

Neutrofil-lymfocytový pomer ako možný marker SIRS u pacientov po kardiochirurgických výkonoch

MUDr. Dušan Rybár, MUDr. Stanislav Saladiak, MUDr. Peter Čandík, PhD., doc. MUDr. Pavol Török, CSc.

Klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny VÚSCH, a. s., Košice

Cieľ štúdie: Zistiť správanie sa počtu neutrofilov a lymfocytov z periférnej krvi (neutrofil-lymfocytový pomer – NLP) po kardiochirurgickom výkone a ich význam ako prediktora pooperačného priebehu v kardiochirurgii.

Materiál a metódy: Do našej observačnej štúdie bolo zaradených 93 pacientov podstupujúcich elektívny alebo semielektívny kardiochirurgický výkon s použitím mimotelového obehu. Odber krvi na stanovenie NLP sme vykonali spolu šesťkrát. Zaznamenali sme aj ďalšie parametre týkajúce sa pacienta, výkonu a priebehu hospitalizácie.

Výsledky: NLP po kardiochirurgickej operácii prudko stúpa a maximum dosahuje v operačný deň večer. Následne voľnejšie klesá, za tri dni však nedosiahne predoperačnú hodnotu. Štatisticky signifikantný bol len druhý pooperačný deň, keď u pacienta hodnoty NLP 7,23 alebo 11,27 znamenali odlišné parametre pacienta, výkonu alebo pooperačného priebehu.

Záver: Táto štúdia opísala pooperačný priebeh NLP u kardiochirurgického pacienta. Aj keď sa hodnoty NLP na 2. POD javia signifikantné, pre malý počet pacientov nemôžeme urobiť väčšie závery. Preto význam NLP ako klinického markera a prediktora klinického priebehu musí byť ešte objasnený ďalšími štúdiami.

Kľúčové slová: neutrofil-lymfocytový pomer, diferenciálny krvný obraz, mimotelový obeh, srdcová chirurgia.

Neutrophil-lymphocyte ratio as a possible marker of SIRS in patients after cardiac surgery procedures

Objective: To evaluate the dynamics of the neutrophils' and lymphocytes' blood counts (e. g. neutrophil-lymphocyte ratio – NLR) and their significance as a predictor of postoperative outcome after cardiac surgery procedures.

Material and methods: 93 patients were included in our observational study undergoing elective or semielective cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Blood was taken 6 times to evaluate the counts of neutrophils and lymphocytes. Other parameters concerning patient, operation and postoperative outcome were noticed as well.

Results: NLR increases rapidly after operation and peaks in the evening of the day of the operation. Subsequently NLR begins to decrease slower not reaching its preoperative value by the day 3 postoperatively. The only statistically significant day was postoperative day 2, when values of NLR of 7,23 and 11,27 meant different patient, procedure or outcome parameters.

Conclusion: Our study described the course of the NLR after cardiac surgery. Although the values on the day 2 seem significant, we can not make definitive conclusions due to the small size of our study. Additional studies are needed to elucidate the clinical significance of the NLR.

Key words: neutrophil-lymphocyte ratio, differential blood count, cardiopulmonary bypass, cardiac surgery.

Anestéziol. intenzívna med., 2014; 3(1): 17–19

Úvod

Neutrofily sú hlavnými bunkovými mediátormi nešpecifickej zápalovej odpovede (1). V krvi dochádza k prudkému zvýšeniu absolútneho počtu zreých, ako aj nezreých foriem neutrofilov. Naopak, počet lymfocytov v periférnej krvi prudko klesá. Navyše sa ukázalo, že počet neutrofilov so zosilňujúcou zápalovou odpoveďou stúpa, a naopak počet lymfocytov výrazne klesá. Z toho vyplýva, že hladiny neutrofilov a lymfocytov opisujú aktuálnu intenzitu zápalovej odpovede a majú aj prognostický význam (2). Pre jednoduchší a prehľadnejší spôsob posudzovania počtu neutrofilov a lymfocytov sa zaviedol parameter neutrofil-lymfocytový pomer (NLP).

Kedže aj kardiochirurgická operácia s mimotelovým obehom spúšťa systémovú zápalovú odpoveď (3, 4), NLP by mohol byť jednoduchým markerom SIRS a následne možného orgánového poškodenia aj u kardiochirurgického pa-

cienta. Literatúra však neposkytuje poznatky o skorom pooperačnom sa správaní NLP, ktoré je však opísané v brušnej chirurgii, onkochirurgii a iných (2). Bolo dokázané, že predoperačný NLP je prediktorom dlhodobej mortality u pacientov po bypassových operáciách srdca (CABG) (5), podobne má význam aj v predikcii novovzniknutej fibrilácie predsiení po CABG (6). Mimo samotnú kardiochirurgiu bolo zistené, že NLP je aj prediktorom mortality po PCI (7, 8, 9).

