

DOI: 10.38181/2223-2427-2021-1-30-38

УДК: 616-06

© Кубышкин В.А., Самоходская Л.М., Королев Ю.М., 2021

## РОЛЬ МАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ. ОБЗОР

КУБЫШКИН В.А.<sup>1</sup>, САМОХОДСКАЯ Л.М.<sup>1,2</sup>, КОРОЛЕВ Ю.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины (МГУ имени М.В. Ломоносова). Россия, 119991, г. Москва, ул. Ленинские Горы, д. 1.

<sup>2</sup> Медицинский научно образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова. Россия, 119192, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 10.

### Реферат:

Несмотря на все достижения современной хирургии количество послеоперационных инфекционных осложнений в мире остается высоким. Их возникновение приводит к удлинению периода госпитализации пациентов, требует применения дополнительных лечебно-диагностических мероприятий, что в конечном итоге ведет к повышению затрат на лечение и значительным финансовым потерям в системе здравоохранения. Поэтому важно выявлять послеоперационные осложнения на ранней стадии, еще до развития выраженных клинических симптомов, предсказывать их возможное развитие у определенной категории пациентов. Для этих целей ученые пытаются использовать различные лабораторные маркеры. В данной работе мы проанализировали как широко известные показатели воспалительного ответа, а именно: С-реактивный белок, альбумин, их соотношение, прокальцитонин и интерлейкин-6, так и относительно новые параметры, которые коллективы исследователей пытаются применить для этих целей: показатели гранулярности и реактивности нейтрофилов, панкреатический каменный белок и панкреатит-ассоциированный белок. Мы постарались собрать наиболее полную информацию, существующую на данный момент, оценить мнения исследователей, выявить противоречия в их работах и попытаться объяснить их причину. В результате оказалось, что даже известные в течение многих лет маркеры воспаления не являются абсолютно специфичными в отношении послеоперационных инфекционных осложнений. Мы пришли к выводу, что большинство из описанных нами лабораторных параметров может быть в той или иной мере использовано в ранней диагностике послеоперационных инфекционных осложнений, однако для получения более полной информации в этой области знаний необходимо проведение новых крупных исследований.

**Ключевые слова:** послеоперационные осложнения, диагностика, С-реактивный белок, альбумин, отношение С-реактивный белок/альбумин, прокальцитонин, интерлейкин-6, показатель гранулярности нейтрофилов, показатель реактивности нейтрофилов, панкреатический каменный белок, панкреатит-ассоциированный белок.

## THE ROLE OF MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN THE POSTOPERATIVE PERIOD. REVIEW

KUBYSHKIN V.A.<sup>1</sup>, SAMOKHODSKAYA L.M.<sup>1,2</sup>, KOROLEV YU.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Medicine (Lomonosov MSU). Russia, 119991, Moscow, 1 Leninskie Gory.

<sup>2</sup> Medical Scientific Educational Centre, Lomonosov Moscow State University. Russia, 119192, Moscow, 27 – 10 Lomonosovsky Prospekt

### Abstract:

despite all the achievements of modern surgery, the number of postoperative infectious complications in the world remains high. Their occurrence leads to a longer period of patients' hospitalization, requires the use of additional medical and diagnostic measures, which ultimately leads to higher treatment costs and significant financial losses in the health care system. Therefore, it is important to identify postoperative complications at an early stage, even before the development of pronounced clinical symptoms, and to predict their possible development in a certain category of patients. For these purposes, scientists try to use various laboratory markers. In this paper, we analyzed both well-known indicators of the inflammatory response, such as: C-reactive protein, albumin, their ratio, procalcitonin and interleukin-6, and relatively new parameters that research teams are trying to apply for these purposes: neutrophil granularity intensity and neutrophil reactivity intensity, pancreatic stone protein and pancreatitis-associated protein. We tried to collect the most complete information available at the moment, evaluate the opinions of researchers, identify contradictions in their works and try to explain their cause. As a result, it turned out that even the markers of inflammation known for many years are not absolutely specific for postoperative infectious complications. We concluded that most of the laboratory parameters described in this article can be used to some extent in the early diagnosis of postoperative infectious complications, but if we want to obtain more complete information in this area of knowledge, it is necessary to conduct new large-scale studies.

**Keywords:** postoperative complications, diagnosis, C-reactive protein, albumin, C-reactive protein/albumin ratio, procalcitonin, interleukin-6, neutrophil granularity index, neutrophil reactivity index, pancreatic stone protein, pancreatitis-associated protein.

### Введение

В условиях возрастающего числа оперативных вмешательств, которые в мире сейчас превышают 300 млн в год [1], с особой остротой рассматривается вопрос профилактики, диагностики и лечения послеоперационных инфекционных осложнений. Частота их, в зависимости от объема и срочности операции, может достигать 15-60% и зачастую являться основной причиной неблагоприятного исхода [2, 3]. По данным многоцентрового исследования R.M. Pearse с соавт. (2016 г.), среди 44814 пациентов, перенесших оперативное вмешательство на органах грудной или брюшной полости, суставах, сосудах или др., такие осложнения как инфекции в области оперативного вмешательства, перитонит, пневмония, инфекции мочевой системы, сепсис, возникли у 4032 больных (9,0%) [4]. В исследовании В. Н. Хромовой (2011 г.), из 906 пациентов с осложнениями после операции, ранние осложнения (до выписки из стационара) были диагностированы у 33,7% [2]. Ретроспективное исследование, проведенное А. Bhangu с соавт. (2018 г.), включило данные 12539 пациентов хирургического профиля из 343 больниц 66 стран. У 1538 (12,3%) пациентов возникли инфекции в области оперативного вмешательства в течение 30 дней с момента операции, из них у 842 (6,7%) – до выписки из стационара [5]. При развитии множественных осложнений большую часть из них составляют инфекционные. В исследовании S.I. Feld с соавт. (2016 г.), которое включило 470108 пациентов общехирургического профиля, было показано, что при развитии множественных послеоперационных осложнений (в исследовании – у 6% больных), первое и третье место по частоте развития были инфекционные осложнения – сепсис (42%) и инфекции в органах и полостях (27%) [6].

