

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный Медицинский Исследовательский Центр
колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Министерства
здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Набиев Эльнур Нурмамед оглы

**РОЛЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В
ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ
ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В
КОЛОРЕКТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ**

Хирургия – 14.01.17

**Диссертация на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских
наук, профессор
С.И. Ачкасов**

Москва – 2020

Оглавление

Список использованных сокращений	5
Введение.....	7
Глава 1. Обзор литературы.....	14
1.1 Эпидемиология, этиология и факторы риска послеоперационных инфекционных осложнений в колоректальной хирургии	14
1.2 Классификация послеоперационных инфекционных осложнений	16
1.3 Влияние послеоперационных инфекционных осложнений на непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения	17
1.4 Лабораторные методы диагностики послеоперационных инфекционных осложнений.....	19
1.4.1 Микробиологическое исследование	20
1.4.2 Биологические маркеры воспаления.....	21
1.4.2.1 Изменение уровня лейкоцитов	21
1.4.2.2 Интерлейкин-6.....	22
1.4.2.3 С-реактивный белок.....	24
1.4.2.4 Прокальцитонин.....	27
1.4.2.5 Пресепсин	29
1.4.2.6 Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение.....	31
1.4.2.7 Индекс CD64-нейтрофилов.....	34
1.4.2.8 HLA-DR моноциты	37
1.5 Резюме.....	40
Глава 2. Пациенты и методы.....	41

2.1	Дизайн исследования.....	41
2.2	Критерии диагностики послеоперационных инфекционных осложнений.....	43
2.3	Характеристика предоперационной подготовки и анестезиологического обеспечения пациентов.....	45
2.4	Характеристика пациентов	46
2.5	Систематический обзор литературы оценки нейтрофильно-лимфоцитарного отношения, как биомаркера послеоперационных инфекционных осложнений	51
2.6	Статистическая обработка результатов.....	52
2.7	Характеристика методов исследования.....	54
Глава 3. Результаты исследования		66
3.1	Частота, структура и тяжесть послеоперационных инфекционных осложнений.....	66
3.2	Прогностическая ценность С-реактивного белка.....	69
3.3	Прогностическая ценность прокальцитонина	71
3.4	Прогностическая ценность нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (собственные данные и кумулятивный мета-анализ).....	73
3.4.1	Результаты собственного исследования.....	73
3.4.2	Мета-анализ литературных и собственных данных.....	75
3.5	Прогностическая ценность индекса CD64-нейтрофилов	80
3.6	Прогностическая ценность HLA-DR моноцитов.....	82
3.7	Оценка корреляции биомаркеров.....	84
3.8	Резюме	88
Заключение		99
Выводы		104

Практические рекомендации	105
Список используемой литературы	107

Список использованных сокращений

долл. США – доллары Соединенных Штатов Америки

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИМТ – индекс массы тела

ИОХВ – инфекция в области хирургического вмешательства

НЛО – нейтрофильно-лимфоцитарное отношение

ПИО – послеоперационные инфекционные осложнения

ПКТ – прокальцитонин

ПОД – послеоперационный койко-день

ПОИ – послеоперационная отдаленная инфекция

ПСП – пресепсин

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ССВР – синдром системной воспалительной реакции

ФНО- α – фактора некроза опухоли α

ХЛТ – химиолучевая терапия

ХТ – химиотерапия

ААD – аминоактиномицин-D

AUC – Area Under Curve, площадь под кривой

CD64 – кластер дифференцировки 64

Су – цианин

FITC – флуоресцеин изотиоцианат

HLA-DRm – HLA-DR моноциты

iCD64n – индекс CD64 нейтрофилов

PE – фикоэритрин

PI – пропидий-йодид

ROC – Receiver operating characteristic, кривая рабочей характеристики приемника

Введение

Послеоперационные инфекционные осложнения (ПИО), включая несостоятельность межкишечных анастомозов, занимают ведущее место в списке актуальных проблем колоректальной хирургии [141]. Развитие ПИО связано с ухудшением непосредственных результатов лечения, а также снижением общей и безрецидивной выживаемости, качества жизни пациентов, подвергшихся колоректальным операциям по поводу злокачественных заболеваний [2, 17, 21, 63, 82, 83, 100, 112, 137]. Помимо этого, возникновение ПИО увеличивает послеоперационный период более, чем в 3 раза, а средняя стоимость лечения возрастает в 2 раза [16, 21, 56, 80, 140, 161].

Несмотря на достаточно изученные факторы высокого риска развития ПИО, методы предоперационной профилактики (механическая подготовка кишечника и использование антибактериальных препаратов), частота ПИО после операций на толстой кишке достигает 38%, при этом в 3-4% случаев является причиной летального исхода [9, 10, 15, 20, 63, 69, 71, 133, 140]. Раннее выявление и своевременная активная лечебная тактика позволяют значительно снизить последствия ПИО [1, 6, 69]. Однако клиническая картина последних в раннем послеоперационном периоде достаточно схожа с синдромом системной воспалительной реакции (ССВР), развивающимся в ответ на операционную травму [107, 130]. 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 [107, 130]. Ввиду этого, особенно актуальным представляется использование лабораторных тестов, позволяющих прогнозировать высокий риск развития ПИО. Биологические маркеры воспаления являются основным инструментом в клинической практике, позволяющим решать вышеуказанную задачу. Большой спектр биомаркеров, разнородность данных об их предсказательной ценности, труднодоступность проведения тестов и их высокая стоимость в

некоторых случаях не позволяют определиться с «золотым» стандартом в лабораторной диагностике ПИО.

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 нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (НЛО), С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ), индекса CD64-нейтрофилов (iCD64n) и HLA-DR моноцитов (HLA-DRm), как биомаркеров ПИО в колоректальной хирургии.

Объект исследования

Больные злокачественными новообразованиями прямой и ободочной кишки, которым планируется резекция участка органа трансабдоминальным доступом, а также больные с одноствольными колостомами, которым предполагается реконструктивно-восстановительная операция, сопровождающаяся резекцией толстой кишки.

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

Впервые в мире 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 оценено их влияние на сроки пребывания пациента в стационаре.

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

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.

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.

Доклады и публикации

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 (виртуальная конференция, 21-23 сентября 2020 г.) и на Российском колопроктологическом форуме 2020 (виртуальная конференция, 5-7 ноября 2020 г.).

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

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>

Исследование зарегистрировано на сайте «clinicaltrials.gov» (регистрационный номер NCT03559335).

Апробация работы

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

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 129 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.

Соответствие диссертационной работы паспорту научной специальности «Хирургия»

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.

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 и мета-анализ данных с целью оценки прогностической ценности НЛО, как биомаркера ПИО в колоректальной хирургии.

Глава 1. Обзор литературы

1.1 Эпидемиология, этиология и факторы риска послеоперационных инфекционных осложнений в колоректальной хирургии

Колоректальная хирургия тесно сопряжена с высокой частотой послеоперационных осложнений, возникающей у 19-39% оперированных больных [8, 23, 35, 68]. Наибольшую долю в их структуре составляют инфекционные, частота которых достигает 87,5% [35, 68].

Если после общехирургических операций ПИО регистрируют в 1,9% наблюдений, то после хирургических вмешательств на толстой кишке данный показатель колеблется в интервале от 15 до 38% [9, 10, 63, 69, 71, 133, 140]. Причем, у 3-4% больных ПИО становится причиной летального исхода [15, 20, 133].

Столь широкий диапазон риска развития инфекционных осложнений после хирургических вмешательств на толстой кишке тесно связан с оперируемым сегментом органа [41, 63, 86, 108]. В мультицентровом проспективном обсервационном исследовании Gomila A. и соавт. (2017) было проанализировано 3701 пациент, перенесший хирургическое вмешательство по поводу колоректального рака. Частота инфекционных осложнений после операций на ободочной кишке составила 16,4%, в то время как для прямой кишки данный показатель был значимо выше – 21,6% ($p < 0,001$). Также была отмечена разница в частоте тяжелых форм ПИО, которые преобладали у пациентов с новообразованиями прямой кишки – 11,5%, в сравнении с пациентами с заболеваниями ободочной кишки – 7,9% [63]. Схожие данные приведены в работе Konishi T. и соавт. (2006) относительно различий в частоте ПИО, которые для прямой кишки составили 18%, а для ободочной – 9,4% ($p = 0,0033$) [86].

Высокий риск развития инфекционных осложнений в колоректальной хирургии сопряжен с особенностями кишечной микрофлоры, которая служит основным этиологическим фактором [96, 98]. Наряду с этим важное значение

имеет интраоперационная травматизация тканей, снижение барьерной функции стенки толстой кишки и последующая транслокация патогенных микроорганизмов [97, 123]. В исследовании Reddy В. и соавт. (2006) была произведена оценка влияния мобилизации толстой кишки на увеличение бактериальной обсемененности брюшной полости. В основную группу было включено 49, а в контрольную – 472 больных. Материал (лимфатические узлы) для микробиологического исследования брался интраоперационно: до мобилизации толстой кишки в контрольной группе и после манипуляций в основной. Резекция органа до взятия материала для исследования не проводилась. Большая часть пациентов была оперирована по поводу злокачественных новообразований – 69,3% (34/49) в основной группе и 75% (354/472) в контрольной. Доля хирургических вмешательств по поводу воспалительных заболеваний кишечника составила 26,5% (13/49) и 16,1% (76/472) наблюдений, соответственно. По результатам исследования были получены статистически значимые различия в частоте выявления микроорганизмов в лимфатических узлах у больных основной группы – 79,6% (39/49), по сравнению с контрольной – 11,4% (54/472) ($p < 0,001$). Интересным являлся тот факт, что по результатам микробиологического исследования в основной группе преобладал коагулазо-негативный стафилококк, в то время как в контрольной группе – кишечная палочка. Авторы пришли к выводу, что проводимые во время операции манипуляции на толстой кишке увеличивают обсемененность брюшной полости патогенными микроорганизмами [123].

Помимо специфики микробиоты кишечника, большую роль в высоком риске развития инфекционных осложнений являются технические особенности оперативных вмешательств в колоректальной хирургии. Среди них основными факторами риска являются интраоперационное вскрытие просвета кишечника, длительность операции, формирование кишечной стомы, большая интраоперационная кровопотеря и необходимость интраоперационного переливания эритроцитарной массы [7, 63].

1.2 Классификация послеоперационных инфекционных осложнений

При развитии ПИО выбор тактики лечения больного зависит от тяжести и распространенности инфекционного осложнения. С этой целью было разработано множество критериев диагностики и классификации ПИО, однако большинство из них не получило распространения в клинической практике [74, 114, 154].

К широко используемой классификации ПИО по данным мировой литературы относится система оценки, представленная в методических рекомендациях «Центра по контролю и профилактики заболеваний» (США) в 1984 году [14]. Структура классификации была построена в зависимости от анатомической локализации и патофизиологических изменений и включала в себя 4 группы: раневая, регионарно-распространённая, органная инфекция и «отдаленная», не связанная с областью хирургического вмешательства. В последующем, в 1992 году, Norran С. и соавт. первые 3 группы объединили в понятие инфекции в области хирургического вмешательства (ИОХВ), в котором выделили поверхностную, глубокую и органо-пространственную формы [70]. Термин ИОХВ служит определением инфекции в области контакта хирурга и тканей пациента, возникающей в течение 30 дней после оперативного лечения, а в случае установки имплантата в течение одного года. Особенностью поверхностной ИОХВ является поражение только кожи и подкожной клетчатки ткани в области разреза. Глубокая ИОХВ – это инфекция, вовлекающая глубокие мягкие ткани в области разреза. Определением органо-пространственной ИОХВ служит инфекция, развивающаяся в любой зоне хирургического вмешательства или хирургических манипуляций за исключением раны.

К четвертой группе в структуре ПИО относится «отдаленная», не связанная с ИОХВ послеоперационная отдаленная инфекция (ПОИ). В колоректальной хирургии частым проявлением ПОИ служат пневмония, септицемия, энтероколит, инфекции области парентеральных манипуляций и мочевыделительной системы [115, 158].

1.3 Влияние послеоперационных инфекционных осложнений на непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения

Послеоперационные инфекционные осложнения являются не только основной причиной летальности пациентов, но они также ухудшают общую и безрецидивную выживаемость у онкологических больных [17, 82, 83, 100, 112, 137]. В 2016 году Povsic M. и соавт. в своем исследовании оценили влияние ПИО на общую выживаемость. Материалом для исследования послужил результат лечения 186 пациентов, оперированных по поводу колоректального рака с сентября 2006 года по декабрь 2008 года. Анализ отдаленных результатов показал, что однолетняя общая выживаемость в группе с осложнениями составила 85,5% (95% ДИ: 76-95%), а в группе без них – 96,2% (95% ДИ: 93-99%) ($p=0,004$). Пятилетняя общая выживаемость была также выше в «неинфицированной группе» – 70,8% (95% ДИ: 63-79%), по сравнению с пациентами с ПИО – 52,1% (95% ДИ: 40-67%) ($p=0,004$). При анализе корреляции тяжести осложнений и общей выживаемости было получено, что последняя ниже у пациентов с органо-пространственными ИОХВ по сравнению с пациентами с поверхностной ИОХВ – 40,9% (95% ДИ: 24-67%) против 66,7% (95% ДИ: 49-90%), соответственно ($p=0,002$) [82]. С целью определения влияния ПИО на выживаемость у пациентов после хирургического лечения по поводу неметастатического колоректального рака Artinyan A. и соавт. (2015) выполнили ретроспективный анализ результатов лечения 12075 пациентов. Локализация больных в группе определялась по критерию наличия послеоперационного осложнения, а также его характера (инфекционное или неинфекционное). Авторы пришли к выводу, что наличие послеоперационного осложнения связано с выраженным снижением общей выживаемости (ОР=1,24; 95% ДИ: 1,15-1,34; $p<0,001$). Более высокий риск имели пациенты с ПИО (ОР=1,31; 95% ДИ: 1,21-1,42; $p<0,001$), при этом тяжесть ПИО коррелировала со снижением общей выживаемости

(OR=1,41; 95% ДИ: 1,15-1,73; p<0,001) [17]. Схожие результаты в своих исследованиях были получены и другими авторами [83, 100, 112].

Помимо снижения общей выживаемости, наличие у пациента ПИО повышает риск местного рецидива заболевания [137, 153]. В 2020 году Sueda T. и соавт. провели ретроспективный анализ, оценивший результаты лечения 755 пациентов, оперированных по поводу колоректального рака I-III стадии. Целью работы стало определение влияния органо-пространственной ИОХВ на прогноз общей, раково-специфической выживаемости и на увеличения риска развития местного рецидива болезни. Медиана наблюдения составила 48 месяцев. У 8,2% (62/755) пациентов, включенных в основную группу, послеоперационный период протекал на фоне инфекционных осложнений. По результатам работы существенной разницы в прогнозе общей и раково-специфической выживаемости получено не было. Однако по данным многофакторного анализа органо-пространственная ИОХВ стала независимым прогностическим критерием более высокого риска местного рецидива болезни (OR=2,29; 95% ДИ: 1,04-4,32; p=0,03) [137]. В датском регистровом исследовании Watt S. и соавт. (2019) была изучена корреляция между бактериемией после операций на толстой кишке по поводу злокачественных новообразований и онкологическим прогнозом заболевания. Исследование объединило результат лечения 21349 пациентов, из которых у 3390 (15,9%) больных в крови были высеяны микроорганизмы в течение 30 дней после хирургического вмешательства. Медиана периода наблюдения составила 5,6 лет. Пациенты с диагностированной в послеоперационном периоде бактериемией имели более худший прогноз общей (OR=1,27; 95% ДИ: 1,20-1,35; p<0,001) и безрецидивной выживаемости (OR=1,22; 95% ДИ: 1,16-1,29; p<0001), что объясняется более высоким риском местного рецидива заболевания (OR=1,15; 95% ДИ: 1,07-1,23; p<0001) [153].

Послеоперационные инфекционные осложнения являются значимым фактором, влияющим на увеличение затрат на лечение, а также они удлиняют послеоперационный период пребывания пациента в стационаре [16, 21, 56, 80,

140, 161]. В японском исследовании по типу «случай-контроль» Kashimura N. и соавт. (2012) проанализировали влияние ИОХВ на вышеуказанные показатели у 334 (167 пар) пациентов. Медиана медицинских расходов после хирургического лечения у пациентов без ИОХВ составила 3607 долларов Соединенных Штатов Америки (долл. США), в то время как для больных с инфекционными осложнениями – 6779 долл. США ($p < 0,001$). Медиана послеоперационного периода у пациентов без осложнений была 12 дней, что оказалось значимо ниже по сравнению с больными с инфекционными осложнениями – 23 дня ($p = 0,001$). Помимо этого, удлинение пребывания пациента после хирургического вмешательства, которое составило наибольшую долю расходов (53%), напрямую зависело от тяжести ИОХВ. Для поверхностной ИОХВ – увеличение количества послеоперационных дней (ПОД) составило 4,4 (95% ДИ: 2,1-6,7; $p < 0,001$), стоимости лечения – 608 долл. США (95% ДИ: -499-1716; $p = 0,275$). Для глубокой ИОХВ рост данных показателей был выше – 22,3 койко-дня (95% ДИ: 7,8-36,7; $p = 0,007$) и 7974 долл. США (95% ДИ: 2325-13623; $p = 0,011$). Для органо-пространственной ИОХВ увеличение ПОД и стоимости лечения оказалось наибольшим – 39,2 койко-дня (95% ДИ: 25,1-53,3; $p < 0,001$) и 14448 долл. США (95% ДИ: 8558-20337; $p < 0,001$). Авторы пришли к выводу, что развитие ИОХВ в среднем увеличивало количество ПОД на 17,8 (95% ДИ: 11,9-23,5; $p = 0,001$), а затраты на лечение – на 5938 долл. США (95% ДИ: 3610-8367; $p < 0,001$) [80]. Схожие данные приведены в систематическом обзоре Badia J. и соавт. (2017) по 5 европейским странам (Франция, Германия, Испания, Великобритания, Италия) и Gantz O. и соавт. (2017) по США [21, 56].

1.4 Лабораторные методы диагностики послеоперационных инфекционных осложнений

Клинические признаки ПИО на ранних этапах крайне схожи с ССВР, обусловленным травматизацией тканей во время хирургического

вмешательства [107, 130]. В большинстве случаев ССВР разрешается самостоятельно, однако в некоторых случаях может трансформироваться в сепсис или септический шок [107]. Время клинической манифестации ПИО варьирует по разным данным от 7 до 9 ПОД [75, 118, 121]. При этом более тяжелые формы, например органо-пространственная ИОХВ, могут диагностироваться значительно позже в сравнении с легкими формами ПИО (поверхностные ИОХВ) [26]. Однако некоторые причины инфекционных осложнений, такие как несостоятельность межкишечного анастомоза, могут появиться намного раньше развития клинической картины [45]. Своевременное выявление пациентов с высокой вероятностью ПИО необходимо для выполнения дополнительных диагностических мероприятий до развития клинических симптомов. Кроме того, превентивная антибактериальная терапия на ранних этапах развития инфекции помогает уменьшить частоту и тяжесть ПИО, улучшая результат лечения [30].

1.4.1 Микробиологическое исследование

«Золотым» стандартом в диагностике ПИО является обнаружение микробного агента в области послеоперационной раны при локальных поражениях и гемокультуры. Наиболее достоверным методом верификации возбудителя ПИО в организме больного в клинической практике является микробиологическое исследование отделяемого из области инфицирования или крови, которое включает адекватное взятие биоматериала пациента, выполнение культурального исследования, учитывая температурные, питательные требования широкого спектра микроорганизмов, в том числе их дыхательные потребности [130]. Преимуществом данного метода является возможность последующего определения чувствительности патогенных агентов к антибактериальным препаратам [122]. Несмотря на очевидные достоинства, требуется значительное время для получения ответа и идентификации возбудителя, которое составляет не менее 24 часов [130].

1.4.2 Биологические маркеры воспаления

Важную роль в прогнозировании и диагностике ПИО играет оценка уровня биологических маркеров воспаления плазмы крови. Основной ролью последних является числовая характеристика физиологических и патологических процессов в организме человека [3]. Биомаркеры воспаления могут применяться с целью идентификации пациентов с высокой вероятностью развития ПИО и служить показанием для более раннего проведения дополнительных методов исследования, в частности компьютерной томографии [101]. Также их можно использовать в качестве критерия безопасной ранней выписки пациентов с низким риском возникновения ПИО [42, 57]. К распространенным и изученным в клинической практике биомаркерам воспаления, используемым для выявления ПИО, относят: изменение количества лейкоцитов, ИЛ-6, СРБ, ПКТ и ПСП. К менее распространенным и недостаточно изученным биомаркерам относятся НЛО, iCD64n. Также крайне мало публикаций о новом биомаркере иммуносупрессии – HLA-DRm, в частности о его использовании в диагностике ПИО после операций на толстой кишке.

1.4.2.1 Изменение уровня лейкоцитов

Первое упоминание о белых кровяных тельцах или лейкоцитах относится к 1843 году [67]. Они являются клетками иммунной системы и играют главную роль в ответной реакции организма на инфекцию [136]. В норме их содержание в крови составляет $4-10 \times 10^9/\text{л}$ [136]. Изменение количества лейкоцитов относится к наиболее распространенному в клинической практике маркеру воспаления, в связи с чем он рутинно используется в большинстве стационаров. В основе патологического лейкоцитоза лежит активация миелопоэза в ответ на массивный выброс медиаторов острой фазы воспаления [136]. Данное обстоятельство обуславливает более позднюю реакцию в ответ на инфекционные осложнения по сравнению с другими биомаркерами, относящимися к белкам острой фазы

воспаления. Помимо этого, предсказательная ценность изменения уровня лейкоцитов остается весьма низкой в сравнении с другими биомаркерами воспаления [27, 58, 61, 65, 110, 152]. В проспективное исследование Goulart A. и соавт. (2018), направленное на изучение прогностической ценности уровня лейкоцитов в отношении ранней диагностики ПИО, было включено 130 пациентов, подвергнутых хирургическому лечению по поводу колоректального рака. По результатам работы не было выявлено статистически значимых различий в уровне лейкоцитов на 1 и 3 ПОД у пациентов с осложнениями и без них [65]. В 2016 году Giaccaglia V. и соавт. провели исследование, направленное на оценку предсказательной ценности изменения уровня лейкоцитов, СРБ и ПКТ в отношении риска развития несостоятельности межкишечных анастомозов после операций на толстой кишке. Исследование объединило результаты лечения 504 пациентов с января 2013 года по сентябрь 2014 года. По данным анализа Кривой Рабочей Характеристики Приёмника (Receiving Operator Characteristic, ROC) площадь под кривой (Area Under Curve, AUC) на 3 ПОД для СРБ и ПКТ была схожей – 0,772 и 0,775, в то время как для количества лейкоцитов данный показатель составил всего 0,601. На 5 ПОД было отмечено увеличение точности теста для СРБ и ПКТ (AUC=0,862 для СРБ; AUC=0,806 для ПКТ), в то время как AUC для лейкоцитов осталась без значимых изменений – 0,611. Результаты работы свидетельствуют, что использование ПКТ и СРБ в качестве биомаркеров ПИО более обосновано, чем оценка уровня лейкоцитов [61]. Однако распространенность и доступность общего анализа крови обуславливает широкое применение оценки количества лейкоцитов большинством клиницистов.

1.4.2.2 Интерлейкин-6

Другим биологическим маркером является ИЛ-6, который относится к медиаторам острой фазы воспаления, синтезируемым активированными макрофагами и Т-клетками [37]. Его уровень в плазме крови значительно

повышается в первые 2-4 часа после начала операции и коррелирует с объемом оперативного вмешательства в течение первых суток [37]. Следует отметить, что данный биомаркер также может выявляться в отделяемом из дренажа после операций на органах брюшной полости и малого таза [62, 147]. В 2016 году Rettig T. и соавт. провели одноцентровое проспективное исследование, оценившее послеоперационный уровень ИЛ-6 в качестве раннего маркера послеоперационных осложнений у 137 пациентов после плановых операций на органах брюшной полости. В 49% (67/137) случаев операции были проведены по поводу заболеваний толстой кишки. Образцы крови были взяты непосредственно до хирургического вмешательства, а также на 1, 3 и 7 ПОД. Частота послеоперационных осложнений составила 29% (39/137). Не было значимых различий в уровнях биомаркеров перед хирургическим вмешательством у пациентов с осложнениями и без них. Медианы послеоперационных значений уровня ИЛ-6 у пациентов с осложнениями были значимо выше медиан биомаркера у больных без них на всех этапах лабораторного контроля: на 1 ПОД – 536 пг/мл и 303 пг/мл ($p < 0,01$), на 3 ПОД – 128 пг/мл и 69 пг/мл ($p < 0,01$), на 7 ПОД – 76 пг/мл и 27 пг/мл ($p = 0,01$). При ROC-анализе наибольшее значение AUC было достигнуто на 1 ПОД и составило 0,67 (95% ДИ: 0,56-0,77). При точке отсечки биомаркера 432 пг/мл чувствительность теста была 64%, специфичность – 70%. Риск развития послеоперационного осложнения при уровне ИЛ-6 выше 432 пг/мл на 1 ПОД возрастал более, чем в 3 раза (ОШ=3,3; 95% ДИ: 1,3-8,5). Авторы сделали вывод о возможности использования ИЛ-6 в качестве биомаркера ПИО на 1 ПОД [124]. В другой работе Voersema G. и соавт. (2018), оценивающей предсказательную ценность отношения ИЛ-6 и СРБ в прогнозировании ПИО, был проведен анализ среди 47 пациентов, подвергнутых хирургическому лечению по поводу колоректального рака. Уровень биомаркеров в периферической крови оценивался до операции, а также на 1 и 3 ПОД. Отношение ИЛ-6 было рассчитано путем деления послеоперационного значения последнего на предоперационный уровень. По результатам ROC-

анализа отношение ИЛ-6 имело более высокие показатели АУС, чем СРБ на 1 ПОД (0,825 против 0,732) и на 3 ПОД (0,801 против 0,732) [27]. В мета-анализе Сюё L. и соавт. (2016), была проведена оценка возможности использования системных и перитонеальных цитокинов для ранней диагностики несостоятельности толстокишечных анастомозов. В исследование было включено 7 статей, среди которых 5 было посвящено оценке перитонеального уровня биомаркеров, оставшиеся 2 – системным. На 1, 2 и 3 ПОД перитонеальные уровни ИЛ-6 были значимо выше у пациентов с несостоятельностью анастомоза ($p < 0,05$). В работах, оценивающих уровень системных цитокинов, не сообщалось о каких-либо значимых различиях в медианах ИЛ-6 у больных с несостоятельностью анастомоза и при ее отсутствии. Авторы сделали вывод, что системный ИЛ-6 не достиг достаточной информативности, в то время как оценка уровня перитонеального ИЛ-6 может быть использована в прогнозировании несостоятельности анастомоза [135]. К схожим результатам пришли Schietroma M. и соавт. (2016) в проспективном исследовании, оценивающим возможность использования системных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и СРБ), как биомаркеров септических осложнений. В анализ были включены результаты лечения 107 пациентов после открытой резекции прямой кишки по поводу рака. Частота инфекционных осложнений составила 23,3% (25/107). На предоперационном этапе, а также на 1, 3 и 7 ПОД отсутствовали значимые различия в уровнях биомаркеров у пациентов с сепсисом и без него [126].

1.4.2.3 С-реактивный белок

В клинической практике определение уровня СРБ с целью прогнозирования и диагностики ПИО является широко используемым тестом. Биомаркер открыт в 1930 г. и относится к белкам острой фазы воспаления [142]. Его период полувыведения из плазмы составляет в среднем 19 часов и является постоянным, независимо от соматического статуса человека [25, 159]. При возникновении травмы, воспалительного процесса или некроза

ткани уровень биомаркера демонстрирует 1000-кратное увеличение, а его значение коррелирует с тяжестью патологического процесса [109, 119]. Высокая чувствительность и легкость анализа сделали СРБ клинически распространенным тестом в диагностике ПИО, однако повышение его концентрации в послеоперационном периоде и при отсутствии инфекционного агента делают его недостаточно специфичным. В проспективном исследовании McSorley S. и соавт. (2017) оценена возможность изолированного использования СРБ в качестве маркера высокого риска развития послеоперационных осложнений и показания к проведению лучевого исследования у 495 пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу колоректального рака. Уровень СРБ оценивался у всех пациентов на 4 ПОД. Послеоперационные осложнения были диагностированы у 44% (280/495) больных. Наибольшую долю среди них составили ПИО (52,1%; 146/280). У 34% (170/495) результат анализа превысил пороговое значение в 150 мг/л. Компьютерная томография по показаниям была выполнена у 19% (93/495) пациентов на 4-14 ПОД. Частота послеоперационных осложнений у данной когорты больных была выше по сравнению с пациентами, кому лучевое исследование не проводилось (84% против 35%; $p < 0,001$). Аналогичная тенденция наблюдалась и по частоте ПИО – 67% против 21% ($p < 0,001$). При оценке взаимосвязи уровня СРБ и необходимости выполнения лучевого исследования оказалось, что пациентам с надпороговым уровнем СРБ компьютерная томография выполнялась в большем проценте случаев по сравнению с пациентами, чей уровень СРБ не превышал 150 мг/л – 30% и 12%, соответственно ($p < 0,001$). Авторы пришли к выводу, что анализ СРБ является значимым биомаркером осложнений хирургического лечения, включая инфекционные, и позволяет в более ранние сроки послеоперационного периода установить показания к проведению лучевого исследования [101]. В проспективном мультицентровом наблюдательном исследовании Fasy O. и соавт. (2016) оценивалась предсказательная ценность СРБ и ПКТ в отношении прогнозирования ПИО у

501 пациента после плановых операций на толстой кишке. Уровни биомаркеров оценивались ежедневно с 1 по 4 ПОД. Общая частота инфекционных осложнений составила 24,6% (123/501). При этом органо-пространственная ИОХВ была диагностирована в 11,8% (59/501) случаев. По результатам анализа наилучшей информативностью обладал СРБ на 4 ПОД. Его прогностическая ценность была выше по сравнению с ПКТ в качестве биомаркера инфекционных осложнений (AUC для СРБ – 0,783, для ПКТ – 0,671; $p=0,0002$) и органо-пространственной ИОХВ (AUC для СРБ – 0,775, для ПКТ – 0,689; $p=0,03$) [51].

