ДИАГНОСТИЧНА РОЛЯ НА С-РЕАКТИВНИЯ ПРОТЕИН ПРИ ИНСУФИЦИЕНЦИЯТА НА КОЛОРЕКТАЛНАТА АНАСТОМОЗА

Кирил Киров

Научноизследователски институт, Медицински университет – Плевен,
Комплексен онкологичен център – Шумен

DIAGNOSTIC ROLE OF C-REACTIVE PROTEIN IN COLORECTAL ANASTOMOTIC LEAKAGE

Kiril Kirov

Research Institute, Medical University of Pleven,
Complex oncological centre - Shumen

РЕЗЮМЕ

Инсуфициенцията на колоректалната анастомоза след колоректалната хирургия е относително често и животозастрашаващо усложнение. В настоящия обзор са представени някои резултати от неотдавна публикувани чуждестранни проучвания, посветени на клиничното приложение на С-реактивния протеин за диагностични цели при болните с тази инсуфициенция. Касае се както за еднократно изследване, така и за следоперативно проследяване на концентрациите на този проинфламаторен цитокин в серума и дренажната течност на болните.

Ключови думи: инсуфициенция на колоректалната анастомоза, С-реактивен протеин, динамично проследяване, колоректален рак

ABSTRACT

Colorectal anastomotic leakage after colorectal surgery is a relatively common and life-threatening complication. In the present survey, some results from recently published foreign investigations devoted to the clinical application of C-reactive protein for diagnostic purposes in the patients with this leakage have been presented. It deals not only with a single examination but also with a postoperative monitoring of the concentrations of this proinflammatory cytokine in patients' serum and drainage fluid.

Keywords: colorectal anastomotic leakage, C-reactive protein, dynamic monitoring, colorectal cancer

ВЪВЕДЕНИЕ

Инсуфициенцията на колоректалната анастомоза след хирургическата интервенция, обикновено по повод на злокачествено заболяване, е относително често и животозастрашаващо усложнение. Понастоящем се използват различни диагностични показатели и методи за своевременното ѝ идентифициране, позволяващо адекватното ѝ лечение.

Изследването на проинфламаторния цитокин С-реактивен протеин играе основна роля в съвременната клинична практика. С-реактивният протеин представлява цикличен, острофа-

зов протеин, синтезиран от черния дроб при наличието на възпаление. Той се използва като ценен маркер както при диагностицирането на степента на възпалителния процес, така и при проследяването на ефекта от лечението на острите възпалителни заболявания, особено след оперативни интервенции и в интензивни болнични отделения.

Анализирани са 70 статии на английски и френски език, посветени на диагностиката на инсуфициенцията на колоректалната анастомоза и подбрани сред общо 859 статии, които са реферирани в базите данни MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library и Web of Science (4). Иденти-

фицирани са пет различни групи на диагностични подходи и методи. В 10 статии се касае за корелациите между инсуфициенцията на колоректалната анастомоза, от една страна, и следоперативните концентрации на С-реактивния протеин, от друга страна.

Серумни концентрации на С-реактивния протеин при инсуфициенция на колоректалната анастомоза

Повишаването на концентрацията на С-реактивния протеин с $\geq 5\%$ според разработената в Нидерландия оригинална скала на DULK (5) и концентрацията на С-реактивния протеин >250 mg/L според модификацията на тази скала (6) са основни елементи на точковата оценка на инсуфициенцията на колоректалната анастомоза. Впоследствие тази модифицирана скала е валидирана във Франция като най-надеждния инструмент за ранна диагностика на инсуфициенцията на колоректалната анастомоза (14).

Неотдавна в Италия се разработи протокол на многоцентрово, проспективно наблюдателно проучване, при което под егидата на Италианската група за инсуфициенцията на колоректалната анастомоза ще се съпостави ролята на скалата на DULK и серумните концентрации на С-реактивния протеин и прокалцитонина за ранната диагностика на това усложнение след колоректалната хирургия (1).

При девет от 56 болни (при 16,07%) с рак на правото черво, подложени на сфинктер-съхраняваща предна резекция през периода между октомври 2001 г. и януари 2011 г. в Германия, се касае за степен А (без клинични симптоми), при 13 (при 23,21%) – за степен В (с дистрес, болка в корема и/или таза и подуване на корема, налагащи само активни терапевтични мероприятия) и при 34 болни (при 60,72% от случаите) – за степен С (с коремна болка, повишена температура, признаци на перитонит и необходимост от повторна операция) на инсуфициенция на колоректалната анастомоза (11). Концентрациите на С-реактивния протеин са статистически достоверно по-високи при болните със степен В и С, отколкото при тези със степен А ($p < 0,01$).