Клинические проявления инфекционных послеоперационных осложнений манифестируют обычно лишь к концу первой недели после операции, когда уже развивается выраженный воспалительный процесс [7]. На этом этапе лучевые методы диагностики лишь уточняют характер осложнений [8, 9]. Поэтому наибольший интерес представляют методы ранней диагностики. Но даже шкала раннего предупреждения (Early Warning Score, EWS), включающая измерение частоты сердечных сокращений, систолического артериального давления, частоты дыхательных движений, температуры, сатурации кислорода крови, а также учитывающая ментальное состояние пациента, может быть использована лишь для диагностики тяжелых послеоперационных осложнений, соответствующих IV-V степеням по шкале Clavien-Dindo [10]. Все это указывает на то, что в прогнозировании или ранней диагностике

таких осложнений приоритетную роль могут играть многочисленные маркеры системного воспалительного ответа. Однако чувствительность и специфичность каждого из них значительно различается. Целью данной работы было провести аналитический обзор литературы по возможностям применения маркеров воспалительного ответа в ранней диагностике послеоперационных инфекционных осложнений у пациентов, перенесших операции на органах брюшной полости.

Одним из наиболее хорошо изученных медиаторов острой фазы воспаления является С-реактивный белок (C-reactive protein, CRP). Многочисленные исследования, включая мета-анализы, свидетельствуют о высокой чувствительности, специфичности и диагностической достоверности этого маркера при развитии несостоятельности анастомозов в абдоминальной хирургии. При этом выделены и пороговые величины CRP – 172 мг/л на 3-й, 100 – 141 мг/л на 4-й и 114 – 144 мг/л на 5-й послеоперационные дни [11–15]. Столь же важное значение имеют не абсолютные значения CRP, а их динамика со 2 по 5 послеоперационные дни [16]. Нельзя не принимать во внимание, что CRP как единичный маркер часто малоинформативен, особенно у онкологических больных, и необходимо принимать во внимание общую клиническую картину [15-17], а также исследовать и другие маркеры воспалительного ответа.

Изменение уровня CRP тесно коррелирует с концентрацией сывороточного альбумина – белка, препятствующего развитию острой фазы воспаления, уровень которого быстро снижается под действием воспалительных медиаторов. Его показатель может быть маркером хирургической стрессовой реакции и раннего предиктора клинического исхода, степени системного воспалительного ответа [18]. В ряде исследований у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта показано, что именно относительное снижение альбумина после операции по сравнению с его предоперационным уровнем было наиболее информативным [19-21]. Авторы использовали для расчета следующую формулу:

$$\Delta = \frac{C_{\text{альбумин до операции}} - C_{\text{альбумин после операции}}}{C_{\text{альбумин до операции}}} \times 100\% [20, 22],$$

где  $\Delta$  – относительное снижение альбумина,  $C_{\text{альбумин до операции}}$  и  $C_{\text{альбумин после операции}}$  – сывороточные концентрации альбумина соответственно до и в течение 24 ч после операции.

Были предложены следующие пороговые уровни относительного снижения уровня альбумина после операции: на 1-й послеоперационный день 15 % [19] и 24,27%

[21], на 2-й послеоперационный день 19,7% [20]. Также ряд авторов пришли к заключению, что на угрозу развития послеоперационных осложнений указывает простая разница между предоперационным и послеоперационным уровнями альбумина >10 г/л [22–24]. В масштабном анализе данных 16145 пациентов из штата Северная Каролина (США), показано, что о вероятности развития послеоперационных осложнений можно судить и по абсолютному уровню снижения уровня альбумина после операции [25]. Этот уровень также коррелирует с тяжестью осложнений по Clavien-Dindo и сроками госпитализации. Но следует отметить сравнительно невысокие показатели чувствительности и специфичности альбумина как маркера воспалительного ответа, которые не превышают 80% [21, 24].

Повысить уровень информативности CRP и альбумина в диагностике системного воспалительного ответа позволяет их соотношение. В последнее время такой показатель часто используется для прогнозирования осложнений в большом числе наблюдений после самых разнообразных операций на органах брюшной полости [18, 26–36]. Оказалось, что высокий коэффициент соотношения CRP/альбумин прямо коррелировал с вероятностью и тяжестью развития инфекционных осложнений, а также выживаемостью пациентов. Это находит подтверждение и в других исследованиях, где показано, что предоперационный уровень соотношения CRP/альбумин может быть использовано как предиктор выживаемости после операций [28–31, 33]. В ретроспективном исследовании на 627 пациентах, перенесших операции по поводу колоректального рака, М. Ishizuka с соавт. (2015 г.) из университетской хирургической клиники г. Тотиги (Япония) также отмечено, что для этих целей подходит показатель CRP/альбумин и на 1-й послеоперационный день [27]. На данных от 453 пациентов раком желудка другой японский автор Н. Saito с соавт. (2018 г.) обнаружил, что информативность этого коэффициента повышается, если рассматривать его в сочетании с лимфо-моноцитарным отношением [33].

