

**Информация для цитирования:**

Дроздов Е.С., Короткевич А.Г., Клоков С.С., Грищенко М.Ю. ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И ПРОКАЛЬЦИТОНИНА КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМОЙ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ФИСТУЛЫ ПОСЛЕ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ // Медицина в Кузбассе. 2023. №2. С. 36-44.

**Дроздов Е.С., Короткевич А.Г., Клоков С.С., Грищенко М.Ю.**

Сибирский государственный медицинский университет, Томский областной онкологический диспансер, г. Томск, Россия

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия



## ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И ПРОКАЛЬЦИТОНИНА КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМОЙ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ФИСТУЛЫ ПОСЛЕ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ

**Цель исследования** – оценить диагностическое значение С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ), как прогностических маркеров клинически значимой панкреатической фистулы (КЗ ППФ) после панкреатодуоденальной резекции (ПДР).

**Материал и методы.** Проведено двухцентровое ретроспективно-проспективное исследование. В исследование включены 122 пациента (56 женщин (47,9 %) и 61 мужчина (52,1 %)). Все пациенты, включенные в исследование, были прооперированы в объеме панкреатодуоденальной резекции. Пациенты были разделены на две группы: 1) пациенты, послеоперационный период которых протекал без развития клинически значимой панкреатической фистулы (КЗ ППФ) – контрольная группа и 2) пациенты, у которых послеоперационный период осложнился развитием КЗ ППФ. Определение СРБ и ПКТ проводили на 1-й, 2-й, 3-й, 4-й послеоперационные дни (ПОД), также оценивали динамику СРБ между различными ПОД относительно отношения СРБ к ПКТ. С целью определения диагностической точности оцениваемых показателей проведен ROC-анализ с определением площади фигуры под кривой (AUC), оптимальной точки отсечения, чувствительности, специфичности.

**Результаты.** Клинически значимые ППФ наблюдались в 21 (17,9 %) случае. По результатам проведенного исследования при проведении ROC-анализа установлено, что уровень СРБ более 201,4 мг/л, ПКТ более 1,87 нг/мл, отношения СРБ к ПКТ более 124,7 на 4-й ПОД (AUC 0,872, 0,846, 0,917 соответственно), а также разница значений СРБ между 1-м и 4-м ПОД более 80,4 мг/л (AUC 0,895) являются диагностическими предикторами КЗ ППФ после ПДР.

**Заключение.** Показатель СРБ, ПКТ и отношение СРБ/ПКТ на 4-й ПОД, а также оценка разницы значения СРБ между 1-м и 4-м ПОД являются достаточно информативными прогностическими маркерами КЗ ППФ после ПДР.

**Ключевые слова:** панкреатическая фистула; панкреатодуоденальная резекция; послеоперационные осложнения; С-реактивный белок; прокальцитонин

**Drozdzov E.S., Korotkevich A.G., Klokov S.S., Grishchenko M.Y.**

Siberian State Medical University,

Tomsk Regional Oncology Hospital, Tomsk, Russia

Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education, Novokuznetsk, Russia

### DIAGNOSTIC VALUE OF C REACTIVE PROTEIN AND PROCALCITONIN AS PROGNOSTIC MARKERS OF CLINICALLY RELEVANT PANCREATIC FISTULA AFTER PANCREATODUODENAL RESECTION

**The aim of the study** – to evaluate the diagnostic value of C reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) as prognostic markers of clinically relevant pancreatic fistula (CR PPF) after pancreatoduodenal resection (PDR)

**Methods and materials.** A two-center retrospective-prospective study was carried out. The study included 122 patients – 56 women (47.9 %) and 61 men (52.1 %). All patients included in the study were operated on in the volume of pancreatoduodenal resection. The patients were divided into two groups: 1) patients, postoperative the period of which proceeded without the development of CR PPF – the control group and 2) patients in whom the postoperative period was complicated by the development of CR PPF. Determination of CRP and PCT was carried out on the 1st, 2, 3, 4th postoperative days (POD), the dynamics of CRP between different POD, the ratio of CRP to PCT, was also evaluated. In order to determine the diagnostic accuracy of the estimated parameters, an ROC analysis was performed to determine the area of the areas under curves (AUC), the optimal cut-off point, sensitivity, and specificity.

**Results.** Clinically relevant PPF were observed in 21 (17.9 %) cases. According to the results of the study, when conducting ROC analysis, it was found that the level of CRP was more than 201.4 mg/l, PCT was more than 1.87 ng/ml, the ratio of CRP to PCT was more than 124.7 on the 4th POD (AUC 0.872, 0.846, 0.917 respectively), as well as the difference in CRP values between the 1st and 4th POD of more than 80.4 mg/l (AUC 0.895) are diagnostic predictors of CRPPF after PDR.

**Conclusion.** The index of CRP, PCT and the ratio of CRP/PCT on the 4th POD, as well as the assessment of the difference in the value of CRP between the 1st and 4th POD are quite informative prognostic markers of the CR PPF after the PDR.

**Key words:** pancreatic fistula; pancreatoduodenal resection; postoperative complications; C-reactive protein; procalcitonin

Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) является одним из наиболее часто выполняемых оперативных вмешательств у пациентов как со злокачественными, так и, в ряде случаев, доброкачественными образованиями, расположенными в головке поджелудочной железы (ПЖ), общем желчном протоке или в периампулярной области [1]. Несмотря на совершенствование хирургической техники, подходов к периоперационному ведению пациентов, ПДР сопряжена с высоким риском послеоперационных осложнений (послеоперационные кровотечения, инфекционные осложнения и т.д.), средняя частота которых составляет 40 % [2]. Послеоперационная панкреатическая фистула (ППФ) является одним из наиболее частых и серьезных осложнений после ПДР и сама по себе может быть причиной других тяжелых осложнений (сепсис, кровотечение) [3]. Возникновение ППФ увеличивает длительность госпитализации, финансовые затраты больницы, а также летальность [4]. По данным ранее проведенных работ, основными факторами риска послеоперационных осложнений при ПДР являются массивная интраоперационная кровопотеря, узкий панкреатический проток, «мягкая» текстура поджелудочной железы, а также характеристики пациента (оценка по ASA III-IV, ожирение, наличие сопутствующих сердечно-сосудистых и легочных заболеваний) [5].