Наряду с приведенными выше, существуют работы, характеризующие СРБ, как менее ценный биомаркер ПИО в сравнении с другими [12, 61, 138]. Исследования Такакура У. и соавт. (2013) оценивало ПКТ и СРБ в качестве маркеров ПИО на 1 и 3 ПОД. Анализ объединил результаты лечения 114 пациентов после плановых хирургических вмешательств на толстой кишке. Частота ПИО составила 15,7% (18/114). У больных с инфекционными осложнениями уровни биомаркеров были статистически значимо выше на 1 и 3 ПОД для ПКТ и на 3 ПОД для СРБ ($p<0,01$). По результатам исследования AUC, чувствительность и специфичность у ПКТ на 1 ПОД при пороговом значении 0,77 нг/мл составили 0,76, 83,3% и 63,5%, соответственно. На 3 ПОД при пороговом значении 1,5 нг/мл данные параметры были равны 0,77, 50,0% и 94,8%, соответственно. У СРБ на 3 ПОД при точке отсечки 95 мг/л AUC составила 0,71, чувствительность была 77,7%, а специфичность – 58,3%. По результатам работы ПКТ оказался прогностически более ценным биомаркером ПИО, чем СРБ [138]. Кроме того наибольшей информативностью СРБ обладает только на 3 ПОД [12, 138]. В мета-анализе Singh P. и соавт. (2014) была проведена оценка прогностической ценности СРБ, как биомаркера несостоятельности анастомоза у пациентов после трансабдоминальных колопроктологических операций. По результатам систематического поиска был проведен анализ 7 работ (2483 наблюдений). К 5 ПОД при пороговом уровне СРБ в 144 мг/л были зарегистрированы

наилучшие значения объединенной чувствительности и специфичности – по 86% ($p < 0,001$) [131]. Аналогичные результаты представлены в мета-анализе Gans S. и соавт. (2015), оценивающим СРБ, как биомаркер ПИО и критерий безопасной выписки пациентов после операций на брюшной полости. В работу было включено 16 исследований (2215 случаев), 8 (50%) из которых выполнены у больных после колопроктологических операций. Мета-анализ данных предсказательной ценности СРБ проводился с 1 по 5 ПОД. Наилучшая прогностическая ценность СРБ была зарегистрирована на 5 ПОД с точкой отсечки 114 мг/л. Объединенная AUC, чувствительность и специфичность теста составили 0,87, 86% и 86%, соответственно. По результатам исследования, пациенты после абдоминальных операций на 3 ПОД при СРБ менее 159 мг/л имеют наименьший риск развития ПИО (отрицательная прогностическая значимость – 90%) [55]. Благодаря доступности теста, высокой прогностической ценности и прямой корреляционной связи со степенью тяжести ПИО СРБ стал широко используемым биомаркером инфекционных осложнений. В то же время неспецифичный рост уровня СРБ и неудовлетворительная предсказательная ценность в раннем послеоперационном периоде не позволяют говорить о рутинном использовании СРБ, как наиболее оптимального биомаркера ПИО.

1.4.2.4 Прокальцитонин

Прокальцитонин является полипептидом, предшественником гормона кальцитонина и вырабатывается С-клетками щитовидной железы [19]. Изменения его уровня в ответ на воспаление впервые описано в 1993 году [19]. Его физиологическая концентрация в крови составляет всего 0,01-0,05 нг/мл. Уровень ПКТ возрастает при генерализованных бактериальных, паразитарных или грибковых инфекциях, не изменяясь в ответ на вирусную инфекцию [103]. Время увеличения его концентрации в крови составляет около 3-4 часов после раздражения эндотоксином, а пиковые значения регистрируются в течение 8-24 часов [105]. За 35 лет его использования в клинической практике

опубликовано большое количество работ о его прогностической значимости в отношении ПИО, но данные публикаций противоречат друг другу [12, 58, 87, 115]. Так Garcia-Granero A. и соавт. в 2013 году провели проспективное наблюдательное исследование, оценивающее прогностическую значимость ПКТ и СРБ в качестве биомаркеров несостоятельности межкишечных анастомозов. Материалом для исследования послужили результаты лечения 205 пациентов, среди которых 150 (73,2%) были оперированы по поводу колоректального рака. Уровни ПКТ и СРБ оценивались в течении первых пяти ПОД. Частота несостоятельности анастомоза составила 8,3% (17/205). В 5,4% случаях (11/205) тяжесть развившихся осложнений соответствовала III-IV степени по классификации Clavien-Dindo. Ни у одного из биомаркеров информативность теста не достигла высокого качества модели теста ($AUC < 0,80$). Однако при анализе послеоперационных осложнений, потребовавших активной хирургической тактики, ПКТ оказался эффективным биомаркером клинически-значимой несостоятельности анастомоза с 3 по 5 ПОД ($AUC - 0,843$ на 3 ПОД, $0,859$ на 4 ПОД и $0,867$ на 5 ПОД; $p < 0,0001$). Тест на ПКТ на 5 ПОД при пороговом значении $0,31$ нг/мл имел чувствительность 100% , специфичность $- 72\%$, отрицательную прогностическую ценность $- 100\%$ и положительную прогностическую значимость $- 17\%$. Авторы пришли к выводу, что ПКТ является надежным биомаркером несостоятельности анастомоза после операций на толстой кишке в случае необходимости активной хирургической тактики. При этом ПКТ имеет лучшие показатели прогностической ценности в сравнении с СРБ [58]. В исследованиях Шелыгина Ю.А. (2017), Takakura Y. (2013) и Oberhofer D. (2012) также сообщается о большей предсказательной ценности ПКТ в сравнении с СРБ [12, 115, 138]. Однако помимо вышеуказанных работ, имеются публикации, в которых СРБ характеризуется прогностически более значимым биомаркером ПИО, чем ПКТ [51, 87]. В исследовании Lagouttea N. и соавт. (2012), включившем 100 человек, оценивалась прогностическая значимость ПКТ и СРБ в диагностике несостоятельности анастомоза у

пациентов, перенесших плановое оперативное вмешательство на толстой кишке. Анализы биомаркеров исследовались до операции, а также ежедневно с 1 по 4 ПОД. Частота несостоятельности анастомоза составила 13% (13/100). Уровни СРБ и ПКТ были значимо выше у пациентов с ПИО ($p < 0,05$), однако AUC для СРБ была больше, чем для ПКТ с наибольшей разницей на 4 ПОД (0,869 против 0,750). Таким образом, ПКТ имел худшую прогностическую ценность, как биомаркер несостоятельности толстокишечных анастомозов в сравнении с СРБ [87]. Схожие результаты были представлены в мета-анализе Cousin F. и соавт. в 2016 году, не показавшем значимых различий в сравнении с использованием СРБ [36]. В ряде исследований описывается, что уровень ПКТ также увеличивается при ССВР, обширной травме и распространенных некрозах при отсутствии инфекционного агента [73, 146]. В 2018 году Tan W. и соавт. был проведен систематический обзор и мета-анализ данных с целью оценки прогностической значимости ПКТ в отношении органо-пространственной ИОХВ на 3-5 ПОД у больных после операций на толстой кишке. В мета-анализ включили 8 работ (1629 случаев). Частота ПИО на 3 ПОД составила 5,7%, на 4 ПОД – 9,7%, на 5 ПОД – 6,3%. На 3, 4 и 5 ПОД объединенные AUC были 0,83, 0,79 и 0,94 при точках отсечки ПКТ – 1,45 нг/мл, 1,28 нг/мл и 1,26 нг/мл, соответственно. Наилучшую прогностическую ценность ПКТ продемонстрировал только на 5 ПОД с чувствительностью 78% и специфичностью 88% [139].

1.4.2.5 Пресепсин

В 2005 году в Японии Yaegashi Y. и соавт. опубликовали исследование, в котором был представлен новый биологический маркер воспаления – sCD14-ST, впоследствии названный пресепсином [157]. По структуре он относится к протеинам и является подтипом кластера дифференцировки 14, основной ролью которого является связывание бактериальных эндотоксинов [111]. Физиологическая концентрация биомаркера в крови находится в пределах 60,1-365 пг/мл [48]. Ее повышение

в ответ на появление инфекционного агента в крови отмечается в течение 2 часов. Пиковый уровень ПСП регистрируется через 3 часа, а последующее постепенное снижение длится 4-8 часов [129]. Множество публикаций сообщает о высокой ценности ПСП в дифференциальной диагностике сепсиса и ССВР [48, 49, 66, 148, 155]. Одним из примеров таких исследований является мета-анализ Tong X. и соавт. (2015) Задачей работы была оценка диагностической ценности ПСП в качестве биомаркера сепсиса. Исследование объединило результаты лечения 3106 больных из 11 публикаций. По данным мета-анализа объединенная AUC была равна 0,89, чувствительность – 83%, а специфичность – 81% ($p < 0,05$). При уровне ПСП выше порогового уровня (интервал 415-864 пг/мл), по данным анализируемых исследований, риск наличия сепсиса был выше более, чем в 21 раз (ОШ=21,56; 95% ДИ: 10,59-43,88; $p < 0,05$) [143]. В схожем мета-анализе Zhang X. и соавт. (2015), целью которого служило определение роли ПСП в диагностике сепсиса у пожилых пациентов, было включено 8 исследований и 1815 случаев заболевания. Объединенная AUC, чувствительность и специфичность составили 0,89 (95% ДИ: 0,86-0,92), 86% (95% ДИ: 79-0,91), 78% (95% ДИ: 68-0,85), соответственно. Объединенная точка отсечки была на уровне 560 пг/мл. Значение биомаркера, превышающее пороговое, было связано с высоким риском наличия сепсиса (ОШ=22; 95% ДИ: 10-48) [160]. По результатам двух мета-анализов можно сделать вывод о высокой диагностической ценности ПСП, как маркера сепсиса. Однако в сравнительных исследованиях с другими биомаркерами инфекционных осложнений, данные разных авторов противоречивы [48, 49, 66, 145, 155]. В мониторинге эффективности проводимой терапии сепсиса в исследовании Endo S. и соавт. (2014) ПСП оказался наилучшим инструментом у пациентов с сепсисом по сравнению с ИЛ-6, СРБ и ПКТ [50]. Работ, посвященных использованию ПСП, как биомаркера инфекционных осложнений после хирургических вмешательств, достаточно мало. В ряде исследований говорится о его эффективности в прогнозировании ПИО у больных после

трансплантации органов, кардиохирургических вмешательств, спинальной хирургии, операций на органах желудочно-кишечного тракта [4, 32, 53, 84, 113]. В исследование Sikot M. и соавт. (2018) было включено 100 пациентов, 93 из них была выполнена резекция сегмента кишечника с формированием межкишечного анастомоза по поводу злокачественных новообразований и 7 пациентам проведена реконструктивно-восстановительная операция с ликвидацией двустольной илеостомы. Целью исследования была оценка прогностической ценности СРБ, ПСП, НЛО, уровня лейкоцитов в отношении несостоятельности анастомоза. Значения биомаркеров оценивались на 1, 3 и 5 ПОД. У 27 (27%) пациентов была диагностирована несостоятельность анастомоза. По результатам исследования ПСП и СРБ имели наилучшую прогностическую ценность в качестве биомаркера несостоятельности анастомоза. Для ПСП наилучший показатель AUC был равен 0,99, чувствительности – 100%, специфичности – 98,6% при точке отсечки 833 пг/мл, а для СРБ данные параметры составили 0,96, 100% и 95,9% при пороговом значении биомаркера в 73,2 мг/л. Стоит отметить, что значения ПСП были значимо выше у пациентов с несостоятельностью анастомоза уже с 1 ПОД. Несмотря на несколько большую прогностическую ценность ПСП по сравнению с СРБ, использование первого в клинической практике проблематично, так как требует специального оснащения и затрат на проведения теста, в то время, как СРБ является распространенным и общедоступным анализом.

1.4.2.6 Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение

Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение является широкодоступным биомаркером ввиду простоты его расчета по результатам рутинного клинического анализа крови. Его ценность, как маркера ПИО, основана на увеличении уровня циркулирующих в крови нейтрофилов и снижении уровня лимфоцитов, что приводит к состоянию иммуносупрессии, как одного из ключевых аспектов развития инфекционных осложнений [46]. Ряд

исследований характеризуют НЛО, как ценный параметр в определении тяжести воспалительного процесса при остром аппендиците [79, 128]. Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение широко применяется в хирургии колоректального рака с целью определения прогноза общей и безрецидивной выживаемости [13, 18, 91]. В 2019 году Li H. и соавт. провели систематический обзор литературы и мета-анализ, целью которого было определение корреляции между уровнем НЛО перед лечением и отдаленными онкологическими прогнозами заболевания у пациентов с раком толстой кишки. В исследование было включено 16 публикаций (5897 случаев). По данным авторов высокое предоперационное значение НЛО (точка отсечки уровня биомаркера – 5,0) имеет прямую корреляционную связь, как с более низкой общей (OR=1,66; 95% ДИ: 1,36-2,02, $p<0,001$), так и с безрецидивной выживаемостью (OR=1,54; 95% ДИ: 1,18-2,02, $p=0,002$), что характеризует НЛО как ценный параметр в прогнозировании отдаленных онкологических результатов лечения. Кроме того, ряд исследований говорит о связи высоких значений НЛО с повышенным риском местных рецидивов злокачественных новообразований [43, 54]. Предоперационное и послеоперационное определение НЛО также используется с целью прогнозирования осложнений в колоректальной хирургии [5, 23, 28, 35, 77, 106, 117]. Так, в исследовании Palin R. и соавт. (2017) выявлена прямая статистически значимая связь ($p=0,031$) между высоким предоперационным значением НЛО ($\text{НЛО} \geq 5$) и риском летального исхода в течение 30 дней у больных после экстренного хирургического вмешательства по поводу рака толстой кишки [117]. В работе Josse J. и соавт. (2016) также была выявлена прямая корреляционная связь между высоким уровнем предоперационного НЛО ($\text{НЛО} \geq 2,3$) и увеличением риска развития послеоперационных осложнений при однофакторном (ОШ=2,52; 95% ДИ: 1,26-5,01; $p=0,009$) и многофакторном анализе (ОШ=2,25; 95% ДИ: 1,12-4,52; $p=0,023$). В качестве биомаркера осложнений послеоперационное НЛО представлено в исследовании Venlice C. и соавт. (2019). Авторами был проанализирован результат лечения 1328 пациентов

после операций на толстой кишке. На 2 ПОД НЛО было значимым биомаркером всех осложнений при пороговом значении НЛО более 9,2 (ОШ=1,43; 95% ДИ: 1,03-1,98; $p=0,02$) [23].

Кроме того, послеоперационные значения НЛО относятся к ценному биомаркеру несостоятельности межкишечного анастомоза [11, 104, 150]. Одно из таких исследований – работа Шелыгина Ю.А. и соавт. (2017), целью которой было определение предсказательной ценности НЛО в качестве биомаркера несостоятельности анастомоза. Был проведен анализ результатов лечения 100 пациентов после низкой передней резекции прямой кишки. Частота несостоятельности анастомоза составила 20% (20/100). Оценка значений биомаркера проводилась на 3 и 6 ПОД. Наилучшая информативность теста была отмечена на 6 ПОД ($AUC=0,71$). При уровне НЛО 2,9 чувствительность теста составила 95%, а специфичность – 78% [11]. В сравнении с другими биомаркерами несостоятельности анастомоза НЛО имеет схожую и лучшую прогностическую ценность [104, 121, 150]. В исследовании Walker A. и соавт. (2018) было включено 136 пациентов после резекции участка толстой кишки с формированием межкишечного соустья. Определение уровней СРБ, ПКТ и НЛО проводилось с 1 по 5 ПОД. Сравнение их прогностической ценности в качестве биомаркеров несостоятельности анастомоза проводилось при помощи ROC-анализа. По результатам анализа только СРБ и НЛО обладали высокой прогностической значимостью в качестве биомаркеров инфекционных осложнений. Наилучшая предсказательная ценность для тестов была получена на 4 ПОД. Площадь под кривой для НЛО составила 0,78, чувствительность – 100%, специфичность – 61,8% при точке отсечки биомаркера – 6,15. Для СРБ вышеуказанные показатели были равны 0,81, 90%, 63,2% при пороговом значении уровня СРБ в 135 мг/л. Значимого повышения уровня ПКТ у больных с несостоятельностью анастомоза авторами зарегистрировано не было [150]. Схожие данные были приведены и в работе Mik M. и соавт. (2017) [104]. Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение является доступным,

простым и ценным биомаркером ранних послеоперационных осложнений, однако его предсказательная ценность в отношении инфекционных осложнений изучена недостаточно.

1.4.2.7 Индекс CD64-нейтрофилов

Fc-гамма-рецептор I (FcγRI), также известный, как CD64, относится к высокоспецифичным рецепторам и обладает значительным сродством к иммуноглобулинам G [72]. Он является мембранным гликопротеином и в норме экспрессирован на моноцитах и в незначительной степени на нейтрофилах [72]. Увеличение экспрессии CD64 на нейтрофилах происходит во время ССВР или бактериальной инфекции и изменяется в ответ на цитокины [47, 89]. Повышение концентрации CD64-нейтрофилов имеет прямую корреляционную связь с тяжестью инфекционного осложнения [38–40]. CD64-нейтрофилы определяются в крови в течение 2-4 часов от момента инфицирования, а период полураспада составляет 6 часов [39]. Помимо этого CD64-нейтрофилы остаются ценным биомаркером инфекции у пациентов с иммунологическими изменениями на фоне активных форм аутоиммунных заболеваний [22, 33, 99]. Количественная оценка биомаркера зависит от тест-системы и методики его определения. На данный момент наиболее распространенным способом является определение iCD64n методом проточной цитометрии и иммунофлуоресценции. Индекс CD64-нейтрофилов рассчитывается при помощи специального программного обеспечения и может быть охарактеризован, как отношение средней интенсивности свечения CD64-нейтрофилов к интенсивности свечения флюоресцентного реагента [121].

Большое количество публикаций характеризует iCD64n, как ценный биомаркер инфекционных осложнений [31, 92, 151]. В 2010 году Cid J. и соавт. провели систематический обзор и мета-анализ данных с целью определения диагностической ценности CD64-нейтрофилов в отношении бактериальной инфекции. В работу было включено 13 публикаций, 1921 случай заболевания.

Объединенная AUC была равна 0,94, чувствительность – 79%, а специфичность – 91% [31]. Схожие результаты были получены в мета-анализах Li S. и соавт. (2013) и Wang X. и соавт. (2015) [92, 151]. Небольшое количество исследований посвящено изучению динамики iCD64n в клинической практике у послеоперационных больных [76, 81, 85]. В работе Kolaskova M. и соавт. (2008) была проведена оценка уровня iCD64n у 40 пациентов после кардиохирургических вмешательств на протяжении 7 дней. Максимальное значение iCD64n по сравнению с исходным уровнем было отмечено на 3 ПОД ($p < 0,01$) [85]. При сравнении динамики изменений iCD64n в работе Janež J. и соавт. (2014) статистически значимых различий у пациентов после открытых и лапароскопических операций на толстой кишке получено не было ($p = 0,44$). Это свидетельствует об отсутствии корреляционной связи между уровнем биологического маркера и объемом послеоперационной травмы [76]. Исследование Gerrits J. и соавт. (2013), оценившее результаты лечения 68 больных после хирургических вмешательств говорит о статистически значимом более высоком уровне iCD64n у больных с сепсисом ($Me = 4,80$; 1,67-18,88) по сравнению с пациентами контрольной группы ($Me = 0,57$; 0,34-1,10) ($p < 0,0001$). По данным ROC-анализа iCD64n, при точке отсечки 1,66, имел наилучшие показатели чувствительности – 100%, специфичности – 95%, положительной и отрицательной прогностической значимости – 96% и 95% [60].

Имеются данные, представляющие iCD64n, как прогностически более ценный лабораторный биомаркер ПИО по сравнению с другими [78, 121]. Jukić T. и соавт. (2015) в проспективном исследовании оценили изменение уровня лейкоцитов, нейтрофилов, СРБ и iCD64n в отношении прогнозирования ПИО у 229 пациентов. В 82,5% (189/229) были проведены операции на толстой кишке, в 10% (23/229) – челюстно-лицевые и в 7,5% (17/229) – кардиохирургические вмешательства. Оценка значений маркеров воспаления проводилась непосредственно после хирургического лечения, а также на 1 и 2 ПОД. В послеоперационном периоде было отмечено повышение

уровня всех биомаркеров, которое коррелировало с асептичностью хирургического вмешательства ($p < 0,001$). У пациентов с ПИО значения СРБ и iCD64n были значимо выше по сравнению с больными без осложнений ($p < 0,001$). ROC-анализ iCD64n, как биомаркера ПИО, к концу первых суток продемонстрировал лучшую информативность теста ($AUC = 0,89$) по сравнению с СРБ ($AUC = 0,63$). Схожие результаты авторы получили на 2 ПОД (для iCD64n $AUC = 0,82$, для СРБ – $0,68$). Пороговое значение iCD64n на 1 ПОД составило 1,26, а на 2 ПОД – 1,27 [78]. В другом исследовании Povsic M. и соавт. (2017) прогностическая ценность iCD64n, как биомаркера инфекционных осложнений в колоректальной хирургии, сравнивалась с изменением уровня лейкоцитов, НЛО, СРБ и ПКТ. Также был проведен анализ отношения iCD64n, рассчитывающийся путем деления послеоперационных значений биомаркера на предоперационное. В анализ включено 200 пациентов, оперированных по поводу колоректального рака. Определение уровня биомаркеров проводилась с 1 по 5 ПОД. Частота ПИО составила 34% (68/200), из них 97% (66/68) были диагностированы в течение 15 дней после операции. Отношение iCD64n в послеоперационном периоде оказалось более информативным биомаркером ПИО, чем iCD64n. В 30-дневный период, наиболее значимыми биомаркерами инфекционных осложнений оказались СРБ на 4 ПОД ($AUC = 0,72$; 99% ДИ: 0,61-0,83) и НЛО на 5 ПОД ($AUC = 0,69$; 99% ДИ: 0,57-0,80). В 15-дневный период наибольшей ценностью в качестве биомаркера инфекционных осложнений обладало отношение iCD64n на 1 ПОД ($AUC = 0,72$; 99% ДИ: 0,58-0,86) и 4 ПОД ($AUC = 0,73$; 99% ДИ: 0,59-0,87), а также СРБ на 3 ПОД ($AUC = 0,72$; 99% ДИ: 0,57-0,86) и 4 ПОД ($AUC = 0,79$; 99% ДИ: 0,64-0,93). Авторы пришли к заключению, что отношение iCD64n на 1 ПОД имело наилучшую прогностическую ценность в качестве биомаркера ПИО в 15-дневный период. С-реактивный белок обладал той же информативностью, но только на 3 ПОД [121].

1.4.2.8 HLA-DR моноциты

Большую роль в реализации ПИО кроме вирулентности и патогенности инфекционного агента играет иммуносупрессия, возникающая в послеоперационном периоде в ответ на хирургическое вмешательство [94]. В 1991 году Volk H. и соавт. впервые описали иммунопаралич, диагностируемый при помощи оценки экспрессии HLA-DRm [149]. Впоследствии анализ уровня HLA-DRm был охарактеризован, как ценный биомаркер иммуносупрессии в клинической практике [90, 120, 156]. Снижение экспрессии HLA-DRm связано с увеличением риска развития вторичной инфекции и летального исхода у больных с сепсисом [52, 59, 88, 95]. Кроме того, сохраняющийся низкий уровень HLA-DRm имеет обратную корреляционную связь с тяжестью инфекционного осложнения [144]. Биомаркер также является ценным инструментом в мониторинге эффективности иммуномодулирующей терапии [44, 102, 127]. Значения экспрессии HLA-DRm зависят от методики определения и может выражаться в mAb/клетку или в процентном отношении HLA-DRm к общей популяции моноцитов [116, 132]. Некоторые авторы для оценки наклона экспрессии используют индекс экспрессии HLA-DRm, который является отношением уровня HLA-DRm к значению предыдущего теста [29, 64]. В проспективном наблюдательном исследовании Cheron A. и соавт. (2010) была изучена корреляционная связь между низкой экспрессией HLA-DRm и риском реализации септических осложнений. В работе были проанализированы результаты лечения 105 пациентов после тяжелых травм. Авторы отметили, что у всех пациентов уровень HLA-DRm уменьшался с 1 по 2 день, независимо от факта развития сепсиса. Тем не менее, на 3-4 сутки после травмы у пациентов с сепсисом и без него отмечались значимые различия. В отличие от пациентов с инфекционными осложнениями у «несептических» больных регистрировался рост экспрессии HLA-DRm ($p=0,004$). Многофакторный анализ продемонстрировал, что индекс экспрессии HLA-DRm между 1-2 и 3-4 днями (отношение уровня HLA-DRm на 3-4 сутки к уровню HLA-DRm на 1-2

день) менее или равный 1,2 коррелировал с развитием сепсиса (OR=5,41; 95% ДИ: 1,42-20,52). Авторы сделали заключение, что оценка иммунной системы больного после тяжелой травмы, основанная на экспрессии HLA-DRm, позволяет выявлять больных с высоким риском развития септических осложнений [29]. В другом исследовании Gouel-Cheron A. и соавт. (2012) оценивался индекс экспрессии HLA-DRm и уровень ИЛ-6 у 100 пациентов с тяжелыми травмами. Уровни экспрессии HLA-DRm и ИЛ-6 исследовались между 1-2 и 3-4 днями. У 37% (37/100) пациентов был диагностирован сепсис. Уровни ИЛ-6 и индексы HLA-DRm между 1-2 и 3-4 днями значительно различались в группах с инфекционными осложнениями и без них. По результатам логистического регрессионного анализа индекс $HLA-DRm \leq 1,1$ и концентрация $ИЛ-6 \geq 67,1$ пг/мл были связаны с наличием сепсиса (OR=18,4; 95% ДИ: 4,9-69,4; $p=0,00002$). Повышенный уровень ИЛ-6 в паре со стойким снижением экспрессии HLA-DRm ассоциировался с высоким риском развития сепсиса у больных после травм [64]. Стоит отметить, что имеется ряд исследований, где прогностическая ценность снижения экспрессии HLA-DRm в качестве биомаркера инфекционных осложнений была ниже по сравнению с другими маркерами [116, 120, 134]. В исследовании Skirecki T. и соавт. (2016) оценивалась предсказательная ценность экспрессии HLA-DRm и концентрация CD64-нейтрофилов в периферической крови и секрете дыхательных путей у больных с установленным сепсисом. Анализу подверглись результаты лечения 27 больных с септическим шоком. Интенсивность флуоресценции периферических HLA-DRm оказалась в 3,5 раза ниже, чем у легочных HLA-DRm ($p=0,01$). Значения CD64-нейтрофилов в крови и бронхиальном секрете были аналогичными ($p=0,47$). В качестве биомаркера риска летального исхода, статистически значимым оказалась только оценка уровня CD64-нейтрофилов в крови, который повышался в 2,8 раз у данной когорты пациентов ($p=0,031$) [134]. Разнородные данные в мировой литературе опубликованы в отношении HLA-DRm, как биомаркера ПИО. В

проспективном исследовании Oczenski W. и соавт. (2003) анализировалась предсказательная ценность снижения экспрессии HLA-DRm в качестве биомаркера ССВР и ПИО у 85 пациентов после кардиохирургических вмешательств. Экспрессия HLA-DRm оценивалась непосредственно до и после операции, а также на 1 ПОД. Значимое снижение экспрессии HLA-DRm было зафиксировано у всех больных между 1 и 2, 2 и 3 тестом (36731 ± 11245 mAb/клетку до операции, 17358 ± 5168 mAb/клетку сразу после вмешательства и 13779 ± 4121 mAb/клетку на 1 ПОД) ($p < 0,0001$). Дооперационные значения HLA-DRm у всех пациентов были выше 19000 mAb/клетку. В послеоперационном периоде уровень HLA-DRm ниже 10000 mAb/клетку был зарегистрирован у 18 больных, но только у 4 из них были установлены ССВР или сепсис. Минимальное значение HLA-DRm составило 5716 mAb/клетку, но у данного пациента осложнений после хирургического вмешательства не наблюдалось. Авторы сделали вывод об отсутствии статистически значимых различий в уровне HLA-DRm в 1 ПОД между больными с ССВР и сепсисом и без осложнений. Оценка предоперационных значений HLA-DRm и в течении 1 суток после хирургического вмешательства не позволила выявить пациентов с высоким риском ССВР или сепсиса у больных, перенесших кардиохирургическое вмешательство [116]. В пилотном исследовании Sint A. и соавт. (2019) оценивалась предсказательная способность HLA-DRm в отношении развития несостоятельности межкишечных анастомозов у пациентов после операций на толстой кишке. В анализ было включено 69 больных. Образцы крови брались ежедневно с 1 по 7 ПОД. Оценивался уровень лейкоцитов, СРБ, ПКТ и HLA-DRm. Сравнительный анализ значений исследуемых биомаркеров крови на 4 ПОД обладал наиболее достоверными различиями (для уровня лейкоцитов – $p=0,009$; для СРБ – $p=0,01$; для ПКТ – $p=0,023$; для HLA-DRm – $p=0,001$). ROC-анализ показал, что экспрессия HLA-DRm имела наилучшую диагностическую точность по сравнению с другими биомаркерами, как на 3 ПОД (AUC для HLA-DRm – 0,928; для уровня

лейкоцитов – 0,734; для СРБ – 0,707; для ПКТ – 0,672), так и на 4 ПОД (AUC для HLA-DRm – 0,887; для уровня лейкоцитов – 0,738; для СРБ – 0,709; для ПКТ – 0,696). Чувствительность и специфичность для 3 ПОД при точке отсечки HLA-DRm в 23,1% составили 77,1% и 100%. На 4 ПОД при пороговом значении биомаркера 24,1% вышеуказанные показатели были равны 73,9% и 100%, соответственно. Моноцитарный HLA-DR имел отрицательную прогностическую ценность не менее 94% для 3 и 4 ПОД и 100% положительную прогностическую ценность. В данном пилотном исследовании авторы установили, что экспрессия HLA-DRm обладала большей прогностической ценностью в отношении несостоятельности межкишечных анастомозов, чем уровень лейкоцитов, СРБ и ПКТ [132].