Следует обратить внимание на то, что в ретроспективном исследовании А. Basile-Filho с соавт. (2019 г.), проведенном на разнородной группе из 847 пациентов, было продемонстрировано, что в изолированном виде такие маркеры как CRP, альбумин и их соотношение малоинформативны и уступают информативности таких шкал как SOFA, APACHE 2 и APACHE 2 DP [18]. Правда, следует отметить, что эти шкалы характеризуют не только воспалительные реакции.

Таким образом, данные проведенных исследований свидетельствуют о том, что по коэффициенту CRP/альбумин можно как оценивать выживаемость пациентов после хирургических вмешательств, так и с определенной долей вероятности предполагать наличие или отсутствие у них послеоперационных воспалительных осложнений. Но чувствительность и специфичность данного параметра, как и в случае с одним лишь альбумином, все же не превышают 75% [26, 34].

Другим ценным маркером острой фазы воспаления, является прокальцитонин (procalcitonin, PCT), диагностическую ценность которого подтверждают многие метаанализы. Пороговые уровни PCT для диагностики послеоперационных инфекционных осложнений были предложены следующие: на 1-й послеоперационный день 1,0 нг/мл [37]; на 2-й 1,0 – 1,4 нг/мл [37, 38]; на 3-й 0,5 – 2,5 нг/мл [37, 39, 40] и на 5-й день 0,83 – 1,26 нг/мл [40, 41]. Большая часть исследований включала больных, перенесших операции в колоректальной зоне [39, 41–46]. Интересно, что сравнение диагностической эффективности различных маркеров, в частности, CRP и PCT показывает, что CRP является более точным маркером послеоперационных инфекционных осложнений [3, 14]. Тем не менее, многие авторы отдают предпочтение PCT [40, 43–45, 47], хотя в одном из исследований показано, что PCT точнее CRP лишь в первые 2 послеоперационных дня, в последующие дни разницы между значениями этих маркеров нет [38]. Кроме того, ряд авторов пришли к заключению, что PCT вообще не является информативным в отношении послеоперационных инфекционных осложнений [13, 48]. Возможная причина противоречивых мнений лежит в слишком разнородных группах пациентов. К примеру, в проспективном исследовании, включавшем 164 пациента, Z. C. Meyer с соавт. (2014 г.) [48] сравнивали одновременно пациентов, которые перенесли операции на органах грудной и брюшной полости при наличии множества тяжелых сопутствующих заболеваний. Возможная причина таких же выводов в проспективном исследовании на 50 пациентах Silvestre с соавт. (2014 г.) [13] – малый объем выборки. Следует принимать во внимание, что как и при оценке CRP, авторы исследований ссылаются на малое количество пациентов, включенных в исследование [37–40, 43–45, 47, 48], а авторы мета-анализов указывают на их неоднородность [41, 42].

В условиях быстро прогрессирующего воспалительного процесса важную диагностическую роль приобретает интерлейкин-6 (interleukin-6, IL-6) – цитокин,

обладающий как про-, так и противовоспалительными свойствами. Повышение концентрации IL-6 в крови обычно связывают с некрозом и апоптозом клеток, которые, как известно, могут быть связаны не только с оперативным вмешательством или послеоперационными осложнениями, но и со множеством других причин [49]. На продукцию IL-6 может влиять множество факторов, как повышая (уровень адреналина и норадреналина в кровообращении и возбуждение симпатической нервной системы), так и понижая его концентрацию (применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина II 1 типа) [49].

Исследование этого цитокина в группе больных с разными заболеваниями и операциями на органах брюшной полости [50–52] показало, что IL-6 значимо выше у пациентов с осложнениями. При этом пороговый уровень IL-6 на 1-й послеоперационный день сильно различался у разных авторов: 95,6 пкг/мл [51], 288,7 пкг/мл [50] и 432 пкг/мл [52]. Также был предложен пороговый уровень IL-6 на 3 послеоперационный день: 52,5 пкг/мл [51]. При этом следует отметить довольно высокую чувствительность (85,7 %), но относительно невысокую специфичность (63,9 %) IL-6 [51]. Также в другой группе исследований, среди которых есть мета-анализ [53], было показано, что уровень IL-6 был значимо выше у пациентов с сепсисом по сравнению с пациентами с SIRS неинфекционной природы [53–57].

Таким образом, можно сделать вывод, что IL-6 достаточно информативен в диагностике сепсиса. Однако о его использовании в диагностике послеоперационных инфекционных осложнений исследований и данных недостаточно, хотя работы в данном направлении являются перспективными.

Пока еще не нашло широкого использования определение показателя гранулярности нейтрофилов (Neutrophil Granularity Intensity, NEUT-GI) демонстрирует реакцию нейтрофилов на воспалительные процессы. Показатель реактивности нейтрофилов (Neutrophil Reactivity Intensity, NEUT-RI) отражает интенсивность флуоресценции нейтрофилов, напрямую зависящей от их метаболической активности [58]. К сожалению, исследований данных параметров у пациентов, перенесших оперативные вмешательства, еще не проводились, но уже имеются данные, свидетельствующие об их возможном использовании в данной области.