В последние годы в лечении ППФ произошел сдвиг от выжидательного («watch and wait») подхода, который направлен на лечение уже возникших клинически значимых осложнений, к активной стратегии, которая вместо этого фокусируется на ранней диагностике клинически значимых ППФ (КЗ ППФ) и своевременном начале лечебных мероприятий с целью профилактики развития дальнейших осложнений. Поэтому выявление надежных диагностических параметров, позволяющих максимально рано выявлять и стратифицировать пациентов с клинически значимыми ППФ с целью принятия персонализированных решений, является крайне важной клинической проблемой. Однако диагностика КЗ ППФ не всегда является простой в связи с размытостью клинической картины, а также неоднозначностью в ряде случаев инструментальных и лабораторных показателей [6]. К настоящему времени предложено множество способов и методик диагностики ППФ, как лабораторных, так и инструментальных.

Системная воспалительная реакция тесно связана с послеоперационными осложнениями в различных хирургических разделах, в том числе и в хирургической панкреатологии. Однако только лишь определение уровня лейкоцитов, а также лейкоцитарной формулы, по данным ряда исследований, не всегда достоверно отражает тяжесть течения воспалительных процессов на фоне ППФ, что к настоя-

щему времени подвигло исследователей к активному поиску более точных маркеров, позволяющих диагностировать КЗ ППФ на раннем этапе [7].

C-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ) предложены в качестве ранних и точных маркеров послеоперационных инфекционных осложнений и несостоятельности анастомоза в колоректальной хирургии [8, 9]. Также, недавние исследования показали высокую точность в прогнозировании несостоятельности колоректальных анастомозов при использовании динамики показателя СРБ между послеоперационными днями, а не отдельных пороговых значений [10]. Имеются работы, показывающие значимость отношения СРБ к ПКТ как диагностического маркера для диагностики различных инфекционных состояний и сепсиса [11]. Однако значение показателей СРБ и ПКТ в диагностике КЗ ППФ (вследствие несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза) при ПДР остается не вполне изученным вопросом.

**Цель исследования** — оценить диагностическое значение C-реактивного белка и прокальцитонина как прогностических маркеров клинически значимой панкреатической фистулы после панкреатодуоденальной резекции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективно-проспективное двухцентровое исследование. В исследование включены 122 пациента, проходивших лечение с января 2014 по декабрь 2022 года на базе ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», а также ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова» (г. Северск, Томская область). Все пациенты, включенные в исследование, были прооперированы в объеме ПДР, с обязательным гистологическим исследованием удаленных препаратов.

Критерии включения в исследование: 1) пациенты с доброкачественными и злокачественными заболеваниями ПЖ; 2) возраст пациентов более 18 лет. Критерии исключения: 1) наличие отдаленного метастазирования или прорастание опухоли в крупные артерии области чревного ствола или верхнюю брыжеечную артерию; 2) пациенты с тяжелой сопутствующей патологией.

Пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы: 1) пациенты, у которых в послеоперационном периоде развилась клинически значимая ППФ — группа КЗ ППФ; 2) пациенты, у которых послеоперационный период не осложнился КЗ ППФ — контрольная группа.

Оперативное вмешательство проводили из верхне-срединного лапаротомного доступа. Выполняли как пилоруссохранный вариант ПДР, так и ПДР с надплевратниковой резекцией желудка. Методика формирования панкреатодигестивного анастомоза

определялась хирургом интраоперационно в зависимости от плотности паренхимы ПЖ, диаметра главного панкреатического протока, анатомических особенностей пациента. Использовали методики панкреатоюноанастомоз (инвагинационный и «проток-слизистая» варианты) и панкреатогастроанастомоз, как с применением панкреатического стента, так и без него. Разделение паренхимы ПЖ выполняли при помощи скальпеля, ультразвукового диссектора или электроинструментом. Формирование анастомозов проводили с применением монофиламентного шовного материала. Реконструктивный этап операции выполняли на одной или двух петлях тонкого кишечника. Дренажирование брюшной полости осуществляли двумя силиконовыми дренажами, один из которых подводили под панкреатодигестивный анастомоз, второй – под гепатикоэнтероанастомоз.

Определение уровня амилазы в отделяемом из дренажей выполняли на 1-й, 3-й, 5-й, 7-й послеоперационные дни. При неосложненном течении послеоперационного периода дренажи удаляли на 4-5-й день.

Панкреатические фистулы классифицировали согласно рекомендациям международной исследовательской группы по хирургии поджелудочной железы (ISGPF) [12]. Согласно данной классификации, фистулы тип В и С определяются как КЗ ППФ.

Уровень ПКТ и СРБ в венозной крови определяли на 1-й, 2-й, 3-й, 4-й послеоперационные дни. Для измерения ПКТ использовали иммунохимический анализатор ARCHITECT i2000SR (Abbott) (точностью не ниже 0,05 нг/мл). СРБ измеряли на биохимическом анализаторе AU680 Beckman Coulter (точность не ниже 0,1 мг/л).