1.5 Резюме

Колоректальная хирургия тесно связана с высоким риском развития ПИО, которые являются главной причиной в структуре периоперационной летальности и снижения общей и безрецидивной выживаемости. Кроме того, развитие ПИО требует больших затрат на лечение, увеличения длительности пребывания пациента в стационаре. 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. Отсутствие в отечественной литературе сравнительных исследований биомаркеров воспаления в диагностике ПИО после операций на толстой кишке побудило нас к проведению проспективного обсервационного исследования, важной частью которого является сравнение эффективности относительно недавно открытых и малоизученных биомаркеров ПИО с уже активно применяемыми в клинической практике.

Глава 2. Пациенты и методы

2.1 Дизайн исследования

В период с января 2018 по июнь 2020 года в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России было проведено исследование результатов лечения 192 пациентов. Работа была направлена на оценку прогностической значимости СРБ, ПКТ, НЛО, iCD64n и HLA-DRm в отношении риска развития ПИО.

Дизайн исследования: проспективное, одноцентровое, обсервационное. В исследование были включены все пациенты, подвергшиеся выполнению трансабдоминальных хирургических вмешательств на толстой кишке, выполненных на базе отделов онкологии и хирургии ободочной кишки и онкопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Критерии включения:

1. Хирургическое вмешательство на толстой кишке трансабдоминальным доступом.
2. Согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии не включения:

1. Наличие персистирующих очагов инфекции.
2. Воспалительные заболевания кишечника.
3. Наличие аутоиммунных заболеваний.
4. Лейкопения/лейкоцитоз (уровень лейкоцитов ниже $4 \times 10^9/\text{л}$ и выше $10 \times 10^9/\text{л}$) до операции.
5. Осложненная форма дивертикулярной болезни ободочной кишки.
6. Пациенты со сроком менее двух месяцев после окончания нео-/адьювантной химиотерапии или химиолучевого лечения.

Критерии исключения:

1. Нарушение протокола исследования.
2. Отказ пациента от участия в исследовании на любом из его этапов.

Начиная с 1 суток после операции проводился ежедневный мониторинг пациентов на наличие воспалительных изменений в области хирургической раны и симптомов ССВР в течение всего периода госпитализации. Забор крови из периферической вены для расчета значений биомаркеров проводился на 3 и 6 сутки после хирургического вмешательства. В группу исследуемых лабораторных биомаркеров ПИО были включены СРБ, ПКТ, НЛО, iCD64n и HLA-DRm. В случае выписки пациента на амбулаторное долечивание на 30 сутки после операции амбулаторно проводился физикальный осмотр. При невозможности явки пациента данные о наличии или отсутствии инфекционных осложнений получали при помощи телефонного звонка. По завершении набора больных, определении частоты и структуры ПИО, анализа значений биомаркеров была произведена оценка полученных данных (Рисунок 1).



Рисунок 1 — Схема дизайна исследования

2.2 Критерии диагностики послеоперационных инфекционных осложнений

Факт наличия инфекционных осложнений для ИОХВ подтверждали в соответствии с критериями «Центра по контролю и профилактики заболеваний» (США). Для подтверждения поверхностной ИОХВ неизменным условием считалось наличие у пациента одного из нижеперечисленных пунктов:

1. Гнойное отделяемое из раны с лабораторным подтверждением или без него.
2. Выявление бактерий в отделяемом из раны.
3. Наличие одного из симптомов воспаления раны: боль, отек, гиперемия, местная гипертермия. Намеренное раскрытие раны хирургом.
4. Установка диагноза оперирующим хирургом или лечащим врачом.

Факт наличия глубокой ИОХВ регистрировался при наличии одного из ниже представленных пунктов:

1. Выделение гнойного отделяемого из глубины раны.
2. Расхождение краев раны или ее раскрытие хирургом при наличии хотя бы одного из симптомов: лихорадка (больше 38° С), локальная боль, исключая случаи, когда микробиологическое исследование раневого отделяемого дает отрицательные результаты.
3. Наличие абсцесса или других признаков инфекции глубоких тканей при непосредственном осмотре, повторной операции или при лучевых методах диагностики.
4. Установка диагноза оперирующим хирургом или лечащим врачом.

Органо-пространственную ИОХВ диагностировали при:

1. Выделении гноя из дренажа, установленного в области вмешательства.
2. Выявлении бактерий в жидкости или ткани полученной из области операции.
3. Наличии абсцесса или других признаков инфекции при непосредственном осмотре, повторной операции или при лучевом исследовании.
4. Установки диагноза оперирующим хирургом или лечащим врачом.

Наличие ПОИ диагностировалось на основании клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Всем пациентам, у которых были выявлены ПИО, производился забор материала из очага инфекции для микробиологического исследования с целью идентификации возбудителя, определения его вида и чувствительности к антибактериальным препаратам.

В случае невозможности постановки диагноза на основании клинических и лабораторных данных, проводили дополнительные методы лучевой диагностики.

Тяжесть послеоперационных осложнений устанавливалась согласно шкале Clavien-Dindo (Таблица 1) (168).

Таблица 1 — Классификация степеней осложнений по Clavien-Dindo⁽¹⁶⁸⁾

Степень	Определение
Степень I	Умеренные отклонения без необходимости повторных оперативных вмешательств. Возможно применение противорвотных препаратов, антипиретиков, анальгетиков, диуретиков, электролитных растворов и физиопроцедур.
Степень II	Необходимость назначения лекарственных препаратов кроме, перечисленных для I степени осложнений, в том числе антибактериальных. Включены также переливание компонентов крови и полное парентеральное питание.
Степень III	Необходимость повторного оперативного вмешательства.
IIIa	С использованием местного обезболивания.
IIIb	Под общим обезболиванием.
Степень IV	Угрожающие жизни пациента осложнения, требующие нахождения пациента в палате интенсивной терапии.
IVa	Дисфункция одного органа.
IVb	Полиорганная недостаточность.
Степень V	Смерть больного.

2.3 Характеристика предоперационной подготовки и анестезиологического обеспечения пациентов

Всем пациентам проводили профилактику тромбообразования за 12 часов до операции путем подкожного введения надропарин кальция в дозе 2850 анти-Ха МЕ (0,3 мл) при массе тела 50-69 кг и 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл)

при массе тела равной или большей 70 кг. Хирургические вмешательства проводились, руководствуясь правилами асептики и антисептики. Все операции выполнялись под комбинированным наркозом, включающим внутривенную седацию и анальгезию, искусственную вентиляцию легких и эпидуральную анестезию. В зависимости от объема хирургического вмешательства, соматического статуса пациента подбирали оптимальную схему механической подготовки кишечника. Также проводили внутривенную антибиотикопрофилактику путем введения раствора цефоперазона в дозировке 1 г за 30-90 минут до кожного разреза. При длительности операции более 3 часов, осуществлялось повторное введение препарата.

2.4 Характеристика пациентов

В исследование включено 192 пациента (Таблица 2). Больные не отличались по гендерным признакам, медиана возраста составила 62 года. Медиана индекса массы тела (ИМТ) была равна 27,7 кг/м², при этом доля пациентов с ожирением (ИМТ \geq 30 кг/м²) составила 32,8% (63/192). Большинство пациентов (70,9%; 136/192) имели I и II степень анестезиологического риска, основываясь на шкале соматического статуса больных Американского общества анестезиологов (ASA physical status classification system). Двадцать восемь пациентов страдали сахарным диабетом (14,6%; 28/192), при этом, у одного (3,5%; 1/28) – заболевание находилось в стадии декомпенсации. В лабораторных показателях значимых отклонений на дооперационном этапе не наблюдалось. Анемия различной степени тяжести (Hb<120 г/л) была у 32,3% (65/192) пациентов, гипопроteinемия (общий белок меньше 64 г/л) – у 23,4% (45/192), гипоальбуминемия (уровень альбумина меньше 35 г/л) – у 5,7% (11/192). Уровень лейкоцитов и лейкоцитарная формула были в пределах физиологических норм. У 29,4% (25/85) пациентов со злокачественными новообразованиями прямой кишки была проведена неoadьювантная химиолучевая терапия (ХЛТ). У 11,7% (5/44) пациентов с одноствольной колостомой после резекций толстой кишки по Гартману по

поводу рака в анамнезе была проведена адьювантная химиотерапия (ХТ). Временной промежуток между окончанием курса лечения и оперативным вмешательством у вышеуказанных 30 (15,6%) пациентов превышал 60 дней. Большинство пациентов (77,1%; 148/192), вошедших в исследование, имели злокачественные новообразования толстой кишки. У 5,2% (10/192) пациентов с IV стадией заболевания имелись синхронные метастазы колоректального рака, однако расширение объема операций в данных случаях не производилось. Рак слепой кишки был диагностирован в 2,1% (4/192), восходящей ободочной кишки – в 6,1% (12/192), поперечной ободочной кишки – в 2,5% (5/192), нисходящей ободочной кишки – в 1,5% (3/192) сигмовидной кишки – в 20,7% (40/192), прямой кишки – в 44,2% (85/192) случаев. У 13,6% (26/192) пациентов имелась одноствольная колостома, выведенная после хирургического лечения осложнённых форм дивертикулярной болезни ободочной кишки. У 11 пациентов (5,7%; 11/192) была выполнена резекция кишки по Гартману по поводу колоректального рака. Среди оставшихся 7 (3,6%; 7/192) пациентов: в 2 случаях формирование концевой колостомы выполнено по причине ущемления участка кишки в грыжевом мешке; у 1 больного ввиду травматического разрыва сигмовидной кишки; у 2 пациентов показанием к операции служил некроз участка кишечника, как осложнение ишемического колита и заворота сигмовидной кишки; в 2 случаях одноствольная колостома выведена в связи с развитием осложнения после гинекологической операции.

Таблица 2 — 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)	5,98 (5,03;6,90)
Уровень нейтрофилов, % (Me, квартили)	61 (55;67)
Уровень лимфоцитов, % (Me, квартили)	30 (23;35)
Предоперационная ХТ или ХЛТ, n (%)	30 (15,6%)

Продолжение таблицы 2

Показания к хирургическому лечению	
Рак толстой кишки, n (%)	148 (77,1%)
I стадии, n (%)	42 (21,9%)
II стадии, n (%)	36 (18,8%)
III стадии, n (%)	63 (32,9%)
IV стадии, n (%)	7 (3,6%)
Одноствольная колостома, n (%)	44 (22,9%)
По поводу новообразования, n (%)	11 (5,7%)
По поводу дивертикулярной болезни, n (%)	26 (13,5%)
По другим причинам, n (%)	7 (3,6%)

Среди пациентов не было отмечено значимой разницы в типе операционного доступа (Таблица 3). 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). Внутрибрюшная химиотерапия (Митомицин С в дозировке 20 мг/м² площади поверхности тела) с гипертермией (42°С) была проведена у 17,7% (34/192) больных. При необходимости отключения зоны межкишечного шва из пассажа по

желудочно-кишечному тракту в большинстве случаев методом выбора было формирование двухствольной илеостомии (91,5%; 86/94).

Таблица 3 — 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	
Двухствольная илеостома	86 (44,8%)
Двухствольная трансверзостома	8 (4,2%)
Одноствольная колостома	13 (6,8%)
Без формирования стомы	85 (44,2%)

2.5 Систематический обзор литературы оценки нейтрофильно-лимфоцитарного отношения, как биомаркера послеоперационных инфекционных осложнений

При проведении систематического обзора литературы нами было отмечено отсутствие мета-анализов по оценке прогностической значимости НЛО, 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 г.) [93]. 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 НЛО 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 тщательном изучении были исключены 7 обзоров литературы, 71 публикация, направленная на оценку НЛО, как маркера отдаленных онкологических результатов, 6 статей, посвященных исследованию НЛО, как биомаркеру инфекционных и неинфекционных осложнений. По результатам систематического обзора литературы было отобрано 3 исследования, оценивающих НЛО, как биомаркер инфекционных осложнений. Дополнительно были включены собственные данные (192 пациента). В итоге мета-анализу были подвергнуты результаты лечения 1152 пациентов (Рисунок 2) [11, 104, 150].

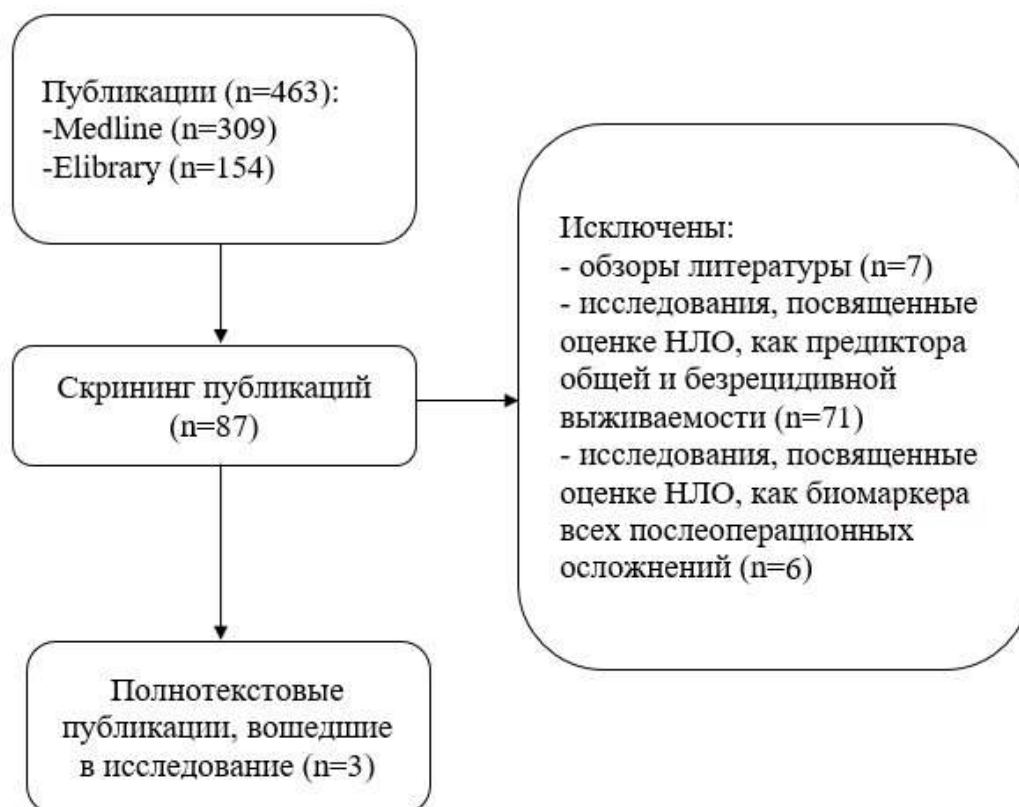


Рисунок 2 — Диаграмма поиска литературы

2.6 Статистическая обработка результатов

Данные о пациентах 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 для сравнения медиан. Определение точек отсечки значений биомаркеров на 3 и 6 послеоперационный день в качестве биомаркера инфекционных осложнений проводили при помощи ROC-анализа, основываясь на индексе Юдена ($J = \max \{ \text{Чувствительность} + \text{Специфичность} - 1 \}$). Для определения предсказательной ценности теста была проанализирована AUC. Значение AUC в интервале 0,6-0,69 расценивалось в качестве удовлетворительной

точности теста, в интервале 0,7-0,79 – хорошей, 0,8-0,89 – очень хорошей. Интервал 0,9-1 говорил об отличной точности анализа [162]. Для оценки прогностической ценности биомаркеров согласно полученной в ходе ROC-анализа точке отсечки были определены чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая значимость.

Чувствительность теста позволяет судить о вероятности верификации болезни при помощи используемого анализа. Под данным показателем понимается доля истинно болеющих людей с положительным результатом теста среди всех пациентов с наличием заболевания.

$$\text{Чувствительность (\%)} = \frac{\text{Количество пациентов с заболеванием и положительным результатом теста}}{\text{Количество пациентов с заболеванием}} \times 100\%$$

Специфичностью теста служит процентный показатель вероятности отсутствия заболевания при отрицательном результате теста. Она рассчитывается, как отношение количества здоровых пациентов с отрицательным результатом теста к количеству здоровых пациентов.

$$\text{Специфичность (\%)} = \frac{\text{Количество здоровых пациентов с отрицательным результатом теста}}{\text{Количество здоровых пациентов}} \times 100\%$$

Положительная прогностическая значимость анализа говорит о вероятности наличия болезни при положительном результате теста и является отношением болеющих людей с положительным результатом к общему числу пациентов с положительным результатом теста.

$$\text{Положительная прогностическая значимость (\%)} = \frac{\text{Количество пациентов с заболеванием и положительным результатом теста}}{\text{Количество пациентов с положительным результатом теста}} \times 100\%$$

Отрицательная прогностическая значимость теста говорит о вероятности отсутствия болезни при отрицательном результате анализа и является отношением здоровых людей с отрицательным результатом теста ко всем пациентам с отрицательным результатом теста.

$$\text{Отрицательная прогностическая (\%) значимость} = \frac{\text{Количество здоровых пациентов с отрицательным результатом теста}}{\text{Количество пациентов с отрицательным результатом теста}} \times 100\%$$

С целью оценки силы статистической связи между исследуемыми биомаркерами вычисляли коэффициент корреляции (r). Характер и сила взаимосвязи в зависимости от значения r представлены на таблице 4.

Таблица 4 — Качественная характеристика коэффициентов корреляции

Сила прямой корреляционной связи	Значение r	Сила обратной корреляционной связи	Значение r
Отсутствует	0	Отсутствует	0
Очень слабая	0,01-0,2	Очень слабая	-0,01 - -0,2
Слабая	0,21-0,5	Слабая	-0,21 - -0,5
Средняя	0,51-0,7	Средняя	-0,51 - -0,7
Сильная	0,71-0,9	Сильная	-0,71 - -0,9
Очень сильная	0,91-0,99	Очень сильная	-0,91 - -0,99
Полная	1	Полная	-1

Результаты считали статистически значимыми при значении p менее 0,05.

2.7 Характеристика методов исследования

На дооперационном этапе все пациенты были комплексно обследованы при помощи клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики.

Для пациентов с новообразованиями толстой кишки стандартный комплекс обследований включал в себя сбор анамнеза заболевания, общий осмотр, пальцевое исследование прямой кишки, ректороманоскопию, колоноскопию, патоморфологическое исследование биопсийных материалов, компьютерную томографию грудной клетки, брюшной полости и органов малого таза, определение уровня онкомаркеров – раково-эмбрионального и

карбоксихидратного 19-9 антигена. Для пациентов с образованиями прямой кишки дополнительно проводилась магнитно-резонансная томография органов малого таза и трансректальное ультразвуковое исследование.

Для пациентов с одноствольными колостомами дополнительно проводили рентгенологическое исследование с введением контрастного препарата через прямую кишку.

Пальцевое исследование прямой кишки проводилось без седации в положении лежа на спине. У пациентов с новообразованиями прямой кишки определялись локализации опухоли по отношению к окружности кишки, размер и формы роста, консистенция и подвижность новообразования относительно расположенных рядом структур. У пациентов с одноствольной колостомой оценивалось состояние слизистой кишечной стенки и ее эластичность.

Пальцевое влагалищное исследование проводилось женщинам с целью определения состояния внутренних половых органов, исключения сопутствующих заболеваний, уточнения объема опухолевого поражения. Исключалось наличие плотных объемных образований в полости малого таза, что могло косвенно свидетельствовать о распространенности онкологического заболевания.

Ректороманоскопия проводилась без обезболивания в положении больного лежа на спине при помощи ректоскопа KarlStorz со световодом NOVA (Германия) диаметром тубуса 18 мм. У пациентов с новообразованиями прямой кишки оценивалась высота расположения верхнего и нижнего полюсов образования относительно края ануса и зубчатой линии, локализации опухоли по отношению к окружности кишки, размер и форма роста. В ходе данного исследования при необходимости проводилось взятие биопсийного материала для патоморфологического исследования. У пациентов с одноствольной колостомой оценивалось состояние слизистой кишечной стенки, наличие или отсутствие признаков диверсионного проктита.

Эндоскопические исследования (колоноскопия и гастроскопия)

проводились на базе отделения эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Для исследований использовались колоноскопы и гастроскопы фирмы Olympus и Pentax (Япония). У пациентов с колоректальным раком исключались синхронные злокачественные новообразования кишечника и желудка, проводилась оценка опухолей ободочной кишки и забор биопсийного материала. У пациентов с предстоящей реконструктивно-восстановительной операцией выполнялась оценка состояния слизистой функционирующих и отключенных отделов кишечника, определялась их протяженность. В случае наличия онкологического анамнеза исключался рецидив заболевания.

Ультразвуковые исследования выполнялись на базе отдела ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Трансректальное ультразвуковое исследование у пациентов с раком прямой кишки проводилось на аппарате Hi Vision Preirus Hitachi (Япония) с помощью мультисекторного бипланарного датчика частотой 5-10 МГц. Указанное обследование было дополнительным методом оценки распространенности опухолей прямой кишки и изменений в регионарных лимфатических узлах. Пациентам с одностольной колостомой при отсутствии показаний к проведению компьютерной томографии оценка состояния органов брюшной полости и малого таза производилась при помощи ультразвукового исследования на аппаратах Phillips (Нидерланды) и General Electric (США).

Рентгенологические исследования выполняли на базе отдела рентгенодиагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

С целью определения локализации опухоли у пациентов с колоректальным раком для исключения или подтверждения факта наличия отдаленных метастазов выполняли компьютерную томографию органов грудной клетки, брюшной полости и органов малого таза с внутривенным

контрастированием препаратами омнипак 350, ультравист 370 на аппарате Philips Brilliance – 64 СТ (Нидерланды): шаг сканирования – 3 мм. У пациентов с онкологическим анамнезом данное исследование проводили с целью исключения рецидива заболевания и дополняли контрастированием функционирующих и отключенных отделов толстой кишки.

Для определения распространенности опухоли прямой кишки и оценки изменений в регионарных лимфатических узлах выполняли магнитно-резонансную томографию органов малого таза без контрастирования на аппарате Philips Achieva 1,5T.

У пациентов с одностольной колостомой при отсутствии показаний к проведению компьютерной томографии выполняли рентгенконтрастное исследование функционирующих и отключенных отделов кишечника для оценки их протяженности и топографической анатомии. Исследование проводили на аппарате Clinodigit Omega (Италия).

Патоморфологическое исследование биопсийного материала, а также удаленных в ходе операции препаратов проводили в лаборатории патоморфологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. У пациентов с колоректальным раком патоморфологическую стадию устанавливали в соответствии с классификацией TNM (7-я редакция). У пациентов с реконструктивно-восстановительными операциями исследованию подвергали резецированные участки толстой кишки. Проводили оценку изменений в кишечной стенке.

Лабораторные анализы проводили на базе отдела изучения клинико-биохимических исследований ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

В рамках данного обследования входило определение формулы крови и содержания гемоглобина с помощью аппарата CELL-DYN Ruby (Abbott; США). В соответствии с протоколом исследования на 3 и 6 послеоперационный день определялось значение НЛЮ. Уровень биомаркера

рассчитывался на основании отношения абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному количеству лимфоцитов в венозной крови.

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

Гемостазиограмму, ионограмму и тромбоэластограмму выполняли на аппаратах Beckman Coulter AU 480 (США) и Sysmex CA500 (Япония). В рамках биохимического анализа крови в соответствии с протоколом работы на 3 и 6 сутки после операции оценивался уровень СРБ в сыворотке периферической крови при помощи аппарата Beckman Coulter AU 480 (США).

На базе отдела микробиологических и иммунологических исследований ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России проводили **микробиологическое исследование** материала из очагов инфекции, а также определяли уровень ПКТ, iCD64n и HLA-DRm в венозной крови на 3 и 6 послеоперационные сутки.

Микробиологическое исследование выполняли стандартными бактериологическими методами. Верификацию культур микроорганизмов проводили при помощи матрично-ассоциированной лазерной ионизированной времяпролетной масс-спектрометрии с использованием матрично-ассоциированного ионизирующего времяпролетного масс-спектрометра (MALDI TOF) «Bruker Daltronic» (США). Чувствительность к антибиотикам определяли при помощи бактериологического автоматизированного анализатора «Walk Away 90» Becton Coulter (США).

Значение ПКТ рассчитывали при помощи мультипараметрического иммунофлюоресцентного автоматического анализатора mini VIDAS (Франция). Особенностью данного способа является иммунофлюоресцентная методика аппарата, которая обладает большей чувствительностью по сравнению с иммуноферментным способом. Время, необходимое для данной методики определения ПКТ, составляло 20 минут.

С целью определения iCD64n и HLA-DRm проводили фенотипирование лейкоцитов методом проточной цитометрии на установке FC500 (Beckman-Coulter, США).

Взятие крови осуществляли в асептических условиях из локтевой вены с помощью вакуумной системы BD Vacutainer в объёме 3 мл крови в пробирку BD Vacutainer. Сразу после взятия кровь доставляли в лабораторию для проведения исследований. Цельную кровь в объёме 50 мкл (содержание лейкоцитов не менее 2×10^6 /мл) переносили в специализированные пробирки Sample Tubes (Beckman Coulter, США) для проведения проточной цитометрии. Далее в опытные образцы добавляли моноклональные антитела в предусмотренных объёмах. Образцы тщательно перемешивали с помощью персонального вортекса Vortex V-1 plus (BioSan, Латвия) и помещали в тёмное место для окрашивания на 20 минут. По окончании времени инкубации лизировали эритроциты в опытных образцах на станции пробоподготовки TQ-Prep Workststion (Beckman Coulter, США) с использованием реагентов для лизирования IMMUNOPREP (Beckman Coulter, США). Далее образцы анализировали на проточном цитометре.

Проточная цитометрия позволяет оценить свойства частиц, взвешенных в потоке жидкости: размер и структуру; использование флуоресцентных меток, конъюгированных с моноклональными антителами, дает возможность исследования содержания специфических молекул на поверхности или внутри клетки. Принцип цитометрии основан на регистрации прямого и бокового рассеяния света клеткой, а также флуоресценции, при прохождении клетки через лазерный луч в проточной ячейке.