Так, было показано, что NEUT-GI и NEUT-RI могут быть использованы для диагностики сепсиса у пациентов с новообразованиями, причем их уровень коррели-

ровал с уровнем CRP [59]. Другое исследование продемонстрировало успешное применение NEUT-RI в диагностике сепсиса [60]. В работе, посвященной использованию параметров крови для диагностики бактериальных и вирусных инфекций у детей до 5 лет, было показано, что NEUT-RI был повышен у пациентов с бактериальными инфекциями по сравнению с контрольными группами [61]. Также установлено, что NEUT-RI может быть использован для диагностики сепсиса [62]. Эти данные свидетельствуют о перспективности исследований гранулярности нейтрофилов в ранней диагностике бактериальных инфекций, в частности, у больных в послеоперационном периоде.

В аспекте ранней диагностики послеоперационных инфекционных осложнений представляет интерес исследование панкреатического каменного белка (pancreatic stone protein – PSP), который впервые был обнаружен в панкреатическом соке. Он также экспрессируется клетками желудка, кишечника, печени, почек. В структуре PSP содержится элемент, общий для лектинов с-типа, которые являются Ca<sup>2+</sup>-зависимыми гликан-связывающими белками, обладающими рядом важных функций, а именно: они играют роль сигнальных рецепторов в гомеостазе и врожденном иммунитете, а также имеют важное значение в развитии воспаления и вовлечении в него лейкоцитов и тромбоцитов [63].

За последние годы был проведен ряд исследований, посвященных изучению роли PSP в диагностике сепсиса и инфекционных осложнений. Так, в одной работе, выполненной у пациентов с послеоперационным перитонитом, было показано, что уровень PSP коррелирует с тяжестью перитонита и риском летального исхода, причем по второму параметру корреляционная связь сильнее, чем у PCT, CRP и IL-6 [64]. В другой работе, проведенной у пациентов с политравмой, уровень PSP с 3 дня госпитализации был значимо выше при развитии инфекционных и септических осложнений [65]. Также удалось обнаружить, что значения PSP повышены у пациентов с сепсисом по сравнению с больными с SIRS неинфекционной природы [66]. Наконец, у пациентов с сепсисом концентрация PSP, измеренная в течение 24 ч с момента поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии, может быть использована как предиктор летального исхода [67].

В мета-анализе P. Eggimann с соавт. (2019 г) из Швейцарии, были приведены все исследования на эту тему. Когорта пациентов очень разнородна как по возрасту, так и по проведенным оперативным вмешательствам, в

том числе есть исследования и на нехирургических больных. Авторами был сделан вывод, что PSP может быть использован для диагностики сепсиса, а также в качестве предиктора выживаемости при септических состояниях [63].

Применительно к одному из самых распространенных острых хирургических заболеваний – острому панкреатиту представляет интерес панкреатит-ассоциированный белок (pancreatitis-associated protein – PAP, другое название: regenerating islet-derived protein 3 $\beta$  – Reg 3 $\beta$ ). Это белок острой фазы воспаления поджелудочной железы. Он постоянно синтезируется ацинарными клетками поджелудочной железы и секретируется в панкреатический сок в низких концентрациях. В экспериментах на животных при моделировании острого и хронического панкреатита обнаружено резкое повышение уровня PAP. Его концентрация достоверно коррелирует с тяжестью повреждения поджелудочной железы, а также выживаемостью [68]. Также в эксперименте было показано, что PAP выполняет защитную функцию, препятствуя кишечной транслокации грамотрицательных бактерий. Он активирует агрегацию бактерий и обладает бактерицидной активностью благодаря способности связывать некоторые углеводные компоненты пептидогликана. В исследовании *in vitro* было показано, что этот белок ингибирует цитокиновый каскад при воспалении [69].

Было проведено несколько исследований с целью выявления функций PAP, по результатам которых было показано, что данный белок обладает антиапоптотической, митогенной и противовоспалительной активностью, а также способствует адгезии клеток к межклеточному матриксу [68]. Уровень PAP повышается также при аденокарциноме поджелудочной железы, карциноме желудка, гепатоцеллюлярной и колоректальной карциноме [70]. Установлено, что уровень данного белка повышен и при болезни Крона, хотя степень повышения не коррелирует с тяжестью симптомов [69]. Исследований, посвященных изучению роли этого белка в диагностике послеоперационных инфекционных осложнений, еще не проводилось. Однако есть основания полагать, что они могут быть весьма перспективными.

Таким образом, прогнозирование и ранняя диагностика послеоперационных инфекционных осложнений остается актуальной проблемой хирургии. Нечеткость клинических проявлений таких осложнений, особенно в условиях интенсивной терапии, лежит в основе поздней

их диагностики и неадекватной терапии. Поэтому методичное использование в практике маркеров системного воспалительного ответа может быть ключом к совершенствованию диагностики и результатов лечения послеоперационных инфекционных осложнений.