При проведении статистической обработки полученных результатов использовали программу Statsoft Statistica 10.0. В исследовании были использованы абсолютные и относительные значения –  $n$  (%) для номинальных и категориальных переменных, среднее значение и стандартное отклонение ( $M \pm m$ ) – для количественных переменных. Для критериев с нормальным распределением применяли тест Стьюдента, для оценки значимости различий в выборках, не подчиняющихся критерию нормального распределения, использовали  $U$  критерий Манна–Уитни. Критерий  $\chi^2$  был использован в исследовании в случаях сравнения двух несвязанных групп по качественному признаку. Определение оптимальной точки отсечения проводили при помощи ROC-анализа, с построением характеристической кривой (ROC-curve). По оси ординат для каждой точки отсечения откладывали значение чувствительности, по оси абсцисс – долю ложноположительных результатов (100 % минус специфичность). Оптимальная точка отсечения определялась как максимальная сумма чувствительности и специфичности модели. Параметр – площадь под кривой (AUC) использовали для определения качества модели (0,9-1,0 – отличное, 0,8-0,9 – очень хорошее, 0,7-0,8 – хорошее,

0,6-0,7 – среднее, 0,5-0,6 – удовлетворительное, до 0,5 – неудовлетворительное). Различия между сравниваемыми переменными считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 56 женщин (47,9 %) и 61 мужчина (52,1 %), средний возраст пациентов, включенных в исследование, составлял 61,8 лет. Пациенты в сравниваемых группах были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, оценке по ASA, этиологии заболевания, частоте сопутствующих заболеваний. Предоперационное билирубинное дренирование по поводу механической желтухи выполнено у 39 (33,3 %) пациентов, по данному показателю группы пациентов также были сопоставимы ( $p = 0,6$ ) (табл. 1).

Имелись статистически значимые различия между сравниваемыми группами пациентов в плотности паренхимы ПЖ, а также диаметре главного панкреатического протока. «Мягкая» паренхима ПЖ чаще встречалась в группе КЗ ППФ в сравнении с контрольной группой (71,4 % против 25 %,  $p < 0,01$ ). При анализе среднего диаметра главного панкреатического протока установлено, что данный показатель был значимо меньше в группе КЗ ППФ ( $2,8 \pm 1,7$  против  $5,1 \pm 2,1$ ,  $p < 0,01$ ). Общая частота КЗ ППФ составила 17,9 %.

Наиболее часто выполняемым вариантом панкреатодигестивного соустья являлся инвагинационный панкреатоюноанастомоз – 67 (57,3 %), панкреатоюноанастомоз по типу «проток-слизистая» выполнен в 32 (27,4 %) случаях, панкреатогастроанастомоз – в 18 (15,3 %). Тем не менее, при сравнении групп пациентов статистически значимых различий в методике формирования анастомоза выявлено не было ( $p = 0,7$ ) (табл. 1).

По среднему уровню амилазы в отделяемом из дренажей ожидаемо более высокий средний показатель обнаружен в группе КЗ ППФ –  $4205 \pm 2710$ , тогда как в контрольной группе он составлял  $245 \pm 130$  ( $p < 0,01$ ). Однако в 6 (28,5 %) случаях пациентов из группы КЗ ППФ уровень амилазы в отделяемом имел нормальное или слегка повышенное значение, что, вероятнее всего, свидетельствует о миграции внутрибрюшных дренажей из области панкреатодигестивного анастомоза.

При сравнении средних показателей выбранных диагностических маркеров (СРБ, динамика СРБ между различными послеоперационными днями, ПКТ, отношение СРБ/ПКТ), а также показателя уровня лейкоцитов в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й послеоперационные дни (ПОД) выявлены статистически значимые различия между сравниваемыми группами пациентов. Результаты приведены в таблице 2.

С целью определения оптимального значения уровня СРБ, ПКТ, отношения СРБ к ПКТ и лейкоцитов, при которых наблюдается максимальная диагностическая точность в ранней диагностике КЗ ППФ, проведен ROC-анализ (табл. 3). В анализ

Таблица 1  
Характеристики пациентов и основных периоперационных параметров  
Table 1  
Characteristics of patients and key perioperative parameters

	Общее (n = 117)	КЗ ППФ (n = 21)	Контрольная группа (n = 96)	p
Пол, n (%)				
- женщины	56 (47,95)	12 (57,1)	44 (45,8)	0,3
- мужчины	61 (52,1)	9 (42,9)	52 (54,2)	
Возраст, среднее, лет	61,8 ± 6,9	62,4 ± 6,7	59,6 ± 7,2	0,1
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , среднее	24,9 ± 2,8	24,3 ± 2,4	25,1 ± 2,9	0,2
Оценка по ASA, n (%)				
- I	10 (8,5)	3 (14,3)	7 (7,3)	
- II	64 (54,7)	13 (61,9)	51 (54,2)	0,1
- III	43 (36,8)	5 (23,8)	38 (39,5)	
Этиология заболевания, n (%)				
- протоковая аденокарцинома	79 (67,5)	12 (57,1)	67 (69,8)	
- другое	25 (21,4)	4 (19,1)	21 (21,9)	0,1
- холангиокарцинома	13 (11,1)	5 (23,8)	8 (8,3)	
Сопутствующие заболевания, n (%)				
- сердечно-сосудистые	71 (60,7)	12 (57,1)	59 (61,5)	
- легочные	15 (12,8)	2 (9,5)	13 (13,5)	0,5
- сахарный диабет	32 (27,4)	4 (19,1)	28 (29,1)	
Предоперационное дренирование ЖВП, n (%)	39 (33,3)	6 (28,6)	33 (34,4)	0,6
Сосудистая резекция, n (%)	24 (20,5)	4 (19,1)	20 (20,8)	0,8
Длительность операции, мин, среднее	260 ± 65	255 ± 68	256 ± 71	0,9
Интраоперационная кровопотеря, мл, среднее	475 ± 210	470 ± 230	480 ± 200	0,7
Плотность паренхимы ПЖ, n (%)				
- «мягкая»	39 (33,3)	15 (71,4)	24 (25)	< 0,01
- «жесткая»	78 (66,7)	6 (28,6)	72 (75)	
Диаметр ГПП, мм, среднее	4,1 ± 1,9	2,8 ± 1,7	5,1 ± 2,1	< 0,01
Вариант панкреатодигестивного анастомоза, n (%)				
- «проток-слизистая» панкреатоеюноанастомоз	32 (27,4)	6 (28,6)	26 (27,1)	
- инвагинационный панкреатоеюноанастомоз	67 (57,3)	13 (61,9)	54 (56,3)	0,7
- панкреатогastroанастомоз	18 (15,3)	2 (9,5)	16 (16,6)	
Уровень амилазы в отделяемом из дренажа на 3-й ПОД, ЕД/л, среднее	3750 ± 2500	245 ± 130	4205 ± 2710	< 0,01

