

## Роль С-реактивного белка в диагностике инфекционных осложнений и несостоятельности эзофагоjejунанастомоза после гастрэктомии

© О.В. ИЛЬИНА<sup>1</sup>, Д.В. РУЧКИН<sup>2</sup>, И.А. КОЗЫРИН<sup>1</sup>, Ю.А. СТЕПАНОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиническая больница №1 "Медси", Пятницкое шоссе, 6-ой км, Московская область, 123464, Российская Федерация

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского, ул. Большая Серпуховская, д. 27, Москва, 117997, Российская Федерация

**Актуальность.** Тенденция к широкому внедрению в клиническую практику программы ускоренного восстановления (ПУВ) диктует повышенные требования к хирургической безопасности, которая обеспечивается максимально ранним выявлением осложнений и изменением тактики лечения. Особенно это требование актуально в хирургии рака желудка (РЖ), где, несмотря на совершенствование оперативных методик и комплексному подходу, частота послеоперационных осложнений и несостоятельности эзофагоjejунанастомоза (ЭЕА) остаются крайне высокими, достигая 27% и 10% соответственно. Наиболее простым, доступным и в то же время надёжным методом лабораторной диагностики инфекционных осложнений в послеоперационном периоде является определение концентрации С-реактивного белка (С-РБ) в плазме крови. Однако, концентрации С-РБ, которые могут указывать на развитие послеоперационных осложнений, значительно различаются в разных публикациях.

**Цель.** Уточнение роли С-РБ в ранней диагностике инфекционных осложнений и несостоятельности ЭЕА.

**Методы.** Проведено ретроспективное исследование ближайших результатов плановой радикальной гастрэктомии у 130 пациентов. Оценивался уровень С-РБ в зависимости от характера осложнений в ближайшем послеоперационном периоде. Проанализирована взаимосвязь уровня С-РБ и развития инфекционных осложнений и несостоятельности ЭЕА в послеоперационном периоде. Тяжесть послеоперационных осложнений регистрировалась в соответствии с модифицированной шкалой Clavien-Dindo. Статистическая обработка данных проводилась параметрическими и непараметрическими методами анализа. Выбор оптимальных пороговых значений С-РБ при развитии инфекционных осложнений и несостоятельности ЭЕА оценивали с помощью ROC-анализа. Влияние факторов на уровень С-РБ оценивалось с помощью многофакторного дисперсионного анализа.

**Результаты.** Повышение уровня С-РБ выше 100 мг/л на четвёртые сутки после операции можно рассматривать, как проявление инфекционных осложнений (AUC 0,866±0,042, 95% ДИ: 0,798-0,934, p<0,001), а повышение уровня С-РБ выше 167 мг/л на пятые сутки является предиктором развития несостоятельности ЭЕА (AUC 0,869±0,081, 95% ДИ: 0,711-1,000, p = 0,001). Исходная недостаточность питания и отягощенный соматический статус являются факторами риска развития инфекционных осложнений (p<0,001).

**Заключение.** С-РБ, несмотря на низкую специфичность, является чувствительным маркером послеоперационных инфекционных осложнений, начиная с первых дней послеоперационного периода. Оценка концентрации С-РБ в динамике позволяет выявить послеоперационные осложнения до развития клинических проявлений.

**Ключевые слова:** рак желудка; гастрэктомия; программа ускоренного восстановления; С-реактивный белок; послеоперационные осложнения; несостоятельность анастомоза

## C-Reactive Protein as a Diagnostic Tool for Infectious Complications and Esophagojejunal Anastomotic Leakage after Gastrectomy

© O.V.ILINA<sup>1</sup>, D.V. RUCHKIN<sup>2</sup>, I.A. KOZYRIN<sup>1</sup>, YU.A. STEPANOVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinical hospital №1 "Medsi", Moscow oblast', Russian Federation

<sup>2</sup>A.V. Vishnevsky National Research Center, Moscow, Russian Federation

**Introduction.** The tendency to the wide implementation of the enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol in the clinical practice leads to the increased requirement in surgical safety that can be provided with the possible earliest detection of postoperative complications and appropriate treatment. This requirement is the most acute in gastric cancer surgery, where despite the improvement of surgical techniques and complex treatment approach the rate of postoperative complications and esophagojejunal anastomotic leakage (EAL) is still high, making up 27% and 10%, respectively. The measurement of C-reactive protein (CRP) concentration in blood plasma is the simplest, most accessible and reliable method to detect infectious complications. However, CRP concentrations, which may indicate the development of postoperative complications, differ significantly in different studies.

**The aim of the study** was to specify the role of CRP as a predictive biomarker for infectious complications and esophagojejunal anastomotic leakage.

**Materials and methods.** This retrospective study included immediate outcomes of the planned radical gastrectomy in 130 patients. The CRP level was assessed depending on the complication type in the immediate postoperative period. Correlation between CRP levels and the incidence of postoperative infectious complications was analyzed. The severity grade of postoperative complications was registered according to the modified Clavien-Dindo classification. The statistical analysis was performed using parametrical and non-parametrical methods. The optimal cut-off CRP for infectious complications and anastomotic leakage was defined with

the use of the ROC analysis. The multifactorial ANOVA was performed to detect the effect of contributing factors on the CRP level. **Results.** An increase in CRP levels over 100 mg/L on the fourth day after surgery can be considered as a manifestation of infectious complications (AUC 0,866 ± 0,042, 95% CI: 0,798-0,934,  $p < 0,001$ ), and an increase in CRP levels over 167 mg/L on the fifth day is a predictor of the development of EAL (AUC 0,869 ± 0,081, 95% CI: 0,711-1,000,  $p = 0,001$ ). Initial malnutrition and aggravated somatic status appear to be risk factors for the development of infectious complications ( $p < 0,001$ ).

**Conclusion.** Therefore, despite its low specificity, CRP is a sensitive marker of postoperative infectious complications starting from the first days of the postoperative period. Evaluation of the CRP concentration in dynamics allows identifying postoperative complications before the development of clinical manifestations.

**Keywords:** stomach cancer; gastrectomy; accelerated recovery program; C-reactive protein; postoperative complications; anastomotic leakage

Хирургическое лечение является наиболее эффективным способом лечения резектабельного рака желудка (РЖ) и пищеводно-желудочного перехода [1]. Несмотря на усовершенствование хирургических технологий и развитие мультидисциплинарного подхода к периоперационному ведению пациентов после гастрэктомии (ГЭ), частота послеоперационных осложнений и летальность остаются высокими, достигая 27% и 11% соответственно [2]. Частота инфекционных осложнений составляет около 11% у пациентов после ГЭ [3, 4]. Наиболее грозным осложнением является несостоятельность эзофагоэуноанастомоза (ЭЕА), частота которой варьируется от 1,1% в азиатской популяции до 10% по данным европейских авторов [5–10]. Летальность при несостоятельности ЭЕА может достигать 19% при консервативном ведении и 64% после повторных операций [5, 11]. Развитие послеоперационных инфекционных осложнений и несостоятельности ЭЕА существенно увеличивает сроки госпитализации и затраты на лечение, ухудшает его ближайшие и отдалённые результаты [2–4, 12–14].

Широкое внедрение в клиническую практику программы ускоренного восстановления (ПУВ) продиктовало повышенные требования к хирургической безопасности, которая обеспечивается максимально ранним выявлением возможных осложнений и изменением тактики лечения. Медиана развития несостоятельности ЭЕА составляет 7,5 дней (2-13 дней) [9–11, 15]. Своевременное выявление несостоятельности ЭЕА может быть затруднено в связи со стёртой клинической симптоматикой и невысокой информативностью стандартных биомаркёров (лейкоцитоз) и физиологических показателей (тахипноэ, тахикардия, лихорадка) [11, 15, 16].

В абдоминальной хирургии в качестве скринингового метода выявления инфекционных осложнений, в том числе несостоятельности внутрибрюшных анастомозов, может использоваться определение концентрации С-реактивного белка (С-РБ) в плазме крови [17–20]. По данным литературы С-реактивный белок является очень чувствительным индикатором острого или хронического воспаления [21]. Концентрация С-РБ в плазме крови, в отличие от количества лейкоцитов, является специфичным тестом для диагностики сепсиса у пациентов в критическом состоянии и нарастает пропорционально тяжести синдрома системного воспалительного ответа [16].

Определение концентрации С-РБ в плазме крови является дешёвым, простым и доступным в рутинной практике лабораторным тестом. Однако в современных публикациях уровни С-РБ, которые могут являться пороговыми при развитии инфекционных осложнений в хирургии пищевода и желудка, достаточно вариабельны и составляют от 83 мг/л на 5 послеоперационный день (ПОД) до 316 мг/л на 3 ПОД [18, 22–24]. Для использования С-РБ в качестве прогностического маркёра необходимо уточнение, какие его пороговые концентрации и сутки после операции являются наиболее значимыми в развитии несостоятельности ЭЕА после ГЭ.

### Цель

Целью исследования явилось уточнение диагностически значимого уровня С-РБ как раннего маркёра развития осложнений, в том числе несостоятельности ЭЕА после ГЭ.

### Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование результатов открытой и лапароскопической ГЭ у 130 пациентов (72 мужчин, 58 женщин, средний возраст 66,1 лет в интервале от 41 до 91 года), оперированных в плановом порядке по поводу рака желудка с 2014 по 2017 год на базе отделения хирургической онкологии ФГАУ «НМИЦ Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения РФ и с 2017 по 2019 год на базе отделения торакоабдоминальной хирургии и онкологии Клинической больницы №1 Медси. Проведение исследования не противоречит этическим принципам проведения медицинских исследований Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации. В анализе учитывались пациенты после неоадьювантной химиотерапии. Пациенты, оперированные в экстренном порядке, исключены из анализа. В исследуемой группе пациентов присутствовали данные об уровне С-РБ со 2 по 9 ПОД. Открытую ГЭ выполнили 108 (83,1%), лапароскопическую - 22 (16,9%) больным. У большинства пациентов (107, 82,3%) ЭЕА формировали с помощью циркулярного сшивающего аппарата Covidien СЕЕА 25 или 28 мм. Ручной анастомоз формировали по М.И. Давыдову на Ру-петле (23 пациента, 17,7%).

Ведение периоперационного периода было стандартизовано. Приём прозрачного углеводного на-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Table 1. General patient characteristics

| Показатель / Characteristics                             | Значение / Patients  |      |
|--|----------------------|------|
|  | Абсолютное число / n | %    |
| Пол / Sex  |                      |      |
| М / Male   | 72                   | 55,4 |
| Ж / Female   | 58                   | 44,6 |
| Возраст / Age  |                      |      |
| <60  | 35                   | 26,9 |
| 61-80  | 88                   | 67,7 |
| >81  | 7                    | 5,4  |
| Медиана / Median   | 66                   |      |
| Стадия заболевания / TNM stage*                          |                      |      |
| I  | 34                   | 26,2 |
| II   | 42                   | 32,3 |
| III  | 45                   | 34,6 |
| IV   | 9                    | 6,9  |
| Гастрэктомия / Operative approach                        |                      |      |
| Открытая / Open  | 108                  | 83,1 |
| Лапароскопическая / Laparoscopic                         | 22                   | 16,9 |
| Вид анастомоза / Anastomosis type                        |                      |      |
| Ручной / Hand-sewn                                       | 23                   | 17,7 |
| Аппаратный / Stapled                                     | 107                  | 82,3 |
| Спленэктомия / Splenectomy                               |                      |      |
| Да / Yes   | 35                   | 26,9 |
| Нет / No   | 95                   | 73,1 |
| Предоперационная химиотерапия / Neoadjuvant chemotherapy |                      |      |
| Да / Yes   | 68                   | 52,3 |
| Нет / No   | 62                   | 47,7 |

питка у всех пациентов был за 2 часа до операции. Антибактериальную профилактику перед операцией проводили цефалоспорином II поколения. Активизацию пациентов начинали в день операции в отделении реанимации или палате отделения. Пероральный прием прозрачных жидкостей разрешали с 0-1 ПОД, приём сиппинговых смесей - с 1-2 ПОД. Щадящую диету назначали с 3-4 ПОД при отсутствии нарастания уровня С-РБ и клинических подозрений на несостоятельность ЭЕА. Проанализирована взаимосвязь уровня С-РБ и развития инфекционных осложнений и несостоятельности ЭЕА в послеоперационном периоде. Тяжесть послеоперационных осложнений регистрировалась в соответствии с модифицированной шкалой Clavien-Dindo [25]. Выявление несостоятельности ЭЕА было основано на оценке концентрации С-РБ в динамике в послеоперационном периоде. Диагноз подтверждали КТ с пероральным контрастированием.

Статистический анализ провели в пакете программ IBM SPSS версии 23.0. Описательная статистика для качественных показателей вычислили как количество и процент пациентов для каждого показателя. Описательную статистику для количественных показателей определили, как число наблюдений, среднее арифметическое значение, средне- квадратич-

ное отклонение, медиана, межквартильный размах, минимум и максимум. Соответствие вида распределения закону нормального распределения провели с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Межгрупповые различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Для анализа предикторов бинарных переменных выполнили логистический регрессионный анализ с вычислением отношения шансов, доверительных интервалов и  $p$ -уровня значимости. Для сравнения групп использовали  $t$ -критерий Стьюдента и критерий Манна-Уитни. Выбор оптимальных пороговых значений С-РБ при развитии инфекционных осложнений и несостоятельности ЭЕА оценивали с помощью ROC-анализа. Влияние факторов на уровень С-РБ оценивалось с помощью многофакторного дисперсионного анализа.

### Результаты

Основные характеристики изученной группы пациентов приведены в таблице 1. В послеоперационном периоде инфекционные осложнения отмечены у 46 (35,4%) пациентов, из них у 25 (54,3%) они потребовали повторного хирургического вмешательства (абсцессы брюшной полости, эвентрация на фоне нагноения раны). К инфекционным осложнениям, не требовав-

**Таблица 2.** Показатель С-РБ в зависимости от степени тяжести осложнений по шкале Clavien-Dindo  
**Table 2.** C-RP concentration according to the Clavien-Dindo classification

| ПОД /<br>POD | Показатель С-РБ (мг/л) / C-PR concentration (mg/l) |                       |   |                         |   |                         | P  |
|--------------|--|-----------------------|---|-------------------------|---|-------------------------|--|
|              | Нет осложнений (1) / No complications (1)          |                       | Осложнения I-IIIa по Clavien-Dindo (2) / Clavien-Dindo Grade I-IIIa (2) |                         | Осложнения IIIb и выше (3) / Clavien-Dindo Grade IIIb-V (3) |                         |  |
|              | N  | Медиана / Median      | N   | Медиана / Median        | N   | Медиана / Median        |  |
| 2            | 46   | 97,5<br>(68,0; 127,0) | 36  | 109,0<br>(94,0; 128,5)  | 27  | 120,0<br>(108,5; 146,0) | 0,020*<br>P <sub>1-2</sub> = 0,343,<br>P <sub>1-3</sub> = 0,026*<br>P <sub>2-3</sub> = 0,167     |
| 3            | 14   | 95,5<br>(87; 111,0)   | 14  | 120,0<br>(108,0; 163,0) | 17  | 137,0<br>(120,0; 163,0) | 0,006*<br>P <sub>1-2</sub> = 0,047*,<br>P <sub>1-3</sub> = 0,011*<br>P <sub>2-3</sub> = 0,423    |
| 4            | 43   | 66,0<br>(45,0; 84,5)  | 34  | 110,0<br>(96,0; 142,0)  | 28  | 129,0<br>(101,5; 165,5) | <0,001*<br>P <sub>1-2</sub> <0,001*,<br>P <sub>1-3</sub> <0,001*<br>P <sub>2-3</sub> = 0,352     |
| 5            | 15   | 45,0<br>(37,5; 56,5)  | 15  | 121,0<br>(106,5; 148,5) | 19  | 176,0<br>(70,5; 208,5)  | <0,001*<br>P <sub>1-2</sub> <0,001*,<br>P <sub>1-3</sub> <0,001*<br>P <sub>2-3</sub> = 0,573     |
| 6            | 13   | 50,0<br>(31,0; 76,0)  | 21  | 97,0 (67,0; 153,0)      | 24  | 142,5 (91,0; 168,0)     | <0,001*<br>P <sub>1-2</sub> =<br>0,001*,<br>P <sub>1-3</sub> <0,001*<br>P <sub>2-3</sub> = 0,234 |
| 7            | 5  | 41,0<br>(13; 70)      | 12  | 113,5 (73,0; 145,0)     | 14  | 158,0<br>(96,0; 205,0)  | 0,046*<br>P <sub>1-2</sub> = 0,244<br>P <sub>1-3</sub> = 0,237<br>P <sub>2-3</sub> = 0,138       |
| 8            | 5  | 54,0<br>(43; 80)      | 11  | 98,0<br>(68,5; 140,0)   | 16  | 110,5<br>(102,0; 162,0) | 0,03*<br>P <sub>1-2</sub> = 0,061,<br>P <sub>1-3</sub> = 0,037*<br>P <sub>2-3</sub> = 0,569      |

Примечания: \*Различия статистически значимы (p<0,05)

Note: \*Statistically significant (p<0,05), CRP – C-reactive protein, POD – postoperative day

шим хирургического вмешательства, отнесли пневмонию, панкреонекроз, динамическую кишечную непроходимость с системным воспалительным ответом, нагноение раны. Несостоятельность ЭЕА выявили у 12,3% пациентов (16 пациентов из 130). Средние сроки развития несостоятельности составили 5,2 сут. (2-8 сут.). Летальность при несостоятельности ЭЕА составила 31,5% (5 пациентов), общая госпитальная летальность - 6,9% (9 пациентов). Медиана продолжительности госпитализации была равна 8 дням (7-62 дня, IQR 8; 13,25). Частота несостоятельности ЭЕА при открытой ГЭ составила 9,3% (10 пациентов), при лапароскопической - 27,3% (6 пациентов). Различия показателей были статистически значимыми (p = 0,02). Достоверно значимых различий между уровнями С-РБ в послеоперационном периоде в зависимости от доступа, объёма операции и способа формирования ЭЕА не выявлено.

При сравнении уровня С-РБ при неосложнённом послеоперационном периоде и при развитии осложнений I-IIIa и выше IIIb по шкале Clavien-Dindo, статистически значимые различия определялись уже со второго ПОД (p < 0,05) (табл. 2). В то же время при попарных сравнениях групп по степени тяжести осложнений (I-IIIa с IIIb и выше) не выявили статистически значимых различий.

