

КОНДРАТЮК В.М.

Військово-медичний клінічний центр Центрального регіону, м. Вінниця, Україна

## ЗНАЧЕННЯ НЕЙТРОФІЛЬНО-ЛІМФОЦИТАРНОГО СПІВВІДНОШЕННЯ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ЗАТРИМКИ ЗАГОЄННЯ БОЙОВИХ ПОРАНЕНЬ

**Резюме.** Вступ. Останніми роками співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів отримало популярність як показник, що визначає прогноз захворювання або травми. Цей показник відображає силу стресу чи/або системного запалення у критичних хворих, які перенесли шок, політравму, великі хірургічні втручання або сепсис. Встановлено, що зростання кількості нейтрофілів на фоні зниження пулу лімфоцитів є ознакою інфекції, сепсису. **Мета роботи:** визначити, який із показників периферійної крові є інформативним для прогнозу тривалості ранозагоювального процесу. **Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз 133 історій хвороби осіб чоловічої статі, які отримали мінно-вибухові та вогнепальні поранення протягом 2014–2015 рр. Залежно від терміну закриття ран, до або після 21-ї доби, випадки було поділено на дві групи. Після визначення тих показників периферійної крові (абсолютна кількість лейкоцитів, моноцитів, тромбоцитів, швидкість осідання еритроцитів та нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення), різниця між якими в групах хворих статистично вірогідна, за допомогою ROC-аналізу визначали, який із цих параметрів можливо використовувати як предиктор тривалості загоєння рани, та розраховували оптимальне порогове значення цього показника. **Результати та обговорення.** Виявлена статистично значима різниця у кількості лейкоцитів, швидкості осідання еритроцитів та за нейтрофільно-лімфоцитарним співвідношенням ( $p = 0,03$ ;  $p = 0,0006$ ;  $p = 0,0012$  відповідно) між групами. Нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення виявилось тим показником, за яким можливо передбачити затримку загоєння бойових поранень. Ця модель статистично вірогідна, має найбільший показник AUC серед усіх досліджених показників. Пропонується порогове значення нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення на рівні 2,49. При такому значенні цього показника чутливість становить 82 %, специфічність — 58 %. **Висновки.** Серед показників периферійної крові саме нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення має прогностичне значення щодо тривалості ранозагоювального процесу. За даними ROC-аналізу встановлено порогове значення нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення на рівні 2,49. При такому рівні та вище необхідно передбачити тривалість ранозагоєння понад 21 добу.

**Ключові слова:** бойова травма, нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення, прогноз, затримка загоєння рани.

### Вступ

Порушення імунної відповіді, неминуче первинне мікробне забруднення є характеристиками бойових поранень. Важливо з самого початку виділити тих постраждалих, у яких розвиток ускладнень і затримка вчасного закриття ран є високоймовірними. Ці поранені потребують більш інтенсивних втручань, можливо, швидшої евакуації на етап кінцевого лікування.

Травма супроводжується запальною реакцією, що є частиною адаптивної імунної відповіді. Реакція організму на операцію чи травму відбувається в два послідовні етапи: спочатку розвивається синдром системної запальної відповіді, а потім про-

тягом декількох днів або тижнів трансформується в компенсований синдром протизапальної відповіді. Поряд із зменшенням імунореактивності послаблюється природний антимікробний захист і робить організм сприйнятливим до інфекції [4].

Адреса для листування з автором:  
Кондратюк В'ячеслав Миколайович  
А/с 8058, м. Вінниця, 21050, Україна  
E-mail: kondratuk2007@gmail.com

© Кондратюк В.М., 2016  
© «Травма», 2016  
© Заславський О.Ю., 2016

Ключову роль в процесі загоєння рани відіграють імунікомпетентні клітини та тромбоцити. Зміна функціональної активності та співвідношення клітин може спотворювати ранозагоювання.

Останніми роками співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів отримало популярність як показник, що визначає прогноз захворювання або травми [6]. Це показник, що легко виміряти, він доступний та відображає силу стресу чи/або системного запалення у критичних хворих, які перенесли шок, політравму, великі хірургічні втручання або сепсис. Чітко встановлено, що зростання кількості нейтрофілів на фоні зниження пулу лімфоцитів є ознакою інфекції, сепсису [8].

**Мега роботи:** визначити, який із показників периферійної крові є інформативним для прогнозу тривалості ранозагоювального процесу.