#### Список литературы/References

1. Weiser TG, Haynes AB, Molina G, Lipsitz SR, Esquivel MM, Uribe-Leitz T, Fu R, Azad T, Chao TE, Berry WR, Gawande AA. OMS Marzo 2016: Las personas de los países más pobres del mundo no reciben cirugías – estudio. *World Heal Organ.* 2016;94(November 2015):201–9.
2. Хромова В.Н. Постгоспитальные послеоперационные осложнения в абдоминальной хирургии. 2011, С. 128–35 [Khromova V.N. Posthospital postoperative complications in abdominal surgery. 2011;128-35].
3. Facy O, Paquette B, Orry D, Binquet C, Masson D, Bouvier A, Fournel I, Charles PE, Rat P, Ortega-Deballon P. Diagnostic accuracy of inflammatory markers as early predictors of infection after elective colorectal surgery. Results from the IMACORS study. *Ann Surg.* 2016;263(5):961–6. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001303>
4. The International Surgical Outcomes Study group. Global patient outcomes after elective surgery: Prospective cohort study in 27 low-, middle – and high-income countries. *Br J Anaesth.* 2016;117(5):601–9. <https://doi.org/10.1093/bja/aew316>.
5. GlobalSurg Collaborative. Surgical site infection after gastrointestinal surgery in high-income, middle-income, and low-income countries: a prospective, international, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(5):516–25. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30101-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30101-4).
6. Tevis S. E., Cobian A. G., Truong H. P., Craven MW. Modeling the Temporal Evolution of Postoperative Complications. *AMIA. Annu Symp proceedings AMIA Symp.* 2016;2016(Table 1):551–9.
7. Lagoutte N, Facy O, Ravoire A, Chalumeau C, Jonval L, Rat P, Ortega-Deballon P. C-reactive protein and procalcitonin for the early detection of anastomotic leakage after elective colorectal surgery: pilot study in 100 patients. *J Visc Surg.* 2012;149(5):e345–9. <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2012.09.003>.
8. O'Malley RB, Revels JW. Imaging of Abdominal Postoperative Complications. *Radiol Clin North Am.* 2020;58(1):73–91. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2019.08.007>.
9. Gore RM, Berlin JW, Yaghamai V, Mehta U, Newmark GM, Ghahremani GG. CT diagnosis of postoperative abdominal complications. *Semin Ultrasound, CT MRI.* 2004;25(3):207–21.

<https://doi.org/10.1053/j.sult.2004.03.003>.

10. Hollis, RH, Graham LA, Lazenby JP, Brown DM, Taylor BB, Heslin MJ, Rue LW, Hawn MT. A role for the early warning score in early identification of critical postoperative complications. *Ann Surg*. 2016;263(5):918–23. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001514>.

11. Singh PP, Zeng ISL, Srinivasa S, Lemanu DP, Connolly AB, Hill AG. Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. *Br J Surg*. 2014;101(4):339–46. <https://doi.org/10.1002/bjs.9354>.

12. Warschkow R, Beutner U, Steffen T, Müller SA, Schmied BM, Güller U, Tarantino I. Safe and early discharge after colorectal surgery due to C-reactive protein: A diagnostic meta-analysis of 1832 patients. *Ann Surg*. 2012;256(2):245–50. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31825b60f0>.

13. Silvestre J, Rebanda J, Lourenço C, Póvoa P. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and procalcitonin in the early detection of infection after elective colorectal surgery – a pilot study. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):1–8. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-444>.

14. Facy O, Paquette B, Orry D, Santucci N, Rat P, Binquet C, Ortega-Deballon P. Inflammatory markers as early predictors of infection after colorectal surgery: the same cut-off values in laparoscopy and laparotomy? *Int J Colorectal Dis*. 2017;32(6):857–63. <https://doi.org/10.1007/s00384-017-2805-9>.

15. Warschkow R, Tarantino I, Ukegini K, Beutner U, Müller SA, Schmied BM, Steffen T. Diagnostic study and meta-analysis of C-reactive protein as a predictor of postoperative inflammatory complications after gastroesophageal cancer surgery. *Langenbeck's Arch Surg*. 2012;397(5):727–36. <https://doi.org/10.1007/s00423-012-0944-6>.

16. Gans SL, Atema JJ, van Dieren S, Koerkamp BG, Boermeester MA. Diagnostic value of C-reactive protein to rule out infectious complications after major abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30(7):861–73. <https://doi.org/10.1007/s00384-015-2205-y>.

17. Warschkow R, Tarantino I, Torzewski M, Näf F, Lange J, Steffen T. 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. *Int J Colorectal Dis*. 2011;26(11):1405–13. <https://doi.org/10.1007/s00384-011-1262-0>.

18. Basile-Filho A, Lago AF, Menegheti MG, Nicolini EA, Rodrigues LA, Nunes RS, Auxiliadora-Martins M, Ferez MA. The use of APACHE II, SOFA, SAPS 3, C-reactive protein/albumin ratio, and lactate to predict mortality of surgical critically ill patients: A retrospective cohort study.

*Medicine (Baltimore)*. 2019;98(26):e16204. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016204>.

19. Ge X, Dai X, Ding C, Tian H, Yang J, Gong J, Zhu W, Li N, Li J. Early Postoperative Decrease of Serum Albumin Predicts Surgical Outcome in Patients Undergoing Colorectal Resection. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(3):326–34. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000750>.

20. Wang Y, Wang H, Jiang J, Cao X, Liu Q. Early decrease in postoperative serum albumin predicts severe complications in patients with colorectal cancer after curative laparoscopic surgery. *World J Surg Oncol*. 2018;16(1):1–6. <https://doi.org/10.1186/s12957-018-1493-4>.

21. Müller C, Stift A, Argeny S, Bergmann M, Gnant M, Marolt S, Unger L, Riss S. Delta albumin is a better prognostic marker for complications following laparoscopic intestinal resection for Crohn's disease than albumin alone – A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2018;13(11):1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206911>.

22. Hübner M, Mantziari S, Demartines N, Pralong F, Coti-Bertrand P, Schäfer M. Postoperative Albumin Drop Is a Marker for Surgical Stress and a Predictor for Clinical Outcome: A Pilot Study. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016. <https://doi.org/10.1155/2016/8743187>.