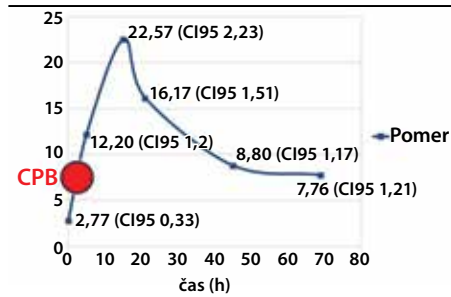
Z týchto poznatkov vyplýva, že by bolo významné zmapovať správanie sa NLP tesne po kardiochirurgickej operácii. NLP by sa tak mohol stať veľmi jednoduchým parametrom na rýchly odhad intenzity zápalovej odpovede a predikcie rozvoja ďalších komplikácií. Samozrejme, že v súčasnosti nie je, a možno ani nikdy nebude, dostupný len jeden spoľahlivý marker zápalovej odpovede, a preto aj NLP musí byť hodnotený komplexne spolu s inými parametrami a v kontexte toho ktorého pacienta.

Ciele štúdie

Primárnym cieľom našej pilotnej štúdie je zmapovať správanie sa NLP v období tesne po kardiochirurgickej operácii. Hlavným cieľom štúdie je zistiť, či je NLP spoľahlivým markerom komplikovaného pooperačného priebehu, a či má prediktívnu hodnotu vo vzťahu k rozhodujúcim ukazovateľom, ako sú morbidita, mortalita a dĺžka hospitalizácie.

Materiál a metodika

Po súhlase etickej komisie bolo do našej observačnej štúdie zaradených 93 pacientov, jediným kritériom pre zaradenie bol plánovaný kardiochirurgický výkon s použitím mimotelového obehu. Neutrofil-lymfocytový pomer sme stanovovali zo štandardného diferenciálneho rozboru krvného obrazu v štandardnom nemocničnom laboratóriu. Vzorky krvi sme odobrali každému pacientovi spolu šesťkrát, a to pred operáciou, po operácii pri prijímaní na KAIM,

Graf 1. Vývoj NLP po kardiochirurgickej operácii

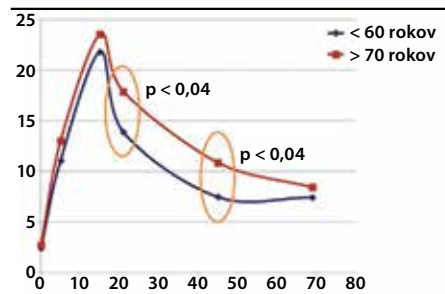
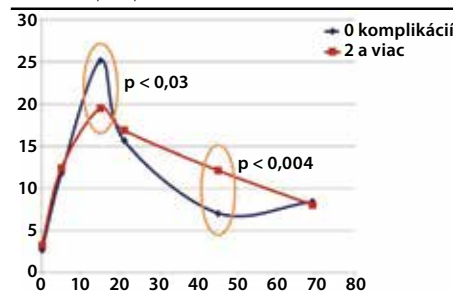
v operačný deň večer a potom v 1., 2. a 3. pooperačný deň (POD) ráno. Súčasne sme zaznamenali vek a pohlavie pacienta, dĺžku MO, pooperačné komplikácie a dĺžku hospitalizácie. Všetky údaje sme nakoniec vyhodnotili štandardnými štatistickými metódami.

Výsledky

NLP tesne po kardiochirurgickej operácii prudko stúpne z úvodných 2,77 (CI 0,33) na hodnotu 12,2 (CI95 1,2) pri prijíme na oddelenie a najvyššie hodnoty 22,57 (CI95 2,23) dosiahne v operačný deň večer. Od tohto momentu začína klesať, a to v 1. POD na hodnotu 16,17 (CI95 1,51), 2. POD 8,8 (CI95 1,17) a nakoniec v 3. POD na hladinu 7,76 (CI95 1,21) (graf 1).