## Матеріали та методи

Проведено ретроспективний аналіз історій хвороби осіб чоловічої статі, які отримали мінно-вибухові (МВТ) та вогнепальні поранення протягом 2014–2015 рр. Усього до дослідження було залучено 133 історії хвороби. Всі поранені проходили лікування до закриття ран у Військово-медичному клінічному центрі Центрального регіону м. Вінниці. Всі випадки було поділено на дві групи: група 1 — травмовані, у яких рани були закриті до 21-го дня від моменту поранення, та група 2 — травмовані, період закриття ран у яких перевищив цей термін. Вважається, що в цей термін відбувається епітелізація ран, що загоюються первинним натягом. У випадку загоєння вторинним натягом після 21-ї доби починається фаза регенерації, отже, рана може бути активно закрита хірургічним шляхом [2, 7]. Клінічні та демографічні характеристики поранених, які включені до аналізу, наведені у табл. 1.

Для обробки брали до уваги результати клініко-лабораторних обстежень поранених протягом першого тижня від моменту травми, в середньому

аналіз проведено на  $4,0 \pm 1,6$  доби. Серед показників периферійної крові порівнювали абсолютну кількість лейкоцитів, моноцитів, тромбоцитів, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та вираховували нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення (НЛС). Саме ці популяції клітин були обрані через те, що вони є відправною точкою для формування адаптаційного напруження та клітинної реактивності організму, беруть безпосередню участь у модуляції ранозагоєння. Показник ШОЕ відображає наявність і ступінь тяжкості запального процесу [3, 5]. Рівень гемоглобіну характеризували як показник, що визначає транспорт кисню, а отже, провідний вплив на всі процеси в організмі.

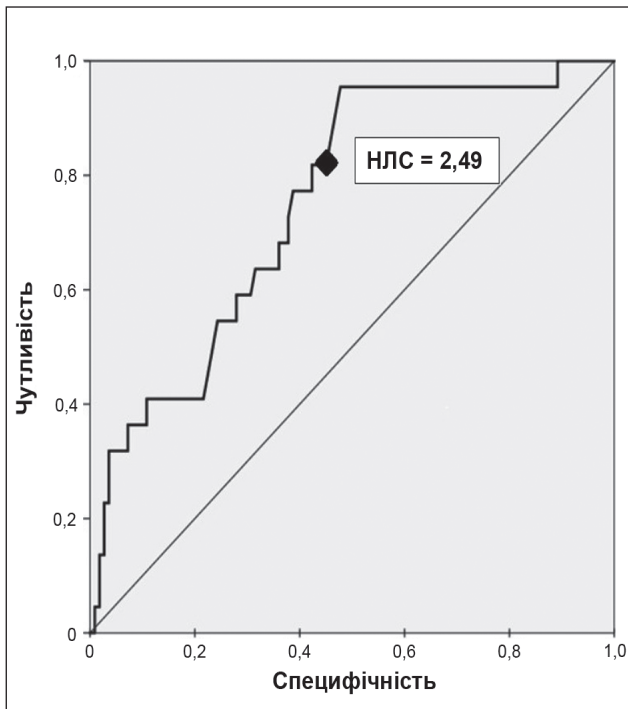
Першим кроком стало порівняння цих показників між групами хворих. Серед показників, різниця між якими виявилась статистично вірогідною, за допомогою ROC-аналізу визначали, який із цих параметрів можливо використовувати як предиктор тривалості загоєння рани. Відповідно до вимог доказової медицини визначали чутливість, специфічність, за показником AUC (Area Under Curve; площа під ROC-кривою) — ефективність моделі. Після побудови ROC-кривої обирали оптимальне порогове значення досліджених показників периферійної крові. Порівняння показників проводили за допомогою непарного Т-тесту та критерію Фішера. Значення  $p < 0,05$  вважалось статистично значимим. Статистична обробка отриманих результатів проведена з використанням таблиць Excel Microsoft Office та IBM SPSS Statistica 24.