23. Labgaa I, Joliat GR, Demartines N, Hübner M. Serum albumin is an early predictor of complications after liver surgery. *Dig Liver Dis*. 2016;48(5):559–61. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.01.004>.

24. Labgaa I, Joliat GR, Kefleyesus A, Mantziari S, Schäfer M, Demartines N, Hübner M. Is postoperative decrease of serum albumin an early predictor of complications after major abdominal surgery? A prospective cohort study in a European centre. *BMJ Open*. 2017;7(4):1–8. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013966>.

25. Bendersky V, Sun Z, Adam MA, Rushing C, Kim J, Youngwirth L, Turner M, Migaly J, Mantyh CR. Determining the Optimal Quantitative Threshold for Preoperative Albumin Level Before Elective Colorectal Surgery. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(4):692–9. <https://doi.org/10.1007/s11605-017-3370-9>.

26. Ge X, Cao Y, Wang H, Ding C, Tian H, Zhang X, Gong J, Zhu W, Li N. Diagnostic accuracy of the postoperative ratio of C-reactive protein to albumin for complications after colorectal surgery. *World J Surg Oncol*. 2017;15(1):1–7. <https://doi.org/10.1186/s12957-016-1092-1>.

27. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Shibuya N, Kubota K. Clinical Significance of the C-Reactive Protein to Albumin Ratio for Survival After Surgery for Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(3):900–7. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4948-7>.

28. Shibutani M, Maeda K. Prognostic Significance of the Preoperative Ratio of C-Reactive Protein to Albumin and Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Gastric Cancer Patients. *World J Surg.* 2018;42(6):1819–25. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4400-1>.
29. Haruki K, Shiba H, Shirai Y, Horiuchi T, Iwase R, Fujiwara Y, Furukawa K, Misawa T, Yanaga K. The C-reactive Protein to Albumin Ratio Predicts Long-Term Outcomes in Patients with Pancreatic Cancer After Pancreatic Resection. *World J Surg.* 2016;40(9):2254–60. <https://doi.org/10.1007/s00268-016-3491-4>.
30. Vujic J, Marsoner K, Wienerroither V, Mischinger HJ, Kornprat P. The predictive value of the CRP-to-albumin ratio for patients with pancreatic cancer after curative resection: A retrospective single center study. *In Vivo (Brooklyn).* 2019;33(6):2071–8. <https://doi.org/10.21873/invivo.11706>.
31. Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, Oishi M, Tanaka K, Fushiya N, Koike K, Nishino H, Matsushima M. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio, a Novel Inflammation-Based Prognostic Score, Predicts Outcomes in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(3):803–10. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4048-0>.
32. Lee JW, Sharma AR, Lee SS, Chun WJ, Kim HS. The C-reactive protein to albumin ratio predicts postoperative complication in patients who undergo gastrectomy for gastric cancer. *Heliyon.* 2020;6(6):423–31. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04220>.
33. Saito H, Kono Y, Murakami Y, Shishido Y, Kuroda H, Matsunaga T, Fukumoto Y, Osaki T, Ashida K, Fujiwara Y. Prognostic Significance of the Preoperative Ratio of C-Reactive Protein to Albumin and Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Gastric Cancer Patients. *World J Surg.* 2018;42(6):1819–25. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4400-1>.
34. Sun F, Ge X, Liu Z, Du S, Ai S, Guan W. Postoperative C-reactive protein/albumin ratio as a novel predictor for short-term complications following gastrectomy of gastric cancer. *World J Surg Oncol.* 2017;15(1):191. <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1258-5>.
35. Toiyama Y, Shimura T, Yasuda H, Fujikawa H, Okita Y, Kobayashi M, Ohi M, Yoshiyama S, Hiro J, Araki T, Inoue Y, Mohri Y, Kusunoki M. Clinical burden of C-reactive protein/albumin ratio before curative surgery for patients with gastric cancer. *Anticancer Res.* 2016;36(12):6491–8. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11248>.
36. Karayiannis D, Bouloubasi Z, Baschali A, Constantinou D, Daskalaki E, Kalatzis V, Voulgaris S, Botsakis C, Magganas D, Vougas V. Postoperative C-reactive protein to albumin ratio as a diagnostic tool for predicting complications after abdominal surgery. *Clin Nutr ESPEN.* 2018;24(May):176. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.01.021>.
37. Spoto S, Valeriani E, Caputo D, Cella E, Fogolari M, Pesce E, Mulè MT, Cartillone M, Costantino S, Dicuonzo G, Coppola R, Ciccozzi M, Angeletti S. The role of procalcitonin in the diagnosis of bacterial infection after major abdominal surgery. *Med (United States).* 2018;97(3):1–6. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009496>.
38. Elyazed MMA, Zaki MES. Value of procalcitonin as a biomarker for postoperative hospital-acquired pneumonia after abdominal surgery. *Korean J Anesthesiol.* 2017;70(2):177–83. <https://doi.org/10.4097/kjae.2017.70.2.177>.
39. Muñoz, José Luis, Alvarez MO, Cuquerella V, Miranda E, Picó C, Flores R, Resalt-Pereira M, Moya P, Pérez A, Arroyo A. Procalcitonin and C-reactive protein as early markers of anastomotic leak after laparoscopic colorectal surgery within an enhanced recovery after surgery (ERAS) program. *Surg Endosc.* 2018;32(9):4003–10. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6144-x>.
40. Ren H, Ren J, Hu Q, Wang G, Gu G, Li G, Wu X, Hong Z, Li J. Prediction of procalcitonin for postoperative intraabdominal infections after definitive operation of intestinal fistulae. *J Surg Res.* 2016;206(2):280–5. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.08.055>.
41. Tan WJ, Ng W, Sultana R, de Souza N, Chew M, Foo F, Tang C, Tan W. Systematic review and meta-analysis of the use of serum procalcitonin levels to predict intra-abdominal infections after colorectal surgery. *International Journal of Colorectal Disease.* 2018;33(2):171–80. <https://doi.org/10.1007/s00384-017-2956-8>.
42. Su'a B, Tutone S, MacFater W, Barazanichi A, Xia W, Zeng I, Hill AG. Diagnostic accuracy of procalcitonin for the early diagnosis of anastomotic leakage after colorectal surgery: a meta-analysis. *ANZ J Surg.* 2019;90(5):675–680. <https://doi.org/10.1111/ans.15291>.
43. Takakura Y, Hinoi T, Egi H, Shimomura M, Adachi T, Saito Y, Tanimine N, Miguchi M, Ohdan H. Procalcitonin as a predictive marker for surgical site infection in elective colorectal cancer surgery. *Langenbeck's Arch Surg.* 2013;398(6):833–9. <https://doi.org/10.1007/s00423-013-1095-0>.
44. Giaccaglia V, Salvi PF, Cunsolo G V., Sparagna A, Antonelli MS, Nigri G, Balducci G, Ziparo V. Procalcitonin, as an early biomarker of colorectal anastomotic leak, facilitates enhanced recovery after surgery. *J Crit Care.* 2014;29(4):528–32. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.03.036>.
45. Giaccaglia V, Salvi PF, Antonelli MS, Nigri G, Pirozzi F, Casagrande B, Giacca M, Corcione F, De Manzini N, Balducci G, Ramacciato G. Procalcitonin reveals early dehiscence in colorectal surgery. the PREDICS study. *Ann Surg.* 2016;263(5):967–72. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001365>.
46. Zielińska-Borkowska U, Dib N, Tarnowski W, Skirecki T. Monitoring of procalcitonin but not interleukin-6 is useful for the early prediction of anastomotic leakage after colorectal surgery.