**Примечание (Note):** ИМТ – индекс массы тела (body mass index), ЖВП – желчевыводящих протоков (bile ducts), ПЖ – поджелудочная железа (pancreas), ГПП – главный панкреатический проток (main pancreatic duct), ПОД – послеоперационный день (postoperative day).

включены показатели из таблицы 2, обладающие статистической значимостью при одномерном анализе. Для С-реактивного белка максимальное значение АУС выявлено на 4-й послеоперационный день (ПОД) (АУС – 0,872, оптимальная точка отсечения (ОТО) 201,4 мг/л). При оценке динамики показателя СРБ между различными ПОД установлено, что максимальное значение АУС наблюдается при оценке динамики между 1-м и 4-м ПОД (АУС 0,895, ОТО 80,4 мг/л). Максимальное значение АУС для ПКТ наблюдалось на 4-й ПОД и составляло 0,846, при значении 1,87 нг/мл. Самое высокое значение АУС для отношения СРБ к ПКТ наблюдалось на 4-й ПОД (0,917, ОТО 124,7). При анализе показателей лейкоцитов наблюдалось наиболее низкое значение АУС среди всех исследуемых диагностических маркеров (0,712, ОТО 18,1 × 10<sup>9</sup>/л).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Клинически значимая ППФ после ПДР может быть причиной послеоперационного сепсиса, геморрагических и других серьезных осложнений. Кроме того, имеются данные об ухудшении общей и безрецидивной выживаемости пациентов со злокачественными образованиями ПЖ, у которых возникла ППФ, за счет истощения системного иммунного ответа, и отсроченного, а в некоторых случаях и отказа от назначения адъювантного лечения [13].

Определение ППФ, данное Международной исследовательской группой по хирургии ПЖ (ISGPS), к настоящему времени получило широкое распространение [12]. Согласно данному определению, к КЗ ППФ относятся ситуации, при которых содержание амилазы в отделяемом из дренажа более чем в три раза превышает уровень амилазы в плазме

Таблица 2  
Показатели СРБ, ПКТ, отношения СРБ к ПКТ, лейкоцитов в сравниваемых группах пациентов  
Table 2  
Indicators of CRP, PCT, ratio of CRP to PCT, leukocytes in the compared groups of patients

Лабораторный показатель	КЗ ППФ (n = 21)	Контрольная группа (n = 96)	p
С реактивный белок, мг/л, среднее			
- предоперационный	4,8 ± 2,1	4,6 ± 1,8	0,6
- ПОД 1	136,4 ± 32,1	129,7 ± 34,7	0,4
- ПОД 2	176,5 ± 62,4	151,7 ± 58,1	0,08
- ПОД 3	217,4 ± 79,6	147,3 ± 51,4	< 0,01
- ПОД 4	274,3 ± 96,9	116,5 ± 31,7	< 0,01
- ПОД 1 – ПОД 2	42,4 ± 38,6	31,6 ± 23,7	0,09
- ПОД 2 – ПОД 3	39,3 ± 23,1	- 10,4 ± 11,6	< 0,01
- ПОД 3 – ПОД 4	54,6 ± 19,3	- 37,8 ± 27,4	0,02
- ПОД 1 – ПОД 4	142,3 ± 51,3	- 12,6 ± 9,3	< 0,01
Прокальцитонин, нг/мл, среднее			
- предоперационный	0,17 ± 0,06	0,19 ± 0,04	0,06
- ПОД 1	0,84 ± 0,18	0,76 ± 0,21	0,1
- ПОД 2	1,16 ± 0,25	0,83 ± 0,28	< 0,01
- ПОД 3	1,73 ± 0,31	0,63 ± 0,15	< 0,01
- ПОД 4	2,45 ± 0,38	0,35 ± 0,09	< 0,01
СРБ/ПКТ			
- предоперационный	27,2 ± 6,3	24,2 ± 8,6	0,1
- ПОД 1	161 ± 32,4	170,6 ± 37,2	0,3
- ПОД 2	151,7 ± 29,7	182,7 ± 26,8	< 0,01
- ПОД 3	125,4 ± 21,5	233,8 ± 43,1	< 0,01
- ПОД 4	111,8 ± 23,4	332,8 ± 67,4	< 0,01
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л, среднее			
- предоперационный	6,9 ± 1,2	6,5 ± 1,3	0,1
- ПОД 1	13,8 ± 3,1	13,4 ± 2,9	0,5
- ПОД 2	14,6 ± 4,2	13,8 ± 3,7	0,3
- ПОД 3	15,7 ± 2,9	12,1 ± 1,6	< 0,01
- ПОД 4	14,3 ± 3,1	11,2 ± 1,8	< 0,01

Примечание (note): ПОД – послеоперационный день (postoperative day).