Под термином частица в проточной цитометрии подразумевают любой объект, проходящий через проточную ячейку прибора. Событие – это все, что интерпретируется инструментом как отдельная частица. Событие определяется проточным цитометром правильно или неправильно. Качество проведения анализа определяется компенсацией измерения нежелательных

событий: например, поправка для измерения одновременного прохождения двух частиц (дуплетов из клеток) или дискриминация клеточного детрита.

Принцип метода. Аликвоты клеточной суспензии нагнетаются в проточную ячейку под давлением воздуха. При прохождении клеток через ячейку, их окружает слой обжимающей жидкости под низким давлением. Обжимающая жидкость формирует ламинарный поток, который направляет образец к центру проточной ячейки и выравнивает поток клеток. Этот процесс называется гидродинамическим фокусированием. Сфокусированный поток клеток попадает в лазерный луч, который рассеивается проходящими частицами. Установка FC500, используемая в предлагаемой работе, оснащена аргоновым лазером с длиной волны 488 нм. Прямое рассеяние света лазера пропорционально размеру клетки, боковое (детектируется под углом 90°), обусловленное эффектом Тиндаля, связано с зернистостью цитоплазмы и структур ядра. Оценка распределения событий по прямому и боковому светорассеянию позволяет судить о морфологии клеток в образце и вычислять относительное содержание основных популяций лейкоцитов: нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов. Если клетки помечены соответствующими флуорохромами, с помощью оптической системы фильтров можно зарегистрировать флуоресцентные сигналы, пропорциональные количеству связанной метки. На рисунке 3 показаны конструктивные элементы проточного цитометра [125].

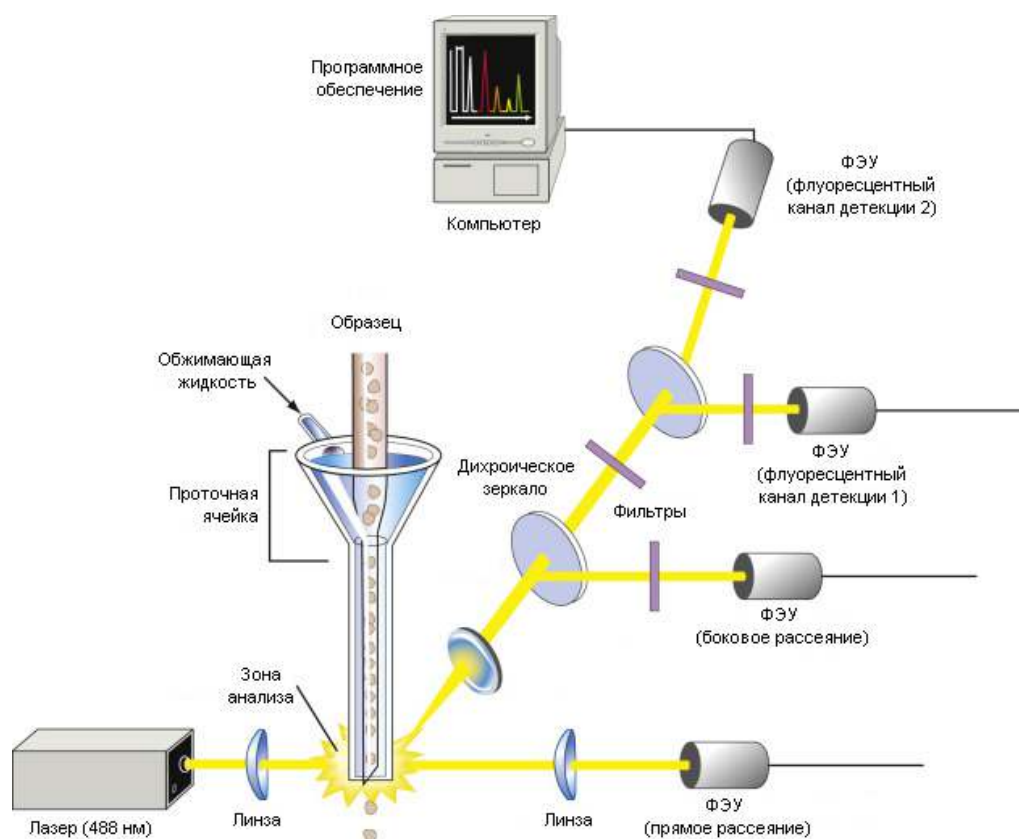


Рисунок 3 — Устройство проточного цитометра по Riley R[125]

Инструмент FC500 имеет 5 флуоресцентных каналов детекции, что позволяет зарегистрировать до 5 различных флуоресцентных сигналов одновременно (Таблица 5).

Таблица 5 — Каналы детекции и возможные флуорохромы для цитометра FC500

Флуоресцентный канал	Фильтр	Полоса пропускания, нм	Флуорохромы
FL1	525BP	515-535	FITC, родамин 123
FL2	575BP	565-585	PE, PI
FL3	620BP	615-625	PE-Texas Red®, PI
FL4	675/30	660-690	PE-Cy5.5, 7-AAD
FL5	755/30	740-770	PE-Cy7

Иммунофенотипирование. В настоящей работе иммунофенотипирование включало в себя определение уровня экспрессии Fc-рецепторов иммуноглобулинов (FcγRIII, CD16 и FcγRI, CD64), маркеров активации CD44 и HLA-DR при поверхностном окрашивании на основании оценки средней интенсивности флуоресценции в соответствующих каналах детекции. Для окрашивания использовали моноклональные антитела CD16-PE, CD64-FITC, CD14-ECD, HLA-DR-PC5 и CD44-PC7 (BD, США). Характеристики установленных на проточном цитометре фильтров таковы, что их область пропускания соответствовала максимуму спектра испускания флуорофора. Но за счет того, что спектр испускания флуорофора может быть достаточно широким, часть его излучения могла проходить сквозь другие светофильтры, настроенные на регистрацию излучения другого флуорофора:

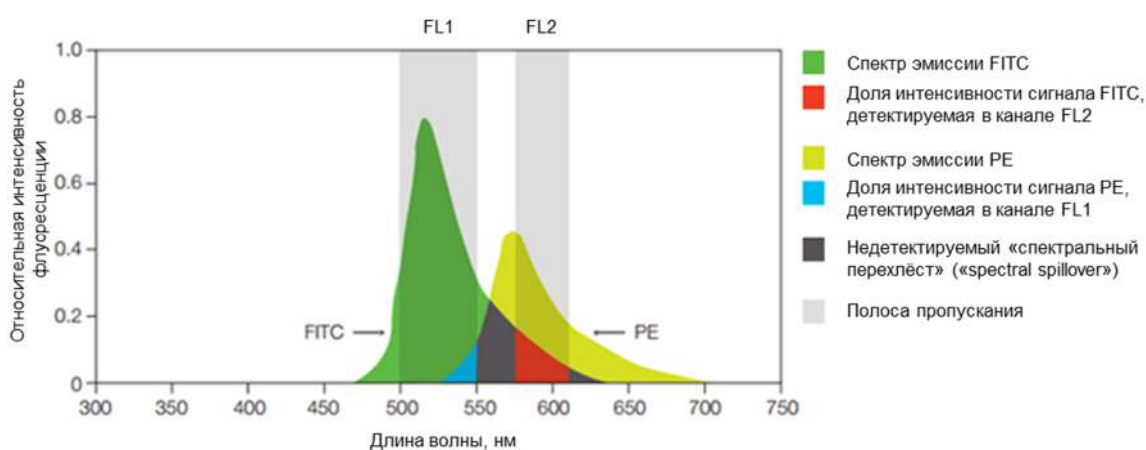


Рисунок 4 — Пересечение спектров эмиссии FITC и PE по BioRad [24]

в частности, сигнал от CD64-FITC может регистрироваться в канале детекции FL2, настроенном на регистрацию сигнала от CD16 (Рисунок 4) [24].

Во избежание получения ложных показателей флуоресценции на постаналитическом этапе применяли компенсацию. Для этого в процессе отработки методики контрольные частицы CaliBRITE (BD, США) окрашивали одним из используемых антител и определяли процент нежелательного свечения в соответствующем канале (BD, США) окрашивали одним из используемых антител и определяли процент нежелательного свечения в соответствующем канале. С помощью аппаратного программного

обеспечения настраивали вычитание этого процента из получаемых значений флуоресценции. Затем повторяли эксперимент с контрольным образцом клеток, окрашенным одним из препаратов антител, и выполняли точную настройку компенсаций. После отработки методики окрашивали исследуемые образцы всеми флуорохромами одновременно.

Для исключения из анализа клеточного детрита на первом этапе по показателям прямого и бокового светорассеяния (морфология) выделяли регион, содержащий лейкоциты и калибровочные частицы (Рисунок 5 (А)). Далее выделяли регион калибровочных частиц по высокому прямому светорассеянию и высокой интенсивности флуоресценции в пятом канале детекции (Рисунок 5 (В)). После чего, регион калибровочных частиц исключали из анализа клеток методом логического вычитания (Рисунок 5 (С)). Построили точечные диаграммы распределения событий по уровню флуоресценции CD64-FITC в первом канале детекции и боковому рассеянию для оценки уровня экспрессии CD64 (Рисунок 5 (D)). После чего построили точечные диаграммы распределения событий по уровню флуоресценции CD163-PE во втором канале детекции и боковому рассеянию для оценки

уровня экспрессии CD163 (Рисунок 5 (E)). Выделили интересные регионы лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов.

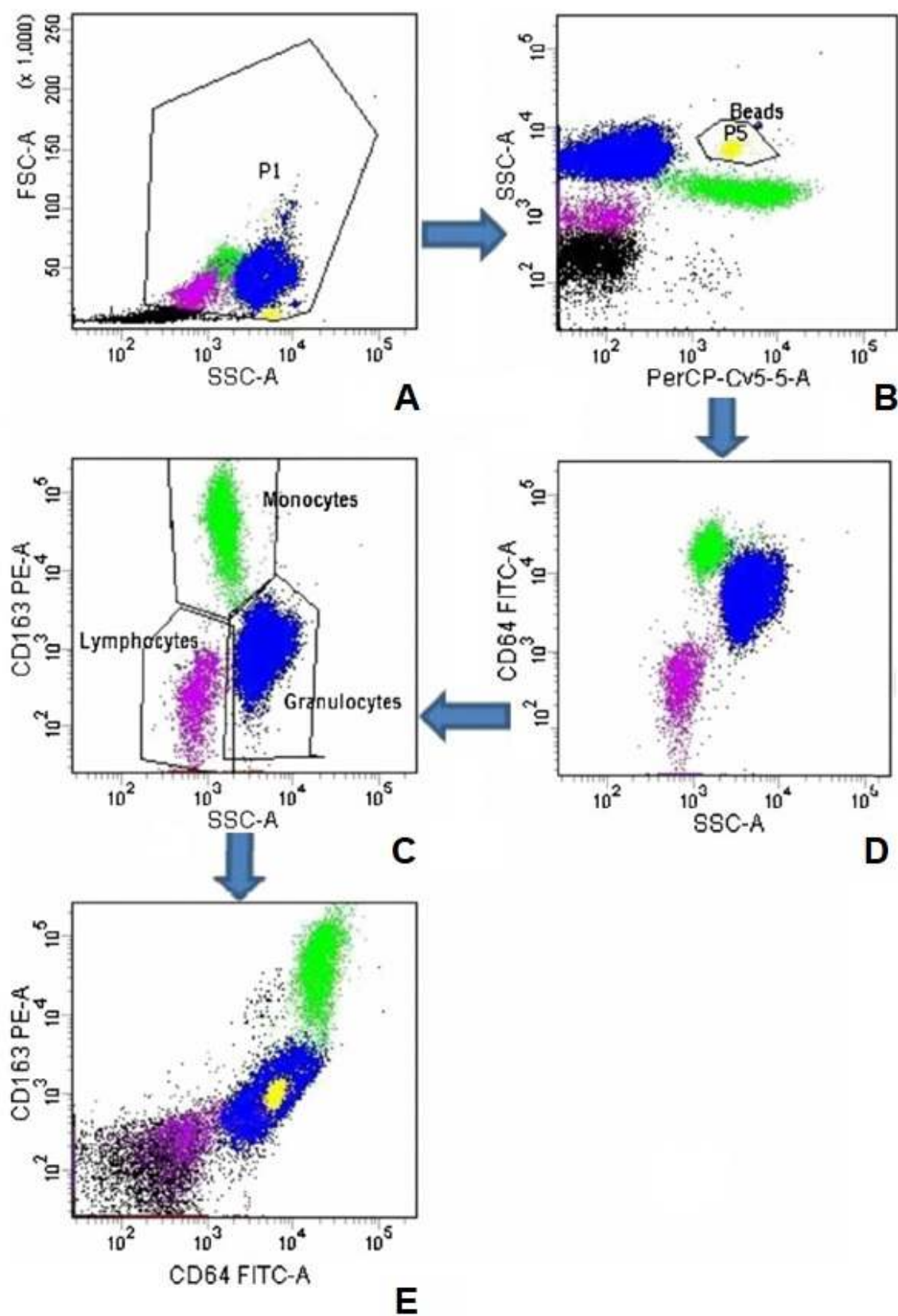


Рисунок 5 — Стратегия гейтирования

Определяли уровень экспрессии CD16, CD44 и CD64 нейтрофилами на основании интенсивности флуоресцентного сигнала в соответствующих каналах детекции; фенотипирование моноцитов осуществляли по экспрессии CD14 на клетках соответствующей морфологии с последующей оценкой интенсивности экспрессии HLA-DR. Оценку iCD64n проводили при помощи набора «Leuko64™» (Trillium Diagnostics, США). Согласно инструкции производителя, в рабочую кювету цитометра вносили 50 мкл гепаринизированной крови, затем выполняли окрашивание моноклональными антителами. Лизис эритроцитов выполняли при помощи официального раствора, поставляемого в составе набора по инструкции производителя. После лизиса вносили калибровочные частицы и настраивали цитометр таким образом, чтобы удовлетворялись условия анализа, предписанные производителем (Рисунок 6). Индекс CD64-нейтрофилов высчитывали при помощи программного обеспечения «QuantiCALC™», поставляемого вместе с набором, согласно рекомендациям производителя.

Для определения HLA-DRm выделяли общую популяцию моноцитов по морфологии и экспрессии CD14, среди которых мы определяли долю моноцитов с высокой экспрессией HLA-DR. За показатель биомаркера было принято процентное отношение HLA-DRm к общей популяции моноцитов.

$$\text{HLA-DRm (\%)} = \frac{\text{Средняя интенсивность свечения HLA-DRm}}{\text{Средняя интенсивность свечения общей популяции моноцитов}} \times 100\%$$

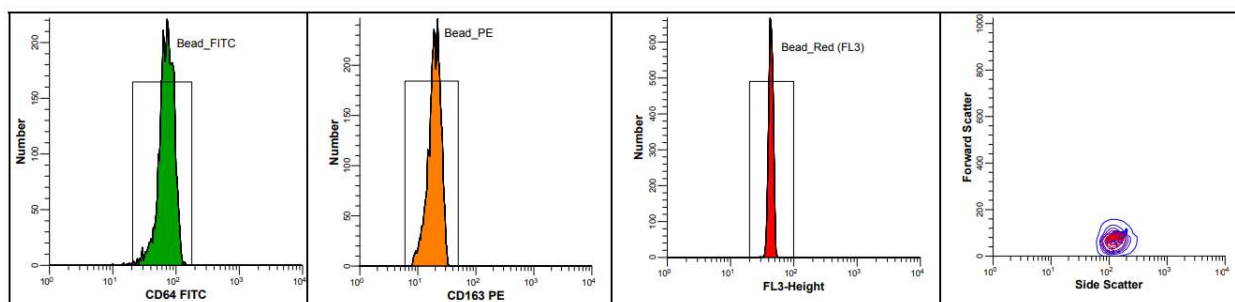


Рисунок 6 — Калибровка цитометра, используемая при оценке iCD64n

Глава 3. Результаты исследования

3.1 Частота, структура и тяжесть послеоперационных инфекционных осложнений

Общая частота ПИО составила 15,1% (29/192) (Таблица 6). Основная часть инфекционных осложнений – 6,8% (13/192), была представлена органо-пространственной ИОХВ, среди которой преобладала несостоятельность межкишечного анастомоза (6,3%; 12/179). Случаев возникновения глубокой ИОХВ выявлено не было. Доли поверхностных ИОХВ и ПОИ составили 4,7% (9/192) и 2,6% (5/29), соответственно. У 1% (2/192) пациентов был диагностирован комбинированный характер ПИО в виде сочетания поверхностной ИОХВ и ПОИ. Структура изолированной ПОИ была представлена инфекцией мочевыделительной системы (1%; 2/192), клостридиальным энтероколитом (1%; 2/192) и пневмонией (0,5%; 1/192).

Таблица 6 — Виды инфекционных осложнений

Вид осложнения	n=192 (%)
Органо-пространственная ИОХВ	13/192 (6,8%)
- несостоятельность анастомоза	12/179
- перфорация толстой кишки	1/192
Поверхностная ИОХВ	9/192 (4,7%)
Послеоперационная отдаленная инфекция	5/192 (2,6%)
- инфекция мочевыделительной системы	2/192
- клостридиальная инфекция	2/192
- пневмония	1/192
Комбинированное ПИО	2/192 (1%)
- поверхностная ИОХВ и пневмония	
- поверхностная ИОХВ и клостридиальная инфекция	
Итого	29/192 (15,1%)

При анализе частоты ПИО в зависимости от основного диагноза было отмечено, что наибольшее количество осложнений (49,3%; 14/29) было отмечено у пациентов с раком прямой кишки в сравнении с пациентами с одноствольной колостомой (40,4%; 12/29) и образованиями ободочной кишки (10,3%; 3/29). Однако при сопоставлении количества пациентов с инфекционными осложнениями внутри группы наибольшая частота ПИО наблюдалась у пациентов с реконструктивно-восстановительными операциями (27,3%; 12/44). У пациентов после операций на ободочной и прямой кишке частота ПИО была ниже и составила 4,8% (3/63) и 16,5% (14/85), соответственно (Таблица 7).

Таблица 7 — Частота ПИО в зависимости от диагноза заболевания

Диагноз заболевания	n (%)
Рак ободочной кишки	3 (10,3%)
- органо-пространственная ИОХВ	1 (3,4%)
- послеоперационная отдаленная инфекция	2 (6,9%)
Рак прямой кишки	14 (49,3%)
- органо-пространственная ИОХВ	8 (27,6%)
- поверхностная ИОХВ	5 (17,2%)
- комбинированное ПИО	1 (3,4%)
Одноствольная колостома	12 (40,4%)
- органо-пространственная ИОХВ	4 (13,8%)
- поверхностная ИОХВ	4 (13,8%)
- послеоперационная отдаленная инфекция	2 (6,9%)
- комбинированное ПИО	2 (6,9%)
Итого	29 (100%)

Нами была произведена оценка тяжести ПИО, основываясь на шкале Clavien-Dindo (Таблица 8) [34]. В 22,2% (2/9) случаях пациентам с поверхностной ИОХВ лечение ограничилось ежедневными перевязками

послеоперационной раны и санацией растворами антисептиков (I ст. по Clavien-Dindo). Остальным больным с поверхностной ИОХВ (78,8%; 7/9) помимо указанного лечения была добавлена антибактериальная терапия (II ст. по Clavien-Dindo). У всех пациентов с комбинированной формой ПИО (6,9%; 2/29) и ПОИ (17,2%; 5/29) помимо стандартной терапии лечение включало антибактериальные препараты и расширенную внутривенную инфузию (II ст. по Clavien-Dindo). У одного больного (3,4%; 1/29) на 7 сутки после передней резекции прямой кишки были отмечены перитонеальные симптомы и поступление кишечного содержимого по дренажу, установленному в брюшной полости. Учитывая клинически выраженную несостоятельность межкишечного анастомоза, было проведено экстренное хирургическое вмешательство с разобщением колоректального анастомоза (IIIb ст. по Clavien-Dindo). Еще у одного пациента (1/29; 3,4%) в связи с перфорацией престомального участка сигмовидной кишки после обструктивной резекции, явлениями полиорганной недостаточности была выполнена лапаротомия, санация брюшной полости, ресигмостомия и илеостомия. Тяжесть состояния больного потребовало длительного лечения пациента в условиях отделения интенсивной терапии (IVb ст. по Clavien-Dindo).

Таблица 8 — Степень тяжести ПИО по Clavien-Dindo

Степень тяжести	Тип ПИО	n (%)
I	Поверхностная ИОХВ	2 (6,9%)
II	Органо-пространственная ИОХВ	11 (38,0%)
	Поверхностная ИОХВ	7 (24,2%)
	ПОИ	5 (17,2%)
	Комбинированное ПИО	2 (6,9%)
IIIb	Органо-пространственная ИОХВ	1 (3,4%)
IVb	Органо-пространственная ИОХВ	1 (3,4%)
Итого		29 (100%)

Медиана ПОД, на который было диагностировано ПИО, была равна 7 (4;8). Общая медиана продолжительности послеоперационного койко-дня составила 8 (7;11), при этом было отмечено статистически значимое ($p<0,0001$) удлинение послеоперационного пребывания в стационаре у пациентов с ПИО – $Me=16$ (13;19), по сравнению с больными без инфекционных осложнений – $Me=8$ (7;9) (Рисунок 7).

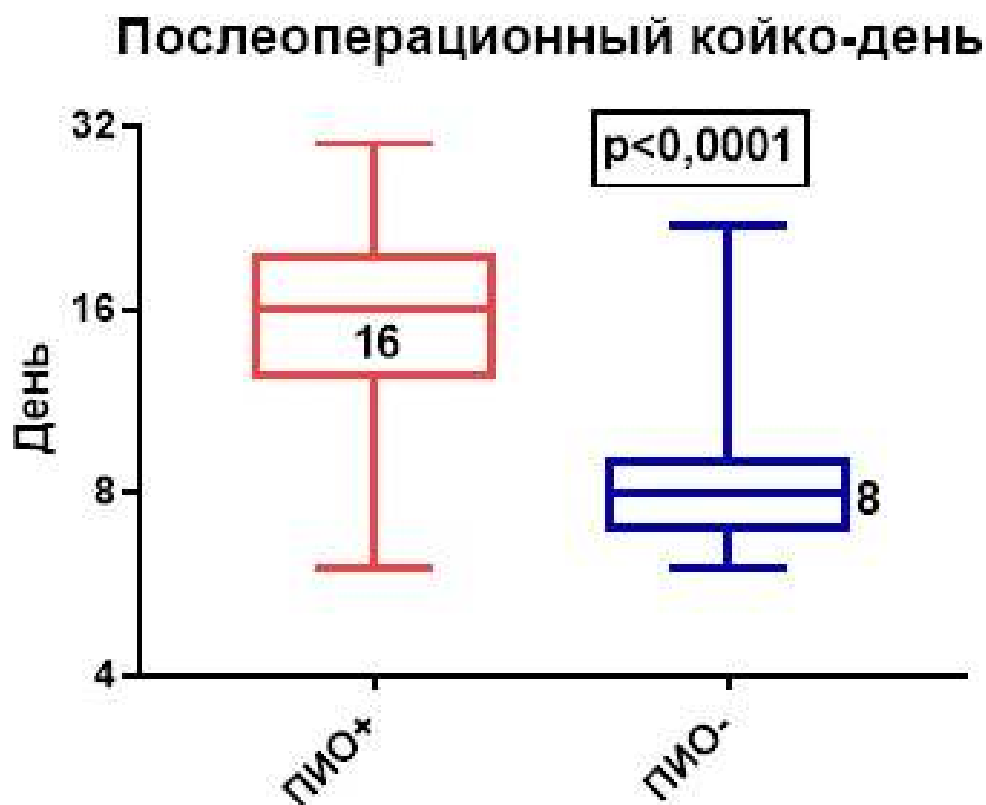


Рисунок 7 — Сравнение послеоперационного пребывания пациентов в стационаре с ПИО (ПИО+) и без них (ПИО-)

3.2 Прогностическая ценность С-реактивного белка

Согласно дизайну исследования на 3 и 6 ПОД рутинно брались анализы крови с целью определения значений СРБ.

При сравнении медиан биомаркера у пациентов с ПИО и без них было зарегистрировано статистически значимое повышение уровня СРБ на 3 ($p=0,0001$) и 6 ПОД ($p<0,0001$) (Рисунок 8). На 3 ПОД медиана значений СРБ

у пациентов с ПИО была равна 171,5 мг/л (92;189,5), а на 6 ПОД – 75,6 мг/л (31,1;139,5). Для больных без инфекционных осложнений медиана СРБ на 3 ПОД составила 84,2 мг/л (56,1;133,2), а на 6 ПОД – 35,3 мг/л (17,3;52,8).

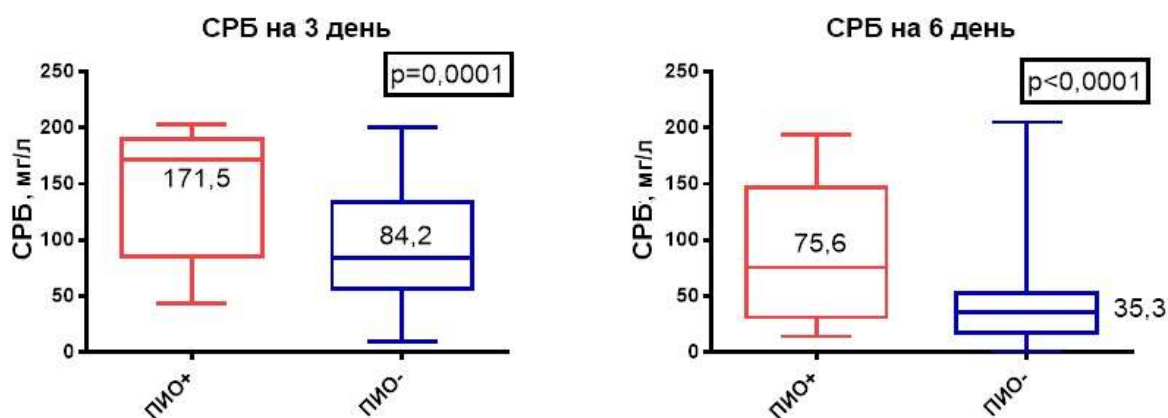


Рисунок 8 — Диаграммы уровней СРБ у пациентов с ПИО (ПИО+) и без них (ПИО-) на 3 и 6 ПОД

Площадь под кривой при ROC-анализе на 3 ПОД составила 0,719, что свидетельствует о хорошей точности лабораторного теста ($p < 0,001$) (Рисунок 9). 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 9). 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%).

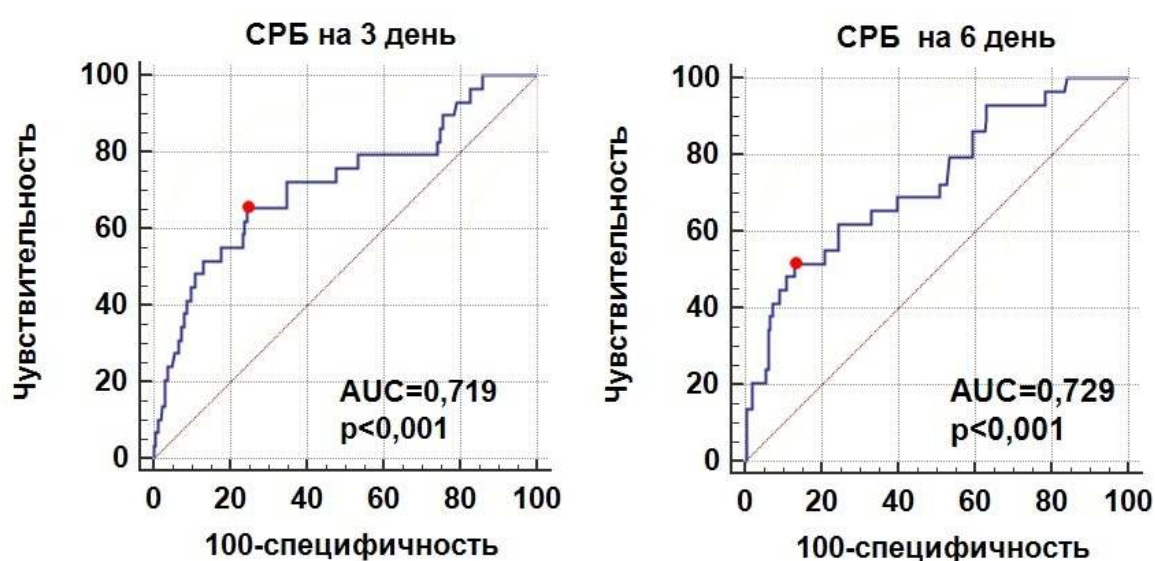


Рисунок 9 — ROC-кривая для СРБ в качестве биомаркера ПИО на 3 и 6 ПОД

3.3 Прогностическая ценность прокальцитонина

На 3 и 6 ПОД были взяты анализы крови с целью определения уровня ПКТ.