Концентрацията на С-реактивния протеин е изследвана на третия ден след елективната колоректална хирургия при общо 752 последователни болни през периода между 1.I.2013 г. и 20.VII.2017 г. вкл. (17). Общо 73 болни са хоспитализирани повторно в рамките на 30 дни, а при 17 болни е диагностицирана инсуфициенция на колоректална анастомоза. Средната концентрация на С-реактивния протеин при болните, кои-

то нито са хоспитализирани повторно, нито са с това усложнение, е 127 ± 77 mg/L. Тя е статистически достоверно по-ниска от тази при повторно хоспитализираните болни (157 ± 96 mg/L; $p = 0,002$) и особено – от тази при болните с инсуфициенция на колоректална анастомоза (228 ± 123 mg/L; $p = 0,0000002$).

При сравнителното изследване на 32 болни с инсуфициенция на колоректалната анастомоза и 73 контролни болни на втория ден след лявата хемиколектомия се установява статистически значимо по-висока концентрация на С-реактивния протеин при болните с това усложнение (165 ± 95 mg/L спрямо 121 ± 75 mg/L; $p = 0,023$) (23).

Резултатите от проспективно сравнително изследване при 138 болни, подложени на елективна колоректална хирургия, показват, че серумната концентрация на С-реактивния протеин на третия ден след операцията е статистически значимо по-висока при деветте болни с инсуфициенция на колоректалната анастомоза, отколкото при останалите болни (7). При референтна стойност от 18,5 mg/dL се касае за чувствителност от 81%, специфичност от 91%, положителна предсказваща стойност от 45% и отрицателна предсказваща стойност от 98% на този биомаркер.

При проспективно наблюдателно проучване на 32 болни, подложени на ниска предна резекция по повод на рак на правото черво, се установява статистически значимо по-висока концентрация на С-реактивния протеин с висока чувствителност на третия ден след операцията при петте болни с инсуфициенция на колоректалната анастомоза, отколкото при останалите болни (28). Изследването на концентрациите на С-реактивния протеин на четвъртия следоперативен ден при болни с колоректален рак допринася за ранната диагноза на инсуфициенцията на колоректалната анастомоза и за своевременното вземане на решение за повторна операция (15).

Динамика на серумните концентрации на С-реактивния протеин при инсуфициенция на колоректалната анастомоза

Концентрациите на С-реактивния протеин са изследвани в рамките на ретроспективно кохорно проучване през периода между 2014 г. и 2015 г. при общо 522 болни с анастомоза, от които 159 – с колоректална и 150 – с колоанална анастомоза (2). Те са статистически достоверно по-високи при болните с инсуфициенция на анастомозата, както през ранния (на първия и втория ден) ($164,6$ mg/L спрямо $136,2$ mg/L; $p = 0,0028$), така и през по-късния следоперативен период (на третия и четвъртия ден) ($209,4$ mg/L спрямо $132,1$

mg/L; $p < 0,0001$). Чувствителността, специфичността, положителната и отрицателната предсказваща стойност на ранната и късната концентрация на С-реактивния протеин < 100 mg/L са 85,9%, 33,6%, 89,3% и 27,1% и съответно 72,7%, 75,4%, 89,4% и 49,2%.

При 11 болни с инсуфициенция на колоректалната анастомоза след лапароскопска операция по повод на колоректален рак в Япония се установява корелация между инсуфициенцията, от една страна, и повишената концентрация на С-реактивния протеин на третия ($p = 0,019$) и на седмия ден ($p = 0,0027$) след операцията, от друга страна (19). Резултатите от унивариационния анализ показват, че повишената концентрация на С-реактивния протеин ($p = 0,00227$) на първия и третия следоперативен ден е предсказващ фактор за инсуфициенция на колоректалната анастомоза.