крови, а также имеется клинически значимое состояние или осложнение, которое непосредственно связано с ППФ. В проведенном исследовании частота КЗ ППФ составила 17,9 %, что соотносится с данными литературы [14].

Несмотря на множество работ, посвященных профилактике КЗ ППФ после ПДР, к настоящему времени не существует универсальных методов, позволяющих предотвратить их полностью, следовательно, необходимы точные и надежные методики раннего прогнозирования данного осложнения в послеоперационном периоде для своевременного начала лечебных мероприятий (антибактериальная терапия, дополнительное дренирование и т.д.) с целью профилактики жизнеугрожающих состояний [6].

Являясь острофазным белком, СРБ синтезируется в печени в ответ на воспаление или инфекционный агент, достигая максимума примерно через 48-72 часов [15]. При гладком послеоперационном периоде снижение уровня СРБ начинается на 2-й или 3-й ПОД, однако при развитии осложнений, в том числе и ППФ, уровень СРБ продолжает нарастать. По результатам ранее проведенных исследований показано, что уровень СРБ в послеоперационном периоде может являться прогностическим

признаком КЗ ППФ. Так, в работе, проведенной Sakamoto T. с соавт., установлено, что уровень СРБ у пациентов с КЗ ППФ на 3-й ПОД статистически значимо выше, чем у пациентов с гладким послеоперационным периодом ( $p < 0,01$ ), AUC 0,773 [6]. В исследовании, проведенном Fagooghi W. с соавт. и включающем 552 пациента, перенесших ПДР, при проведении ROC-анализа установлено, что наибольшее значение AUC для СРБ в прогнозировании КЗ ППФ наблюдалось на 4-й ПОД и составляло 0,757 (ОТО 62 мг/л) [16]. В проведенном нами исследовании ОТО уровня СРБ являлось значение 201,4 мг/л, наблюдаемое на 4-й ПОД, при котором AUC составляло 0,872. Существуют также работы, показывающие, что большей диагностической ценностью может обладать не изолированное ежедневное измерение СРБ, а динамика данного показателя с течением времени. Так, в работе, проведенной Kanda M. с соавт., установлено, что при разнице СРБ в 1-й и 3-й послеоперационные дни 28,4 мг/л, AUC в диагностике ППФ составляет 0,767 [17]. В проведенном исследовании наилучшей диагностической точностью обладала разница СРБ между 1-м и 4-м ПОД, при значении данного показателя 80,4 мг/л AUC составляло 0,895.

Таблица 3  
**Диагностическая точность СРБ, ПКТ, отношения СРБ к ПКТ и лейкоцитов в прогнозировании КЗ ППФ**  
**Table 3**  
**Diagnostic accuracy of CRP, PCT, ratio of CRP to PCT and leukocytes in predicting CV PPF**

	AUC (95% ДИ)	Чувствительность	Специфичность	Оптимальная точка отсечения	p
С-реактивный белок					
- ПОД 3	0,748 (0,604 – 0,808)	71,4% (15/21)	71,9% (69/96)	178,4 мг/л	< 0,01
- ПОД 4	0,872 (0,716 – 0,935)	80,9% (17/21)	82,3% (79/96)	201,4 мг/л	< 0,01
- ПОД 2 – ПОД 3	0,728 (0,601 – 0,783)	61,9 (13/21)	73,9% (71/96)	24,6 мг/л	0,01
- ПОД 1 – ПОД 4	0,895 (0,814 – 0,955)	85,7% (18/21)	83,3% (80/96)	80,4 мг/л	< 0,01
Прокальцитонин					
- ПОД 2	0,756 (0,651-0,874)	71,4 (15/21)	70,8 (68/96)	0,86 нг/мл	< 0,01
- ПОД 3	0,812 (0,673-0,905)	76,2 (16/21)	78,1% (75/96)	1,42 нг/мл	< 0,01
- ПОД 4	0,846 (0,734-0,954)	80,9% (17/21)	77,1% (74/96)	1,87 нг/мл	< 0,01
СРБ/ПКТ					
- ПОД 2	0,754 (0,639–0,875)	71,4% (15/21)	68,8 (66/96)	158,7	0,02
- ПОД 3	0,853 (0,746–0,936)	80,9% (17/21)	79,2 (76/96)	131,8	< 0,01
- ПОД 4	0,917 (0,837- 0,986)	90,4% (19/21)	85,4 (82/96)	124,7	< 0,01
Лейкоциты					
- ПОД 3	0,684 (0,531-0,837)	61,9% (13/21)	70,8% (68/96)	17,8 * 10 <sup>9</sup> /л	0,09
- ПОД 4	0,712 (0,591-0,852)	61,9% (13/21)	73,9% (71/96)	18,1 * 10 <sup>9</sup> /л	0,04

**Примечание (Note):** СРБ – С-реактивный белок (reactive protein), ПКТ – прокальцитонин (procalcitonin), ПОД – послеоперационный день (postoperative day), AUC – площадь фигуры под кривой (figure under the curve), 95% ДИ – 95% доверительны интервал (95% confidence interval).

