОД – послеоперационный койко-день

ПОИ – послеоперационная отдаленная инфекция

ССВР – синдром системной воспалительной реакции

AUC – Area Under Curve, площадь под кривой

HLA-DRm – HLA-DR моноциты

iCD64n – индекс CD64-нейтрофилов

ROC – Receiver operating characteristic, кривая рабочей характеристики приемника

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Ачкасов С.И. Роль биологических маркеров в диагностике послеоперационных инфекционных осложнений в колоректальной хирургии (обзор литературы) / С.И. Ачкасов, М.А. Сухина, А.И. Москалев, Э.Н. Набиев // Колопроктология, 2019. - т. 18. - № 3(69). - с. 105-118. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-3-105-118>
2. Ачкасов С.И. Роль индекса CD64-нейтрофилов в диагностике инфекционных осложнений после резекций толстой кишки / С.И. Ачкасов, М.А. Сухина, О.И. Сушков, Э.Н. Набиев, Д.Г. Шахматов, М.А. Тарасов, А.И. Москалев // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2020. - № 10. – с. 29-35. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202010129>
3. Шельгин Ю.А. Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, как биомаркер инфекционных осложнений в колоректальной хирургии (собственные данные, систематический обзор и мета-анализ) / Ю.А. Шельгин, М.А. Сухина, Э.Н. Набиев, А.А. Пономаренко, М.А. Нагудов, О.И. Сушков, А.И. Москалев, С.И. Ачкасов // Колопроктология, 2020. - т. 19. - №4. - с. 71-92. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-4-71-92>