При метаанализа на седем проучвания, издирени в базите данни *MEDLINE*, *EMBASE* и *PubMed* и посветени на общо 2483 болни, се установява съпоставима предсказваща стойност на С-реактивния протеин по отношение на инсуфициенцията на колоректалната анастомоза на третия, четвъртия и петия ден след колоректалната хирургия (20). Референтните стойности на този показател са съответно 172 mg/L на третия, 124 mg/L на четвъртия и 144 mg/L на петия следоперативен ден. Те съответстват на отрицателна предсказваща стойност от 97% и на отрицателно вероятно съотношение от 0,26-0,33. Тяхната положителна предсказваща стойност варира между 21% и 23%.

При 41 от общо 833 болни, подложени на елективна колоанална резекция в рамките на международно многоцентрово наблюдателно проучване в 20 болници в Австралия, Нова Зеландия, Англия и Шотландия през периода между март 2017 г. и юли 2018 г. (при 4,92% от случаите), се диагностицира инсуфициенция на колоректалната анастомоза (24). Промяната в концентрацията на С-реактивния протеин с над 50 mg/L между два последователни следоперативни дни е с чувствителност за установяване на това усложнение от 0,85 и с висока отрицателна предсказваща стойност от 0,99. Тя е с висока специфичност от 0,96 и 0,97 и положителни отношения, предсказващи необходимостта от повторна операция, от 4,99 и 6,44 – между третия и четвъртия ден и между четвъртия и петия ден след операцията

През периода между 2011 г. и 2014 г. се установяват 58 от общо 727 болни (7,98% от случаите) с инсуфициенция на колоректалната анасто-

моза след елективна колоректална хирургия (26). Средните концентрации на С-реактивния протеин на болните през първите дни след операцията са статистически достоверно по-високи след отворена, отколкото след лапароскопска хирургия, както при наличието на инсуфициенция на анастомозата ($p = 0,013$), така и без нея ($p = 0,02$).

Изчисленото отношение на референтните стойности на С-реактивния протеин на втория до петия ден, съпоставено с това на тези стойности на първия ден при 125 болни с анастомози на низходящото черво и с колоректални анастомози, показва, че то е статистически значимо високо след лапароскопската резекция и при всички болни като цяло ($p < 0,001$), така и на втория ден след отворената хирургия ($p < 0,0001$), поради което е достатъчно чувствително за откриването на инсуфициенцията на анастомозата (8).

Концентрацията на С-реактивния протеин, изследвана на третия и шестия ден след ниската предна резекция и тоталната мезоректална ексцизия през периода между 2013 г. и 2016 г. в гр. Москва, Русия, е статистически достоверно по-висока при 11 болни с инсуфициенция на колоректална анастомоза, отколкото при останалите 89 болни без това усложнение (съответно 152,4 mg/L спрямо 93 mg/L; $p < 0,0001$ и 130,5 mg/L спрямо 68,2 mg/L; $p < 0,0001$) (3). Тази концентрация е изследвана предоперативно и е проследена през първите пет дни след операцията при общо 197 болни, подложени на колоректална резекция (22). Установява се асоциация между динамиката на стойностите на този биомаркер и наличието на инсуфициенция на колоректалната анастомоза, диагностицирана при 11 болни.

Серумната концентрация на С-реактивния протеин е изследвана предоперативно и през първите седем дни след радикалната лапароскопска резекция в хода на кохортно проучване при общо 455 болни, 41 от които – с инсуфициенция на колоректалната анастомоза през периода между август 2014 г. и юни 2017 г. в Китай (13). При болните с това усложнение се установява непрекъснато нарастване на тази концентрация в продължение на първите четири дни (от $50,04 \pm 27,98$ mg/L до $122,75 \pm 52,98$ mg/L), като тя намалява на петия до $92,02 \pm 58,26$ mg/L. Тя е статистически достоверно по-висока при болните с инсуфициенция в сравнение с останалите болни през този период ($p < 0,05$) с изключение само на втория следоперативен ден. При болните без инсуфициенция тя е максимална именно на втория ден ($83,10 \pm 37,45$ mg/L) и намалява през следващите три дни до $48,01 \pm 27,59$ mg/L.

Серумната концентрация на С-реактивния протеин на първия, втория и третия ден след лапароскопска колоректална резекция е статистически достоверно по-висока при шест болни с инсуфициенция на колоректалната анастомоза, отколкото при останалите 128 болни без това усложнение, анализирани проспективно през периода между 2015 г. и 2017 г. в рамките на програма за подобро следоперативно възстановяване, реализирана в гр. Аликанте, Испания (16). При референтната стойност на С-реактивния протеин от 163 mg/L се касае за чувствителност от 85%, специфичност от 80% и отрицателна предсказваща стойност от 99%.