Другим интересным биомаркером является прокальцитонин (ПКТ), прогормон кальцитонина, продуцируемый С-клетками щитовидной железы. Его плазменная концентрация очень низка у здоровых пациентов (0,01-0,05 нг/мл), повышаясь при тяжелой генерализованной бактериальной, паразитарной или грибковой инфекции, но оставаясь нормальной при вирусной инфекции или неинфекционных воспалительных реакциях [18, 19]. Использование ПКТ как маркера системного воспалительного ответа после операций на ободочной кишке показало свою информативность в диагностике несостоятельности анастомозов [20]. Существуют работы, показывающие эффективность ПКТ в диагностике ППФ. Согласно данным систематического обзора и мета-анализа, проведенного Chen G. с соавт., AUC для ПКТ в диагностике КЗ ППФ составляет 0,87 (чувствительность 0,84, специфичность 0,74) [21]. В нашей работе установлено, что значение ПКТ более 1,87 нг/мл на 4-й ПОД является диагностическим критерием КЗ ППФ (AUC 0,846, чувствительность 80,9 %, специфичность 77,1 %).

К настоящему времени имеется ряд исследований, показывающих перспективность использования отношения СРБ к ПКТ как диагностического показателя при различных инфекционных состояниях. Так, в работе Vassallo M. с соавт. показано, что значение отношения СРБ/ПКТ более 95 является диагностическим критерием для дифференцировки инфекционной и опухоль-опосредованной лихорадки [22]. В работе Li F. с соавт. продемонстрировано, что отношение CRP/PCT более 350 является дифференциальным критерием внебольничной пневмонии, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*, и других

видов пневмоний (AUC = 0,90, p < 0,001, чувствительность 76 %, специфичность 100 %) [11]. В проведенной работе показатель СРБ/ПКТ более 124,7 на 4-й ПОД обладал наибольшей диагностической ценностью при выявлении КЗ ППФ среди исследуемых диагностических маркеров (AUC 0,917, чувствительность 90,4 %, специфичность 85,4 %).

Нами установлено, что уровень лейкоцитов на 3-й и 4-й ПОД у пациентов из группы КЗ ППФ и контрольной группы имели статистически значимые различия при одномерном анализе (15,7 ± 2,9 против 12,1 ± 1,6, p < 0,01 и 14,3 ± 3,1 против 11,2 ± 1,8, p < 0,01, соответственно). Тем не менее, при проведении ROC-анализа максимальное значение AUC для лейкоцитов составляло 0,712, что меньше показателя AUC для СРБ, ПКТ и отношения СРБ/ПКТ (AUC 0,872, 0,846 и 0,917, соответственно), что свидетельствует о более низкой прогностической способности уровня лейкоцитов в диагностике КЗ ППФ. Схожие результаты получены в работе, проведенной Ma J. с соавт. в исследовании, включающем 186 пациентов, перенесших лапароскопическую ПДР. Максимальное значение AUC для уровня лейкоцитов на 7-й ПОД в прогнозировании КЗ ППФ составляло 0,776. Однако, в отличие от нашего исследования, максимальное значение AUC наблюдалось для ПКТ на 3-й ПОД (0,951), тогда как для СРБ максимальное значение AUC наблюдалось на 2-й ПОД и составляло 0,794 [23]. Авторы сделали вывод, что, поскольку на уровень лейкоцитов влияют также и другие факторы, помимо воспаления и инфекции, а именно травма, острая кровопотеря и прием лекарств, это делает его менее надежным мар-

кером в сравнении с СРБ и ПКТ для прогнозирования КЗ ППФ [24].

В протоколах послеоперационного ведения пациентов, принятых в наших центрах, всем пациентам, перенесшим ПДР, устанавливают внутрибрюшные дренажи, которые удаляют на 4-й ПОД при отсутствии признаков ППФ. По данным исследований, уровень амилазы в отделяемом из внутрибрюшных дренажей является надежным прогностическим показателем клинически значимых ППФ после ПДР [25]. Тем не менее, иногда бывает трудно диагностировать КЗ ППФ, ориентируясь только на измерение уровня амилазы в отделяемом из дренажа, поскольку концентрация амилазы не всегда коррелирует с тяжестью ППФ. Также возможны ситуации, при которых происходит миграция дренажей из области панкреатодигестивного анастомоза или их обструкция, следовательно, попытка исследования уровня амилазы в отделяемом в данных ситуациях будет бессмысленной [26, 27]. В нашем исследовании подобная ситуация наблюдалась в 12,8 % случаев в группе КЗ ППФ. Также существуют работы, в которых показано увеличение частоты ППФ и инфекционных осложнений у пациентов, которым выполнено дренирование брюшной полости, и некоторые авторы рекомендуют селективный подход к дренированию брюшной полости после ПДР, с отказом от дренирования в ряде случаев [28]. Если следовать этим рекомендациям, показатели СРБ, ПКТ и отношения СРБ/ПКТ могут быть надежной альтернативой измерению уровня амилазы в отделяемом из дренажа для диагностики КЗ ППФ.

Проведенное исследование имело ряд ограничений. Во-первых, исследование носило ретроспективно-проспективный характер и включало в себя относительно небольшую выборку пациентов. Вторым ограничением являлось изучение ограниченного ко-

личества маркеров воспаления, хотя к настоящему времени описано множество других показателей, применяемых для оценки воспалительной реакции, некоторые из которых, возможно, имеют большую диагностическую ценность в прогнозировании КЗ ППФ.

В заключение хотелось бы сказать, что определение уровня СРБ, ПКТ и отношения СРБ/ПКТ на 4-й ПОД, а также оценка разницы значения СРБ между 1-м и 4-м ПОД являются достаточно информативными прогностическими маркерами КЗ ППФ после ПДР. Своевременная и точная диагностика данного осложнения может способствовать снижению жизнеугрожающих осложнений, ассоциированных с ППФ, а также максимально раннему выбору оптимальной лечебной концепции.