При сравнении уровня С-РБ в зависимости от характера осложнений (нехирургические инфекционные, хирургические инфекционные, несостоятельность ЭЕА) статистически значимые различия выявлены в течение всего послеоперационного периода (табл. 3). Однако при попарных сравнениях выявлено, что эти различия обусловлены различиями уровней С-РБ при неосложнённом послеоперационном периоде и при развитии осложнений. Статистически значимые различия между группами пациентов с инфекционны-

**Таблица 3.** Сравнение уровня С-РБ при неосложнённом и осложнённом послеоперационном периоде в зависимости от характера осложнений

**Table 3.** Comparison of the C-RP concentration in plasma in the uncomplicated and complicated postoperative period according to the complication type

| ПОД /<br>POD | Уровень С-РБ (мг/л) / C-RP concentration (mg/l) |                           |   |                           |   |                            |   |                            | P   |
|--------------|---|---------------------------|---|---------------------------|---|----------------------------|---|----------------------------|---|
|              | Нет осложнений (1) / No complications (1)       |                           | Нехирургические инфекционные осложнения (2) / Non-surgical infectious complications (2) |                           | Хирургические инфекционные осложнения (3) / Surgical infectious complications (3) |                            | Несостоятельность ЭЕА (4) / EJA leakage (4) |                            |   |
|              | N   | Медиана / Median (IQR)    | N   | Медиана / Median (IQR)    | N   | Медиана / Median (IQR)     | N   | Медиана / Median (IQR)     |   |
| 2            | 63  | 99,0<br>(73,5;<br>122,0)  | 17  | 117,0<br>(96,0;<br>130,0) | 15  | 120,0<br>(109,0;<br>143,0) | 14  | 123,0<br>(110,0;<br>149,0) | 0,005*<br>P <sub>1-3</sub> =0,037*  |
| 3            | 20  | 105,0<br>(87,0;<br>126,5) | 5   | 108,0<br>(98,0;<br>151,0) | 8   | 149,5<br>(120,5;<br>207,5) | 12  | 139,5<br>(116,0;<br>189,5) | 0,013*<br>P <sub>1-3</sub> =0,021*  |
| 4            | 59  | 70,0<br>(45,5; 99,5)      | 16  | 119,5<br>(98,0;<br>146,0) | 16  | 145,0<br>(107,0;<br>169,5) | 14  | 133,0<br>(107,0;<br>183,0) | <0,001*<br>P <sub>1-2</sub> <0,001*<br>P <sub>1-3</sub> <0,001*<br>P <sub>1-4</sub> <0,001*   |
| 5            | 20  | 49,0<br>(37,5; 66,5)      | 9   | 107,0<br>(75,0;<br>125,0) | 10  | 133,5<br>(106,0;<br>209,0) | 10  | 210,5<br>(187,0;<br>249,0) | <0,001*<br>P <sub>1-2</sub> =0,016*<br>P <sub>1-3</sub> =0,001*<br>P <sub>1-4</sub> <0,001*<br>P <sub>2-4</sub> =0,022*<br>P <sub>3-4</sub> =0,048* |
| 6            | 23  | 60,0<br>(32,0; 76,5)      | 13  | 100,0<br>(86,0;<br>149,0) | 8   | 150,5<br>(83,5;<br>183,5)  | 14  | 159,5<br>(134,0;<br>183,0) | <0,001*<br>P <sub>1-2</sub> =0,004*<br>P <sub>1-3</sub> =0,044*<br>P <sub>2-4</sub> =0,036*   |
| 7            | 7   | 41,5<br>(13,0; 70,0)      | 7   | 81,0<br>(81,0;<br>105,5)  | 8   | 131,0<br>(100,0;<br>153,0) | 10  | 186,5<br>(148,0;<br>221,0) | 0,004*<br>P <sub>2-4</sub> =0,022*  |
| 8            | 7   | 56,0<br>(54,0; 68,0)      | 7   | 107,0<br>(89,5;<br>114,5) | 7   | 123,0<br>(102,0;<br>130,0) | 9   | 156,0<br>(105,0;<br>207,0) | 0,006*  |

Примечания: \*Различия статистически значимы (p<0,05)

Note: \*Statistically significant (p<0,05)

ми нехирургическими осложнениями и несостоятельностью ЭЕА выявлены на 5, 6 и 7 ПОД (p<0,05). Также на 5 ПОД выявлены статистически значимые различия в уровне С-РБ при хирургических инфекционных осложнениях и несостоятельности ЭЕА (p<0,05). Статистически значимой взаимосвязи уровня С-РБ и неинфекционных осложнений не выявлено.

Для поиска пороговых значений уровня С-РБ при инфекционных осложнениях, в том числе при несостоятельности ЭЕА, проведён ROC-анализ (рис. 1). Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи развития инфекционных осложнений и уровня С-РБ на 4 ПОД составила 0,866±0,042 с 95% ДИ: 0,798-0,934. Полученная модель была статистически значи-

мой (p<0,001). Пороговое значение уровня С-РБ в точке cut-off составило 100,5 мг/л. При уровне С-РБ равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск инфекционных осложнений. Чувствительность и специфичность метода составили 80,4% и 76,3% соответственно.

Для поиска критических значений С-РБ при несостоятельности ЭЕА проведён ROC-анализ (рис. 2). Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи развития несостоятельности ЭЕА и уровня С-РБ на 5 ПОД, составила 0,869±0,081 с 95% ДИ: 0,711-1,000. Полученная модель была статистически значимой (p = 0,001). Пороговое значение С-РБ в точке cut-off составило 163 мг/л. При уровне С-РБ равном или превы-

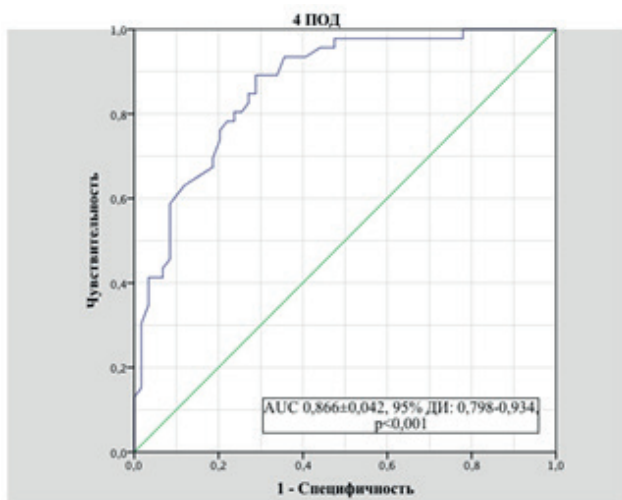


Рис. 1. ROC-кривая, отражающая чувствительность и специфичность уровня С-РБ на 4 ПОД при развитии инфекционных осложнений.

шающем данное значение прогнозировался высокий риск несостоятельности ЭЕА. Чувствительность и специфичность метода составили 90% и 87,2% соответственно. Применение данного порогового значения позволило верно предсказать наличие/отсутствие несостоятельности ЭЕА в 79,6% наблюдений в логистической регрессионной модели. Шансы иметь такое осложнение, как несостоятельность ЭЕА, были статистически значимо ниже в группе пациентов с уровнем С-РБ на 5 день <163 мг/л в сравнении с пациентами с уровнем С-РБ>163 мг/л, ОШ=61,2 95% ДИ 6,327-591,94,  $p<0,001$ . То есть, чем уровень С-РБ у пациента после ГЭ выше порогового, тем с большей вероятностью можно диагностировать инфекционные осложнения и несостоятельность ЭЕА.

Распределение уровней С-РБ на 5 ПОД в зависимости от состояния ЭЕА представлено на рисунке 3.

### Обсуждение

В рамках ПУВ основным условием для раннего начала перорального питания с 1-3 ПОД и выписки на

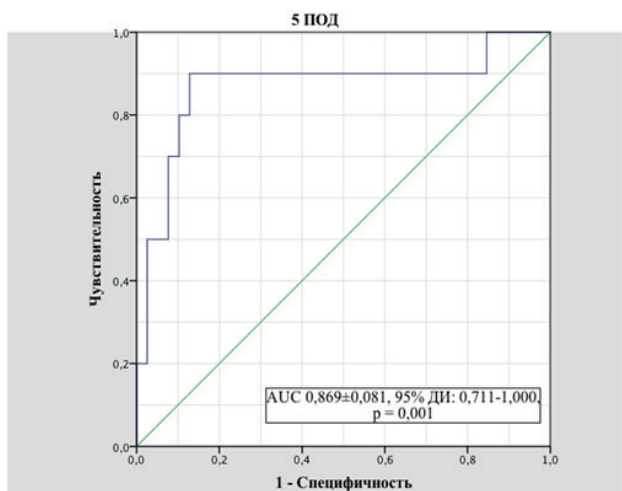


Рис. 2. ROC-кривая, отражающая чувствительность и специфичность уровня С-РБ на 5 ПОД при несостоятельности ЭЕА.