Vývoj NLP vo vzťahu k sledovaným parametrom pacienta a operácie

1. Pohlavie. Porovnaním NLP a pohlavia pacienta sme nezistili žiadnu štatisticky významnú súvislosť medzi mužmi a ženami, teda nie je signifikantný rozdiel v hodnotách NLP. Navyše, zistili sme, že pohlavie nepredpovedá ani výskyt komplikácií či dĺžku hospitalizácie.
2. Vek. Porovnaním rôznych vekových kategórií našich pacientov sme zistili, že najväčšie štatisticky významné rozdiely sú medzi skupinami do šesťdesiat rokov a nad sedemdesiat. Šesťdesiatnici sú v prechodovej zóne. Štatisticky signifikantné rozdiely NLP medzi oboma skupinami sú na 1. a 2. POD, keď na 1. POD je hodnota NLP pre skupinu do 60 rokov 13,9 (CI95 2,84) a pre skupinu nad 70 rokov 17,91 (CI95 2,53) ($p < 0,04$). Na 2. POD hodnota 13,9 klesá na 7,51 (CI95 1,61) a 17,91 klesá na 10,91 (CI95 2,46) ($p < 0,04$). Tieto štatisticky signifikantné rozdiely však nesúvisia ani s morbiditou, ani s dĺžkou hospitalizácie (graf 2).
3. Dĺžka trvania mimotelového obehu. Najväčšie rozdiely sme zistili, ak sme porovnali skupiny pacientov, u ktorých MO trval menej ako 60 minút a viac ako 100 minút. Pri trvaní MO v rámci tohto intervalu sú rozdiely menej výrazné. Signifikantnými boli opäť 1. a 2. POD, keď

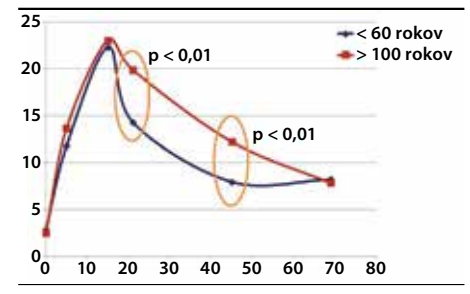
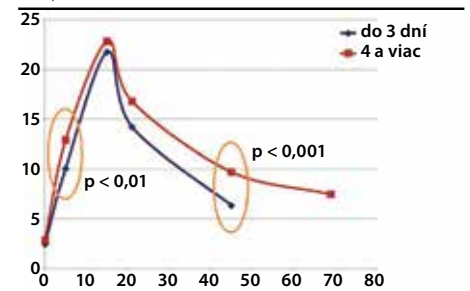
Graf 2. Vývoj NLP po MO u vekových skupín do 60 a nad 70 rokov**Graf 4.** Porovnanie NLP dvoch skupín pacientov s rôznou pooperačnou morbiditou

na 1. POD bola hodnota NLP pre skupinu do 60 minút 14,31 (CI95 2,03) a pre skupinu nad 100 minút 19,89 (CI95 3,22) ($p < 0,01$). Na 2. POD klesla hodnota 14,31 na 7,95 (CI95 1,5) a 19,89 na 12,24 (CI95 2,5) ($p < 0,01$) (graf 3). Tieto hodnoty však neboli určujúce ani pre pooperačnú morbiditu, ani pre dĺžku hospitalizácie.

4. Pooperačná morbidita. Signifikantné rozdiely sme zistili, keď sme porovnali pacientov, ktorí nemali žiadnu komplikáciu, a tých, ktorí mali najmenej dve. Významné rozdiely boli v hodnotách NLP v operačný deň večer a 2. POD. U pacientov, ktorí nemali žiadnu komplikáciu, bola hodnota NLP v operačný deň večer 25,19 (CI95 3,85). U pacientov s dvoma a viac komplikáciami bol NLP v operačný deň večer 19,56 (CI95 3,11) ($p < 0,03$). 2. POD klesli tieto hodnoty na 7,1 (CI95 1,2), respektíve 12,18 (CI95 0,49) ($p < 0,004$) (graf 4).
5. Dĺžka hospitalizácie. Najväčšie rozdiely v dĺžke hospitalizácie sme zistili, keď sme porovnali pacientov hospitalizovaných do troch dní a nad štyri. Vtedy boli významné rozdiely v operačný deň pri prijíme na KAİM s hodnotami NLP u pacientov do troch dní 10,07 (CI95 1,72) a nad štyri dni 12,94 (CI95 1,47) ($p < 0,01$). Na 2. POD boli hodnoty NLP v skupinách 6,39 (CI95 1,24), respektíve 9,75 (CI95 1,33) ($p < 0,001$) (graf 5).