На 3 ПОД у пациентов с ПИО было отмечен статистически значимый ($p < 0,0001$) более высокий уровень ПКТ – $Me = 0,8$ (0,4;1,6), по сравнению с больными без инфекционных осложнений – $Me = 0,3$ (0,2;0,6) (Рисунок 10).

Аналогичная тенденция наблюдалась и на 6 ПОД – медиана ПКТ у больных с ПИО была равна 0,4 нг/мл (0,2;0,7), в то время как у больных без ПИО данный параметр составил 0,1 нг/мл (0,1;0,2) ($p < 0,0001$) (Рисунок 10).

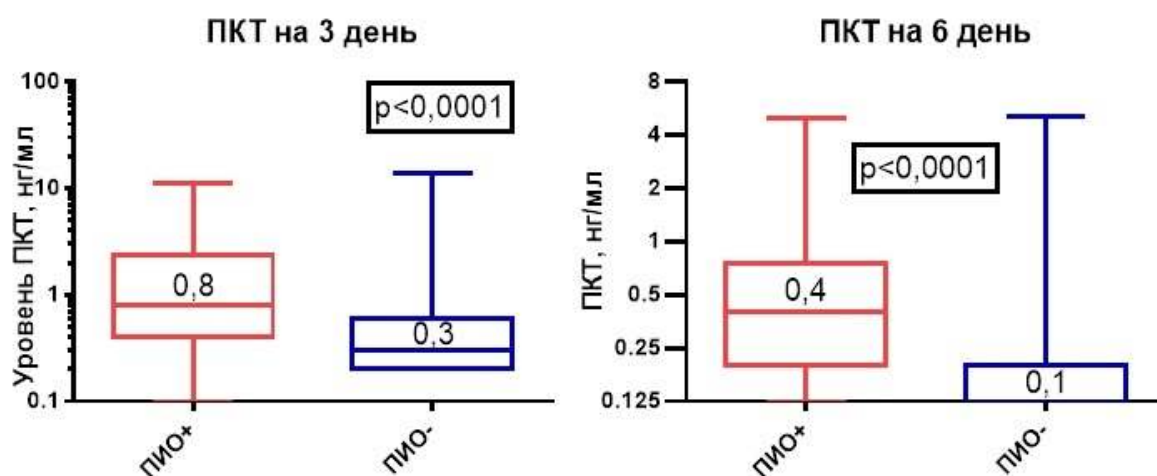


Рисунок 10 — Диаграммы уровней ПКТ у пациентов с ПИО (ПИО+) и без них (ПИО-) на 3 и 6 ПОД

При проведении ROC-анализа AUC биомаркера на 3 ПОД составила 0,743, что указывает на хорошее качество прогностической ценности теста ($p < 0,001$) (Рисунок 11). Оптимальное значение точки отсечки 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 11). 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.

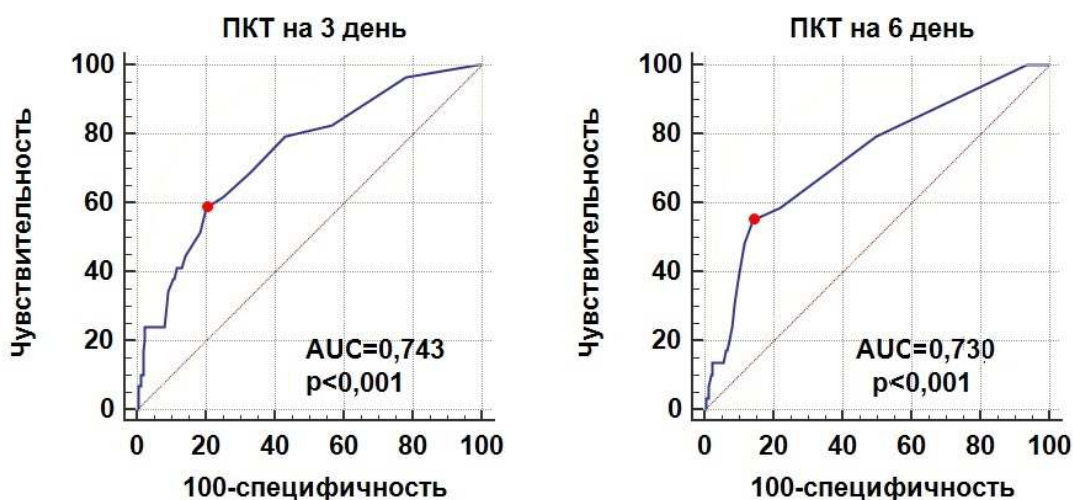


Рисунок 11 — ROC-кривая для ПКТ в качестве биомаркера ПИО на 3 и 6 ПОД

3.4 Прогностическая ценность нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (собственные данные и кумулятивный мета-анализ)

3.4.1 Результаты собственного исследования

На 3 и 6 ПОД согласно дизайну исследования был выполнен общий анализ крови, по результатам которого рассчитано НЛЮ.

По результатам анализа медиан НЛЮ было выявлено, что у пациентов с ПИО имеется статистически значимое повышение уровня НЛЮ по сравнению с пациентами без инфекционных осложнений на 3 ($p=0,013$) и 6 ПОД ($p<0,001$) (Рисунок 12). Так медиана НЛЮ у больных с ПИО на 3 ПОД составила 7 (4,20;9,44), а на 6 ПОД 5 (4;6,75). У больных без ПИО данные показатели на 3 и 6 ПОД были равны 4,8 (3,37;6,95) и 2,95 (2,28;4,25), соответственно.

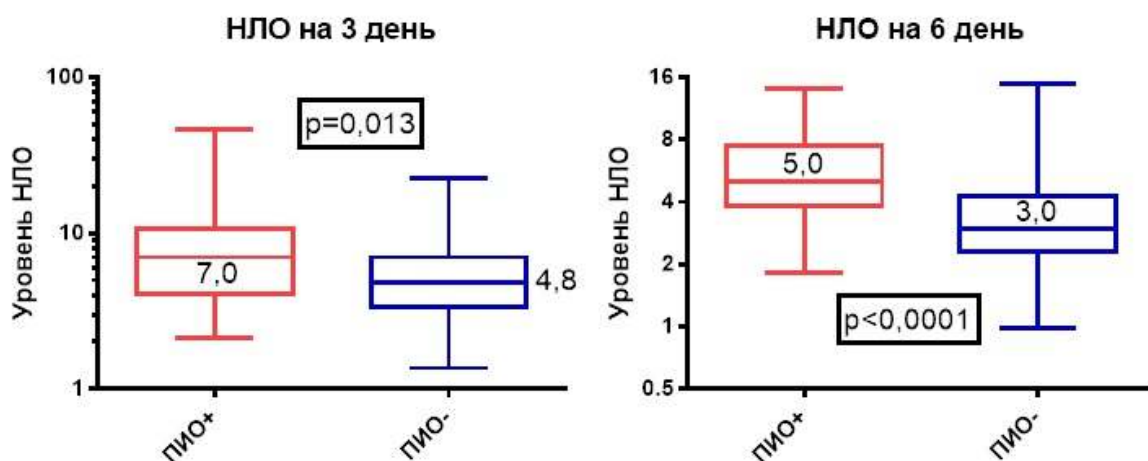


Рисунок 12 — Диаграммы уровней НЛО у пациентов с ПИО (ПИО+) и без них (ПИО-) на 3 и 6 ПОД

ROC-анализ значений НЛО на 3 ПОД показал удовлетворительное качество НЛО ($AUC=0,644$; $p=0,019$), как биомаркера ПИО (Рисунок 13). 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.

На 6 ПОД площадь под кривой составила 0,75, что свидетельствует о хорошей точности диагностического исследования ($p < 0,001$) (Рисунок 13). 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 точки отсечки составили 31,4% (95% ДИ: 25,1-38,6%) и 94,3% (95% ДИ: 89,5-96,9%).

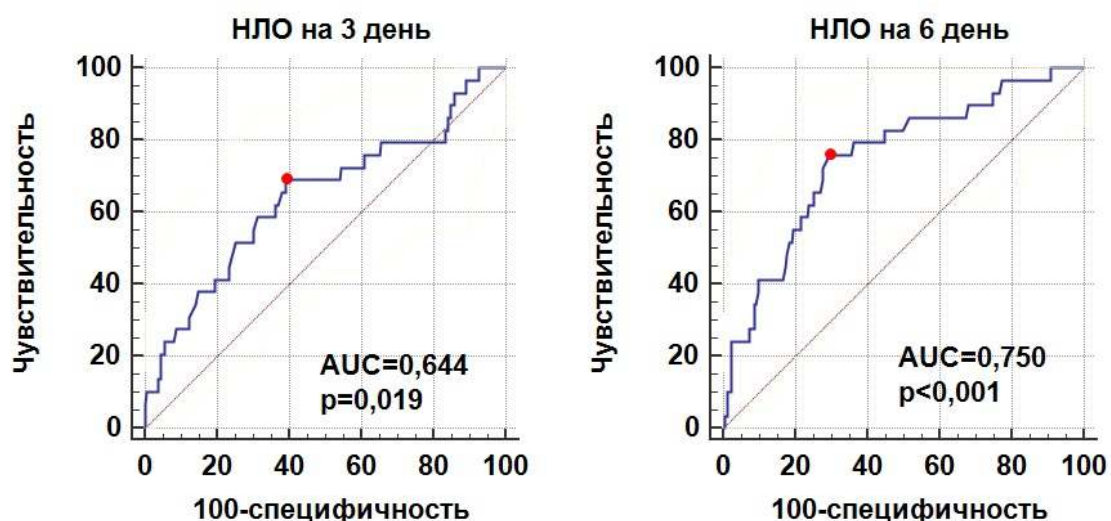


Рисунок 5 — ROC-кривая для НЛО в качестве биомаркера ПИО на 3 и 6 ПОД

3.4.2 Мета-анализ литературных и собственных данных

Данные исследований, вошедших в мета-анализ, представлены в таблице 9.

Таблица 9 — Характеристика включенных в мета-анализ исследований

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

Продолжение (1) таблицы 9

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 9

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

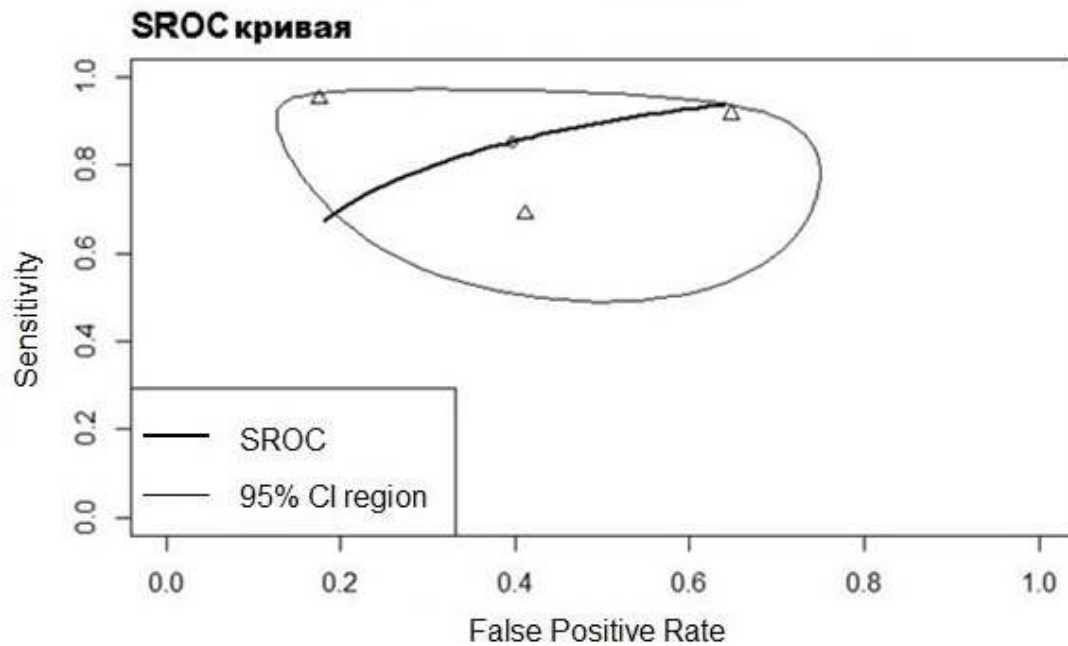
Продолжение (3) таблицы 9

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

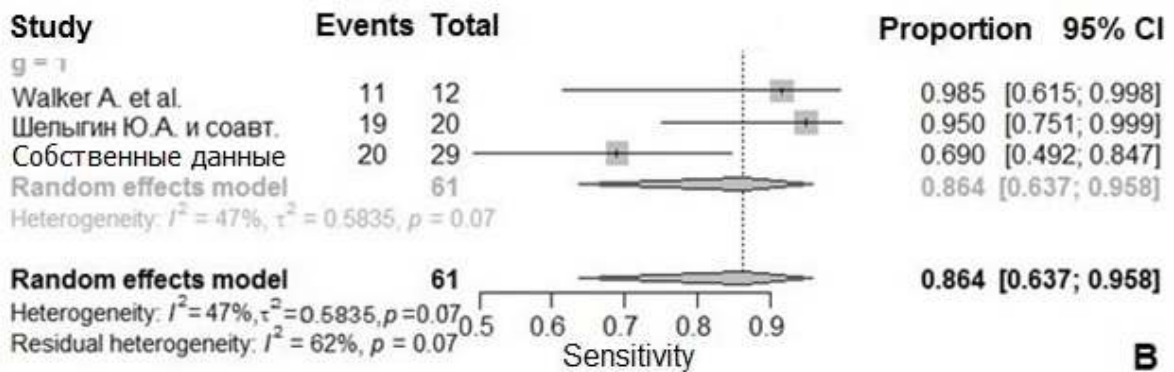
При оценке НЛО, как биомаркера ПИО данные по AUC, чувствительности и специфичности были представлены работами Шельгина Ю.А. и соавт. (2017), Walker A. и соавт. (2018) и собственными

данными – всего 428 случаев. По результатам мета-анализа данных объединенная AUC была равна 0,671, чувствительность теста составляет 86% (95% ДИ: 63-95%), специфичность – 60% (95% ДИ: 35-80%) ($p=0,014$) (Рисунок 14). 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 16).

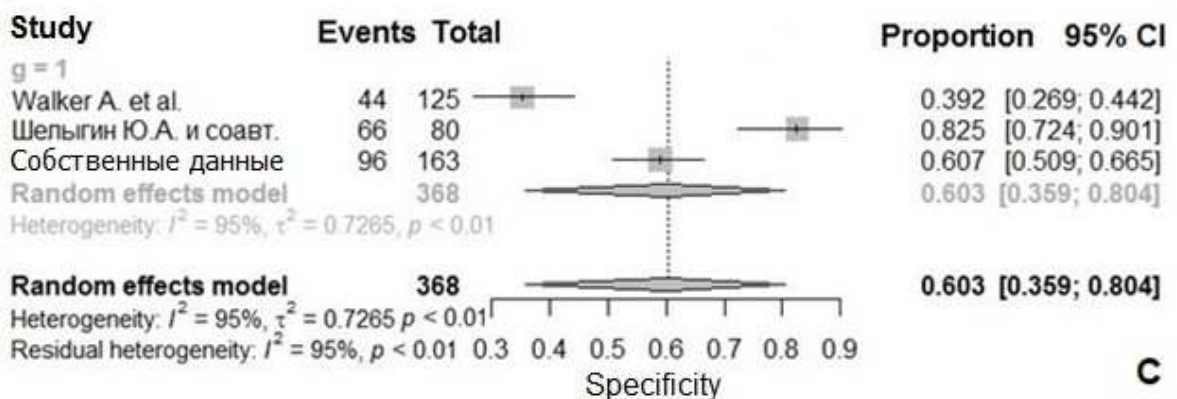
При обработке данных, соответствовавших 4 ПОД, установлено, что значения AUC, чувствительности и специфичности были представлены в 2 публикациях – Mik M. и соавт. (2018) и Walker A. и соавт. (2018), и включали 860 случаев. По результатам мета-анализа данных, объединенная AUC составила 0,71, чувствительность теста была равна 75% (95% ДИ: 61-85%), а специфичность – 87% (95% ДИ: 50-98%) ($p=0,02$) (Рисунок 15). 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 16).



A



B



C

Рисунок 6 — Объединенная ROC-кривая (SROC) (A), древовидные графики чувствительности (B) и специфичности (C) для НЛЮ в качестве биомаркера ПИО на 3 ПОД

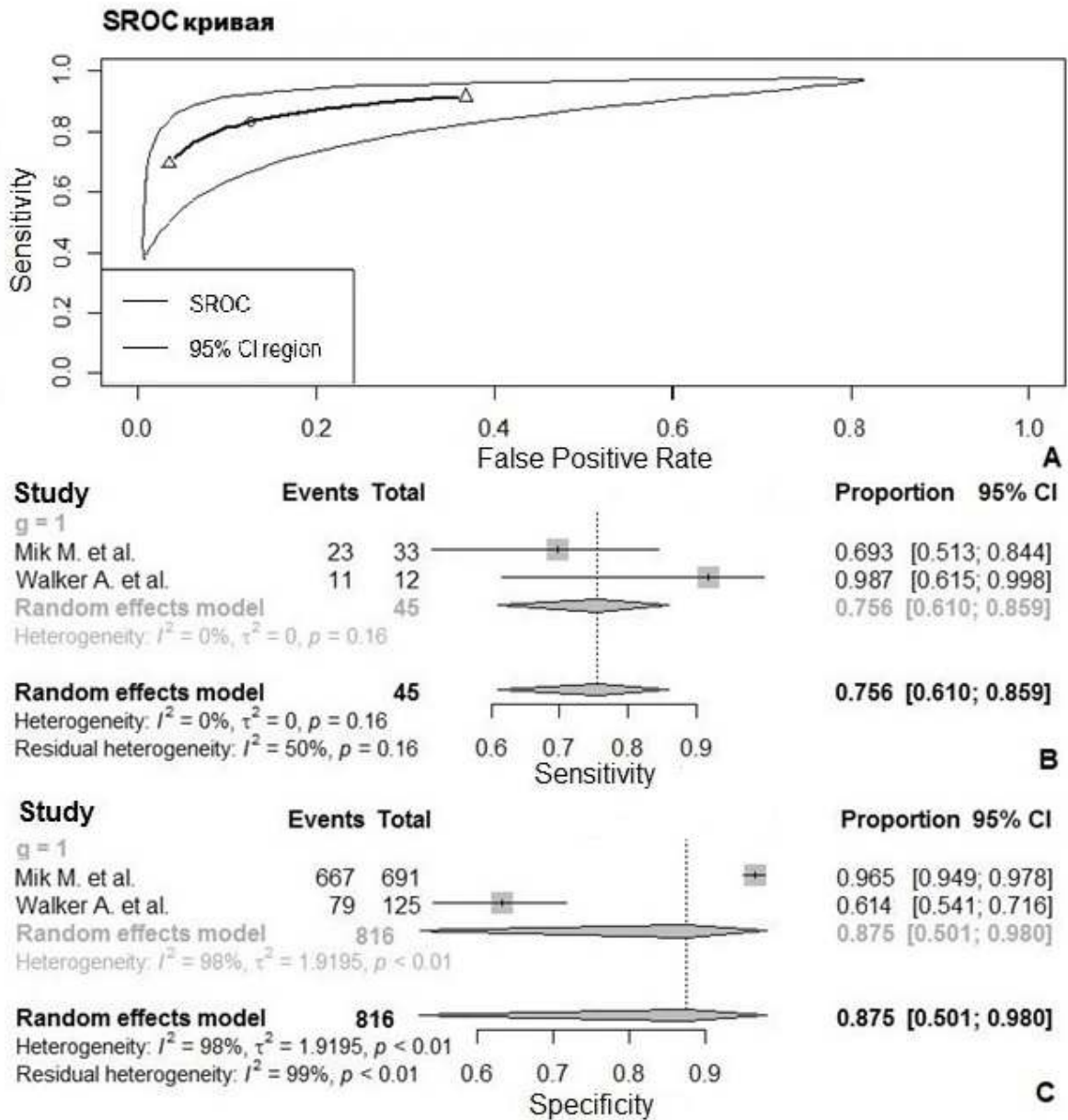


Рисунок 7 — Объединенная ROC-кривая (SROC) (A), древовидные графики чувствительности (B) и специфичности (C) для НЛЮ в качестве биомаркера ПИО на 4 ПОД

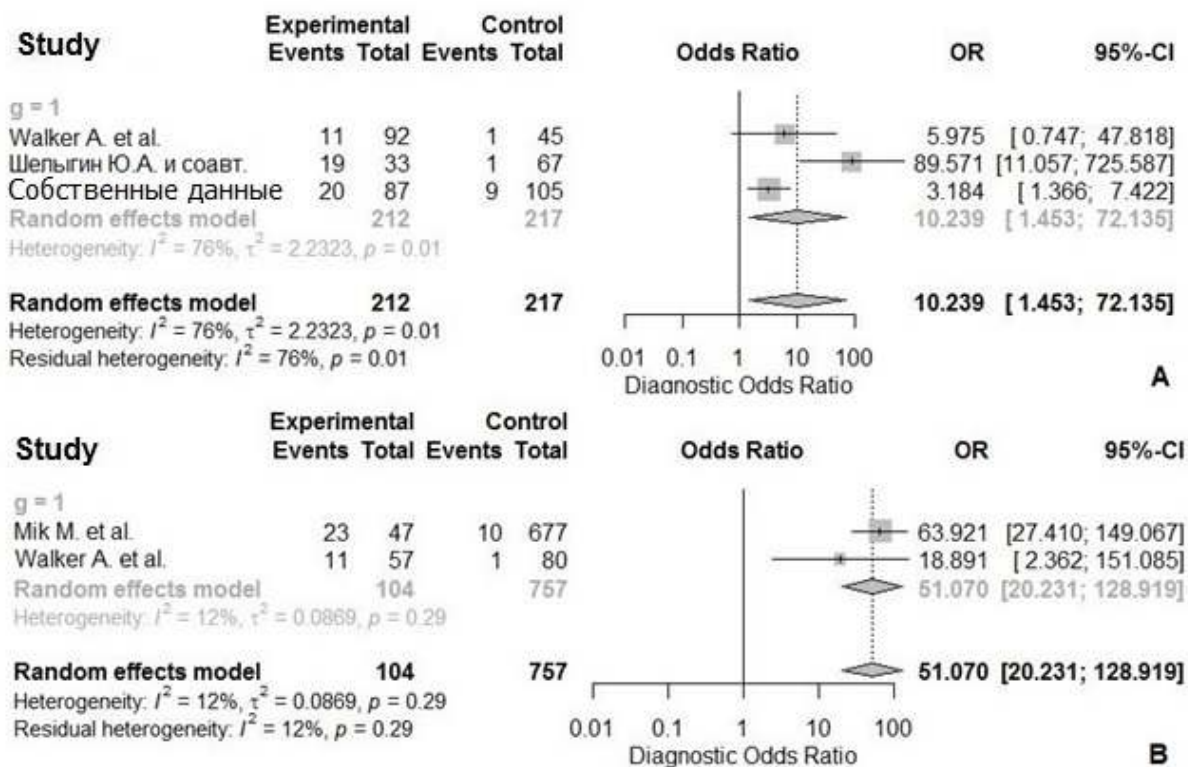


Рисунок 16 — Древоподобный график отношения шансов ПИО при повышении НЛО на 3 (А) и 4 (В) ПОД

3.5 Прогностическая ценность индекса CD64-нейтрофилов

На 3 и 6 ПОД согласно протоколу исследования была произведена оценка значений iCD64n.

При сравнении медиан уровней маркера на 3 ПОД были зарегистрированы статистически значимые различия ($p < 0,0001$) у пациентов с ПИО по сравнению с больными без инфекционных осложнений. Для первой группы пациентов медиана iCD64n составила 1,63 (1,29;1,76), тогда как у пациентов второй группы – 1,07 (0,91;1,33) (Рисунок 17).

Такая же направленность выявлена и на 6 ПОД – у пациентов с ПИО медиана iCD64n была равна 1,68 (1,38;1,82), тогда как у пациентов без ПИО данный показатель составил 0,89 (0,78;1,04) ($p < 0,0001$) (Рисунок 17).

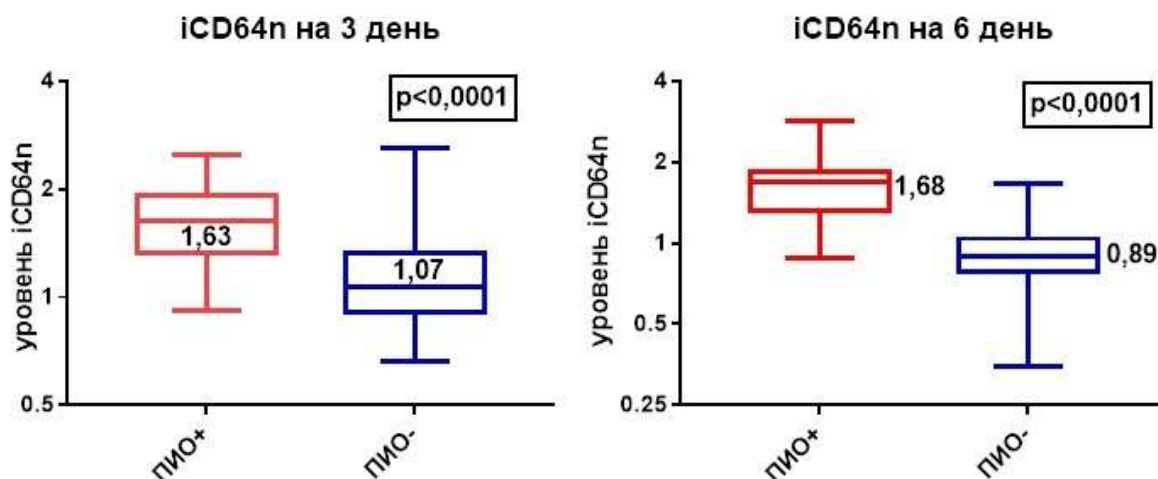


Рисунок 17 — Диаграммы уровней iCD64n у пациентов с ПИО (ПИО+) и без них (ПИО-) на 3 и 6 ПОД

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 18). 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 18). 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%).

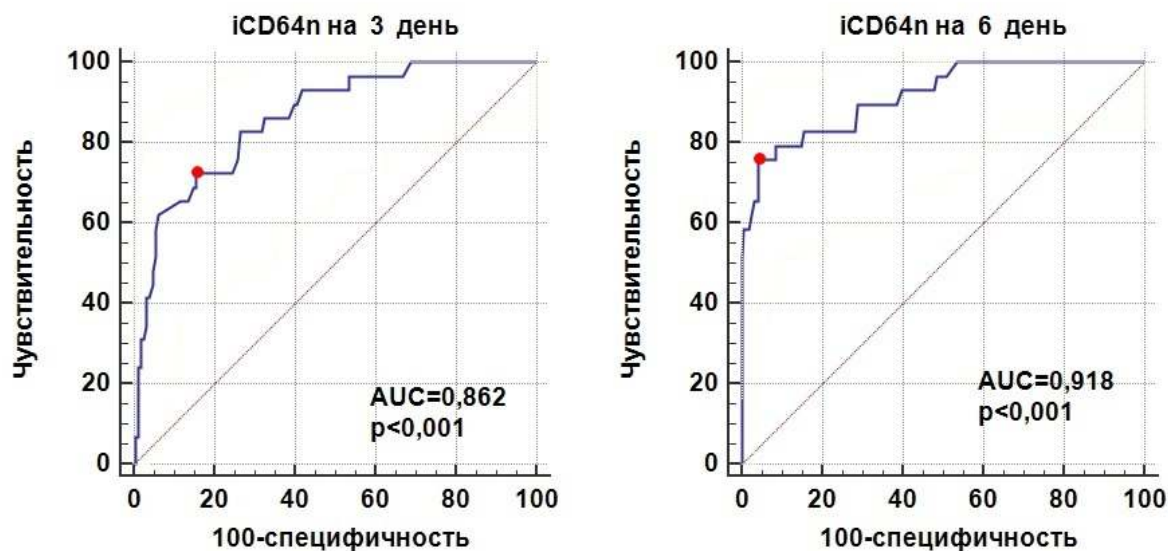


Рисунок 18 — ROC-кривая для iCD64p в качестве биомаркера ПИО на 3 и 6 ПОД

3.6 Прогностическая ценность HLA-DRm моноцитов

На 3 и 6 ПОД согласно дизайну исследования была произведена оценка экспрессии HLA-DRm.

По результатам анализа медиан значений HLA-DRm было выявлено, что у пациентов с ПИО имеется статистически значимое снижение экспрессии HLA-DRm по сравнению с пациентами без инфекционных осложнений на 3 ($p=0,0034$) и 6 ПОД ($p<0,001$) (Рисунок 19). Так медианы HLA-DRm у больных с ПИО на 3 и 6 ПОД составили 17% (12;21) и 11% (9;15). У больных без ПИО данные показатели были равны 31% (25;34) и 34% (26;39), соответственно.

