

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-3-105-118>

РОЛЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В КОЛОРЕКТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ (обзор литературы)

Ачкасов С.А., Сухина М.А., Москалев А.И., Набиев Э.Н.

ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, г. Москва, Россия
(директор – член-корр. РАН, д.м.н., профессор Ю.А. Шелыгин)

Инфекционные осложнения в хирургии колоректального рака занимают ведущее место в структуре послеоперационных осложнений. Частота последних составляет 5-22%, а в 5-20% случаев подобные осложнения приводят к летальному исходу. Стоит отметить, что развитие послеоперационных осложнений приводит к снижению качества жизни пациентов, общей и безрецидивной выживаемости больных, оперированных по поводу колоректального рака. Одним из перспективных способов диагностики послеоперационных инфекционных осложнений после хирургического вмешательства является оценка уровня биологических маркеров воспаления плазмы крови. Он может применяться с целью идентификации пациентов с высокой вероятностью инфекции и быть показанием для более раннего проведения дополнительных методов диагностики осложнений. В настоящее время к биомаркерам, используемым для раннего выявления послеоперационной инфекции, относятся рост лейкоцитов в периферической крови, СРБ, ПКТ, CD64 нейтрофилов и другие. Проведено большое количество исследований по изучению уровня, однако, их результаты весьма противоречивы, и вопрос о роли данных вышеуказанных биомаркеров в диагностике послеоперационных инфекций у пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу рака толстой кишки, остается открытым.

[Ключевые слова: колоректальная хирургия, рак ободочной кишки, рак прямой кишки, биомаркеры воспаления, инфекционные осложнения области хирургического вмешательства, СРБ, ПКТ, CD64 нейтрофилы, HLA-DR моноциты]

Для цитирования: Ачкасов С.А., Сухина М.А., Москалев А.И., Набиев Э.Н. Роль биологических маркеров в диагностике послеоперационных инфекционных осложнений в колоректальной хирургии (обзор литературы). *Колoproктология*. 2019; т. 18, № 3(69), с. 105-118.

THE ROLE OF BIOLOGICAL MARKERS IN THE DIAGNOSIS OF POSTOPERATIVE INFECTIONS IN COLORECTAL CANCER SURGERY (review)

Achkasov S.I., Sukhina M.A., Moskalev A.I., Nabiev E.N.

State Scientific Centre of Coloproctology of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia
(director – corresponding member of RAS, Professor Yu.A. Shelygin)

Infectious complications in colorectal cancer surgery is one of the major problems in postoperative complications structure. The frequency of the latter is 5-22%, and in 5-20% of cases such complications lead to death. It should be noted that the development of postoperative complications leads to a decrease in the quality of life of patients, general and relapse-free survival of patients operated on for colorectal cancer. One of the promising ways to diagnose postoperative infectious complications after surgery is to assess the level of biological markers of plasma inflammation. It can be used to identify patients with a high probability of infection and be an indication for earlier additional methods of diagnosing complications.

Currently, biomarkers that are used for early postoperative infection detection include increase in the leukocytes level in peripheral blood, CRP, PCT, CD64 neutrophils and others. Despite the large number of studies, the question of the role of these biomarkers in postoperative infections diagnosis in the patients who under went colorectal cancer surgery remains unclear.

[Key words: colorectal surgery, rectal cancer, colon cancer, inflammatory biomarkers, surgical site infection, CRP, PCT, CD64 neutrophils, HLA-DR monocytes]

For citation: Achkasov S.A., Sukhina M.A., Moskalev A.I., Nabiev E.N. The role of biological markers in the diagnosis of postoperative infections in colorectal cancer surgery (review). *Koloproktologia*. 2019; v. 18, № 3(69), pp. 105-118.

Адрес для переписки: Набиев Эльнур Нурмамед оглы, ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саяма Адила, д. 2, Москва, 123423; e-mail: elnur.n@hotmail.com

Ранняя диагностика гнойно-септических осложнений, зов, занимает ведущее место в списке актуальных в том числе, несостоятельности кишечных анастомозов проблем колопроктологии [1]. Несмотря на доста-

точно изученные аспекты предоперационной подготовки больных с целью снижения риска послеоперационной инфекции (ПИ)[2], последние остаются основной причиной летальности, ухудшения качества жизни, снижения общей и безрецидивной выживаемости больных, оперированных по поводу колоректального рака [3].