Концентрация на С-реактивния протеин в дренажната течност

През периода между януари 1990 г. и юни 2016 г. в базите данни *MEDLINE*, *PubMed* и *EMBASE* са реферирани общо 36 публикации, в които се прави оценка на 51 различни системни и перитонеални биомаркера за инсуфициенцията на колоректалната анастомоза след колоректална хирургия (25). С-реактивният протеин в дренажната течност през ранния следоперативен период се характеризира със значими отрицателни и положителни предсказващи стойности, са свързани с развитието на инсуфициенцията на колоректалната анастомоза.

Динамичното проследяване на следоперативната концентрация на С-реактивния протеин в дренажната течност при общо 172 болни, подложени на радикална колоректална хирургия по повод на злокачествено заболяване, при 24 от които – с инсуфициенция на колоректалната анастомоза, показва нарастване на тази концентрация както при болните с инсуфициенция, така и при тези без това усложнение в продължение на пет дни (12). Тя възлиза съответно на $6,7 \pm 8,4$ g/L спрямо $8,0 \pm 10,6$ g/L на първия, $24,8 \pm 14,6$ g/L спрямо $28,3 \pm 21,1$ g/L - на втория, $54,8 \pm 26,5$ g/L спрямо $53,8 \pm 27,6$ g/L - на третия и $62,0 \pm 32,2$ g/L спрямо $58,4 \pm 30,7$ g/L – на четвъртия ден след операцията ($p > 0,05$). На петия ден се установява продължаващо нарастване на концентрацията на С-реактивния протеин при болните с това усложнение и намаляване – при останалите болни ($65,3 \pm 38,9$ g/L спрямо $44,7 \pm 39,5$ g/L), като разликата между двете групи е статистически значима ($t = -2,85$; $p = 0,005$). При референтната стойност на С-реактивния протеин от 27,15 g/L се касае за чувствителност от 87,5%, специфичност от 39,9%, положителна предсказваща стой-

ност от 19,1% и отрицателна предсказваща стойност от 95,2% (12).

Концентрацията на С-реактивния протеин в дренажната течност е изследвана при 243 болни, подложени на колоректална хирургия в рамките на многоцентровото проспективно наблюдателно проучване APPEAL (9). При 19 болни (при 7,82% от случаите) се диагностицира инсуфициенция на колоректалната анастомоза. Концентрацията на С-реактивния протеин е по-висока при болните с инсуфициенция на третия и петия ден след операцията.

Концентрациите на С-реактивния протеин в дренажната течност и серума са изследвани на първия, третия, петия и седмия следоперативен ден при общо 150 болни, подложени на елективна колоректална резекция (10). Средните концентрации на С-реактивния протеин в дренажната течност и серума са статистически значимо по-високи при болните с инсуфициенция на анастомозата, особено на петия и седмия ден след операцията ($p < 0,001$). Инсуфициенцията на анастомозата се диагностицира при 80% от случаите с концентрация на С-реактивния протеин в дренажната течност от 53 mg/L на петия и от 42 mg/L – на седмия следоперативен ден, както и при всички болни с концентрация на С-реактивния протеин над 108 mg/L на петия и над 93 mg/L – на седмия следоперативен ден.

Съпоставителни изследвания на диагностичните маркери при инсуфициенция на колоректалната анастомоза

При изследването на няколко диагностични маркера при 84 болни, подложени на планова колоректална хирургия със създаване на първична анастомоза, се установява, че при съчетаното изследване на С-реактивния протеин и калпротектина на третия следоперативен ден се постига най-висока диагностична прецизност при осемте болни с инсуфициенция на колоректалната анастомоза (18). Касае се за чувствителност от 100%, специфичност от 89%, положително вероятностно съотношение от 9,09 (между 4,34 и 16 при доверителен интервал от 95%) и отрицателно вероятностно съотношение от 0,00 (между 0,00 и 0,89 при доверителен интервал от 95%) ($p < 0,001$).

Резултатите от съпоставителното проспективно изследване при болни с инсуфициенция на колоректалната анастомоза след колоректална резекция показват, че експресията на моноцитната HLA-DR на четвъртия следоперативен ден притежава по-голяма диагностично-предсказ-

ваща стойност, отколкото С-реактивния протеин (21).