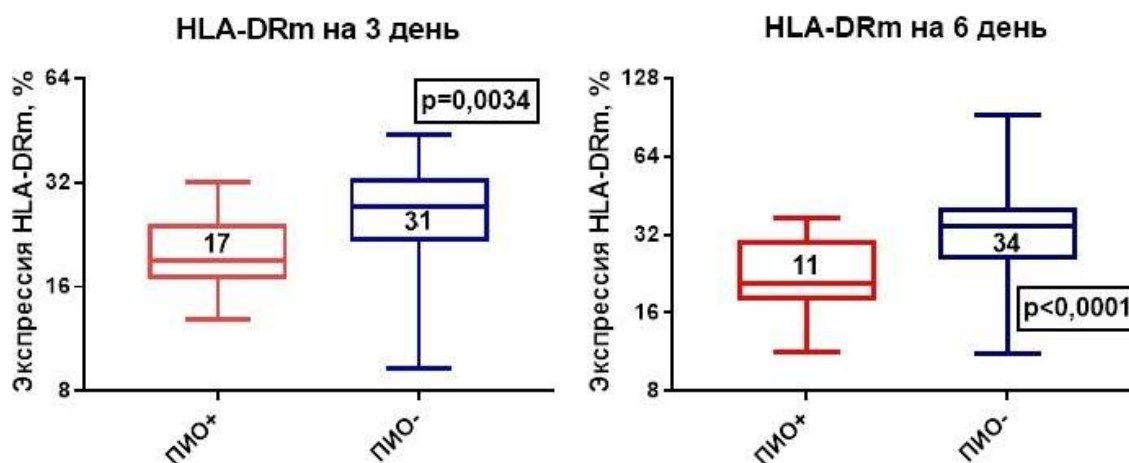


Рисунок 19 — Диаграммы уровней HLA-DRm у пациентов с ПИО (ПИО+) и без них (ПИО-) на 3 и 6 ПОД

По данным ROC-анализа AUC на 3 ПОД для HLA-DRm составила 0,79, а оптимальная точка отсечки – 26,1% ($p < 0,001$) (Рисунок 20). 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.

На 6 ПОД площадь под кривой составила 0,846, что свидетельствует об очень хорошей точности диагностического исследования ($p < 0,001$) (Рисунок 20). 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.

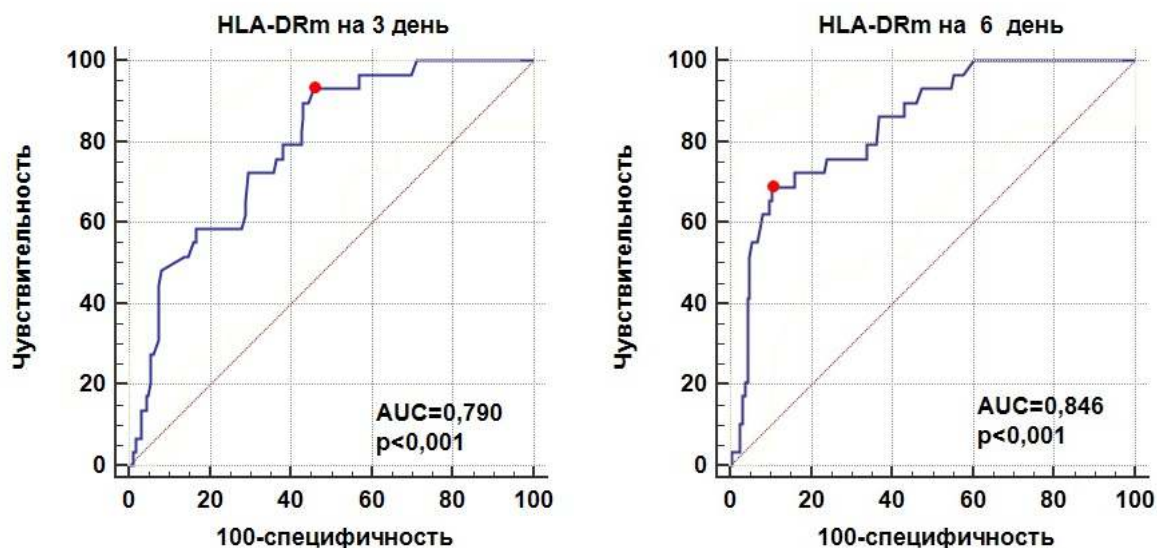


Рисунок 20 — ROC-кривая для HLA-DRm в качестве биомаркера ПИО на 3 и 6 ПОД

3.7 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 21) (Таблица 10). При анализе остальных корреляционных связей был получен низкий и очень низкий коэффициент корреляции на 3 ПОД (Рисунок 22) и 6 ПОД (Рисунок 23) (Таблица 10).

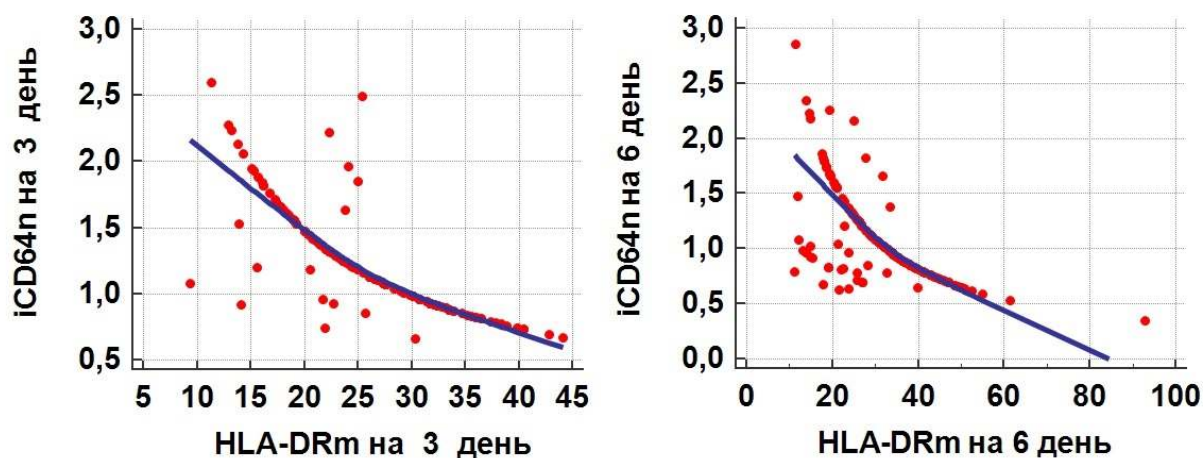


Рисунок 21 — Диаграмма дисперсии iCD64n и HLA-DRm на 3 и 6 ПОД

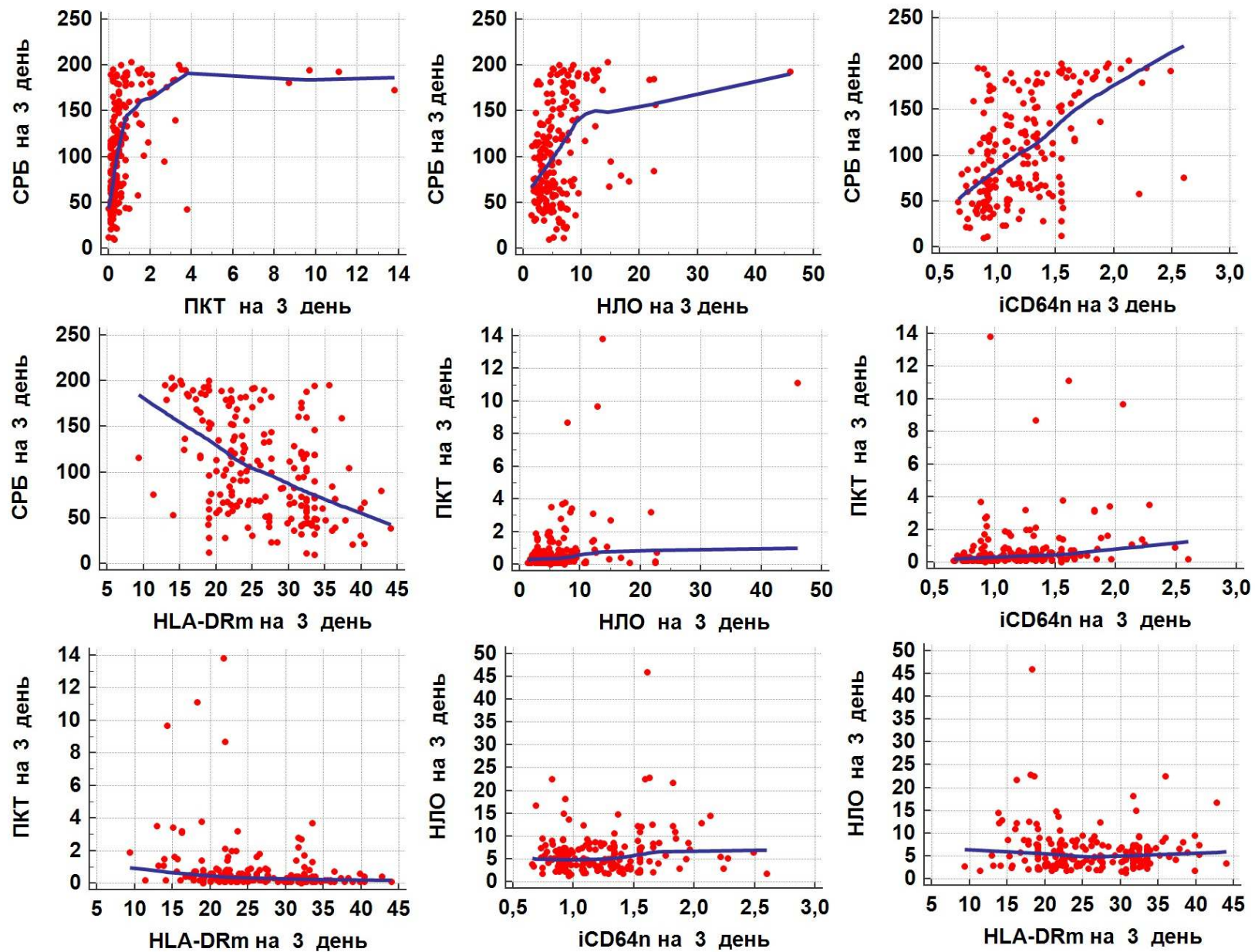


Рисунок 22 — Диаграмма дисперсии СРБ, PKT, HЛО между собой и iCD64n, HLA-DRm на 3 ПОД

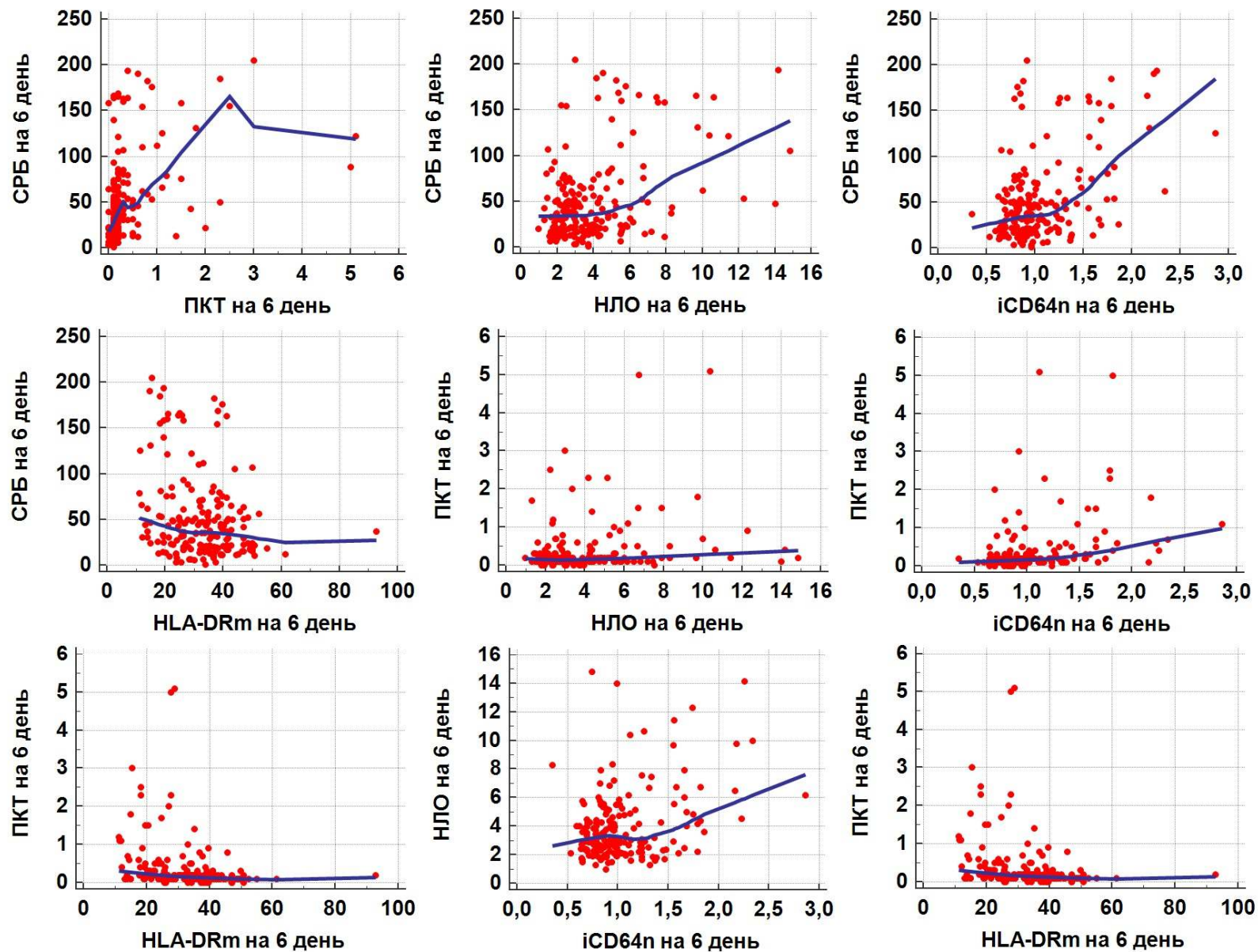


Рисунок 23 — Диаграмма дисперсии СРБ, ПКТ, НЛО между собой и iCD64n, HLA-DRm на 6 ПОД

Таблица 10 — Значения коэффициентов корреляций биомаркеров на 3 и 6 ПОД

Биомаркер 1	Биомаркер 2	r (3 ПОД)	p (3 ПОД)	r (6 ПОД)	p (6 ПОД)
СРБ	ПКТ	0,4 (95% ДИ: 0,27-0,51)	p<0,0001	0,39 (95% ДИ: 0,26-0,5)	p<0,0001
СРБ	НЛО	0,35 (95% ДИ: 0,22-0,47)	p<0,0001	0,41 (95% ДИ: 0,28-0,52)	p<0,0001
СРБ	iCD64n	0,49 (95% ДИ: 0,37-0,57)	p<0,0001	0,45 (95% ДИ: 0,33-0,56)	p<0,0001
СРБ	HLA-DRm	-0,45 (95% ДИ: -0,55- -0,57)	p<0,0001	-0,25 (95% ДИ: -0,38- -0,11)	p<0,0001
ПКТ	НЛО	0,47 (95% ДИ: 0,36-0,57)	p<0,0001	0,23 (95% ДИ: 0,09-0,37)	p=0,0016
ПКТ	iCD64n	0,21 (95% ДИ: 0,07-0,34)	p=0,003	0,32 (95% ДИ: 0,19-0,44)	p<0,0001
ПКТ	HLA-DRm	-0,24 (95% ДИ: -0,38- -0,11)	p=0,0006	-0,26 (95% ДИ: -0,39- -0,18)	p=0,0002
НЛО	iCD64n	0,17 (95% ДИ: 0,03-0,31)	p=0,017	0,33 (95% ДИ: 0,20-0,45)	p<0,0001
НЛО	HLA-DRm	-0,24 (95% ДИ: -0,25- 0,03)	p=0,11	-0,11 (95% ДИ: -0,25- -0,30)	p=0,12
iCD64n	HLA-DRm	-0,83 (95% ДИ: -0,87- -0,77)	p<0,0001	-0,70 (95% ДИ: -0,75- -0,60)	p<0,0001

3.8 Резюме

Значения всех биомаркеров значительно различались среди пациентов с ПИО и больных без инфекционных осложнений ($p < 0,05$). Сводные данные о AUC, точках отсечки, чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической значимости на 3 ПОД представлены в таблице 11, на 6 ПОД – в таблице 12. Наибольшее значения прогностической ценности были получены у iCD64n на 3 (AUC=0,862; $p < 0,001$) и 6 ПОД (AUC=0,918; $p < 0,001$) (Рисунок 24). Наилучшие значения коэффициента корреляции зарегистрированы между iCD64n и HLA-DRm на 3 ($r = -0,83$; $p < 0,0001$) и 6 ($r = -0,7$; $p < 0,0001$) ПОД. Между остальными биомаркерами отмечалась слабая и очень слабая корреляционная связь ($-0,5 < r < 0,5$).

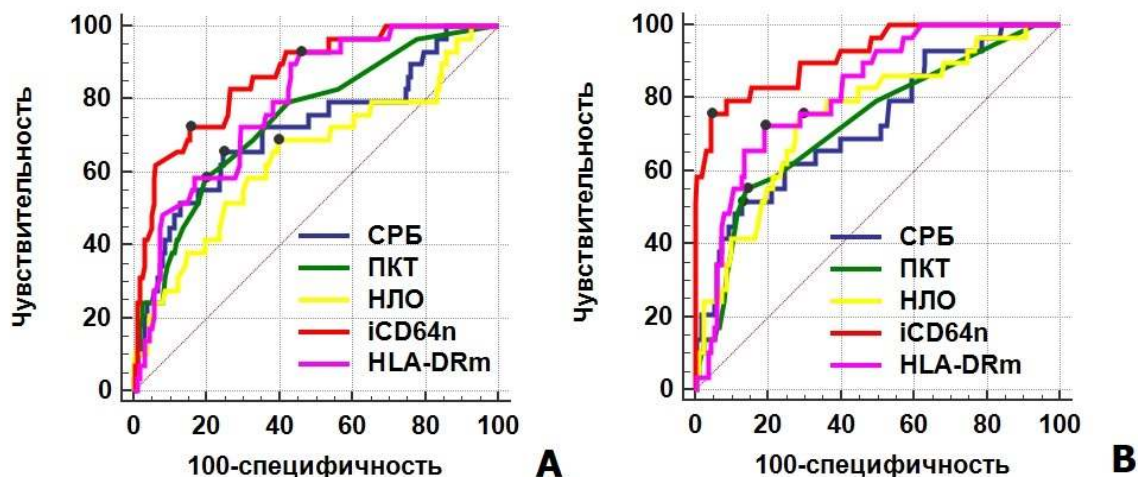


Рисунок 24 — ROC-кривые биомаркеров ПИО на 3 (А) и 6 (В) ПОД

Таблица 11 — Прогностическая ценность биомаркеров на 3 ПОД

Биомаркер	AUC	Точка отсечки	Чувствительность	Специфичность	Положительная прогностическая значимость	Отрицательная прогностическая значимость	p
СРБ	0,719	133,2 мг/л	65,5%	75,5%	32,2%	92,5%	p<0,001
ПКТ	0,743	0,6 нг/мл	58,6%	79,8%	34%	91,5%	p<0,001
НЛЮ	0,644	5,13	69%	60,7%	23,8%	91,7%	p=0,019
iCD64n	0,862	1,42	72,4%	84,7%	45,7%	94,5%	p<0,001
HLA-DRm	0,79	26,1%	93,1%	54,3%	26,7%	97,8%	p<0,001

Таблица 12 — Прогностическая ценность биомаркеров на 6 ПОД

Биомаркер	AUC	Точка отсечки	Чувствительность	Специфичность	Положительная прогностическая значимость	Отрицательная прогностическая значимость	p
СРБ	0,729	75,5 мг/л	51,7%	87,1%	41,7%	91%	p<0,001
ПКТ	0,73	0,3 нг/мл	55,2%	85,9%	41%	91,5%	p<0,001
НЛЮ	0,75	3,94	75,9%	70,5%	31,4%	94,3%	p<0,001
iCD64n	0,918	1,37	75,9%	95,7%	74,9%	94,7%	p<0,001
HLA-DRm	0,846	22,7%	68,9%	89,6%	54,1%	94,2%	p<0,001

С целью иллюстрации роли биомаркеров воспаления в прогнозировании несостоятельности межкишечного анастомоза представлен клинический пример.

Пациентка Р., 51 год, 04.02.2019г в плановом порядке была госпитализирована в отделение онкологии и хирургии ободочной кишки ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Из анамнеза жизни известно, что при колоноскопии по месту жительства в рамках диспансерного обследования было выявлено новообразования верхнеампулярного отдела прямой кишки. При дообследовании установлен диагноз рака прямой кишки на 15 см от края ануса cT2N0M0.

Анамнез жизни: Хронические инфекционные заболевания отрицает. Острых нарушений мозгового кровообращения, инфарктов миокарда не было. Аллергологический анамнез не отягощен. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия II степени. На постоянной основе препараты не принимает. Операции: аппендэктомия по поводу флегмонозного аппендицита в 1993г; установка аппарата Илизарова на левую нижнюю конечность, пересадка кожного лоскута левой голени по поводу травмы в ходе дорожно-транспортного происшествия в 1974г; тонзилэктомия в 1999г.

На момент поступления общее состояние удовлетворительное. Пациентка нормостенического телосложения, нормального питания, ИМТ 29. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Отеков нет. Язык влажный. Живот не вздут, участвует в акте дыхания, при пальпации безболезненный во всех отделах. Перитонеальных симптомов нет. Печень у края реберной дуги. Стул 1 раз в сутки, без патологических примесей. На передней брюшной стенке параректальный рубец длиной около 10 см после аппендэктомии, растяжки после родов. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Дизурии нет. При пальцевом исследовании прямой кишки на расстоянии 8 см от края ануса патологии не выявлено – дистальный край опухоли недостижим.

Показатели в общем анализе крови, биохимическом анализе крови, гемокоагулограмме в пределах референтных интервалов. Онкомаркеры РЭА и СА 19-9 также в пределах нормальных значений.

При ректороманоскопии от 23.01.2019г на 15 см определяется бугристая, контактно ранимая, ворсинчатого вида опухоль.

Колоноскопия от 01.02.19г: осмотрены все отделы толстой кишки. В прямой кишке на 13-14 см от наружного края анального канала определяется дистальный край экзофитной опухоли. Протяженность опухоли до 2,5 см, кровоточива при контакте, плотной консистенции, бугристая, занимает до 1/3 окружности кишки. Рисунок ямок эпителия соответствует IV-Vn типу по Kudo. NICE - III тип. Sano - ШВ тип. Выполнена биопсия (аденокарцинома железисто-крибозного строения). В вышележащих отделах патологических изменений не выявлено.

По данным магнитно-резонансной томографии от 06.02.2019 г. Опухоль определялась в виде утолщения стенок верхнеампулярного отдела прямой кишки, дистальный край опухоли на 168 мм проксимальнее края ануса. Проксимальный край опухоли выше тазовой брюшины. Образование инфильтрирует стенки прямой кишки на 5-1 часах по условному циферблату, вероятнее в пределах мышечного слоя. Признаков поражения лимфатических узлов не было. Признаков инвазии экстрамуральных сосудов не выявлено. Мезоректальная фасция интактна (Рисунок 25).

По результатам компьютерной томографии грудной клетки и брюшной полости от 29.01.2019г данных за отдаленное метастазирование не выявлено.

На основании полученных заключений пациентке был установлен диагноз рака прямой кишки на 15 см от края ануса сT2N0M0. Пациент был обсужден мультидисциплинарным консилиумом, где было принято решение о выполнении хирургического вмешательства в объеме передней резекции прямой кишки.

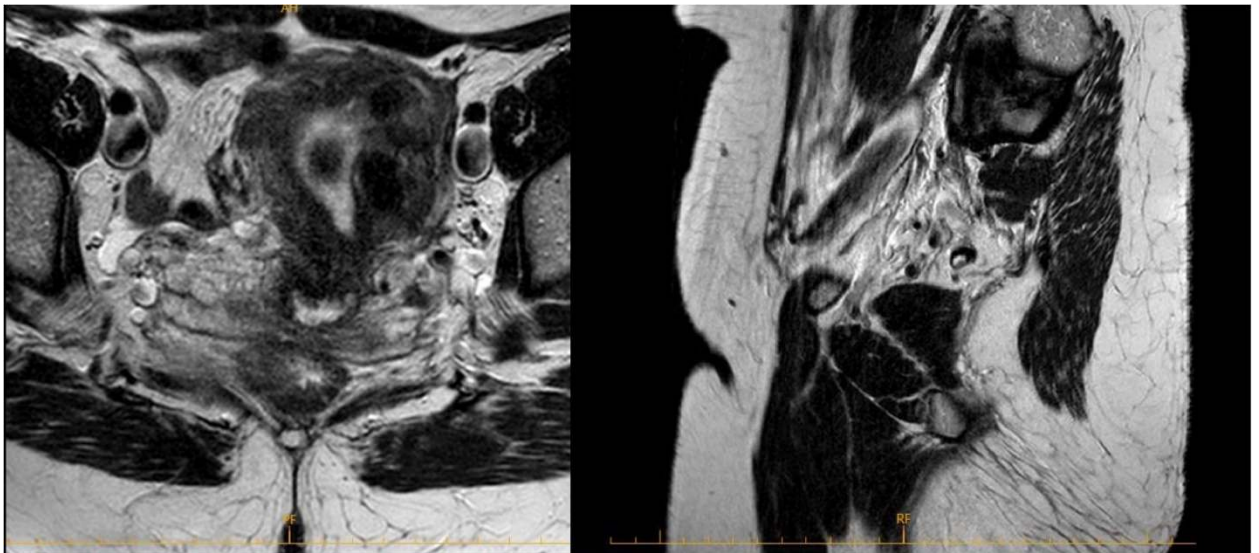


Рисунок 25 — Магнитно-резонансная томография пациентки Р., 51 год.

Пациентке в плановом порядке 06.02.19г в объеме лапароскопически-ассистированной передней резекции прямой кишки с формированием сигмо-ректального аппаратного анастомоза. Хирургическое вмешательство было выполнено в запланированном объеме, продолжительность операции составила 150 минут, кровопотеря 40 мл. Заключение патоморфологического исследования: аденокарцинома прямой кишки Grade 2, pT1N0(0/24) cM0, R0. С 1 по 5 сутки послеоперационный период протекал без особенностей. Проводилась профилактическая антибактериальная терапия комбинацией препаратов (ципрофлоксацин 1 г и метронидазол 1,5 г в сутки). Стул без патологической примеси был отмечен на 3 сутки. По дренажу из полости малого таза до 150 мл серозного отделяемого за сутки. Уровень биомаркеров на 3 сутки после операции: СРБ – 43 мг/л; ПКТ – 3,8 нг/мл; НЛО – 7,5; iCD64n – 1,56; HLA-DRm – 18,7%. На 6 сутки после операции планировалось удаление дренажа из брюшной полости (80 мл серозного отделяемого за сутки) с последующей выпиской из стационара под наблюдение хирурга в поликлинике по месту жительства. На 6 сутки после операции уровень биомаркеров составил 86 мг/л для СРБ; 5 нг/мл для ПКТ; 6,75 для НЛО; 1,73 для iCD64n и 17,4% для HLA-DRm. Учитывая отрицательную динамику значений биомаркеров, было продолжено

динамическое наблюдение с сохранением дренажа из брюшной полости. Клинических данных за наличие инфекционного осложнения на момент осмотра не наблюдалось. На 7 сутки после операции было отмечено поступление кишечного отделяемого по дренажу из полости малого таза, имелись перитонеальные симптомы (выраженная боль в левой подвздошной и мезогастральной области, положительный симптом Щеткина-Блюмберга).

В связи с клинической картиной несостоятельности анастомоза, признаками разлитого перитонита пациентке 13.02.2019г в экстренном порядке была выполнено хирургическое вмешательство. При интраоперационной ревизии: в брюшной полости определяется около 100 мл кишечного содержимого. На париетальной и висцеральной брюшине единичные наложения фибрина. Петли кишок не расширены. В полости малого таза в области сигмо-ректального анастомоза обнаружен дефект размером около 1 см в диаметре по левой переднебоковой полуокружности сигмо-ректального анастомоза, из которого активно поступает кишечное содержимое. Учитывая вышеуказанную картину, было выполнена резекция сигморектального анастомоза с формированием одноствольной сигмостомы, санация и дренирование брюшной полости.

В последующем стационарный этап лечения составил 12 койко-дней, из которых 3 были в условиях палаты интенсивной терапии. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

Таким образом у данной пациентки рост уровня биомаркеров воспаления выше выявленных нами пороговых значений был связан с развитием послеоперационного инфекционного осложнения (несостоятельности межкишечного анастомоза). Следует отметить, что у всех биомаркеров, кроме НЛЮ, была зарегистрирована отрицательная динамика при сравнении уровней на 3 и 6 сутки после операции.