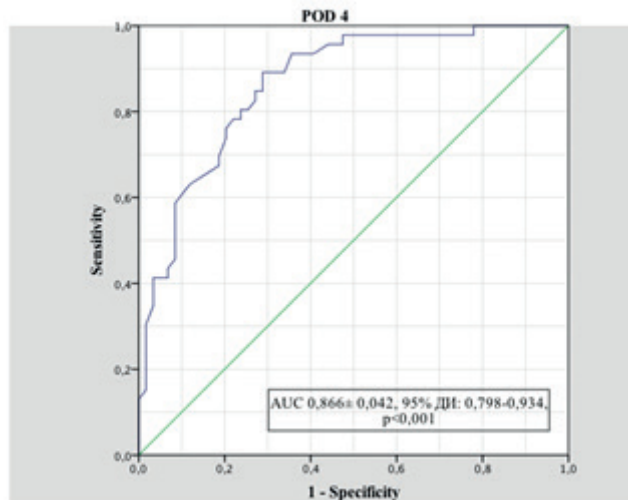


Fig. 1. Receiver operating characteristic (ROC) curve for CRP on POD 4 in infectious complications.

6-7 ПОД является своевременное выявление возможных инфекционных осложнений и, в первую очередь, несостоятельности ЭЕА, что позволяет адекватно корректировать тактику лечения.

Рутинное выполнение рентгеноскопии пищевода с глотком водорастворимого контраста для оценки состоятельности ЭЕА нецелесообразно, поскольку чувствительность метода не превышает 60%, а частота ложно-отрицательных результатов составляет от 2,5 до 6,7% [26, 27]. При уже имеющихся клинических симптомах специфичность и отрицательная прогностическая ценность рентгеноскопии пищевода с водорастворимым контрастом повышаются, что делает использование данного метода клинически оправданным. Золотым стандартом диагностики несостоятельности ЭЕА является КТ с пероральным и внутривенным контрастированием [27]. Однако стоимость данного метода и лучевая нагрузка не позволяют его применять без клинического обоснования.

Наиболее доступным и распространённым лабораторным методом исследования, позволяющим запо-

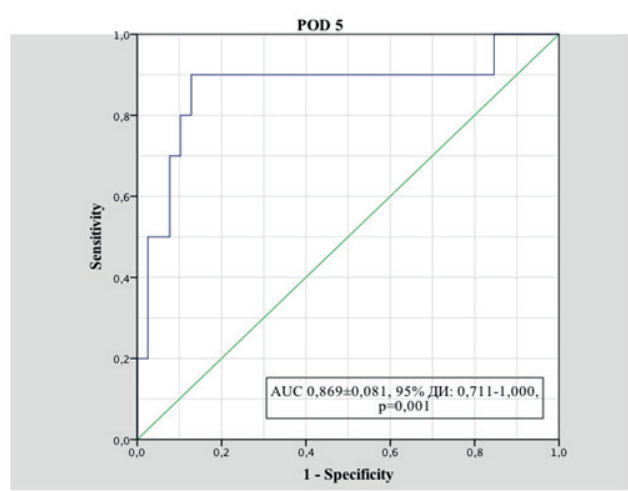


Fig. 2. Receiver operating characteristic (ROC) curve for CRP on POD 5 in EJA leakage.

Таблица 4. Исследования, определяющие взаимосвязь уровня С-РБ и развития послеоперационных осложнений в хирургии пищевода и желудка

| Автор                          | Кол-во пациентов | Вид исследования | Операция   | Осложнения (п.%)   | Пороговая концентрация С-РБ при инфекционных осложнениях   | Пороговая концентрация С-РБ при несостоятельности ЭА  | Выводы  |
|--------------------------------|------------------|------------------|--|--|--|---|---|
| S. Dutta et al., 2011 [22]     | 136              | Проспективное    | Трансхиагальная резекция пищевода, операция Льюиса, осложнения, резекция желудка, ГЭ   | 54 (40%) – инфекционные осложнения, 17 (12,5%) – несостоятельность анастомоза  | 180 мг/л на 3 ПОД: чувствительность 52%, специфичность 64%.<br>180 мг/л на 4 ПОД: чувствительность 43%, специфичность 90%  | 180 мг/л на 3 ПОД: чувствительность 82%, специфичность 63%.<br>180 мг/л на 4 ПОД: чувствительность 71%, специфичность 83%   | Определение концентрации С-РБ на 3 и 4 ПОД наиболее информативно в диагностике инфекционных осложнений, в частности, несостоятельности анастомоза.  |
| R. Warschkow et al., 2012 [23] | 210              | Ретроспективное  | ГЭ, трансхиагальная расширенная ГЭ, субтотальная РЖ, операция Мерендио, трансдиагностическая эзофагэктомия (ЭЭ), трансторакальная ЭЭ | 59 (28,1%)   | 141 мг/л на 4 ПОД: чувствительность 78%, специфичность 70%   | Нет данных  | Определение концентрации С-РБ на 4 ПОД может быть информативно в диагностике инфекционных осложнений, но диагностическая точность низкая и интерпретация показателей С-РБ должна проводиться в соответствии с клинической картиной. |
| F. Noble et al., 2012 [31]     | 258              | Ретроспективное  | Резекции пищевода  | 63 (25%), 26 (10%) – несостоятельность анастомоза  | 180 мг/л на 4 ПОД: чувствительность 65%, специфичность 40%.<br>137 мг/л на 5 ПОД: чувствительность 78%, специфичность 40%. | 180 мг/л на 4 ПОД: чувствительность 47%, специфичность 75%, альбумин (р 0,0001) являются предикторами несостоятельности анастомоза и тяжелых осложнений после резекций пищевода   |   |
| K. Obama et al., 2015 [33]     | 229              | Ретроспективное  | Лапароскопические дистальные резекции и ГЭ   | 36 (14,8%)   | 149 мг/л на 3 ПОД: чувствительность 0,79, специфичность 0,78. AUC 0,86.  | Нет данных  | Определение концентрации С-РБ на 3 ПОД наиболее информативно в диагностике внутрибрюшных инфекционных осложнений. У пациентов с инфекционными осложнениями уровень С-РБ может быть повышен уже на 1 ПОД                             |
| S. Hoerber et al., 2015 [17]   | 45               | Проспективное    | ЭЭ с реконструкцией желудка с помощью стейбл   | 28 (5 хирургических, 14 инфекционных, 9 комбинированных, включая несостоятельность анастомоза)                         | 316 мг/л на 3 ПОД: чувствительность 0, специфичность 100%  | 229 мг/л на 3 ПОД: чувствительность 71%, специфичность 84%  | Повышенный уровень С-РБ на 2 и 3 ПОД указывал на развитие комбинированных или инфекционных осложнений. Повышенный уровень С-РБ на 3 ПОД указывал на несостоятельность анастомоза  |
| A. Gordon et al., 2016 [34]    | 145              | Ретроспективное  | Открытая ЭЭ, ГЭ, операция Мерендио   | Несостоятельность ЭА 9% (13 из 145)  | Нет данных   | 209 мг/л на 2 ПОД: AUC 0,82, чувствительность 100%, специфичность 61%.<br>190 мг/л на 3 ПОД: AUC 0,80, чувствительность 100%, специфичность 59%.<br>154 мг/л на 6 ПОД: AUC 0,91, чувствительность 100%, специфичность 78% | Определение С-РБ является чувствительным прогностическим тестом развития несостоятельности ЭА   |
| K. Zhang et al., 2016 [18]     | 278              | Проспективное    | Лапароскопически ассистированная дистальная, проксимальная и тотальная ГЭ, эзофагогастростомия                                       | Осложнения III ст. и выше по Клавьерн-Диндо - 10,4% (29 из 278 пациентов)  | Нет данных   | 172 мг/л на 3 ПОД: AUC 0,86, чувствительность 79%, специфичность 74%  | Нограмма, основанная на измерении концентрации С-РБ, а также коморбидности, функциональном статусе и продолжительности операции, является полезной в принятии клинического решения  |
| H. Tanaka et al., 2019 [35]    | 449              | Ретроспективное  | Лапароскопическая ДРЖ и ГЭ   | Осложнения III степени и выше по Клавьерн-Диндо 7,3% (33 из 449 пациентов), из них несостоятельность ЭА у 17 пациентов | При соотношении уровней С-РБ на 1 и 3 ПОД 2,13: чувствительность 55%, специфичность 82%, AUC 0,592                         | Нет данных  | Определение соотношения уровней С-РБ может быть полезным в диагностике послеоперационных осложнений   |