Diskusia

Rozdiely NLP medzi jednotlivými skupinami boli signifikantné vždy na 2. pooperačný deň. Na základe hodnoty NLP z 2. POD, ktorú sme

Graf 3. Vývoj NLP pri trvaní MO do 60 min. a nad 100 min.**Graf 5.** Vývoj NLP u pacientov s rôznou dĺžkou hospitalizácie

získali spriemerovaním všetkých hodnôt NLP za 2. POD, môžeme konštatovať viacero odlišných charakteristík pacientov. Ak bola hodnota NLP 2. POD teda 7,23 (CI95 0,64), tak najskôr podľa našej štúdie išlo o pacienta, ktorý mal menej ako 60 rokov, dĺžka mimotelového obehu počas jeho operácie bola kratšia ako 60 minút, pooperačný priebeh bol bez komplikácií a bol na KAİM hospitalizovaný menej ako 3 dni. Naopak, ak mal pacient hodnotu NLP na 2. POD 11,27 (CI95 1,15), tak bol podľa našej štúdie starší ako 70 rokov, dĺžka mimotelového obehu bola viac ako 100 minút a počas hospitalizácie, ktorá trvala viac ako 4 dni, sa vyskytli aspoň 2 komplikácie.

V literatúre sme zatiaľ nenašli podobnú prácu, ktorá by sa zaoberala sledovaním NLP v tesnom pooperačnom období u kardiochirurgických pacientov. Preto nie je možné porovnať naše výsledky s inými takýmito prácami. Môžeme uskutočniť však čiastočné porovnanie s prácami, ktoré sa zaoberali NLP v iných chirurgických odboroch, prípadne v intenzívnej starostlivosti. Výsledky práce bratislavských autorov ukazujú súvislosť medzi závažnosťou klinického stavu a mierou neutrofilie a lymfocytopenie (2). To v určitých bodoch koreluje aj s našou štúdiou, predovšetkým v signifikantný druhý pooperačný deň.

Na to, aby naše výsledky boli spoľahlivejšie a mali väčšiu silu a výpovednú hodnotu, budeme potrebovať väčší súbor pacientov. 93 pacientov, ktorí po rozdelení tvoria skupiny len po niekoľko desiatok, je príliš málo na štatisticky silné výsledky. Preto bude treba v budúcnosti zväčšiť skupinu sledovaných pacientov.

Ďalšia časť výsledkov porovnávala NLP a niektoré parametre pacienta, výkonu a hospitalizácie. Tieto výsledky mali mať skôr prediktívnu úlohu, na ich základe sme mali byť schopní predpovedať ďalší klinický priebeh, hlavne v zmysle hladkého alebo komplikovaného. Ako jediný štatisticky signifikantný sa pri všetkých meraniach javí 2. POD. Toto naše tvrdenie však nevieme porovnať s inými štúdiami. NLP bol signifikantný pri jednotlivých parametroch aj v iných meracích bodoch, avšak malé súbory pacientov nedovoľujú urobiť väčšie závery.

Záver

V našej štúdii sme opísali správanie sa NLP v tesnom pooperačnom období po kardiochirurgickej operácii. Porovnaním s inými parametrami sme v niektorých bodoch zistili štatisticky signifikantné výsledky, ale pre malý počet paci-

entov sa neodvažujeme urobiť väčšie závery. Budú potrebné ďalšie štúdie s väčšími súbormi pacientov, ktoré ukážu význam NLP v perioperačnom období a jeho prípadnú diagnostickú a prediktívnu hodnotu.

Literatúra

1. Melley DD, Evans TW, Quinlan GJ. Redox regulation of neutrophil apoptosis and the systemic inflammatory response syndrome. *ClinSci (Lond)*. 2005;108(5):413–24.
2. Záhorec R. Pomer neutrofilov a lymfocytov – rýchly a jednoduchý ukazovateľ systémového zápalu a stresu v kritických stavoch. *Bratisl. lek. Listy*. 2001;102(1):5–14.
3. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002;97(1):215–52.
4. Raja SG, Dreyfus GD. Modulation of systemic inflammatory response after cardiac surgery. *AsianCardiovascThoracAnn*. 2005;13(4):382–95. Review.
5. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J*. 2007;154(5):995–1002.

6. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2010;105(2):186–91.

7. Poludasu S, Cavusoglu E, Khan W, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of long-term mortality in African Americans undergoing percutaneous coronary intervention. *ClinCardiol*. 2009;32(12):E6–E10.

8. Kruk M, Przyluski J, Kalinczuk L, et al. Association of non-specific inflammatory activation with early mortality in patients with ST-elevation acute coronary syndrome treated with primary angioplasty. *Circ J*. 2008;72(2):205–11.

9. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, et al. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2006;97(7):993–6.

MUDr. Dušan Rybár

Klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny VÚSCH, a. s.
Ondavská 8, 040 11 Košice
drybar@vusoch.sk