С целью иллюстрации роли биомаркеров воспаления в прогнозировании поверхностной раневой инфекции области хирургического вмешательства представлен клинический пример.

Пациент М., 66 лет, 30.10.2018г в плановом порядке поступил в отделение онкологии и хирургии ободочной кишки ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Из анамнеза жизни известно, что по поводу перфорации дивертикула сигмовидной кишки 24.03.18г была выполнена резекция сигмовидной кишки по типу операции Гартмана.

Анамнез жизни: Хронические инфекционные заболевания отрицает. Острых нарушений мозгового кровообращения, инфарктов миокарда не было. Аллергологический анамнез не отягощен. Сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения, функциональный класс 2. Атеросклероз коронарных артерий. Дисциркуляторная энцефалопатия 2 ст. с синдромом вертебро-базилярной недостаточности. На постоянной основе принимает ацетилсалициловую кислоту (впоследствии переведена на низкомолекулярный гепарин). Операции: резекция сигмовидной кишки по типу операции Гартмана по поводу перфорации дивертикула сигмовидной кишки от 24.03.18г.

На момент поступления общее состояние удовлетворительное. Пациентка нормостенического телосложения, нормального питания, ИМТ 25,3. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Отеков нет. Язык влажный. Живот не вздут, участвует в акте дыхания, при пальпации безболезненный во всех отделах. Перитонеальных симптомов нет. Печень у края реберной дуги. В левой мезогастральной области одноствольная сигмостома, функционирует адекватно – 300 мл кишечного отделяемого без патологической примеси за сутки. На передней брюшной стенке срединный рубец длиной около 25 см без признаков воспаления. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Дизурии нет. При пальцевом исследовании прямой кишки на расстоянии 8 см от края ануса патологии не выявлено.

Показатели в общем анализе крови, биохимическом анализе крови, гемокоагулограмме в пределах референтных интервалов.

При ректороманоскопии от 19.10.2018г до 13 см от края ануса, где определяется купол культи прямой кишки. Слизистая прямой кишки без патологических изменений.

Колоноскопия от 24.10.18г: через сигмостому осмотрены все оставшиеся отделы ободочной кишки – в сигмовидной и нисходящей ободочной кишке определяются единичные дивертикулы до 0,5 см в диаметре с чистым дном и без признаков воспаления. Осмотрена трансанально: купол прямой кишки определяется на 14 см от наружного края анального канала. Патологии не выявлено.

По данным проктографии от 24.10.2018г протяженность культи прямой кишки составляет 12 см.

На основании полученных заключений пациентке был установлен диагноз: дивертикулярная болезнь ободочной кишки, осложненная форма. Одноствольная сигмостома. Операция резекции сигмовидной кишки по типу операции Гартмана по поводу перфорации дивертикула сигмовидной кишки от 24.03.18г.

С целью медицинской и социальной реабилитации пациента в плановом порядке 31.10.2018г выполнено хирургическое вмешательство в объеме резекции сигмовидной кишки с ликвидацией одноствольной сигмостомы и формированием реконструктивно-восстановительного десцендо-ректального анастомоза, илеостомии по Горнболлу. Хирургическое вмешательство было выполнено в запланированном объеме, продолжительность операции составила 290 минут, кровопотеря 60 мл.

С 1 по 3 сутки послеоперационный период протекал на фоне дискинезии желудочно-кишечного тракта. Проводилась инфузионная терапия с положительным эффектом. Уровень биомаркеров на 3 сутки после операции: СРБ – 179 мг/л; ПКТ – 1,6 нг/мл; НЛЮ – 7,3; iCD64n – 1,13; HLA-DRm – 26,2%. На 6 сутки после вмешательства в области послеоперационной раны в месте ранее располагающейся стомы были отмечены воспалительные изменения. При ревизии раны было получено 10 мл

гнойного отделяемого. Был произведен забор материала и направлен на микробиологическое исследование. В полость дренированного абсцесса, располагающегося в подкожной клетчатке, установлен латексный выпускник (Рисунок 26). Иных инфекционных осложнений на основании клинических данных и инструментальных методов исследований выявлено не было.



Рисунок 26 — Внешний вид послеоперационной раны в области ранее располагающейся сигмостомы пациента М., 66 лет.

На 6 сутки после операции уровень биомаркеров составил 53,6 мг/л для СРБ; 0,3 нг/мл для ПКТ; 4,3 для НЛЮ; 1,82 для iCD64n и 17,84% для HLA-DRm. Проводились ежедневные перевязки послеоперационной раны с санацией полости растворами антисептиков. На 11 сутки после операции, учитывая положительную динамику, пациент в удовлетворительном состоянии был выписан из отделения.

При анализе значений биомаркеров было отмечено, что только у НЛЮ, iCD64n и HLA-DRm, значения были с отрицательной динамикой по отношению к 3 суткам после операции и выше пороговых значений (ниже для HLA-DRm), что свидетельствует об их большей прогностической ценности по

отношению к СРБ и ПКТ в выявлении пациентов с высоким риском развития поверхностных раневых инфекций области хирургического вмешательства.

Заключение

Послеоперационные инфекционные осложнения являются одной из самых актуальных проблем колоректальной хирургии. Риск развития ПИО после операций на толстой кишке может достигать 38% [9, 10, 15, 20, 63, 69, 71, 133, 140]. ПИО влияют не только на непосредственные результаты, но также ухудшают отдаленные результаты лечения у пациентов, перенесших резекцию кишечника по поводу злокачественного новообразования [17, 82, 83, 100, 112, 137]. Помимо этого, происходит увеличение периода послеоперационного пребывания пациента в стационаре, а также стоимости его лечения [16, 21, 56, 80, 140, 161]. Повышения уровня биомаркеров ПИО позволяет выявить пациентов с высоким риском развития инфекционных осложнений на доклиническом этапе. Данное обстоятельство может служить показанием к дополнительным методам обследования, усилению динамического наблюдения, а также назначению превентивной антибактериальной терапии с целью предотвращения развития жизнеугрожающих септических состояний [69, 101].

Основным инструментом ранней диагностики ПИО является оценка уровня биомаркеров воспаления. В литературе проанализировано множество различных лабораторных маркеров инфекционных осложнений, однако результаты исследований противоречивы. Помимо этого, работ, посвященных использованию недавно открытых биомаркеров воспаления iCD64n и HLA-DRm относительно применения в колоректальной хирургии, крайне мало.

В этой связи, актуальными представляются результаты исследования по оценке прогностической ценности СРБ, ПКТ, НЛО, iCD64n и HLA-DRm в отношении ПИО после резекций толстой кишки, проведенного в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России в период с января 2018 по июнь 2020 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. Не было значимых различий по гендерному признаку. Медиана возраста составила 62 года. Медиана ИМТ 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).

Среди пациентов не было отмечено значимой разницы в типе операционного доступа. 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). Резекция толстой кишки по Гартману по поводу злокачественного новообразования 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). Внутрибрюшная химиотерапия Митомицином С в дозировке 20 мг/м² площади поверхности тела с гипертермией до 42°С была проведена у 17,7% (34/192) больных. При необходимости отключения зоны межкишечного шва из пассажа кишечного содержимого выводили двустольную илеостому (91,5%; 86/94).

Факт наличия ПИО устанавливался в соответствии с критериями «Центра по контролю и профилактики заболеваний» (США) для 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 ПОД исследовали уровень биомаркеров (СРБ, ПКТ, НЛО, iCD64n, HLA-DRm).

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 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 послеоперационного дня диагностирования ПИО была равна 7. 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 – $Me=8$.

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 НЛО 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 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 НЛЮ на 4 и 6 дни после вмешательства, а также слабую и очень слабую корреляционную связь с другими биомаркерами, легкость выполнения анализа, оценка уровня НЛЮ 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 НЛЮ, 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, НЛЮ 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 используемой литературы

1. Ермолов А.С. Радикальное устранение источника перитонита – кардинальная проблема хирургического лечения перитонита / А. С. Ермолов, А. В. Воленко, В. А. Горский, В. Ф. Зубрицкий, А. Б. Земляной, А. Т. Айрапетян // *Анналы хирургии* – 2016. – Т. 21 – № 3 – 211–214с.
2. Земляной А.Б. Качество жизни больных в отдаленном периоде после лечения тяжелых инфекций кожи и мягких тканей, осложненных сепсисом / А. Б. Земляной, В. Ф. Зубрицкий, С. В. Горюнов, А. В. Аксенов, С. А. Матвеев // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова* – 2017. – Т. 12 – № 4 – 87–89с.
3. Павлушкина Л.В. Биомаркеры в клинической практике / Л. В. Павлушкина, Е. А. Черневская, И. Б. Дмитриева, Н. В. Белобородова // *Спецвыпуск. Лаборатория* – 2013. – Т. 3 – 10–14с.
4. Попов Д.А. Мониторинг уровня SCD14-ST (пресепсина) в периоперационном периоде у кардиохирургических больных / Д. А. Попов, М. Г. Плющ, С. Т. Овсеенко, М. В. Абрамян, О. О. Подщеколдина, М. Б. Ярустовский // *Анестезиология и реаниматология* – 2013. – Т. 3 – № 3 – 30–5с.
5. Рыбаков Е.Г. Влияние несостоятельности анастомоза на онкологические результаты лечения больных раком прямой кишки / Е. Г. Рыбаков, Ю. А. Шельгин, М. А. Тарасов, М. В. Алексеев, В. Н. Кашников // *Color. Oncol.* – 2018. – Т. 8 – № 2 – 18–23с.
6. Сажин А.В. К вопросу о промывании брюшной полости при распространенном перитоните / А. В. Сажин, Г. Б. Ивахов, Е. А. Страдымов, В. А. Петухов // *Анналы хирургии* – 2018. – Т. 23 – № 5 – 285–292с.
7. Тарасов М.А. Факторы риска несостоятельности низких колоректальных анастомозов / М. А. Тарасов, Д. Ю. Пикунов, И. В. Зароднюк, Р. Р. Елигулашвили, Е. Г. Рыбаков, Ю. А. Шельгин // *Клин. и эксперимент. хир.*

Журн. им. акад. Б.В. Петровского. – 2016. – Т. 2 – 80–88с.

8. Титова М.И. Программы антитромботической коррекции нарушений системы гемостаза при гнойной хирургической инфекции в до и послеоперационном периоде / М. И. Титова, Ю. А. Амирасланов, А. Б. Земляной, Л. П. Доронина, В. Г. Руднева, В. В. Егорова, В. С. Демидова, Н. Г. Аскеров // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова – 2013. – Т. 8 – № 2 – 119–124с.

9. Шельгин Ю.А. Мета-анализ методов лечения несостоятельности колоректального анастомоза / Ю.А. Шельгин, М.А. Нагудов, А.А. Пономаренко, М.В. Алексеев, Е.Г. Рыбаков, М.А. Тарасов, С.И. Ачкасов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова – 2018 – Т. 8 – 2 – С.30–41.

10. Шельгин Ю.А. Пероральная антибиотикопрофилактика в колоректальной хирургии (систематический обзор литературы и сетевой метаанализ) / Шельгин Ю.А., Нагудов М.А., Пономаренко А.А., Рыбаков. Е.Г. // Колопроктология – 2018. – Т. 3 – С.103–114.

11. Шельгин Ю.А. Роль нейтрофильно-лимфоцитарного отношения в диагностике несостоятельности низких колоректальных анастомозов / Ю. А. Шельгин, М. А. Тарасов, И. В. Зароднюк, М. А. Нагудов, М. А. Алексеев, Е. Г. Рыбаков // Колопроктология – 2017. – Т. 4 – № 62 – 74–81с.

12. Шельгин Ю.А. Прокальцитонин и С-реактивный белок — ранние предикторы несостоятельности низких колоректальных анастомозов / Ю. А. Шельгин, М. А. Тарасов, М. А. Сухина, И. В. Зароднюк, Е. Г. Рыбаков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии колопроктологии – 2017. – Т. 27 – № 1 – 93–100с.

13. Absenger G. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts clinical outcome in stage II and III colon cancer patients / G. Absenger, J. Szkandera, M. Pichler, M. Stotz, F. Armingier, M. Weissmueller, R. Schaberl-Moser, H. Samonigg, T.

Stojakovic, A. Gerger // Br. J. Cancer – 2013. – Т. 109 – № 2 – 395–400с.

14. Altemeier WA, Burke IF, Pruitt BA S.W. Manual on Control of Infection in Surgical Patients, 2nd Edition// Philadelphia: JB Lippincott [Электронный ресурс].

URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1250888/?page=1>
(accessed: 08.01.2020).

15. Alves A. Postoperative Mortality and Morbidity in French Patients Undergoing Colorectal Surgery: results of a prospective multicenter study / A. Alves // Arch Surg – 2005. – Т. 140 – № 3 – 278–283с.

16. Ammann E.M. A dual-perspective analysis of the hospital and payer-borne burdens of selected in-hospital surgical complications in low anterior resection for colorectal cancer / E. M. Ammann, L. J. Goldstein, D. Nagle, D. Wei, S. S. Johnston // Hosp. Pract. (1995) – 2019. – Т. 47 – № 2 – 80–87с.

17. Artinyan A. Infectious Postoperative Complications Decrease Long-term Survival in Patients Undergoing Curative Surgery for Colorectal Cancer / A. Artinyan, S. T. Orcutt, D. A. Anaya, P. Richardson, G. J. Chen, D. H. Berger // Ann. Surg. – 2015. – Т. 261 – № 3 – 497–505с.

18. Ashizawa N. Clinical significance of dynamic neutrophil-lymphocyte ratio changes in patients with colorectal cancer / N. Ashizawa, S. Furuya, S. Katsutoshi, M. Sudo, H. Akaike, N. Hosomura, Y. Kawaguchi, H. Amemiya, H. Kawaida, S. Inoue, H. Kono, D. Ichikawa // Anticancer Res. – 2020. – Т. 40 – № 4 – 2311–2317с.

19. Assicot M. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. / M. Assicot, D. Gendrel, H. Carsin, J. Raymond, J. Guilbaud, C. Bohuon // Lancet (London, England) – 1993. – Т. 341 – № 8844 – 515–8с.

20. Awad S.S. Adherence to surgical care improvement project measures and post-operative surgical site infections. / S. S. Awad // Surg. Infect. (Larchmt). – 2012. – Т. 13 – № 4 – 234–7с.

21. Badia J.M. Impact of surgical site infection on healthcare costs and patient outcomes: a systematic review in six European countries / J. M. Badia, A. L. Casey, N. Petrosillo, P. M. Hudson, S. A. Mitchell, C. Crosby // *J. Hosp. Infect.* – 2017. – T. 96 – № 1 – 1–15c.
22. Bakke A.C. Neutrophil CD64 expression distinguishing acute inflammatory autoimmune disease from systemic infections / A. C. Bakke, E. Allen, M. Z. Purtzer, A. Deodhar // *Clin. Appl. Immunol. Rev.* – 2001. – T. 1 – № 5 – 267–275c.
23. Benlice C. Is the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Associated With Increased Morbidity After Colorectal Surgery? / C. Benlice, A. Onder, R. Babazade, J. Hrabe, L. Stocchi, S. Steele, E. Gorgun // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutaneous Tech.* – 2019. – T. 29 – № 1 – 36–39c.
24. BioRad Fluorescence Compensation// *Flow Cytometry Basics Guide.*
25. Black S. C-reactive protein / S. Black, I. Kushner, D. Samols // *J. Biol. Chem.* – 2004. – T. 279 – № 47 – 48487–48490c.
26. Blumetti J. Surgical site infections after colorectal surgery: do risk factors vary depending on the type of infection considered? / J. Blumetti, M. Luu, G. Sarosi, K. Hartless, J. McFarlin, B. Parker, S. Dineen, S. Huerta, M. Asolati, E. Varela, T. Anthony // *Surgery* – 2007. – T. 142 – № 5 – 704–11c.
27. Boersema G.S.A. Systemic Inflammatory Cytokines Predict the Infectious Complications but Not Prolonged Postoperative Ileus after Colorectal Surgery / G. S. A. Boersema, Z. Wu, A. G. Menon, G. J. Kleinrensink, J. Jeekel, J. F. Lange // *Mediators Inflamm.* – 2018. – T. 2018 – 1–9c.
28. Caputo D. Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) and Derived Neutrophil to Lymphocyte Ratio (d-NLR) Predict Non-Responders and Postoperative Complications in Patients Undergoing Radical Surgery After Neo-Adjuvant Radio-Chemotherapy for Rectal Adenocarcinoma / D. Caputo, M. Caricato, A. Coppola, V. La Vaccara, M. Fiore, R. Coppola // *Cancer Invest.* – 2016. – T. 34 – № 9 – 440–

451c.

29. Cheron A. Lack of recovery in monocyte human leukocyte antigen-DR expression is independently associated with the development of sepsis after major trauma / A. Cheron, B. Floccard, B. Allaouchiche, C. Guignant, F. Poitevin, C. Malcus, J. Crozon, A. Faure, C. Guillaume, G. Marcotte, A. Vulliez, O. Monneuse, G. Monneret // *Crit. Care* – 2010. – T. 14 – № 6.

30. Chromik A.M. Pre-emptive antibiotic treatment vs “standard” treatment in patients with elevated serum procalcitonin levels after elective colorectal surgery: a prospective randomised pilot study. / A. M. Chromik, F. Endter, W. Uhl, A. Thiede, H. B. Reith, U. Mittelkötter // *Langenbeck’s Arch. Surg.* – 2006. – T. 391 – № 3 – 187–94c.

31. Cid J. Neutrophil CD64 expression as marker of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis // *J. Infect.* – 2010. – T. 60. – № 5. – 313–319c.

32. Cikot M. The importance of presepsin value in detection of gastrointestinal anastomotic leak: a pilot study / M. Cikot, P. Kasapoglu, N. Isiksacan, S. Binboga, O. Kones, E. Gemici, B. Kartal, H. Alis // *J. Surg. Res.* – 2018. – T. 228 – № 11 – 100–106c.

33. Cima R. Colorectal surgery surgical site infection reduction program: A national surgical quality improvement program-driven multidisciplinary single-institution experience / R. Cima, E. Dankbar, J. Lovely, R. Pendlimari, K. Aronhalt, S. Nehring, R. Hyke, D. Tyndale, J. Rogers, L. Quast // *J. Am. Coll. Surg.* – 2013. – T. 216 – № 1 – 23–33c.

34. Clavien P.A. The clavien-dindo classification of surgical complications: Five-year experience / P. A. Clavien, J. Barkun, M. L. De Oliveira, J. N. Vauthey, D. Dindo, R. D. Schulick, E. De Santibañes, J. Pekolj, K. Slankamenac, C. Bassi, R. Graf, R. Vonlanthen, R. Padbury, J. L. Cameron, M. Makuuchi // *Ann. Surg.* – 2009. – T. 250 – № 2 – 187–196c.

35. Cook E.J. Post-operative neutrophil-lymphocyte ratio predicts complications following colorectal surgery / E. J. Cook, S. R. Walsh, N. Farooq, J. C. Alberts, T. A. Justin, N. J. Keeling // *Int. J. Surg.* – 2007. – T. 5 – № 1 – 27–30c.
36. Cousin F. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin and C-reactive Protein for the Early Diagnosis of Intra-abdominal Infection After Elective Colorectal Surgery / F. Cousin, P. Ortega-Deballon, A. Bourredjem, A. Doussot, V. Giaccaglia, I. Fournel // *Ann. Surg.* – 2016. – T. 264 – № 2 – 252–256c.
37. Cruickshank A.M. Serum interleukin 6 (IL-6) - effect of surgery and under-nutrition / A. M. Cruickshank, G. Jennings, K. H. Fearon, M. Elia, A. Shenkin // *Clin. Nutr.* – 1991. – T. 10 – № SUPPL. – 65–69c.
38. Dal Ponte S.T. Diagnostic accuracy of CD64 for sepsis in emergency department / S. T. Dal Ponte, A. P. Alegretti, D. A. Pilger, G. P. Rezende, G. Andrioli, A. C. Ludwig, L. Diogo, L. Z. Goldani, M. Loreto, P. S. MacHado, R. Seligman // *J. Glob. Infect. Dis.* – 2018. – T. 10 – № 2 – 42–46c.
39. Davis B.H. Improved diagnostic approaches to infection/sepsis detection // *Expert Rev. Mol. Diagn.* – 2005. – T. 5. – № 2. – 193–207c.
40. Davis B.H. Neutrophil CD64 is an improved indicator of infection or sepsis in emergency department patients , 2006. – 654–661c.
41. Degrate L. Right colon, left colon, and rectal surgeries are not similar for surgical site infection development. Analysis of 277 elective and urgent colorectal resections / L. Degrate, M. Garancini, M. Misani, S. Poli, C. Nobili, F. Romano, L. Giordano, V. Motta, F. Uggeri // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2011. – T. 26 – № 1 – 61–69c.
42. Delaney C.P. Prospective, randomized, controlled trial between a pathway of controlled rehabilitation with early ambulation and diet and traditional postoperative care after laparotomy and intestinal resection / C. P. Delaney, M. Zutshi, A. J. Senagore, F. H. Remzi, J. Hammel, V. W. Fazio // *Dis. Colon Rectum* – 2003. – T. 46 – № 7 – 851–859c.

43. 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, Y. J. Fang, L. R. Li, G. Chen, X. J. Wu, Z. H. Lu, J. Z. Lin, L. H. Kong, D. Sen Wan, Z. Z. Pan // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2010. – T. 25 – № 12 – 1427–1433c.
44. Döcke W.D. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment. / W. D. Döcke, F. Randow, U. Syrbe, D. Krausch, K. Asadullah, P. Reinke, H. D. Volk, W. Kox // *Nat. Med.* – 1997. – T. 3 – № 6 – 678–81c.
45. Domínguez-Comesaña E. [Procalcitonin and C-reactive protein as early indicators of postoperative intra-abdominal infection after surgery for gastrointestinal cancer]. / E. Domínguez-Comesaña, V. López-Gómez, S. M. Estevez-Fernández, E. Mariño Padín, J. Ballinas-Miranda, E. Carrera-Dacosta, M. Á. Piñon-Cimadevila, F. Barreiro-Morandeira // *Cirugía española* – 2014. – T. 92 – № 4 – 240–6c.
46. Dovšak T. Effect of surgery and radiotherapy on complete blood count, lymphocyte subsets and inflammatory response in patients with advanced oral cancer / T. Dovšak, A. Ihan, V. Didanovič, A. Kansky, M. Verdenik, N. I. Hren // *BMC Cancer* – 2018. – T. 18 – № 1.
47. E-m L. Febrile Infection Changes the Expression of IgG Fc Receptors and Complement Receptors in Human Neutrophils in vivo . Leino L , Sorvajarvi K , Katajisto , I , Laine Annual Review of Immunology Pau / WE , Fathman CG , Randomized Placebo-controlled Trial o / L. E-m, P. T-t, A. Rajamaki, P. Silvoniemi – 1997. – 312c.
48. E. S. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (SCD14-ST) in emergency patients with early sepsis using the new assay pathfast presepsin / S. E., E. H., I. B., W. K. // *Clin. Chem.* – 2012. – T. 58 – № 10 – A227c.
49. Endo S. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter

prospective study / S. Endo, Y. Suzuki, G. Takahashi, T. Shozushima, H. Ishikura, A. Murai, T. Nishida, Y. Irie, M. Miura, H. Iguchi, Y. Fukui, K. Tanaka, T. Nojima, Y. Okamura // *J. Infect. Chemother.* – 2012. – T. 18 – № 6 – 891–897c.

50. Endo S. Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: A multicenter prospective study / S. Endo, Y. Suzuki, G. Takahashi, T. Shozushima, H. Ishikura, A. Murai, T. Nishida, Y. Irie, M. Miura, H. Iguchi, Y. Fukui, K. Tanaka, T. Nojima, Y. Okamura // *J. Infect. Chemother.* – 2014. – T. 20 – № 1 – 30–34c.

51. Facy O. Diagnostic accuracy of inflammatory markers as early predictors of infection after elective colorectal surgery. Results from the IMACORS study / O. Facy, B. Paquette, D. Orry, C. Binquet, D. Masson, A. Bouvier, I. Fournel, P. E. Charles, P. Rat, P. Ortega-Deballon // *Ann. Surg.* – 2016. – T. 263 – № 5 – 961–966c.

52. Flohé S. Editorial: HLA-DR monitoring in the intensive care unit-More than a tool for the scientist in the laboratory? / S. Flohé, M. Scholz // *Crit. Care Med.* – 2009. – T. 37 – № 10 – 2849–2850c.

53. Franeková J. Serial measurement of presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein in the early postoperative period and the response to antithymocyte globulin administration after heart transplantation / J. Franeková, P. Sečník, P. Lavříková, Z. Kubíček, L. Hošková, E. Kieslichová, A. Jabor // *Clin. Transplant.* – 2017. – T. 31 – № 1.

54. Galizia G. Neutrophil to lymphocyte ratio is a strong predictor of tumor recurrence in early colon cancers: A propensity score-matched analysis / G. Galizia, E. Lieto, A. Zamboli, F. De Vita, P. Castellano, C. Romano, A. Auricchio, F. Cardella, L. De Stefano, M. Orditura // *Surg. (United States)* – 2015. – T. 158 – № 1 – 112–120c.

55. Gans S.L. Diagnostic value of C-reactive protein to rule out infectious

complications after major abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis / S. L. Gans, J. J. Atema, S. van Dieren, B. G. Koerkamp, M. A. Boermeester // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2015. – T. 30 – № 7 – 861–873c.

56. Gantz O. The cost of surgical site infections after colorectal surgery in the United States from 2001 to 2012: A longitudinal analysis / O. Gantz, P. Zagadailov, A. M. Merchant // *Am. Surg.* – 2019. – T. 85 – № 2 – 142–149c.

57. García-Botello S. [Implementation of a perioperative multimodal rehabilitation protocol in elective colorectal surgery. A prospective randomised controlled study]. / S. García-Botello, R. Cánovas de Lucas, C. Tornero, B. Escamilla, A. Espí-Macías, P. Esclapez-Valero, B. Flor-Lorente, E. García-Granero // *Cir. Esp.* – 2011. – T. 89 – № 3 – 159–66c.

58. Garcia-Granero A. Procalcitonin and C-reactive protein as early predictors of anastomotic leak in colorectal surgery: A prospective observational study / A. Garcia-Granero, M. Frasson, B. Flor-Lorente, F. Blanco, R. Puga, A. Carratalá, E. Garcia-Granero // *Dis. Colon Rectum* – 2013. – T. 56 – № 4 – 475–483c.

59. Genel F. Monocyte HLA-DR expression as predictor of poor outcome in neonates with late onset neonatal sepsis / F. Genel, F. Atlihan, E. Ozsu, E. Ozbek // *J. Infect.* – 2010. – T. 60 – № 3 – 224–228c.

60. Gerrits J.H. Polymorphic mononuclear neutrophils CD64 index for diagnosis of sepsis in postoperative surgical patients and critically ill patients / J. H. Gerrits, P. M. J. McLaughlin, B. N. Nienhuis, J. W. Smit, B. Loef // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2013. – T. 51 – № 4 – 897–905c.

61. Giaccaglia V. Procalcitonin reveals early dehiscence in colorectal surgery. the PREDICS study Lippincott Williams and Wilkins, 2016. – 967–972c.

62. Gilliland H.E. The choice of anesthetic maintenance technique influences the antiinflammatory cytokine response to abdominal surgery / H. E. Gilliland, M. A. Armstrong, U. Carabine, T. J. McMurray // *Anesth. Analg.* – 1997.