## ВЫВОДЫ

По результатам проведенного исследования установлено, что уровень СРБ более 201,4 мг/л, ПКТ более 1,87 нг/мл, отношения СРБ к ПКТ более 124,7 на 4-й ПОД, а также разница значений СРБ между 1-м и 4-м ПОД более 80,4 мг/л являются диагностическими предикторами КЗ ППФ после ПДР. Данные показатели могут быть использованы для решения вопроса о возможности раннего проведения необходимых лечебных манипуляций, что будет способствовать снижению тяжести осложнений и уменьшению уровня летальности.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Agrawal S, Khanal B, Das U, Sah SP, Gupta RK. Pancreaticoduodenectomy: Impact of Volume on Outcomes at a Tertiary Care Center—Our Experience in Single Institute of Nepal. *J Gastrointest Cancer*. 2022; 53(3): 692-699. DOI: 10.1007/s12029-021-00705-y
2. Pugalenti A, Protic M, Gonen M, Kingham TP, Angelica MI, Dematteo RP, et al. Postoperative complications and overall survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Surg Oncol*. 2016; 113(2): 188-93. DOI: 10.1002/jso.24125
3. Stoop TF, Fröberg K, Sparrelid E, Del Chiaro M, Ghorbani P. Surgical management of severe pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a comparison of early versus late rescue pancreatectomy. *Langenbecks Arch Surg*. 2022; 407(8): 3467-3478. DOI: 10.1007/s00423-022-02708-0
4. Iwasaki T, Nara S, Kishi Y, Esaki M, Takamoto T, Shimada K. Proposal of a Clinically Useful Criterion for Early Drain Removal After Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2021; 25(3): 737-746. DOI: 10.1007/s11605-020-04565-y
5. Mungroop TH, van Rijssen LB, van Klaveren D, Smits FJ, van Woerden V, Linnemann RJ, et al.; Dutch Pancreatic Cancer Group. Alternative Fistula Risk Score for Pancreatoduodenectomy (a-FRS): Design and International External Validation. *Ann Surg*. 2019; 269(5): 937-943. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002620
6. Sakamoto T, Yagyu Y, Uchinaka EI, Morimoto M, Hanaki T, Tokuyasu N, et al. Predictive Significance of C-reactive Protein-to-albumin Ratio for Postoperative Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy. *Anticancer Res*. 2019; 39(11): 6283-6290. DOI: 10.21873/anticancerres.13838
7. van Hilst J, Brinkman DJ, de Rooij T, van Dieren S, Gerhards MF, de Hingh IH, et al.; Dutch Pancreatic Cancer Group. The inflammatory response after laparoscopic and open pancreaticoduodenectomy and the association with complications in a multicenter randomized controlled trial. *HPB (Oxford)*. 2019; 21(11): 1453-1461. DOI: 10.1016/j.hpb.2019.03.353
8. Singh PP, Zeng IS, 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. DOI: 10.1002/bjs.9354