Примечание: ПОД – послеоперационный день

**Table 4.** Studies demonstrating correlation between plasma concentration of C-RP and postoperative complications in esophagegastic surgery

| Author                         | Number of patients | Study type    | Operation   | Complications (N of patients, %)  | Threshold concentration of CRP in postoperative infectious complications (PIC)                              | Threshold concentration of CRP in esophagejeunal anastomotic leakage (EAL)   | Conclusions Table 4. Studies demonstrating correlation between plasma concentration of C-RP and postoperative complications in esophagegastic surgery   |
|--------------------------------|--------------------|---------------|---|---|---|--|---|
| S. Dutta et al., 2011 [22]     | 136                | Prospective   | Transhiatal or Ivor-Lewis esophagectomy, partial or total gastrectomy   | 54 (40%) – infectious complications, 17 (12,5%) – anastomotic leakage                                   | 180 mg/l on POD 3: sensitivity 52%, specificity 64%<br>180 mg/l on POD 4: sensitivity 43%, specificity 90%  | 180 mg/l on POD 3: sensitivity 82%, specificity 63%<br>180 mg/l on POD 4: sensitivity 71%, specificity 83%   | Postoperative measurements of CRP on PODs 3 and 4 are useful in predicting infectious complications, in particular an AL.   |
| R. Warschkow et al., 2012 [23] | 210                | Retrospective | Total gastrectomy, transhiatal extended gastrectomy, subtotal gastrectomy, Merendino procedure, transmediastinal esophagectomy, transthoracic esophagectomy | 59 (28,1%)  | 141 mg/l on POD 4: sensitivity 78%, specificity 70%   | No data  | CRP levels on POD 4 might be useful to predict PIC, but its diagnostic accuracy is moderate and the interpretation of the C-RP levels must be seen in the context of the entire clinical situation. |
| F. Noble et al., 2012 [31]     | 258                | Retrospective | Esophagegastic resection with esophageal anastomosis  | 63 (25%), 26 (10%) – anastomotic leakage  | 180 mg/l on POD 4: sensitivity 65%, specificity 40%;<br>137 mg/l on POD 5: sensitivity 78%, specificity 40% | 180 mg/l on POD 4: sensitivity 75%, specificity 47%;<br>188,5 mg/l on POD 5: sensitivity 78%, specificity 63%  | CRP (p = 0.002), white blood cells (p < 0.0001) and albumin (p 0.0001) were predictors of AL and major complications after oesophageal resection.   |
| Y. Shishido et al., 2014 [32]  | 417                | Retrospective | Distal, proximal and total gastrectomy  | PIC of Clavien-Dindo grade III or more 44 (10,6%)   | 177 mg/l on POD 3: sensitivity 66%, specificity 84%   | No data  | Elevated CRP level on POD 3, clinical stage II and duration of operation >250 min are significant predictors for PIC.   |
| K. Obama et al., 2015 [33]     | 229                | Retrospective | Laparoscopic distal and total gastrectomy   | 36 (14,8%)  | 149 mg/l on POD 3: sensitivity 0,79, specificity 0,78. AUC 0,86.  | No data  | Measurement of CRP concentration on POD 3 is most informative in detection of intraabdominal PIC. In patients with PIC CRP level may be elevated on POD 1.  |
| S. Hoeboer et al., 2015 [17]   | 45                 | Prospective   | Elective esophagectomy with gastric tube reconstruction   | 28 (5 surgical, 14 infectious, 9 combined surgical/infectious, including anastomotic leakage)           | 316 mg/l on POD 3: sensitivity 0, specificity 100%  | 229 mg/l on POD 3: sensitivity 71%, specificity 84%  | High CRP level on POD 2 and 3 may precede general or surgical/infectious complications;<br>Elevated CRP level on POD 3 is associated with anastomotic leakage.                                      |
| A. Gordon et al., 2016 [34]    | 145                | Retrospective | Total gastrectomy, esophago-gastrectomy, Merendino procedure  | EJA leakage 9% (13/145)   | No data   | 209 mg/l on POD 2: AUC 0,82, sensitivity 100%, specificity 61%<br>190 mg/l on POD 3: AUC 0,80, sensitivity 100%, specificity 59%<br>154 mg/l on POD 6, AUC 0,91, sensitivity 100%, specificity 78% | CRP measurement may be sensitive predictive test for the EJA leakage.   |
| K. Zhang et al., 2016 [18]     | 278                | Prospective   | Laparoscopy-assisted distal, proximal and total gastrectomy, esophagegastrectomy  | Major postoperative complications grade III or greater - 10,4% (29/278)                                 | No data   | 172 mg/l on POD 3: AUC 0,86, sensitivity 79%, specificity 74%  | The nomogram based on CRP, comorbidity, functional status constructed from the data could significantly contribute to clinical decision-making.   |
| H. Tanaka et al., 2019 [35]    | 449                | Retrospective | Laparoscopic distal and total gastrectomy   | Complications of Clavien-Dindo grade III or more 7,3% (33/449), among them 17 patients with EJA leakage | CRP ratio on POD 1 and 3 of 2,13: sensitivity 55%, specificity 82%, AUC 0,592                               | No data  | CRP ratio after laparoscopic gastrectomy may be in detection of postoperative complications.  |



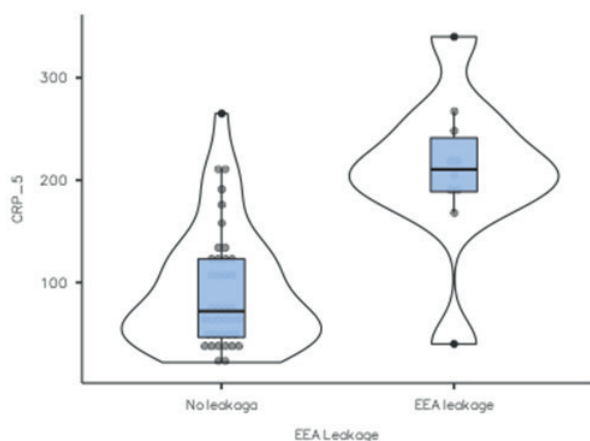


Рис. 3. Скрипичная диаграмма, отражающая распределение уровней С-РБ на 5 ПОД при неосложнённом послеоперационном периоде и при несостоятельности ЭЕА.

дозреть развитие инфекционных осложнений, является определение С-РБ. С-РБ впервые описан в 1930 г. как компонент воспалительного ответа в острой фазе. Различные типы клеток в месте развития воспаления, в основном активированные макрофаги и моноциты, синтезируют провоспалительные цитокины (интерлейкин 6, фактор некроза опухолей альфа и интерлейкин-1), которые запускают синтез С-реактивного белка в печени [21]. С-РБ выступает как защитный фактор против инфекций, способствуя связыванию системой комплемента инородных и повреждённых клеток и потенцируя их фагоцитоз макрофагами.

При неосложнённом течении послеоперационного периода пиковые значения концентрации С-РБ отмечались на 2-3 ПОД, что коррелирует с результатами метаанализа М. Adamina et al. [28]. Нам удалось установить, что уже со 2-3 ПОД отмечались статистически значимые различия в уровнях С-РБ при неосложнённом послеоперационном периоде и при развитии инфекционных осложнений, которые в последующем требовали хирургического вмешательства. У пациентов без послеоперационных инфекционных осложнений уровень С-РБ был статистически значимо ниже в любой ПОД. Отмечалось его снижение после 3 ПОД более быстрое, чем у пациентов с инфекционными осложнениями [28]. Эти данные свидетельствуют о чувствительности С-РБ в диагностике инфекционных осложнений. В зависимости от степени тяжести осложнений выявлено, что, начиная с 3 ПОД определялись статистически значимые различия в уровнях С-РБ при неосложнённом течении послеоперационного периода и развитии как лёгких, так и тяжёлых осложнений. Таким образом, определение С-РБ в динамике позволило своевременно выявить развитие инфекционных осложнений до появления клинических симптомов.

По данным J. Csendes et al. при неосложнённом течении послеоперационного периода после ГЭ отмечается разнонаправленная динамика уровня С-РБ и лейкоцитов. Так, уровень лейкоцитов дости-

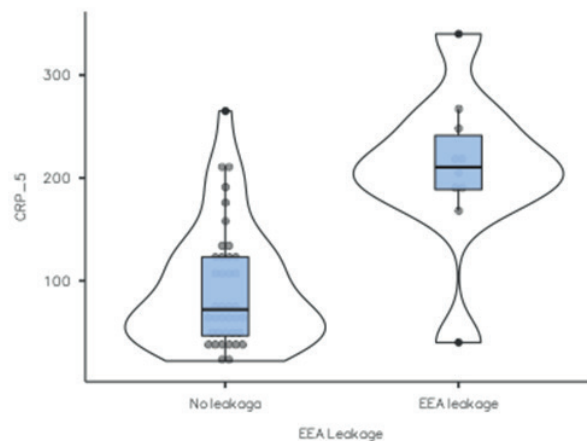


Fig. 3. Violin plot of CRP concentrations in uncomplicated postoperative period and EJA leakage on POD 5.

гает пика на первые сутки со средними значениями  $13,8 \pm 4,6$  ед/мм<sup>3</sup> с последующим снижением до нормальных значений к 5 ПОД, а уровень С-РБ достигает пиковых значений  $144,64 \pm 44,84$  мг/л к 3 сут. с последующим снижением, но не достигает нормальных значений к 5 ПОД [29].