*Clin Chem Lab Med.* 2017;55(7):1053–9. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0736>.

47. Saeed K, Dale AP, Leung E, Cusack T, Mohamed F, Lockyer G, Arnaudov S, Wade A, Moran B, Lewis G, Dryden M, Cecil T, Cepeda JA. Procalcitonin levels predict infectious complications and response to treatment in patients undergoing cytoreductive surgery for peritoneal malignancy. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(2):234–43. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.10.004>.

48. Meyer ZC, Schreinemakers MJ, Mulder PGH, Schrauwen L, De Waal RAL, Ermens AAM, Van Der Laan L. Procalcitonin in the recognition of complications in critically ill surgical patients. *J Surg Res.* 2014;187(2):553–8. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.10.051>.

49. Yuan SM. Interleukin-6 and cardiac operations. *Eur Cytokine Netw.* 2018;29(1):1–15. <https://doi.org/10.1684/ecn.2018.0406>.

50. Szczepanik AM, Scislo L, Scully T, Walewska E, Siedlar M, Kolodziejczyk P, Lenart M, Rutkowska M, Galas A, Czupryna A, Jan K. IL-6 serum levels predict postoperative morbidity in gastric cancer patients. *Gastric Cancer.* 2011;14(3):266–73. <https://doi.org/10.1007/s10120-011-0039-z>.

51. Zhang D, Ren J, Arafeh MO, Sawyer RG, Hu Q, Wu X, Wang G, Gu G, Hu J, Li M. The Significance of Interleukin-6 in the Early Detection of Surgical Site Infections after Definitive Operation for Gastrointestinal Fistulae. *Surg Infect (Larchmt).* 2018;19(5):523–8. <https://doi.org/10.1089/sur.2017.271>.

52. Rettig TCD, Verwijmeren L, Dijkstra IM, Boerma D, Van De Garde EMW, Noordzij PG. Postoperative interleukin-6 level and early detection of complications after elective major abdominal surgery. *Ann Surg.* 2016;263(6):1207–12. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001342>.

53. Ma L, Zhang H, Yin Y ling, Guo W zhi, Ma Y qun, Wang Y bo, Shu C, Dong L qiang. Role of interleukin-6 to differentiate sepsis from non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Cytokine.* 2016;88:126–35. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.08.033>.

54. Jekarl DW, Lee SY, Lee J, Park YJ, Kim Y, Park JH, Wee JH, Choi SP. Procalcitonin as a diagnostic marker and IL-6 as a prognostic marker for sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;75(4):342–7. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.12.011>.

55. Mat-Nor MB, MD Ralib A, Abdulah NZ, Pickering JW. The diagnostic ability of procalcitonin and interleukin-6 to differentiate infectious from noninfectious systemic inflammatory response syndrome and to predict mortality. *J Crit Care.* 2016;33(2015):245–51. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.01.002>.

56. Song J, Park DW, Moon S, Cho HJ, Park JH, Seok H, Choi WS. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients:

a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):968. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4618-7>.

57. Mokart D, Merlin M, Sannini A, Brun JP, Delpero JR, Houvenaeghel G, Moutardier V, Blache JL. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): Early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth.* 2005;94(6):767–73. <https://doi.org/10.1093/bja/aei143>.