Изследването на 81 болни в напреднала възраст, подложени на лечебна колоректална хирургия, посредством предоперативното съотношение между С-реактивния протеин и албумина, показва, че при референтната стойност на това съотношение от 2,44 се касае за ефективен предсказващ фактор за инсуфициенцията на колоректална анастомоза с чувствителност от 61,09% и специфичност от 80,25% ($p < 0,001$) (27). Съгласно резултатите от мултивариационния логистичен регресионен анализ това съотношение е независим рисков фактор за инсуфициенцията (отношение на шансовете от 1,94; между 1,21 и 3,11 при доверителен интервал от 95%; $p = 0,007$).

Изследванията по тази социалнозначима интердисциплинарна проблематика продължават.

ЛИТЕРАТУРА

1. Benedetti M, Ciano P, Pergolini I, Ciotti S, Guercioni G, Ruffo G, et al. Early diagnosis of anastomotic leakage after colorectal surgery by the Dutch leakage score, serum procalcitonin and serum C-reactive protein: study protocol of a prospective multicentre observational study by the Italian ColoRectal Anastomotic Leakage (iCRAL). *G Chir.* 2019;40(1):20-25.
2. Benoit O, Faron M, Margot N, Creavin B, Debove C, Tired E, et al. C-reactive protein values after colorectal resection: Can we discharge a patient with a C-reactive protein value >100 ? A retrospective cohort study. *Dis Colon Rectum.* 2019;62(1):88-96.
3. Chernyshov S, Alexeev M, Rybakov E, Tarasov M, Shelygin Y, Zarodniuk I, et al. Risk factors and inflammatory predictors for anastomotic leakage following total mesorectal excision with defunctioning stoma. *Pol Przegl Chir.* 2018;90(3):31-36.
4. Daams F, Wu Z, Lahaye MJ, Jeekel J, Lange JF. Prediction and diagnosis of colorectal anastomotic leakage: A systematic review of literature. *World J Gastrointest Surg.* 2014;6(2):14-26.
5. den Dulk M, Noter SL, Hendriks ER, Brouwers MA, van der Vlies CH, Oostenbroek RJ, et al. Improved diagnosis and treatment of anastomotic leakage after colorectal surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(4):420-426.
6. den Dulk M, Witvliet MJ, Kortram K, Neijenhuis PA, de Hingh IH, Engel AF, et al. The DULK (Dutch leakage) and modified DULK score compared: actively seek the leak. *Colorectal Dis.* 2013;15(9):e528-e533.
7. Guevara-Morales GR, Regalado-Torres MA, Cantarell-Castillo E, Castro-Salas R, Maldonado-Barrón R, Castellanos-Juárez JC. Utilidad de la proteína C reactiva en el diagnóstico oportuno de fuga de anastomosis en cirugía colorrectal. *Cir Cir.* 2018;86(5):432-436.
8. Ho YM, Laycock J, Kirubakaran A, Hussain L, Clark J. Systematic use of the serum C-reactive protein concentration and computed tomography for the detection of intestinal anastomotic leaks. *ANZ J Surg.* 2020;90(1-2):109-112.
9. Komen N, Slieker J, Willemsen P, Mannaerts G, Pattyn P, Karsten T, et al.; APPEAL Study Group. Acute phase proteins in drain fluid: a new screening tool for colorectal anastomotic leakage? The APPEAL study: analysis of parameters predictive for evident anastomotic leakage. *Am J Surg.* 2014;208(3):317-323.
10. Kostić Z, Slavković D, Mijusković Z, Panisić M, Ignjatović M. C-reactive protein in drainage fluid as a predictor of anastomotic leakage after elective colorectal resection. *Vojnosanit Pregl.* 2016;73(3):228-233.
11. Kulu Y, Ulrich A, Bruckner T, Contin P, Welsch T, Rahbari NN, et al.; International Study Group of Rectal Cancer. Validation of the International Study Group of Rectal Cancer definition and severity grading of anastomotic leakage. *Surgery.* 2013;153(6):753-761.
12. Lu J, Zheng L, Li R, Hao C, Gao W, Feng Z, et al. Diagnostic value of dynamic monitoring of C-reactive protein in drain drainage to predict early anastomotic leakage after colorectal cancer surgery. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2017;20(9):1055-1059 (in Chinese).
13. Lyu Z, Wu D, Cai G, Luo Y, Yang Z, Zhai Y, et al. Use of C response protein in predicting postoperative anastomotic leakage in patients