Частота развития несостоятельности ЭЕА в нашем исследовании составила 12,3%, что превышает ранее опубликованные данные. Возможно, это связано с тем, что в большинстве наблюдений для формирования ЭЕА применялся циркулярный сшивающий аппарат. Применение циркулярных сшивающих аппаратов для формирования ЭЕА оценивается неоднозначно. Исследование, проведённое в Национальном онкологическом центре Японии, показало, что частота несостоятельности ЭЕА снизилась с 20% в 1985 г. до 0,8% в 1997 г. при увеличении частоты формирования механических степлерных анастомозов с 8 до 100% в тот же период [6]. Аппаратное формирование ЭЕА повышает воспроизводимость методики и делает её доступной для хирургов на начальных этапах обучения. В то же время, возможные технические недостатки циркулярных сшивающих аппаратов, нарушение кровоснабжения краёв анастомозируемых органов увеличивают частоту несостоятельности ЭЕА [30]. К. Migita et al. в серии из 327 пациентов показали, что технические сложности при формировании циркулярного степлерного ЭЕА отмечены у 6,1% пациентов, несостоятельность ЭЕА развилась у 30% из этой группы [9]. В ретроспективном исследовании А. Sauvanet et al. показано, что фактором риска несостоятельности анастомоза после эзофагэктомии и проксимальной ГЭ является ручное формирование ( $p = 0,010$ ) [15]. В отечественной литературе большой опыт использования циркулярных сшивающих аппаратов ПКС-25 и СПТУ обобщен в статье Волкова С.В. (245 из 747 пациентов), несостоятельность ЭЕА отмечена у 13 (5,3% пациентов), что обусловлено, по выводам автора, техническими неполадками аппарата в начале освоения данной

методики, а также низкой реактивностью организма у пациентов пожилого и старческого возраста, осложнённым характером опухоли [7]. В нашем ретроспективном исследовании значимые осложнения при использовании циркулярных сшивающих аппаратов также могли быть обусловлены начальными этапами прохождения кривой обучения, а также возможными техническими недостатками циркулярных сшивающих аппаратов.

Частота развития несостоятельности ЭЕА может быть выше при лапароскопических операциях. В нашем исследовании частота несостоятельности ЭЕА при открытых операциях составила 9,3% (10 пациентов), при лапароскопических 27,3% (6 пациентов), различие было статистически значимым ( $p=0,03$ ). В крупном ретроспективном исследовании К.М. Kim et al. из Южной Кореи, включившем 5839 пациентов, которым были выполнены лапароскопические и открытые операции по поводу рака желудка, показано, что частота несостоятельности ЭЕА была выше при миниинвазивном доступе (при лапароскопической-2,1%, при роботической - 2,3%, при открытой ГЭ - 1,1%,  $p=0,017$ ) [8]. Низкая частота несостоятельности ЭЕА после лапароскопической ГЭ может быть объяснена большим опытом хирургов в высокопоточных центрах, преобладанием ранних форм РЖ, возрастом и антропологическими особенностями азиатской популяции пациентов с низкой распространённостью ожирения и тяжелых сопутствующих заболеваний.

В нашем исследовании прямую связь с вероятностью развития инфекционных осложнений и несостоятельности ЭЕА имели фактор исходной недостаточности питания (4-5 баллов по шкале NRS) и высокий балл по шкале коморбидности Чарльсон (более 5) ( $p < 0,001$ ).

Влияние вида доступа и объёма операции на уровень С-РБ не является однозначным. М. Adamina et al. показали, что в колоректальной хирургии статистически оптимальный уровень С-РБ для выявления послеоперационных инфекционных осложнений в группе лапароскопических резекций был ниже, чем в группе открытых резекций (56 мг/л и 123 мг/л соответственно) [28]. В нашем исследовании статистически значимого влияния типа доступа, объёма операции, спленэктомии или способа формирования ЭЕА на концентрацию СРБ не выявлено.

Широкий разброс чувствительности и специфичности С-РБ вызывает споры о целесообразности его использования как маркера инфекционных осложнений. Однако необходимо учитывать, что результаты различаются в связи с разными условиями проведения

исследований. Результаты исследований, отражающих диагностически значимые уровни С-РБ при операциях на верхних отделах ЖКТ, представлены в таблице 3. Из таблицы видно, что ряд исследований одновременно включает разнородные операции (резекции пищевода, ГЭ, резекции желудка) [22, 23, 31–33]. S. Dutta et al. в проспективном исследовании, включившем 136 пациентов после операций на пищеводе и желудке, показали, что концентрация С-РБ 180 мг/л на 3 и 4 ПОД обладала наибольшей чувствительностью и специфичностью в диагностике инфекционных осложнений, в частности несостоятельности анастомоза [22]. S. Nobeoer et al. установили, что нарастание концентрации С-РБ в динамике с 0 по 3 ПОД на 55 мг/л обладает чувствительностью и специфичностью 80% в ранней диагностике инфекционных осложнений [18]. В нашем исследовании не получено статистически значимой динамики концентрации С-РБ после операции, что может быть связано с малым объёмом выборки.

Наше исследование одним из первых сосредоточено на оценке диагностической значимости С-РБ при выявлении осложнений после ГЭ. Ограничение нашего исследования заключается в ретроспективном характере и малой выборке пациентов. В анализ не включались пациенты с отсутствующими показателями С-РБ. Проведённый анализ продемонстрировал важность и целесообразность контроля уровня С-РБ в послеоперационном периоде с целью своевременного выявления возможных осложнений.

### Заключение

С-РБ, как белок острой фазы, важен в качестве скринингового метода для выявления инфекционных осложнений и особенно несостоятельности ЭЕА. Мы обнаружили, что повышение уровня С-РБ выше 100 мг/л на 4 ПОД может свидетельствовать об инфекционных осложнениях ( $AUC 0,866 \pm 0,042$ , 95% ДИ: 0,798–0,934,  $p < 0,001$ ), а повышение уровня С-РБ выше 167 мг/л на 5 ПОД является предиктором несостоятельности ЭЕА ( $AUC 0,869 \pm 0,081$ , 95% ДИ: 0,711–1,000,  $p = 0,001$ ). Любое нарастание уровня С-РБ должно оцениваться в совокупности с другими клинико-лабораторными показателями. Исходная недостаточность питания и отягощенный соматический статус являются факторами риска инфекционных осложнений ( $p < 0,001$ ).

### Дополнительная информация

#### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Список литературы

1. Yamamoto M, Rashid OM, Wong J. Surgical management of gastric cancer: The East vs. West perspective. *J Gastrointest Oncol.* 2015; 6(1): 79–88. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.097.
2. Robb WB, Messenger M, Goere D, Pichot-Delahaye V, Lefevre JH, Louis D, Guiramand J, Kraft K, Mariette C, for the FREGAT Working Group–FRENCH. Predictive factors of postoperative mortality after junctional and gastric adenocarcinoma resection. *JAMA Surg.* 2013; 148(7): 624–631. doi: 10.1001/jamasurg.2013.63.
3. Tokunaga M, Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, Terashima M. Poor survival rate in patients with postoperative intra-abdominal infectious complications following curative gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20(5): 1575–1583. doi: 10.1245/s10434-012-2720-9.
4. Hayashi T, Yoshikawa T, Aoyama T, Hasegawa S, Yamada T, Tsuchida K, Fujikawa H, Sato T, Ogata T, Cho H, Oshima T, Rino Y, Masuda M. Impact of infectious complications on gastric cancer recurrence. *Gastric Cancer.* 2015; 18(2): 368–374. doi: 10.1007/s10120-014-0361-3.
5. Lang H, Piso P, Stukenborg C, Raab R, Jähne J. Management and results of proximal anastomotic leaks in a series of 1114 total gastrectomies for gastric carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2000; 26(2): 168–171. doi: 10.1053/ejso.1999.0764.
6. Nomura S, Sasako M, Katai H, Sano T, Maruyama K. Decreasing complication rates with stapled esophagojejunostomy following a learning curve. *Gastric Cancer.* 2000; 3(2): 97–101. doi: 10.1007/PL00011703.
7. Волков С.В. Несостоятельность пищеводно-кишечного анастомоза у больных после типовых и комбинированных гастрэктомий: клинические и хирургические аспекты. *Вестник Чувашского университета.* 2010; 3: 80–88.
8. Kim KM, An JY, Kim HI, Cheong JH, Hyung WJ, Noh SH. Major early complications following open, laparoscopic and robotic gastrectomy. *Br J Surg.* 2012; 99(12): 1681–1687. doi: 10.1002/bjs.8924.
9. Migita K, Takayama T, Matsumoto S, Wakatsuki K, Enomoto K, Tanaka T, Ito M, Nakajima Y. Risk Factors for Esophagojejunal Anastomotic Leakage After Elective Gastrectomy for Gastric Cancer. *J Gastrointest Surg.* 2012; 16(9): 1659–1665. doi: 10.1007/s11605-012-1932-4.
10. Oshi M, Kunisaki C, Miyamoto H, Kosaka T, Akiyama H, Endo I. Risk Factors for Anastomotic Leakage of Esophagojejunostomy after Laparoscopy-Assisted Total Gastrectomy for Gastric Cancer. *Dig Surg.* 2018; 35(1): 28–34. doi: 10.1159/000464357.
11. Carboni F, Valle M, Federici O, Levi Sandri GB, Camperchioli I, Lapenta R, Assisi D, Garofalo A. Esophagojejunal anastomosis leakage after total gastrectomy for esophagogastric junction adenocarcinoma: Options of treatment. *J Gastrointest Oncol.* 2016; 7(4): 515–522. doi: 10.21037/jgo.2016.06.02.
12. Sierzega M, Kolodziejczyk P, Kulig J. Impact of anastomotic leakage on long-term survival after total gastrectomy for carcinoma of the stomach. *Br J Surg.* 2010; 97(7): 1035–1042. doi: 10.1002/bjs.7038.
13. Turrentine FE, Denlinger CE, Simpson VB, Garwood RA, Guerlain S, Agrawal A, Friel CM, LaPar DJ, Stukenborg GJ, Jones RS. Morbidity, mortality, cost, and survival estimates of gastrointestinal anastomotic leaks. *J Am Coll Surg.* 2015; 220(2): 195–206. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.11.002.
14. Wang S, Xu L, Wang Q, Li J, Bai B, Li Z, Wu X, Yu P, Li X, Yin J. Postoperative complications and prognosis after radical gastrectomy for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *World J Surg Oncol.* 2019; 17(1): 18–20. doi: 10.1186/s12957-019-1593-9.
15. Sauvanet A, Mariette C, Thomas P, Lozac'h P, Segol P, Tiret E, Wu X, Yu P, Li X, Yin J. Mortality and morbidity after resection for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: Predictive factors. *J Am Coll Surg.* 2005; 201(2): 253–262. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.02.002.
16. Гатаулин И.Г., Козлов С.В., Савинков В.Г., Фролов С.А., Фролова Е.В. С-реактивный белок – фактор прогноза гнойных послеоперационных осложнений у больных колоректальным раком. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2013; 4(139): 37–40.
17. Hoeboer SH, Groeneveld ABJ, Engels N, van Genderen M, Wijnhoven BPL, van Bommel J. Rising C-Reactive Protein and Procalcitonin Levels Precede Early Complications After Esophagectomy. *J Gastrointest Surg.* 2015; 19(4): 613–624. doi: 10.1007/s11605-015-2745-z.
18. Zhang K, Xi H, Wu X, Cui J, Bian S, Ma L, Li J, Wang N, Wei B, Chen L. Ability of serum C-Reactive protein concentrations to predict complications after laparoscopy-assisted gastrectomy. *Med (United States).* 2016; 95(21): 1–7. doi: 10.1097/MD.00000000000003798.
19. Грушевская Е.А., Мехтиев Н.М., Гришина Е.Е., Тимербулатов М.В. ИОХВ при формировании колоректальных анастомозов и С-реактивный белок как маркер развития инфекционных осложнений. *Креативная хирургия и онкология.* 2019; 9(3): 171–176. doi: 10.24060/2076-3093-2019-9-3-171-176.
20. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol.* 2018; 9(APR): 1–11. doi: 10.3389/fimmu.2018.00754.