## Результати

До першої групи поранених, де термін закриття ран становив менше 21 доби, було віднесено 103 особи, переважно з вогнепальними пораненнями. За віком та тяжкістю стану, тяжкістю анемії міжгрупових відмінностей не було (табл. 2). При по-

**Таблиця 1. Загальна характеристика поранених, включених у дослідження**

Характеристика	Показник
Вік, роки (M ± SD)	31,4 ± 9,2
APACHE II (при надходженні до закладу) (M ± σ)	7,4 ± 4,2
Особи із мінно-вибуховою травмою	34
Особи із вогнепальним пораненням	99
Вогнепальний перелом	69
Ізольоване пошкодження м'яких тканин	65
Поранення верхньої кінцівки	48
Поранення нижньої кінцівки	108
Площа ран, см <sup>2</sup> (M ± SD)	105,6 ± 142,6
Середній термін загоєння рани, діб (M ± SD)	15,0 ± 13,1



**Рисунок 1. ROC-крива оцінки тесту нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення у поранених з бойовою травмою**

рівнянні за допомогою однофакторного аналізу показників периферійної крові була виявлена статистично значима різниця у кількості лейкоцитів, ШОЕ та за нейтрофільно-лімфоцитарним співвідношенням ( $p = 0,03$ ;  $p = 0,0006$ ;  $p = 0,0012$  відповідно). Середні значення цих показників, визначені на першому тижні від моменту поранення, були більшими у групі, де закриття рани тривало понад 21 день. Саме ці показники було одібрано для подальшого ROC-аналізу.

Отриманий після порівняння ROC-кривих чисельний показник AUC дозволив встановити, що лише моделі з нейтрофільно-лімфоцитарним співвідношенням та ШОЕ можуть бути класифіковані як добрі [1]. Модель зі швидкістю осідання еритроцитів має високу чутливість при пороговому значенні 34,5 мм/год. Але на відміну від моделі з НЛС ця модель має нижчу специфічність та не є достатньо вірогідною ( $p = 0,051$ ) (табл. 3).

Нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення виявилось тим показником, за яким можливо передбачити затримку загоєння бойових поранень. Ця модель статистично вірогідна, має найбільший показник AUC серед усіх досліджених показників. За формою ROC-кривої пропонується порогове значення нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення на рівні 2,49 (рис. 1).

**Таблиця 2. Міжгруповий аналіз характеристик поранених ( $M \pm m$ )**

Показник	Група 1 (закриття рани до 21-ї доби)	Група 2 (закриття рани після 21-ї доби)
Кількість поранених	103	30
Вік, роки ( $M \pm SD$ )	31,4 ± 9,2	35,4 ± 7,3
APACHE II (при надходженні до закладу) ( $M \pm SD$ )	7,4 ± 4,2	9,4 ± 4,2
Кількість осіб з мінно-вибуховою травмою	14	20*
Кількість осіб з вогнепальним пораненням	89	10*
Лейкоцити, $10^9$ /л	7,74 ± 0,24	9,08 ± 0,56*
ШОЕ, мм/год	21,01 ± 1,55	35,6 ± 3,6*
Нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення	2,70 ± 0,18	4,46 ± 0,47*
Тромбоцити, $10^{12}$ /л	217,77 ± 7,14	206,7 ± 11,8
Моноцити, $10^9$ /л	0,35 ± 0,04	0,31 ± 0,02
Гемоглобін, г/л	124,30 ± 2,36	101,1 ± 4,6

**Примітка:** \* — різниця вірогідна між групами,  $p < 0,05$ .

**Таблиця 3. Перспективні предиктори тривалого загоєння рани**

Показник	AUC	95% довірчий інтервал	Se	Sp	Порогове значення	p
НЛС	0,756	0,664–0,847	0,82	0,58	2,49	0,047
Лейкоцити	0,623	0,501–0,746	0,567	0,61	8,25	0,076
ШОЕ	0,725	0,626–0,825	0,83	0,47	34,5	0,051

Таблиця 4. Аналіз терміну закриття ран залежно від порогового значення НЛС

Показник	Кількість ран, що закриті до 21-ї доби	Кількість ран, що закриті після 21-ї доби	Середній термін до закриття ран (M ± m)
НЛС > 2,49	44 (33,1 %)	24 (18 %)	9,0 ± 7,04
НЛС < 2,49	60 (45,1 %)	5 (3,8 %)	19,6 ± 15,5

## Обговорення

При такому значенні цього показника чутливість становить 82 %. Показник специфічності 58 % є допустимим, оскільки помилкове віднесення пораненого до категорії тих, у яких очікується тривале загоєння, не приведе до проведення складних або загрозливих життю досліджень і не змінить лікувальну тактику в негативний бік.

Для перевірки порогового значення НЛС 2,49 поранених розділили ще на дві підгрупи залежно від показника НЛС (табл. 4).