- with rectal cancer. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2018;21(4):442-447 (in Chinese).
14. Martin G, Dupré A, Mulliez A, Prunel F, Slim K, Pezet D. Validation of a score for the early diagnosis of anastomotic leakage following elective colorectal surgery. *J Visc Surg*. 2015;152(1):5-10.
 15. Mik M, Berut M, Dziki L, Dziki A. Does C-reactive protein monitoring after colorectal resection with anastomosis give any practical benefit for patients with intra-abdominal septic complications? *Colorectal Dis*. 2016;18(7):O252-O259.
 16. Muñoz JL, Alvarez MO, Cuquerella V, Miranda E, Picó C, Flores R, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as early markers of anastomotic leak after laparoscopic colorectal surgery within an enhanced recovery after surgery (ERAS) program. *Surg Endosc*. 2018;32(9):4003-4010.
 17. Pantel HJ, Jasak LJ, Ricciardi R, Marcello PW, Roberts PL, Schoetz DJ Jr, et al. Should they stay or should they go? The utility of C-reactive protein in predicting readmission and anastomotic leak after colorectal resection. *Dis Colon Rectum*. 2019;62(2):241-247.
 18. Reisinger KW, Poeze M, Hulsewé KW, van Acker BA, van Bijnen AA, Hoofwijk AG, et al. Accurate prediction of anastomotic leakage after colorectal surgery using plasma markers for intestinal damage and inflammation. *J Am Coll Surg*. 2014;219(4):744-751.
 19. Shimura T, Toiyama Y, Hiro J, Imaoka H, Fujikawa H, Kobayashi M, et al. Monitoring perioperative serum albumin can identify anastomotic leakage in colorectal cancer patients with curative intent. *Asian J Surg*. 2018;41(1):30-38.
 20. 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.
 21. Sint A, Lutz R, Assenmacher M, Küchenhoff H, Kühn F, Faist E, et al. Monocytic HLA-DR expression for prediction of anastomotic leak after colorectal surgery. *J Am Coll Surg*. 2019;229(2):200-209.
 22. Smith SR, Pockney P, Holmes R, Doig F, Attia J, Holliday E, et al. Biomarkers and anastomotic leakage in colorectal surgery: C-reactive protein trajectory is the gold standard. *ANZ J Surg*. 2018;88(5):440-444.
 23. Stearns AT, Liccario F, Tan KN, Sivrikoz E, Aziz O, Jenkins JT, et al. Physiological changes after colorectal surgery suggest that anastomotic leakage is an early event: a retrospective cohort study. *Colorectal Dis*. 2019;21(3):297-306.
 24. Stephensen BD, Reid F, Shaikh S, Carroll R, Smith SR, Pockney P; on behalf of the PREDICT Study Group collaborators. C-reactive protein trajectory to predict colorectal anastomotic leak: PREDICT Study. *Br J Surg*. 2020 Jul 16. doi: 10.1002/bjs.11812.
 25. Su'a BU, Mikaere HL, Rahiri JL, Bissett IB, Hill AG. Systematic review of the role of biomarkers in diagnosing anastomotic leakage following colorectal surgery. *Br J Surg*. 2017;104(5):503-512.
 26. Waterland P, Ng J, Jones A, Broadley G, Nicol D, Patel H, et al. Using CRP to predict anastomotic leakage after open and laparoscopic colorectal surgery: is there a difference? *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(4):861-868.
 27. Yu Y, Wu Z, Shen Z, Cao Y. Preoperative C-reactive protein-to-albumin ratio predicts anastomotic leak in elderly patients after curative colorectal surgery. *Cancer Biomark*. 2020;27(3):295-302.
 28. Zawadzki M, Krzystek-Korpacka M, Gamian A, Witkiewicz W. Serum cytokines in early prediction of anastomotic leakage following low anterior resection. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2018;13(1):33-43.

Адрес за кореспонденция:

доц. д-р Кирил Киров, д.м.
 Научноизследователски институт
 Медицински университет – Плевен
 ул. „Св. Климент Охридски“ 1
 Плевен 5800
 e-mail: kirovkg@yahoo.com