## References

1. Yamamoto M, Rashid OM, Wong J. Surgical management of gastric cancer: The East vs. West perspective. *J Gastrointest Oncol.* 2015; 6(1): 79–88. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.097.
2. Robb WB, Messenger M, Goere D, Pichot-Delahaye V, Lefevre JH, Louis D, Guiramand J, Kraft K, Mariette C, for the FREGAT Working Group–FRENCH. Predictive factors of postoperative mortality after junctional and gastric adenocarcinoma resection. *JAMA Surg.* 2013; 148(7): 624–631. doi: 10.1001/jamasurg.2013.63.
3. Tokunaga M, Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, Terashima M. Poor survival rate in patients with postoperative intra-abdominal infectious complications following curative gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20(5): 1575–1583. doi: 10.1245/s10434-012-2720-9.
4. Hayashi T, Yoshikawa T, Aoyama T, Hasegawa S, Yamada T, Tsuchida K, Fujikawa H, Sato T, Ogata T, Cho H, Oshima T, Rino Y, Masuda M. Impact of infectious complications on gastric cancer recurrence. *Gastric Cancer.* 2015; 18(2): 368–374. doi: 10.1007/s10120-014-0361-3.
5. Lang H, Piso P, Stukenborg C, Raab R, Jähne J. Management and results of proximal anastomotic leaks in a series of 1114 total gastrectomies for gastric carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2000; 26(2): 168–171. doi: 10.1053/ejso.1999.0764.
6. Nomura S, Sasako M, Katai H, Sano T, Maruyama K. Decreasing complication rates with stapled esophagojejunostomy following a learning curve. *Gastric Cancer.* 2000; 3(2): 97–101. doi: 10.1007/PL00011703.
7. Volkov SV. Inconsistency of esophago-intestinal anastomosis of patients after typical and combined gastrectomy: Clinical and surgical aspects. *Vestnik Chuvashskogo universiteta.* 2010; 3: 80–88. (in Russ.)
8. Kim KM, An JY, Kim HI, Cheong JH, Hyung WJ, Noh SH. Major early complications following open, laparoscopic and robotic gastrectomy. *Br J Surg.* 2012; 99(12): 1681–1687. doi: 10.1002/bjs.8924.
9. Migita K, Takayama T, Matsumoto S, Wakatsuki K, Enomoto K, Tanaka T, Ito M, Nakajima Y. Risk Factors for Esophagojejunal Anastomotic Leakage After Elective Gastrectomy for Gastric Cancer. *J Gastrointest Surg.* 2012; 16(9): 1659–1665. doi: 10.1007/s11605-012-1932-4.
10. Oshi M, Kunisaki C, Miyamoto H, Kosaka T, Akiyama H, Endo I. Risk Factors for Anastomotic Leakage of Esophagojejunostomy after Laparoscopy-Assisted Total Gastrectomy for Gastric Cancer. *Dig Surg.* 2018; 35(1): 28–34. doi: 10.1159/000464357.
11. Carboni F, Valle M, Federici O, Levi Sandri GB, Camperchioli I, Lapenta R, Assisi D, Garofalo A. Esophagojejunal anastomosis leakage after total gastrectomy for esophagogastric junction adenocarcinoma: Options of treatment. *J Gastrointest Oncol.* 2016; 7(4): 515–522. doi: 10.21037/jgo.2016.06.02.
12. Sierzega M, Kolodziejczyk P, Kulig J. Impact of anastomotic leakage on long-term survival after total gastrectomy for carcinoma of the stomach. *Br J Surg.* 2010; 97(7): 1035–1042. doi: 10.1002/bjs.7038.
13. Turrentine FE, Denlinger CE, Simpson VB, Garwood RA, Guerlain S, Agrawal A, Friel CM, LaPar DJ, Stukenborg GJ, Jones RS. Morbidity, mortality, cost, and survival estimates of gastrointestinal anastomotic leaks. *J Am Coll Surg.* 2015; 220(2): 195–206. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.11.002.
14. Wang S, Xu L, Wang Q, Li J, Bai B, Li Z, Wu X, Yu P, Li X, Yin J. Postoperative complications and prognosis after radical gastrectomy for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *World J Surg Oncol.* 2019; 17(1): 18–20. doi: 10.1186/s12957-019-1593-9.
15. Sauvanet A, Mariette C, Thomas P, Lozac'h P, Segol P, Tiret E, Wu X, Yu P, Li X, Yin J. Mortality and morbidity after resection for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: Predictive factors. *J Am Coll Surg.* 2005; 201(2): 253–262. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.02.002.
16. Gataullin IG, Kozlov SV, Savinkov VG, Frolov SA, Frolova EV. C-reactive protein as a prediction factor of postoperative septic complications in colorectal cancer patients. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik.* 2013; 4(139): 37–40. (in Russ.)
17. Hoeboer SH, Groeneveld ABJ, Engels N, van Genderen M, Wijnhoven BPL, van Bommel J. Rising C-Reactive Protein and Procalcitonin Levels Precede Early Complications After Esophagectomy. *J Gastrointest Surg.* 2015; 19(4): 613–624. doi: 10.1007/s11605-015-2745-z.
18. Zhang K, Xi H, Wu X, Cui J, Bian S, Ma L, Li J, Wang N, Wei B, Chen L. Ability of serum C-Reactive protein concentrations to predict complications after laparoscopy-assisted gastrectomy. *Med (United States).* 2016; 95(21): 1–7. doi: 10.1097/MD.00000000000003798.
19. Grushevskaya EA, Mekhtiev NM, Grishina EE, Timerbulatov MV. SSI Following Construction of Colorectal Anastomoses and C-Reactive Protein as Marker for Infectious Complications. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya.* 2019; 9(3): 171–176. doi: 10.24060/2076-3093-2019-9-3-171-176. (in Russ.)
20. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol.* 2018; 9(APR): 1–11. doi: 10.3389/fimmu.2018.00754.