58. Sysmax WHITE PAPER INFECTION / INFLAMMATION Novel haematological parameters for rapidly monitoring the immune system response. 2017. p. 1–5.

59. Luo Y, Lin J, Chen H, Zhang J, Peng S, Kuang M. Utility of neut-X, neut-Y and neut-Z parameters for rapidly assessing sepsis in tumor patients. *Clin Chim Acta.* 2013;422:5–9. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.03.026>.

60. Park SH, Park CJ, Lee BR, Nam KS, Kim MJ, Han MY, Kim YJ, Cho YU, Jang S. Sepsis affects most routine and cell population data (CPD) obtained using the Sysmex XN-2000 blood cell analyzer: Neutrophil-related CPD NE-SFL and NE-WY provide useful information for detecting sepsis. *Int J Lab Hematol.* 2015;37(2):190–8. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12261>.

61. Henriot I, Launay E, Boubaya M, Cremet L, Illiaquer M, Caillon H, Desjonquères A, Gillet B, Béné MC, Eveillard M. New parameters on the hematology analyzer XN-10 (Sysmex™) allow to distinguish childhood bacterial and viral infections. *Int J Lab Hematol.* 2017;39(1):14–20. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12562>.

62. Cornet E, Boubaya M, Troussard X. Letter To The Editor: Contribution of the new XN-1000 parameters NEUT-RI and NEUT-WY for managing patients with immature granulocytes. *Int J Lab Hematol.* 2015;37:e23–6. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12372>.

63. Eggimann P, Que YA, Rebeaud F. Measurement of pancreatic stone protein in the identification and management of sepsis. *Biomark Med.* 2019;13(2):135–45. <https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0194>.

64. Gukasjan R, Raptis DA, Schulz HU, Halangk W, Graf R. Pancreatic Stone protein predicts outcome in patients with peritonitis in the ICU. *Crit Care Med.* 2013;41(4):1027–36. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182771193>.

65. Keel M, Härter L, Reding T, Sun LK, Hersberger M, Seifert B, Bimmler D, Graf R. Pancreatic stone protein is highly increased during posttraumatic sepsis and activates neutrophil granulocytes. *Crit Care Med.* 2009;37(5):1642–8. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819da7d6>.

66. Llewelyn MJ, Berger M, Gregory M, Ramaiah R, Taylor AL, Curdt I, Lajaunias F, Graf R, Blincko SJ, Drage S, Cohen J. Sepsis biomarkers in unselected patients on admission to

intensive or high-dependency care. *Crit Care*. 2013 Mar;17(2). <https://doi.org/10.1186/cc12588>.

67. Que Y, Delodder F, Guessous I, Graf R, Bain M, Calandra T, Liaudet L, Eggimann P. Pancreatic stone protein as an early biomarker predicting mortality in a prospective cohort of patients with sepsis requiring ICU management. *BMC Crit care*. 2012;4. <https://doi.org/10.1186/cc11406>.

68. Li L, Bachem MG, Zhou S, Sun Z, Chen J, Siech M, Bimmler D, Graf R. Pancreatitis-associated protein inhibits human pancreatic stellate cell MMP-1 and -2, TIMP-1 and -2 secretion and RECK expression. *Pancreatology*. 2009;9(1-2):99-110. <https://doi.org/10.1159/000178880>.

69. Nunes T, Etchevers MJ, Sandi MJ, Donnay SP, Grandjean T, Pellisé M, Panés J, Ricart E, Iovanna JL, Dagorn JC, Chamallard M, Sans M. Pancreatitis-associated protein does not predict disease relapse in inflammatory bowel disease patients. *PLoS One*. 2014;9(1):5-11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084957>.

70. Cao G, Ma J, Zhang Y, Liu B, Li F. Pancreatitis-associated protein is related closely to neoplastic proliferative activity in patients with colorectal carcinoma. *Anat Rec*. 2009;292(2):249-53. <https://doi.org/10.1002/ar.20806>.

#### Сведения об авторах

**Кубышкин Валерий Алексеевич** – д.м.н., академик РАН, заведующий кафедрой хирургических болезней ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова; Москва, Россия; <http://orcid.org/0000-0003-2631-7631>.

**Самоходская Лариса Михайловна** – к.м.н., доцент, заведующая отделом лабораторной диагностики МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова; Москва, Россия; <http://orcid.org/0000-0001-6734-3989>

**Королев Юрий Михайлович** – студент ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова; Москва, Россия; [korolyov-1997@mail.ru](mailto:korolyov-1997@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0002-8790-8040>.

#### Для корреспонденции

**Королев Юрий Михайлович** – 119192, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 1. Тел: +7(962)9054431; [korolyov-1997@mail.ru](mailto:korolyov-1997@mail.ru)

#### Information about authors

**Kubyskin Valeriy Alekseevich** – MD, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Surgical Diseases of the Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; <http://orcid.org/0000-0003-2631-7631>.

**Samokhodskaya Larisa Mikhaylovna** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Laboratory Diagnostics at the Medical Scientific Educational Centre, Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; <http://orcid.org/0000-0001-6734-3989>

**Korolev Yuriy Mikhaylovich** – student of the Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University; Moscow, Russia; <http://orcid.org/0000-0002-8790-8040>

#### For correspondence

**Korolev Yuriy Mikhaylovich** – Russia, 119192, Moscow, 27 – 1 Lomonosovsky Prospekt; +7 (962) 9054431; [korolyov-1997@mail.ru](mailto:korolyov-1997@mail.ru)

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.