63. Gomila A. Risk factors and outcomes of organ-space surgical site infections after elective colon and rectal surgery / A. Gomila, J. Carratalà, D. Camprubí, E. Shaw, J. M. Badia, A. Cruz, F. Aguilar, C. Nicolás, A. Marrón, L. Mora, R. Perez, L. Martin, R. Vázquez, A. F. Lopez, E. Limón, F. Gudiol, M. Pujol // *Antimicrob. Resist. Infect. Control* – 2017. – T. 6 – № 1 – 40c.
64. Gouel-Chéron A. Early interleukin-6 and slope of monocyte human leukocyte antigen-DR: A powerful association to predict the development of sepsis after major trauma / A. Gouel-Chéron, B. Allaouchiche, C. Guignant, F. Davin, B. Floccard, G. Monneret // *PLoS One* – 2012. – T. 7 – № 3.
65. Goulart A. Early Inflammatory Biomarkers as Predictive Factors for Freedom from Infection after Colorectal Cancer Surgery: A Prospective Cohort Study / A. Goulart, C. Ferreira, A. Estrada, F. Nogueira, S. Martins, A. Mesquita-Rodrigues, N. Sousa, P. Leão // *Surg. Infect. (Larchmt)*. – 2018. – T. 19 – № 4 – 446–450c.
66. Guadiana Romualdo L.G. de Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) as a biomarker of infection and sepsis in the emergency department / L. G. de Guadiana Romualdo, P. E. Torrella, S. R. Acebes, M. D. A. Otón, R. J. Sánchez, A. H. Holgado, E. J. Santos, A. O. Freire // *Clin. Chim. Acta* – 2017. – T. 464 – 6–11c.
67. Hajdu S.I. A note from history: The discovery of blood cells. / S. I. Hajdu // *Ann. Clin. Lab. Sci.* – 2003. – T. 33 – № 2 – 237–238c.
68. Hashimoto S. The C-reactive protein to albumin ratio predicts postoperative complications in oldest-old patients with colorectal cancer / S. Hashimoto, T. Tominaga, T. Nonaka, K. Hamada, M. Araki, H. Takeshita, H. Fukuoka, H. Wada, K. To, H. Komatsu, K. Tanaka, T. Sawai, T. Nagayasu // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2020.
69. Hewitt D.B. Reducing colorectal surgical site infections: a novel, resident-driven, quality initiative / D. B. Hewitt, S. S. Tannouri, R. A. Burkhart, R. Altmark, S. D. Goldstein, G. A. Isenberg, B. R. Phillips, C. J. Yeo, S. W. Cowan // *Am. J.*

Surg. – 2017. – T. 213 – № 1 – 36–42c.

70. Horan T.C. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. / T. C. Horan, R. P. Gaynes, W. J. Martone, W. R. Jarvis, T. G. Emori // Infect. Control Hosp. Epidemiol. – 1992. – T. 13 – № 10 – 606–8c.

71. Hübner M. Surgical Site Infections in Colon Surgery / M. Hübner // Arch. Surg. – 2011. – T. 146 – № 11 – 1240c.

72. Hulett M.D. The second and third extracellular domains of FcγRI (CD64) confer the unique high affinity binding of IgG2a. / M. D. Hulett, P. M. Hogarth // Mol. Immunol. – 1998. – T. 35 – № 14–15 – 989–96c.

73. Hunziker S. The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from noninfectious causes of fever after orthopaedic surgery / S. Hunziker, T. Hügle, K. Schuchardt, I. Groeschl, P. Schuetz, B. Mueller, W. Dick, U. Eriksson, A. Trampuz // J. Bone Jt. Surg. - Ser. A – 2010. – T. 92 – № 1 – 138–148c.

74. Infection H. National prevalence survey of hospital acquired infections: definitions. A preliminary report of the steering group* *... / H. Infection // J. Hosp. Infect. – 1993. – T. 24 – № 1 – 69–76c.

75. Ishikawa K. Incisional surgical site infection after elective open surgery for colorectal cancer. / K. Ishikawa, T. Kusumi, M. Hosokawa, Y. Nishida, S. Sumikawa, H. Furukawa // Int. J. Surg. Oncol. – 2014. – T. 2014 – 419712c.

76. Janež J. Laparoscopically assisted colorectal surgery provides better short-term clinical and inflammatory outcomes compared to open colorectal surgery. / J. Janež, T. Korać, A. R. Kodre, F. Jelenc, A. Ihan // Arch. Med. Sci. – 2015. – T. 11 – № 6 – 1217–26c.

77. 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, H. Jiang, A. Elnahas, T. D. Jackson, A. Okrainec, F. A. Queresby // *Color. Dis.* – 2016. – T. 18 – № 7 – O236–O242c.

78. Jukic T. Dynamics of inflammation biomarkers C-reactive protein, leukocytes, neutrophils, and CD64 on neutrophils before and after major surgical procedures to recognize potential postoperative infection. / T. Jukic, A. Ihan, D. Stubljar // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2015. – T. 75 – № August 2015 – 500–7c.

79. Kahramanca Ş. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis / Ş. Kahramanca, G. Özgehan, D. Şeker, E. Ismail Gökce, G. Şeker, G. Tunç, T. Küçükpinar, H. Kargici // *Ulus. Travma ve Acil Cerrahi Derg.* – 2014. – T. 20 – № 1 – 19–22c.

80. Kashimura N. Impact of surgical site infection after colorectal surgery on hospital stay and medical expenditure in Japan / N. Kashimura, S. Kusachi, T. Konishi, J. Shimizu, M. Kusunoki, M. Oka, T. Wakatsuki, Y. Sumiyama // *Surg. Today* – 2012. – T. 42 – № 7 – 639–645c.

81. Katoh N. Normal sequential changes in neutrophil CD64 expression after total joint arthroplasty / N. Katoh, J. Nishino, K. Nishimura, C. Kawabata, Y. Hotta, T. Matsui, S. Nakamura, T. Matsushita // *J. Orthop. Sci.* – 2013. – T. 18 – № 6 – 949–954c.

82. Kerin Povšič M. Post-Operative Infection Is an Independent Risk Factor for Worse Long-Term Survival after Colorectal Cancer Surgery / M. Kerin Povšič, A. Ihan, B. Beovič // *Surg. Infect. (Larchmt)*. – 2016. – T. 17 – № 6 – 700–712c.

83. Khuri S.F. Determinants of Long-Term Survival After Major Surgery and the Adverse Effect of Postoperative Complications / S. F. Khuri, W. G. Henderson, R. G. DePalma, C. Mosca, N. A. Healey, D. J. Kumbhani // *Trans. ... Meet. Am. Surg. Assoc.* – 2005. – T. 123 – № NA; – 32–48c.

84. Koakutsu T. Postoperative changes in presepsin level and values predictive of

surgical site infection after spinal surgery: A single-center, prospective observational study / T. Koakutsu, T. Sato, T. Aizawa, E. Itoi, S. Kushimoto // *Spine* (Phila. Pa. 1976). – 2018. – T. 43 – № 8 – 578–584c.

85. Kolackova M. Early expression of Fc γ RI (CD64) on monocytes of cardiac surgical patients and higher density of monocyte anti-inflammatory scavenger CD163 receptor in “on-pump” patients / M. Kolackova, M. Kudlova, P. Kunes, V. Lonsky, J. Mandak, C. Andrys, K. Jankovicova, J. Krejsek // *Mediators Inflamm.* – 2008. – T. 2008.

86. Konishi T. Elective colon and rectal surgery differ in risk factors for wound infection: Results of prospective surveillance / T. Konishi, T. Watanabe, J. Kishimoto, H. Nagawa // *Ann. Surg.* – 2006. – T. 244 – № 5 – 758–763c.

87. Lagoutte N. C-reactive protein and procalcitonin for the early detection of anastomotic leakage after elective colorectal surgery: Pilot study in 100 patients / N. Lagoutte, O. Facy, A. Ravoire, C. Chalumeau, L. Jonval, P. Rat, P. Ortega-Deballon // *J. Visc. Surg.* – 2012. – T. 149 – № 5 – e345–e349c.

88. Landelle C. Low monocyte human leukocyte antigen-DR is independently associated with nosocomial infections after septic shock / C. Landelle, A. Lepape, N. Voirin, E. Tognet, F. Venet, J. Bohé, P. Vanhems, G. Monneret // *Intensive Care Med.* – 2010. – T. 36 – № 11 – 1859–1866c.

89. Layseca-Espinosa E. Expression of CD64 as a potential marker of neonatal sepsis / E. Layseca-Espinosa, L. F. Pérez-González, A. Torres-Montes, L. Baranda, H. d. De la Fuente, Y. Rosenstein, R. González-Amaro // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2002. – T. 13 – № 5 – 319–327c.

90. Lekkou a Cytokine Production and Monocyte HLA-DR Expression as Predictors of Outcome for Patients with Community-Acquired Severe Infections / a Lekkou, M. Karakantza, a Mouzaki, F. Kalfarentzos, C. a Gogos // *Society* – 2004. – T. 11 – № 1 – 161–167c.

91. Li H. Prognostic significance of elevated preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio for patients with colorectal cancer undergoing curative surgery: A meta-analysis / H. Li, Y. Zhao, F. Zheng // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – T. 98 – № 3 – e14126c.
92. Li S. Neutrophil CD64 expression as a biomarker in the early diagnosis of bacterial infection: A meta-analysis // *Int. J. Infect. Dis.* – 2013. – T. 17. – № 1.
93. Liberati A. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. / A. Liberati, D. G. Altman, J. Tetzlaff, C. Mulrow, P. C. Gøtzsche, J. P. A. Ioannidis, M. Clarke, P. J. Devereaux, J. Kleijnen, D. Moher // *BMJ* – 2009.
94. Lord J.M. The systemic immune response to trauma: An overview of pathophysiology and treatment / J. M. Lord, M. J. Midwinter, Y. F. Chen, A. Belli, K. Brohi, E. J. Kovacs, L. Koenderman, P. Kubes, R. J. Lilford // *Lancet* – 2014. – T. 384 – № 9952 – 1455–1465c.
95. Lukaszewicz A.C. Monocytic HLA-DR expression in intensive care patients: Interest for prognosis and secondary infection prediction / A. C. Lukaszewicz, M. Griénay, M. Resche-Rigon, R. Pirracchio, V. Faivre, B. Boval, D. Payen // *Crit. Care Med.* – 2009. – T. 37 – № 10 – 2746–2752c.
96. MacFie J. Gut origin of sepsis: A prospective study investigating associations between bacterial translocation, gastric microflora, and septic morbidity / J. MacFie, C. O’Boyle, C. J. Mitchell, P. M. Buckley, D. Johnstone, P. Sudworth // *Gut* – 1999. – T. 45 – № 2 – 223–228c.
97. MacFie J. Bacterial translocation studied in 927 patients over 13 years / J. MacFie, B. S. Reddy, M. Gatt, P. K. Jain, R. Sowdi, C. J. Mitchell // *Br. J. Surg.* – 2006. – T. 93 – № 1 – 87–93c.
98. Mangram J.A. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999 / J. A. Mangram, T. C. Horan, L. M. Pearson, C. L. Silver, W. R. Jarvis, *The Hospital*

Infection Control Practices Advisory Committee // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*
– 1999. – T. 20 – № 4 – 250–280c.

99. Matsui T. CD64 on neutrophils is a sensitive and specific marker for detection of infection in patients with rheumatoid arthritis. / T. Matsui, K. Ohsumi, N. Ozawa, K. Shimada, S. Sumitomo, K. Shimane, M. Kawakami, H. Nakayama, S. Sugii, Y. Ozawa, S. Tohma // *J. Rheumatol.* – 2006. – T. 33 – № 12 – 2416–24c.

100. 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. – T. 103 – № 7 – 970–974c.

101. Mensorley S.T. Examination of a CRP first approach for the detection of postoperative complications in patients undergoing surgery for colorectal cancer / S. T. Mensorley, B. Y. Khor, G. J. Mackay, P. G. Horgan, D. C. Mcmillan // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – T. 96 – № 7 – e6133c.

102. Meisel C. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial / C. Meisel, J. C. Schefold, R. Pschowski, T. Baumann, K. Hetzger, J. Gregor, S. Weber-Carstens, D. Hasper, D. Keh, H. Zuckermann, P. Reinke, H. D. Volk // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – T. 180 – № 7 – 640–648c.

103. Meisner M. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function / M. Meisner, J. Schmidt, H. Hüttner, K. Tschaikowsky // *Intensive Care Med.* – 2000. – T. 26 – № 2 – S212–S216c.

104. Mik M. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and C-Reactive Protein as Two Predictive Tools of Anastomotic Leak in Colorectal Cancer Open Surgery / M. Mik, L. Dziki, M. Berut, R. Trzcinski, A. Dziki // *Dig. Surg.* – 2017.

105. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome / C. Mitaka // *Clin. Chim. Acta* – 2005. – T. 351 – № 1–2 – 17–29c.

106. Miyakita H. Risk scores as useful predictors of perioperative complications in patients with rectal cancer who received radical surgery / H. Miyakita, S. Sadahiro, G. Saito, K. Okada, A. Tanaka, T. Suzuki // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2017. – T. 22 – № 2 – 324–331c.
107. Mokart D. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): Early markers of postoperative sepsis after major surgery / D. Mokart, M. Merlin, A. Sannini, J. P. Brun, J. R. Delpero, G. Houvenaeghel, V. Moutardier, J. L. Blache // *Br. J. Anaesth.* – 2005. – T. 94 – № 6 – 767–773c.
108. Morikane K. Factors Associated with Surgical Site Infection in Colorectal Surgery: The Japan Nosocomial Infections Surveillance / K. Morikane, H. Honda, T. Yamagishi, S. Suzuki, M. Aminaka // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* – 2014. – T. 35 – № 6 – 660–666c.
109. Moyes L.H. Preoperative systemic inflammation predicts postoperative infectious complications in patients undergoing curative resection for colorectal cancer / L. H. Moyes, E. F. Leitch, R. F. McKee, J. H. Anderson, P. G. Horgan, D. C. McMillan // *Br. J. Cancer* – 2009. – T. 100 – № 8 – 1236–1239c.
110. Muñoz J.L. Procalcitonin and C-reactive protein as early markers of anastomotic leak after laparoscopic colorectal surgery within an enhanced recovery after surgery (ERAS) program / J. L. Muñoz, M. O. Alvarez, V. Cuquerella, E. Miranda, C. Picó, R. Flores, M. Resalt-Pereira, P. Moya, A. Pérez, A. Arroyo // *Surg. Endosc.* – 2018. – T. 32 – № 9 – 4003–4010c.
111. Nakamura M. Early elevation of plasma soluble CD14 subtype, a novel biomarker for sepsis, in a rabbit cecal ligation and puncture model / M. Nakamura, T. Takeuchi, K. Naito, K. Shirakawa, Y. Hosaka, F. Yamasaki, S. Furusako // *Crit. Care* – 2008. – T. 12 – № Suppl 2 – P194c.
112. Nespoli A. Correlation between postoperative infections and long-term survival after colorectal resection for cancer / A. Nespoli, L. Gianotti, M. Totis, G. Bovo, L.

Nespoli, P. Chiodini, F. Brivio // *Tumori* – 2004. – T. 90 – № 5 – 485–490c.

113. Novelli G. Pathfast presepsin assay for early diagnosis of bacterial infections in surgical patients: Preliminary study / G. Novelli, V. Morabito, G. Ferretti, F. Pugliese, F. Ruberto, F. Venuta, L. Poli, M. Rossi, P. B. Berloco // *Transplant. Proc.* – 2013. – T. 45 – № 7 – 2750–2753c.

114. Nyström P.O. Proposed definitions for diagnosis, severity scoring, stratification, and outcome for trials on intraabdominal infection / P. O. Nyström, R. Bax, E. P. Dellinger, L. Dominioni, W. A. Knaus, J. L. Meakins, C. Ohmann, J. S. Solomkin, H. Wacha, D. H. Wittmann // *World J. Surg.* – 1990. – T. 14 – № 2 – 148–158c.

115. Oberhofer D. Comparison of C-reactive protein and procalcitonin as predictors of postoperative infectious complications after elective colorectal surgery / D. Oberhofer, J. Juras, A. M. Pavičić, I. Rančić Žurić, V. Rumenjak // *Croat. Med. J.* – 2012. – T. 53 – № 6 – 612–619c.

116. Oczenski W. HLA-DR as a marker for increased risk for systemic inflammation and septic complications after cardiac surgery / W. Oczenski, H. Krenn, R. Jilch, H. Watzka, F. Waldenberger, U. Köller, S. Schwarz, R. D. Fitzgerald // *Intensive Care Med.* – 2003. – T. 29 – № 8 – 1253–1257c.

117. Palin R.P. Association of pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio and outcome in emergency colorectal cancer care / R. P. Palin, A. T. Devine, G. Hicks, D. Burke // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2018. – T. 100 – № 4 – 308–315c.

118. Pedersen T. Increased levels of C-reactive protein and leukocyte count are poor predictors of anastomotic leakage following laparoscopic colorectal resection / T. Pedersen, O. Roikjær, P. Jess // *Dan. Med. J.* – 2012. – T. 59 – № 12.

119. Pepys M.B. C-reactive protein: a critical update / M. B. Pepys, G. M. Hirschfield // *J. Clin. Invest.* – 2003. – T. 111 – № 12 – 1805–1812c.

120. Perry S.E. Is low monocyte HLA-DR expression helpful to predict outcome in severe sepsis? / S. E. Perry, S. M. Mostafa, R. Wenstone, A. Shenkin, P. J. McLaughlin // *Intensive Care Med.* – 2003. – T. 29 – № 8 – 1245–1252c.
121. Povsic M.K. Perioperative Increase in Neutrophil CD64 Expression is an Indicator for Intra-abdominal Infection after Colorectal Cancer Surgery. / M. K. Povsic, B. Beovic, A. Ihan // *Radiol. Oncol.* – 2017. – T. 51 – № 2 – 211–220c.
122. Rangel-Frausto M.S. The Natural History of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) / M. S. Rangel-Frausto, D. Pittet, M. Costigan, T. Hwang, C. S. Davis, R. P. Wenzel // *JAMA* – 1995. – T. 273 – № 2 – 117c.
123. Reddy B.S. Surgical manipulation of the large intestine increases bacterial translocation in patients undergoing elective colorectal surgery. / B. S. Reddy, M. Gatt, R. Sowdi, J. MacFie // *Colorectal Dis.* – 2006. – T. 8 – № 7 – 596–600c.
124. Rettig T.C.D. Postoperative interleukin-6 level and early detection of complications after elective major abdominal surgery / T. C. D. Rettig, L. Verwijmeren, I. M. Dijkstra, D. Boerma, E. M. W. Van De Garde, P. G. Noordzij // *Ann. Surg.* – 2016. – T. 263 – № 6 – 1207–1212c.
125. Riley R.S. Laboratory evaluation of the cellular immune system / под ред. R.A. McPherson, M.R. Pincus. St Louis, MO: Elsevier, 2017.
126. Schietroma M. Septic Complications after Resection for Middle or Low Rectal Cancer: Role of Gut Barrier Function and Inflammatory Serum Markers / M. Schietroma, B. Pessia, S. Colozzi, F. Carlei, M. Clementi, G. Amicucci, S. Guadagni // *Dig. Surg.* – 2017. – T. 34 – № 6 – 507–517c.
127. Schneider C. Perioperative Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor (Filgrastim) Treatment Prevents Immunoinflammatory Dysfunction Associated with Major Surgery / C. Schneider, S. Von Aulock, S. Zedler, C. Schinkel, T. Hartung, E. Faist // *Ann. Surg.* – 2004. – T. 239 – № 1 – 75–81c.

128. Shimizu T. A lower neutrophil to lymphocyte ratio is closely associated with catarrhal appendicitis versus severe appendicitis / T. Shimizu, M. Ishizuka, K. Kubota // *Surg. Today* – 2016. – T. 46 – № 1 – 84–89c.
129. Shirakawa K. Presepsin (sCD14-ST): Development and evaluation of one-step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients / K. Shirakawa, K. Naitou, J. Hirose, T. Takahashi, S. Furusako // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2011. – T. 49 – № 5 – 937–939c.
130. Singer M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer, C. S. Deutschman, C. W. Seymour, M. Shankar-Hari, D. Annane, M. Bauer, R. Bellomo, G. R. Bernard, J.-D. Chiche, C. M. Cooper-Smith, R. S. Hotchkiss, M. M. Levy, J. C. Marshall, G. S. Martin, S. M. Opal, G. D. Rubinfeld, T. van der Poll, J.-L. Vincent, D. C. Angus // *JAMA* – 2016. – T. 315 – № 8 – 801c.
131. Singh P.P. Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery / P. P. Singh, I. S. L. Zeng, S. Srinivasa, D. P. Lemanu, A. B. Connolly, A. G. Hill // *Br. J. Surg.* – 2014. – T. 101 – № 4 – 339–346c.
132. Sint A. Monocytic HLA-DR Expression for Prediction of Anastomotic Leak after Colorectal Surgery / A. Sint, R. Lutz, M. Assenmacher, H. Küchenhoff, F. Kühn, E. Faist, A. V. Bazhin, M. Rentsch, J. Werner, T. S. Schiergens // *J. Am. Coll. Surg.* – 2019. – T. 229 – № 2 – 200–209c.
133. Sjo O.H. Short term outcome after emergency and elective surgery for colon cancer / O. H. Sjo, S. Larsen, O. C. Lunde, A. Nesbakken – , 2009.
134. Skirecki T. The early expression of HLA-DR and CD64 myeloid markers is specifically compartmentalized in the blood and lungs of patients with septic shock / T. Skirecki, M. Mikaszewska-Sokolewicz, G. Hoser, U. Zielińska-Borkowska // *Mediators Inflamm.* – 2016. – T. 2016.

135. Sparreboom C.L. Cytokines as early markers of colorectal anastomotic leakage: A systematic review and meta-analysis / C. L. Sparreboom, Z. Wu, A. Dereci, G. S. A. Boersema, A. G. Menon, J. Ji, G. J. Kleinrensink, J. F. Lange // *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2016. – T. 2016.
136. Sriskandan S. The immunology of sepsis // *J. Pathol.* – 2008.
137. Sueda T. Prognostic impact of postoperative intra-abdominal infections after elective colorectal cancer resection on survival and local recurrence: a propensity score-matched analysis / T. Sueda, M. Tei, Y. Yoshikawa, H. Furukawa, T. Matsumura, C. Koga, M. Wakasugi, H. Miyagaki, R. Kawabata, M. Tsujie, J. Hasegawa // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2020.
138. Takakura Y. Procalcitonin as a predictive marker for surgical site infection in elective colorectal cancer surgery / Y. Takakura, T. Hinoi, H. Egi, M. Shimomura, T. Adachi, Y. Saito, N. Tanimine, M. Miguchi, H. Ohdan // *Langenbeck's Arch. Surg.* – 2013. – T. 398 – № 6 – 833–839c.
139. Tan W.J. Systematic review and meta-analysis of the use of serum procalcitonin levels to predict intra-abdominal infections after colorectal surgery / W. J. Tan, W. Q. Ng, R. Sultana, N. N. de Souza, M. H. Chew, F. J. Foo, C. L. Tang, W. S. Tan // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2018. – T. 33 – № 2 – 171–180c.
140. Tanner J. Post-discharge surveillance to identify colorectal surgical site infection rates and related costs / J. Tanner, D. Khan, C. Aplin, J. Ball, M. Thomas, J. Bankart // *J. Hosp. Infect.* – 2009. – T. 72 – № 3 – 243–250c.
141. Tiernan J. Use of a modified Delphi approach to develop research priorities for the association of coloproctology of Great Britain and Ireland / J. Tiernan, A. Cook, I. Geh, B. George, L. Magill, J. Northover, A. Verjee, J. Wheeler, N. Fearnhead // *Color. Dis.* – 2014. – T. 16 – № 12 – 965–970c.
142. Tillett W. S. F.T.J.. Serological reactions in pneumonia with a no-protein somatic fraction of Pnuemococcus / F. T. J. . Tillett W. S. // *J. Exp. Med.* – 1930. –

T. March 24, – 561–571c.

143. Tong X. Presepsin as a diagnostic marker for sepsis: Evidence from a bivariate meta-analysis / X. Tong, Y. Cao, M. Yu, C. Han // *Ther. Clin. Risk Manag.* – 2015. – T. 11 – 1027–1033c.

144. Tulzo Y. Le Monocyte Human Leukocyte Antigen–DR Transcriptional Downregulation by Cortisol during Septic Shock / Y. Le Tulzo, C. Pangault, L. Amiot, V. Guilloux, O. Tribut, C. Arvieux, C. Camus, R. Fauchet, R. Thomas, B. Drénou // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – T. 169 – № 10 – 1144–51c.

145. Ulla M. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study. / M. Ulla, E. Pizzolato, M. Lucchiari, M. Loiacono, F. Soardo, D. Forno, F. Morello, E. Lupia, C. Moiraghi, G. Mengozzi, S. Battista // *Crit. Care* – 2013. – T. 17 – № 4 – R168c.

146. Uzzan B. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis / B. Uzzan, R. Cohen, P. Nicolas, M. Cucherat, G. Y. Perret // *Crit. Care Med.* – 2006. – T. 34 – № 7 – 1996–2003c.

147. Veenhof A.A.F.A. The surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopic or conventional total mesorectal excision in rectal cancer: A randomized trial / A. A. F. A. Veenhof, C. Sietses, B. M. E. Von Blomberg, I. M. W. Van Hoogstraten, M. H. G. M. Vd Pas, W. J. H. J. Meijerink, D. L. Vd Peet, M. P. Vd Tol, H. J. Bonjer // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2011. – T. 26 – № 1 – 53–59c.

148. Vodnik T. Presepsin (sCD14-ST) in preoperative diagnosis of abdominal sepsis / T. Vodnik, G. Kaljevic, T. Tadic, N. Majkic-Singh // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2013. – T. 51 – № 10 – 2053–2062c.

149. Volk H.D. Alterations in function and phenotype of monocytes from patients with septic disease--predictive value and new therapeutic strategies. / H. D. Volk,

M. Thieme, S. Heym, W. D. Döcke, U. Ruppe, W. Tausch, D. Manger, S. Zuckermann, A. Golosubow, B. Nieter // Behring Inst. Mitt. – 1991. – № 88 – 208–15c.

150. Walker P.A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts anastomotic dehiscence / P. A. Walker, B. Kunjuraman, D. C. C. Bartolo // ANZ J. Surg. – 2018. – T. 88 – № 7–8 – E573–E577c.

151. Wang X. Neutrophil CD64 expression as a diagnostic marker for sepsis in adult patients: A meta-analysis / X. Wang, Z. Y. Li, L. Zeng, A. Q. Zhang, W. Pan, W. Gu, J. X. Jiang // Crit. Care – 2015. – T. 19 – № 1.

152. Warschkow R. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and white blood cell counts in the early detection of inflammatory complications after open resection of colorectal cancer: A retrospective study of 1,187 patients / R. Warschkow, I. Tarantino, M. Torzewski, F. Näf, J. Lange, T. Steffen // Int. J. Colorectal Dis. – 2011. – T. 26 – № 11 – 1405–1413c.

153. Watt S.K. Associations between blood cultures after surgery for colorectal cancer and long-term oncological outcomes. / S. K. Watt, T. Fransgaard, T. H. Degett, L. C. Thygesen, T. Benfield, J. D. Knudsen, K. Fuursted, T. G. Jensen, R. B. Dessau, H. C. Schönheyder, J. K. Møller, I. Gögenur // Br. J. Surg. – 2019.

154. Wilson A.P.R. The use of the wound scoring method “ASEPSIS” in postoperative wound surveillance / A. P. R. Wilson, C. Weavill, J. Burrridge, M. C. Kelsey // J. Hosp. Infect. – 1990. – T. 16 – № 4 – 297–309c.

155. Wu C.-C. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis / C.-C. Wu, H.-M. Lan, S.-T. Han, C.-H. Chaou, C.-F. Yeh, S.-H. Liu, C.-H. Li, G. N. Blaney, Z.-Y. Liu, K.-F. Chen // Ann. Intensive Care – 2017. – T. 7 – № 1 – 91c.

156. Wu J. Changes of monocyte human leukocyte antigen- DR expression as a reliable predictor of mortality in severe sepsis / J. Wu, J. Ma, J. Chen, B. Ou-yang,

M. Chen, L. Li, Y. Liu, A. Lin // *Crit. Care* – 2011. – T. 15 – R220c.

157. Yaegashi Y. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis / Y. Yaegashi, K. Shirakawa, N. Sato, Y. Suzuki, M. Kojika, S. Imai, G. Takahashi, M. Miyata, S. Furusako, S. Endo // *J. Infect. Chemother.* – 2005. – T. 11 – № 5 – 234–238c.

158. Yamamoto H. Perioperative Adiponectin Measurement is Useful for Prediction of Postoperative Infection in Patients with Colorectal Cancer / H. Yamamoto, K. Maeda, H. Arima, H. Sonoda, T. Shimizu, E. Mekata, S. Kaida, T. Yamaguchi, S. Murata, K. Miura, M. Kadowaki, M. Tani // *Ann. Surg. Oncol.* – 2016. – T. 23 – 540–545c.

159. Ying S.C. Reactivity of anti-human C-reactive protein (CRP) and serum amyloid P component (SAP) monoclonal antibodies with limulin and pentraxins of other species. / S. C. Ying, J. J. Marchalonis, A. T. Gewurz, J. N. Siegel, H. Jiang, B. E. Gewurz, H. Gewurz // *Immunology* – 1992. – T. 76 – 324–330c.

160. Zhang X. The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: A meta-analysis / X. Zhang, D. Liu, Y. N. Liu, R. Wang, L. X. Xie // *Crit. Care* – 2015. – T. 19 – № 1 – 1–11c.

161. Zoucas E. Hospital costs associated with surgical morbidity after elective colorectal procedures: a retrospective observational cohort study in 530 patients / E. Zoucas, M.-L. Lydrup // *Patient Saf. Surg.* – 2014. – T. 8 – № 1 – 2c.

162. Zweig M.H. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine / M. H. Zweig, G. Campbell // *Clin. Chem.* – 1993. – T. 39 – № 4 – 561–577c.