З таким пороговим значенням показника НЛС поранені вірогідно розрізнялись і за терміном закриття ран. Кількість поранених із НЛС > 2,49, у яких рани закрились до 21-ї доби, знаходиться в межах специфічності тесту. Про допустимість такого рівня специфічності згадано вище.

Порушення гомеостазу у постраждалих веде до збільшення кількості нейтрофілів. Це відображає процеси активації неспецифічних факторів захисту. Масивність та більша площа поранень викликають міграцію більшої кількості нейтрофілів до рани під час інфільтративної фази. При такій гіперактивній відповіді відбувається загибель сегментоядерних нейтрофілів і зниження їх відносної кількості. В подальшому зниження кількості сегментоядерних нейтрофілів веде до виснаження факторів неспецифічного протимікробного захисту, інфікування рани та, очевидно, до тривалого загоєння [4].

Тромбоцити та моноцити відіграють важливу роль у розвитку запальної відповіді та сприяють загоєнню рани. Можливо, зв'язок між їх кількістю та прогностичне значення щодо закриття ран проявляються на більш пізній стадії ранового процесу.

Обмеженням дослідження є співвідношення між кількістю поранених із мінно-вибуховою травмою та вогнепальними пораненнями на користь першої. Певно, що при МВТ масив пошкоджених тканин більше і активація захисних механізмів відбувається вираженіше. В дослідження було включено всіх постраждалих із МВТ, які лікувались у нашому шпиталі. Очевидно, це відображає характер зброї, що застосовувалась на той час. Під час надання допомоги менше значення має етіологічний чинник, стан хворого більше впливає на рішення при сортуванні та виборі напрямку евакуації. З огляду на це перспективним є використання показника нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення. Більше того, цей показник можливо отримати з рутинного і доступного клінічного обстеження периферійної крові.

## Висновки

Серед показників периферійної крові саме нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення має прогностичне значення щодо тривалості ранозагоєвального процесу.

За даними ROC-аналізу встановлено порогове значення на рівні 2,49. При такому рівні НЛС та вище необхідно передбачати тривалість ранозагоєння понад 21 добу.

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

## Список літератури

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
2. Патоморфологія: нац. підруч. / В.Д. Марковський, В.О. Туманський, І.В. Сорокіна та ін.; за ред. В.Д. Марковського, В.О. Туманського. — К.: ВСВ «Медицина», 2015. — 936 с.
3. Рівень адаптаційного напруження організму, клітинної реактивності, реактивної відповіді нейтрофілів та імунної реактивності у пацієнтів із синдромом підвищеної втоми / Л.І. Сидорчук, О.І. Сидорчук, А.Р. Сидорчук та ін. // Загальна патологія та патологічна фізіологія. — 2012. — Т. 7, № 4 (додаток Б). — С. 102-109.
4. De Oliveira S. Neutrophil migration in infection and wound repair: going forward in reverse / De Oliveira S., Rosowski E.E., Huttenlocher A. // Nat. Rev. Immunol. — 2016. — Vol. 16(6). — P. 378-391.
5. Demidova-Rice T.N. Acute and Impaired Wound Healing: Pathophysiology and Current Methods for Drug Delivery, Part 1: Normal and Chronic Wounds: Biology, Causes, and Approaches to Care / Demidova-Rice T.N., Hamblin M.R., Herman I.M. // Adv. Skin Wound Care. — 2012. — Vol. 25(7). — P. 304-314.
6. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit / C.P.C. de Jager, P.T. van Wijk, R.B. Mathoera [et al.] // Crit. Care. — 2010. — Vol. 14. — R192.
7. Predicting complex acute wound healing in patients from a wound expertise centre registry: a prognostic study / D.T. Ubbink, R. Lindeboom, A.M. Eskes [et al.] // Int. Wound. J. — 2015. — Vol. 12, № 5. — P. 531-536.
8. The prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio on mortality in critically ill trauma patients / E. Dilektasl, K. Inaba, T. Haltmeier [et al.]. — [http://journals.lww.com/jtrauma/Abstract/publishahead/The\\_prognostic\\_value\\_of\\_neutrophil\\_to\\_lymphocyte.99646.aspx](http://journals.lww.com/jtrauma/Abstract/publishahead/The_prognostic_value_of_neutrophil_to_lymphocyte.99646.aspx)
9. Tschoeke S.K. Immunoparalysis after multiple trauma / Tschoeke S.K., Ertel W. // Injury. — 2007. — Vol. 38. — P. 1346-1357.

Отримано 27.09.16 ■

Кондратюк В.Н.