9. Facy O, Paquette B, Orry D, Binquet C, Masson D, Bouvier A, et al.; IMACORS Study. Diagnostic Accuracy of Inflammatory Markers As Early Predictors of Infection After Elective Colorectal Surgery: Results From the IMACORS Study. *Ann Surg*. 2016; 263(5): 961-966. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001303
10. Stephensen BD, Reid F, Shaikh S, Carroll R, Smith SR, Pockney P; PREDICT Study Group collaborators. C-reactive protein trajectory to predict colorectal anastomotic leak: PREDICT Study. *Br J Surg*. 2020; 107(13): 1832-1837. DOI: 10.1002/bjs.11812
11. Li F, Kong S, Xie K, Zhang Y, Yan P, Zhao W. High ratio of C-reactive protein/procalcitonin predicts *Mycoplasma pneumoniae* infection among adults hospitalized with community acquired pneumonia. *Scand J Clin Lab Invest*. 2021; 81(1): 65-71. DOI: 10.1080/00365513.2020.1858491
12. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al; International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*. 2017; 161(3): 584-591. DOI: 10.1016/j.surg.2016.11.014
13. Watanabe Y, Nishihara K, Matsumoto S, Okayama T, Abe Y, Nakano T. Effect of postoperative major complications on prognosis after pancreatectomy for pancreatic cancer: a retrospective review. *Surg Today*. 2017; 47(5): 555-567. DOI: 10.1007/s00595-016-1426-1
14. Cao Z, Qiu J, Guo J, Xiong G, Jiang K, Zheng S, et al. A randomised, multicentre trial of somatostatin to prevent clinically relevant postoperative pancreatic fistula in intermediate-risk patients after pancreaticoduodenectomy. *J Gastroenterol*. 2021; 56(10): 938-948. DOI: 10.1007/s00535-021-01818-8
15. Straatman J, Cuesta MA, Tuynman JB, Veenhof AAFA, Bemelman WA, van der Peet DL. C-reactive protein in predicting major postoperative complications are there differences in open and minimally invasive colorectal surgery? Substudy from a randomized clinical trial. *Surg Endosc*. 2018; 32(6): 2877-2885. DOI: 10.1007/s00464-017-5996-9
16. Farooqui W, Riemenschneider KA, Penninga L, Vyrdal CD, Hansen CP, Storkholm JH. The diagnostic value of C-reactive protein for predicting pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy. *Scand J Gastroenterol*. 2021; 56(3): 329-335. DOI: 10.1080/00365521.2020.1867895
17. Kanda M, Fujii T, Takami H, Suenaga M, Inokawa Y, Yamada S, et al. Novel diagnostics for aggravating pancreatic fistulas at the acute phase after pancreatectomy. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(26): 8535-44. DOI: 10.3748/wjg.v20.i26.8535
18. Hamade B, Huang DT. Procalcitonin: Where Are We Now? *Crit Care Clin*. 2020; 36(1): 23-40. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.08.003
19. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol*. 2001; 18(2): 79-87. DOI: 10.1046/j.0265-0215.2000.00783.x
20. El Zaher HA, Ghareeb WM, Fouad AM, Madbouly K, Fathy H, Vedin T, et al. Role of the triad of procalcitonin, C-reactive protein, and white blood cell count in the prediction of anastomotic leak following colorectal resections. *World J Surg Oncol*. 2022; 20(1): 33. DOI: 10.1186/s12957-022-02506-4
21. Chen G, Yi H, Zhang J. Diagnostic value of C-reactive protein and procalcitonin for postoperative pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *Gland Surg*. 2021; 10(12): 3252-3263. DOI: 10.21037/ggs-21-658
22. Vassallo M, Michelangeli C, Fabre R, Manni S, Genillier PL, Weiss N, et al. Procalcitonin and C-Reactive Protein/Procalcitonin Ratio as Markers of Infection in Patients With Solid Tumors. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 627967. DOI: 10.3389/fmed.2021.627967
23. Ma J, Jiang P, Ji B, Song Y, Liu Y. Post-operative procalcitonin and C-reactive protein predict pancreatic fistula after laparoscopic pancreatoduodenectomy. *BMC Surg*. 2021; 21(1): 171. DOI: 10.1186/s12893-021-01177-4
24. Malya FU, Hasbahceci M, Tasci Y, Kadioglu H, Guzel M, Karatepe O, Dolay K. The Role of C-Reactive Protein in the Early Prediction of Serious Pancreatic Fistula Development after Pancreaticoduodenectomy. *Gastroenterol Res Pract*. 2018; 2018: 9157806. DOI: 10.1155/2018/9157806
25. Yang J, Huang Q, Wang C. Postoperative drain amylase predicts pancreatic fistula in pancreatic surgery: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2015; 22: 38-45. DOI: 10.1016/j.ijssu.2015.07.007
26. Gebauer F, Kloth K, Tachezy M, Vashist YK, Cataldegirmen G, Izbicki JR, Bockhorn M. Options and limitations in applying the fistula classification by the International Study Group for Pancreatic Fistula. *Ann Surg*. 2012; 256(1): 130-138. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824f24e4
27. Sakamoto K, Ogawa K, Tamura K, Iwata M, Matsui T, Nishi Y, et al. Postoperative elevation of C-reactive protein levels and high drain fluid amylase output are strong predictors of pancreatic fistulas after distal pancreatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2021; 28(10): 874-882. DOI: 10.1002/jhbp.927
28. McMillan MT, Malleo G, Bassi C, Allegrini V, Casetti L, Drebin JA, et al. Multicenter, Prospective Trial of Selective Drain Management for Pancreatoduodenectomy Using Risk Stratification. *Ann Surg*. 2017; 265(6): 1209-1218. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001832

**Сведения об авторах:**

ДРОЗДОВ Евгений Сергеевич, канд. мед. наук, доцент кафедры хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России; врач-онколог, ОГАУЗ ТООД, г. Томск, Россия.

E-mail: johnacro@list.ru ORCID: 0000-0003-4157-9744

**Information about authors:**

DROZDOV Evgeniy Sergeevich, candidate of medical sciences, docent of department of Surgery with the course of mobilization training and medicine of accidents, Siberian State Medical University; physician, Tomsk Regional Oncology Hospital, Tomsk, Russia.

E-mail: johnacro@list.ru ORCID: 0000-0003-4157-9744

**Сведения об авторах:**

КОРОТКЕВИЧ Алексей Григорьевич, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры хирургии, урологии, эндоскопии и детской хирургии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; зав. отделением эндоскопии, ГБУЗ НГКБ № 29 им. А.А. Луцика, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: alkorot@mail.ru ORCID: 0000-0002-6286-8193

КЛОКОВ Сергей Сергеевич, канд. мед. наук, главный врач, Медицинский центр им. Г.К. Жерлова, г. Северск; доцент кафедры хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия.

E-mail: sergeyklokov@mail.ru ORCID: 0000-0001-9913-8496

ГРИЩЕНКО Максим Юрьевич, канд. мед. наук, доцент, и.о. заведующий кафедрой хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России; главный врач, ОГАУЗ ТООД, г. Томск, Россия.

E-mail: grishenko83@mail.ru ORCID: 0000-0002-0961-7336

**Information about authors:**

KOROTKEVICH Aleksey Grigorievich, doctor of medical sciences, professor, professor of the department of surgery, urology, endoscopy and pediatric surgery, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education; head of the department of endoscopy, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 29 named after A.A. Lutsik, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: alkorot@mail.ru ORCID: 0000-0002-6286-8193

KLOKOV Sergej Sergeevich, candidate of medical sciences, head of Medical Center of G.K. Zherlov, Seversk; docent, department of surgery with the course of mobilization training and medicine of accidents, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

E-mail: sergeyklokov@mail.ru ORCID: 0000-0001-9913-8496

GRISHCHENKO Maksim YUr'evich, candidate of medical sciences, docent, head of the department of surgery with the course of mobilization training and medicine of accidents, Siberian State Medical University; chief physician, Tomsk Regional Oncology Hospital, Tomsk, Russia.

E-mail: grishenko83@mail.ru ORCID: 0000-0002-0961-7336

**Корреспонденцию адресовать:** ДРОЗДОВ Евгений Сергеевич, 634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 115.

Тел: +7 (3822) 90-95-38 E-mail: johnacro@list.ru