21. Устьянцева И.М., Хохлова О.И., Петухова О.В. С-реактивный белок как маркер тяжести синдрома системного воспалительного ответа у больных в критическом состоянии. *Полтравма*. 2008;3: 12–5.
22. Dutta S, Fullarton GM, Forshaw MJ, Horgan PG, McMillan DC. Persistent elevation of C-reactive protein following esophago-gastric cancer resection as a predictor of postoperative surgical site infectious complications. *World J Surg*. 2011; 35(5): 1017–1025. doi: 10.1007/s00268-011-1002-1.
23. Warschkow R, Tarantino I, Ukegijini 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 Jun 8; 397(5): 727–736. doi: 10.1007/s00423-012-0944-6.
24. Asti E, Bonitta G, Melloni M, Tornese S, Milito P, Sironi A, Costa E, Bonavina L. Utility of C-reactive protein as predictive biomarker of anastomotic leak after minimally invasive esophagectomy. *Langenbeck's Arch Surg*. 2018; 403(2): 235–244. doi: 10.1007/s00423-018-1663-4.
25. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004; 240(2): 205–213. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ac.
26. Jones CM, Clarke B, Heah R, Griffiths EA. Should routine assessment of anastomotic integrity be undertaken using radiological contrast swallow after oesophagectomy with intra-thoracic anastomosis? Best evidence topic (BET). *Int J Surg*. 2015; 20: 158–162. doi: 10.1016/j.ijsu.2015.06.076.
27. Aday U, Gündeş E, Çiyiltepe H, Çetin DA, Gülmez S, Senger AS, Değer KC, Duman M. Examination of anastomotic leak with aqueous contrast swallow after total gastrectomy: Should it be carried out routinely? *Contemp Oncol (Poznan, Poland)*. 2017; 21(3): 224–247. doi: 10.5114/wo.2017.70112.
28. Adamina M, Steffen T, Tarantino I, Beutner U, Schmied BM, Warschkow R. Meta-analysis of the predictive value of C-reactive protein for infectious complications in abdominal surgery. *Br J Surg*. 2015; 102(6): 590–598. doi: 10.1002/bjs.9756.
29. Csendes JA, Muñoz CA, Burgos LAM. Blood count and C-reactive protein evolution in gastric cancer patients with total gastrectomy surgery. *Arq Bras Cir Dig*. 2014;27(4):234–6. doi: 10.1590/S0102-67202014000400002.
30. Baker RS, Foote J, Kemmeter P, Brady R, Vroegop T, Serveld M. The Science of Stapling and Leaks. *Obes Surg*. 2004;14:1290–8. doi: 10.1381/0960892042583888.
31. Noble F, Curtis N, Harris S, Kelly JJ, Bailey IS, Byrne JP, Underwood TJ. On behalf of the South Coast Cancer Collaboration—Oesophago-Gastric (SC-OG). Risk Assessment Using a Novel Score to Predict Anastomotic Leak and Major Complications after Oesophageal Resection. *J Gastrointest Surg*. 2012; 16(6): 1083–1095. doi: 10.1007/s11605-012-1867-9.
32. Shishido Y, Fujitani K, Yamamoto K, Hirao M, Tsujinaka T, Sekimoto M. C-reactive protein on postoperative day 3 as a predictor of infectious complications following gastric cancer resection. *Gastric Cancer*. 2016; 19(1): 293–301. doi: 10.1007/s10120-014-0455-y.
33. Obama K, Okabe H, Tsunoda S, Hisamori S, Tanaka E, Sakai Y. Clinical significance of c-reactive protein level after laparoscopic gastrectomy: From a viewpoint of intra-abdominal complications. *Int Surg*. 2015; 100(9–10): 1332–1339. doi: 10.9738/INTSURG-D-15-00007.1.
34. Gordon AC, Cross AJ, Foo EW, Roberts RH. C-reactive protein is a useful negative predictor of anastomotic leak in oesophago-gastric resection. *ANZ J Surg*. 2018;88(3):223–7. doi: 10.1111/ans.13681.
35. Tanaka H, Tamura T, Toyokawa T, Muguruma K, Kubo N, Sakurai K, Ohira M. C-reactive protein elevation ratio as an early predictor of postoperative severe complications after laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a retrospective study. *BMC Surgery*. 2019; 19(1): 1–7. doi: 10.1186/s12893-019-0582-9.
21. Ustyantseva IM, Khokhlova OI, Petukhova OV. C-reactive protein as a severity marker of the systemic inflammatory response syndrome in critical patients. *Polytravma*. 2008; 3: 12–15.
22. Dutta S, Fullarton GM, Forshaw MJ, Horgan PG, McMillan DC. Persistent elevation of C-reactive protein following esophago-gastric cancer resection as a predictor of postoperative surgical site infectious complications. *World J Surg*. 2011; 35(5): 1017–1025. doi: 10.1007/s00268-011-1002-1.
23. Warschkow R, Tarantino I, Ukegijini 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 Jun 8; 397(5): 727–736. doi: 10.1007/s00423-012-0944-6.
24. Asti E, Bonitta G, Melloni M, Tornese S, Milito P, Sironi A, Costa E, Bonavina L. Utility of C-reactive protein as predictive biomarker of anastomotic leak after minimally invasive esophagectomy. *Langenbeck's Arch Surg*. 2018; 403(2): 235–244. doi: 10.1007/s00423-018-1663-4.
25. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004; 240(2): 205–213. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ac.
26. Jones CM, Clarke B, Heah R, Griffiths EA. Should routine assessment of anastomotic integrity be undertaken using radiological contrast swallow after oesophagectomy with intra-thoracic anastomosis? Best evidence topic (BET). *Int J Surg*. 2015; 20: 158–162. doi: 10.1016/j.ijsu.2015.06.076.
27. Aday U, Gündeş E, Çiyiltepe H, Çetin DA, Gülmez S, Senger AS, Değer KC, Duman M. Examination of anastomotic leak with aqueous contrast swallow after total gastrectomy: Should it be carried out routinely? *Contemp Oncol (Poznan, Poland)*. 2017; 21(3): 224–247. doi: 10.5114/wo.2017.70112.
28. Adamina M, Steffen T, Tarantino I, Beutner U, Schmied BM, Warschkow R. Meta-analysis of the predictive value of C-reactive protein for infectious complications in abdominal surgery. *Br J Surg*. 2015; 102(6): 590–598. doi: 10.1002/bjs.9756.
29. Csendes JA, Muñoz CA, Burgos LAM. Blood count and C-reactive protein evolution in gastric cancer patients with total gastrectomy surgery. *Arq Bras Cir Dig*. 2014;27(4):234–6. doi: 10.1590/S0102-67202014000400002.
30. Baker RS, Foote J, Kemmeter P, Brady R, Vroegop T, Serveld M. The Science of Stapling and Leaks. *Obes Surg*. 2004;14:1290–8. doi: 10.1381/0960892042583888.
31. Noble F, Curtis N, Harris S, Kelly JJ, Bailey IS, Byrne JP, Underwood TJ. On behalf of the South Coast Cancer Collaboration—Oesophago-Gastric (SC-OG). Risk Assessment Using a Novel Score to Predict Anastomotic Leak and Major Complications after Oesophageal Resection. *J Gastrointest Surg*. 2012; 16(6): 1083–1095. doi: 10.1007/s11605-012-1867-9.
32. Shishido Y, Fujitani K, Yamamoto K, Hirao M, Tsujinaka T, Sekimoto M. C-reactive protein on postoperative day 3 as a predictor of infectious complications following gastric cancer resection. *Gastric Cancer*. 2016; 19(1): 293–301. doi: 10.1007/s10120-014-0455-y.
33. Obama K, Okabe H, Tsunoda S, Hisamori S, Tanaka E, Sakai Y. Clinical significance of c-reactive protein level after laparoscopic gastrectomy: From a viewpoint of intra-abdominal complications. *Int Surg*. 2015; 100(9–10): 1332–1339. doi: 10.9738/INTSURG-D-15-00007.1.
34. Gordon AC, Cross AJ, Foo EW, Roberts RH. C-reactive protein is a useful negative predictor of anastomotic leak in oesophago-gastric resection. *ANZ J Surg*. 2018;88(3):223–7. doi: 10.1111/ans.13681.
35. Tanaka H, Tamura T, Toyokawa T, Muguruma K, Kubo N, Sakurai K, Ohira M. C-reactive protein elevation ratio as an early predictor of postoperative severe complications after laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a retrospective study. *BMC Surgery*. 2019; 19(1): 1–7. doi: 10.1186/s12893-019-0582-9.

### Информация об авторах

1. Ильина Ольга Валерьевна - д.м.н., врач-хирург отделения торако-абдоминальной хирургии и онкологии Клинической больницы №1 Медси, e-mail: ilina.ov@medsigroup.ru
2. Ручкин Дмитрий Валерьевич - д.м.н., руководитель отделения реконструктивной хирургии пищевода и желудка ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, e-mail: ruchkindmitry@gmail.com
3. Козырин Иван Александрович - заведующий отделением торако-абдоминальной хирургии и онкологии Клинической больницы №1 Медси, e-mail: kozyrin.ia@medsigroup.ru
4. Степанова Юлия Александровна - д.м.н., учёный секретарь ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, e-mail: stepanovaua@mail.ru

### Information about the Authors

1. Olga Valerievna Ilina - M.D., surgical oncologist, department of thoracic and abdominal surgical oncology, Medsi clinical hospital №1, e-mail: ilina.ov@medsigroup.ru
2. Dmitry Valericvich Ruchkin - M.D., head of department of reconstructive oesophageal and gastric surgery, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center, e-mail: ruchkindmitry@gmail.com
3. Ivan Alexandrovich Kozyrin - head of the department of thoracic and abdominal surgical oncology, Medsi clinical hospital №1, e-mail: kozyrin.ia@medsigroup.ru
4. Yulia Alexandrovna Stepanova - M.D., academic secretary, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center, e-mail: stepanovaua@mail.ru

**Цитировать:**

Ильина О.В., Ручкин Д.В., Козырин И.А., Степанова Ю.А. Роль с-реактивного белка в диагностике инфекционных осложнений и несостоятельности эзофагоjejунанастомоза после гастрэктомии. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии* 2020; 13: 3: 177-189. DOI: 10.18499/2070-478X-2020-13-3-177-189.

**To cite this article:**

Ilina O.V., Ruchkin D.V., Kozyrin I.A., Stepanova Yu.A. C-Reactive Protein as a Diagnostic Tool for Infectious Complications and Esophagojejunal Anastomotic Leakage after Gastrectomy. *Journal of experimental and clinical surgery* 2020; 13: 3: 177-189. DOI: 10.18499/2070-478X-2020-13-3-177-189.