Военно-медицинский клинический центр Центрального региона, г. Винница, Украина

### ЗНАЧЕНИЕ НЕЙТРОФИЛЬНО-ЛИМФОЦИТАРНОГО СООТНОШЕНИЯ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЗАДЕРЖКИ ЗАЖИВЛЕНИЯ БОЕВЫХ РАНЕНИЙ

**Резюме. Введение.** В последние годы определение соотношения нейтрофилов и лимфоцитов получило известность как показатель, определяющий прогноз заболевания или травмы. Этот показатель отражает силу стресса и/или системного воспаления у критических больных, перенесших шок, политравму, большие хирургические вмешательства. Установлено, что рост числа нейтрофилов на фоне снижения пула лимфоцитов является признаком инфекции, сепсиса. **Цель работы:** определить, какой из показателей периферической крови является информативным для прогноза продолжительности ранозаживления. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 133 историй болезни лиц мужского пола, получивших минно-взрывные и огнестрельные ранения в течение 2014–2015 гг. В зависимости от срока закрытия ран, до или после 21-х суток, случаи были разделены на две группы. После определения тех показателей периферической крови (абсолютное количество лейкоцитов, моноцитов, тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов и нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение), разница между которыми в группах больных статистически достоверна, с помощью ROC-анализа определяли, какой из этих параметров можно использовать как предиктор продолжительности заживления раны, и рассчитывали опти-

мальное пороговое значение этого показателя. **Результаты и обсуждение.** Обнаружена статистически значимая разница в количестве лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов и по нейтрофильно-лимфоцитарному соотношению ( $p = 0,03$ ;  $p = 0,0006$ ;  $p = 0,0012$  соответственно) между группами. Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение оказалось тем показателем, по которому можно предусмотреть задержку заживления боевых ранений. Эта модель статистически достоверна, имеет наибольший показатель AUC среди всех исследованных показателей. Предлагается пороговое значение нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения на уровне 2,49. При таком значении этого показателя чувствительность составляет 82 %, специфичность — 58 %. **Выводы.** Среди показателей периферической крови именно нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение имеет прогностическое значение для продолжительности ранозаживления. По данным ROC-анализа установлено пороговое значение нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения на уровне 2,49. При таком уровне и выше необходимо предусматривать продолжительность ранозаживления более 21 дня.

**Ключевые слова:** боевая травма, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, прогноз, задержка заживления раны.

Kondratiuk V.M.

Military medical clinical center of Central Region, Vinnytsia, Ukraine

### PROGNOSTIC IMPORTANCE OF NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO FOR DELAYED HEALING OF COMBAT INJURIES

**Summary. Introduction.** In recent years, determination of the neutrophils-lymphocytes ratio gained popularity as a prognostic indicator for the disease or injury. This ratio reflects the strength of stress and/or systemic inflammation in critical patients suffered from shock, trauma, major surgery or sepsis. The increasing of neutrophils number against lymphocytes reduction is a marker of infection and sepsis. **Objective.** To determine peripheral blood indicators that could be informative for the forecast of the wound healing period. **Materials and methods.** A retrospective analysis of 133 history cases of males with blunt and gunshot wounds received during 2014–2015 was performed. Depending on the duration of the wounds closure, before or after 21 days, the cases were divided into two groups. After determining the parameters of peripheral blood (absolute count of leukocytes, monocytes, platelets, erythrocyte sedimentation rate and neutrophil-lymphocytes ratio) varied with statistical significance in both groups of patients statistically significant, ROC analysis determined which of these options can

be used as a predictor of the duration of wound healing and the optimal cut-off value of this indicator was calculated. Results. A statistically significant difference in leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate, and neutrophil-lymphocyte ratio ( $r = 0.03$ ,  $p = 0.0006$ ,  $p = 0.0012$ , respectively) between groups was observed. Neutrophil-lymphocyte ratio was the indicators for delayed combat injury healing. This model has the largest AUC value, is statistically significant among all studied parameters. A cut-off value of neutrophil-lymphocyte ratio is 2.49. In this value the indicator sensitivity is 82 %, specificity 58 %. **Conclusions.** Neutrophil-lymphocyte ratio has a prognostic value for the duration of wound healing. According to ROC analysis the cut-off value of neutrophil-lymphocyte ratio is 2.49. The injured patients with this level and above should be considered for delayed wound healing, more than 21 days.

**Key words:** combat injury, neutrophil-lymphocyte ratio, forecast, delayed wound healing.