В структуре ПИ выделяют 2 следующие группы: инфекцию в области хирургического вмешательства (ИОХВ) и послеоперационную отдаленную инфекцию. Термин ИОХВ был введен в 1992 году Центром по контролю заболеваемости и профилактики США и служит определением инфекции, возникающей в течение 30 дней после операции, а в случае установки импланта – в течение одного года. Среди ИОХВ выделяют глубокую, поверхностную и внутрибрюшную инфекцию. Причиной последней в большинстве случаев является несостоятельность кишечного анастомоза, которая может протекать в форме абсцесса брюшной полости или таза, ограниченного, либо разлитого перитонита [4]. К послеоперационной отдаленной инфекции следует относить пневмонию, инфекцию мочевыделительной системы, септицемию и инфекцию в области парентеральных манипуляций [5].

Частота развития ИОХВ после плановых операций на ободочной кишке составляет 16,4% [6], а у пациентов, перенесших операции на прямой кишке, данный показатель может достигать 22% [6,7], причем в 5-20% случаев подобные осложнения приводят к летальному исходу [2,6].

ПИ является не только одной из причин летальности пациентов, но она также ухудшает результаты общей и безрецидивной выживаемости. В 2015 году Artinyan A. и соавт. [3] провели ретроспективный анализ 12075 пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу колоректального рака, за период с 1999 по 2009 г., которые были разделены на группы в зависимости от факта наличия, либо отсутствия послеоперационного осложнения (ПО), а также его характера – инфекционное или неинфекционное [3]. Было установлено, что присутствие любого ПО независимо связано со снижением долгосрочной выживаемости (ОР=1,24; 95% ДИ 1,15-1,34; $p<0,001$). Более высокий риск имели пациенты с ПИ (ОР=1,31; 95% ДИ 1,21-1,42; $p<0,001$). При этом, тяжесть ПИ коррелировала с уменьшением общей выживаемости (ОР=1,41; 95% ДИ 1,15-1,73; $p<0,001$). Аналогичные данные приводятся в работе Povšič M. (2016) [8].

Послеоперационные инфекционные осложнения достоверно увеличивают средний койко-день и стоимость лечения данной категории больных, о чем говорится в работе Kashimura N. и соавт. [9]. В своем ретроспективном сравнительном исследовании

они проанализировали влияние инфекции в области хирургического вмешательства на длительность послеоперационного койко-дня и стоимость лечения среди 167 пар пациентов. Возникновение ПИ увеличивало средний койко-день на 17,8 суток ($p=0,001$), а среднюю стоимость лечения – на 5 938 долл. США ($p<0,001$) по сравнению с больными без ПИ.

Клинические проявления ПИ в раннем послеоперационном периоде неспецифичны и трудноотличимы от синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) в ответ на хирургическое вмешательство. В отличие от ПИ, ССВР обычно самостоятельно разрешается, однако в ряде случаев может реализовываться в сепсис и септический шок [10].

Достоверным признаком ПИ является подтверждение наличия инфекционного очага. С этой целью в клинической практике проводят микробиологическое исследование для верификации возбудителя. Определение этиологического агента ПИ позволяет выявить его чувствительность к антибактериальным препаратам [10]. Однако минимальные сроки бактериологического исследования составляют не менее 6 часов. Дальнейшее изучение антимикробной чувствительности требует дополнительных временных затрат – от 24 до 48 часов [11].

Развитие и внедрение в клиническую практику молекулярно-генетических методов исследования, таких как полимеразная цепная реакция (ПЦР), позволило сократить сроки выявления возбудителя ПИ до нескольких часов. Несмотря на быстроту получения результата при проведении ПЦР исследования весьма затруднительно определить жизнеспособность микроорганизма и оценить его роль в развитии инфекции, а также мониторировать антибиотикорезистентность [12]. Кроме того, увеличение затрат на проведение ПЦР варьирует от 3 до 10 раз по сравнению с расходами на микробиологическое исследование методом культивирования бактерий [13].

Эти проблемы, а также необходимость прогнозирования развития осложнений на доклиническом этапе, привели к поиску новых биомаркеров, ассоциированных с воспалением. Под термином «биомаркер» понимается лабораторный показатель, который имеет определенную единицу измерения и численно характеризует биологические процессы, протекающие у человека в норме и при патологических состояниях [14]. На данный момент к наиболее изученным биомаркерам воспаления относятся С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин и CD64 нейтрофилы.

Оценка уровня С-реактивного белка (СРБ) является одним из самых распространенных тестов, используемых в клинической практике, для диагностики и контроля терапии ПИ. Он был открыт в 1930 году и относится к белкам острой фазы воспаления [15], демонстрируя 1000-кратное увеличение концентра-

ции во время возникновения травмы, воспаления или некроза ткани [16,17]. Уровень СРБ коррелирует с тяжестью воспалительной реакции или травмы [16]. В 2014 г. Singh P. и соавт. [18] провели мета-анализ по оценке уровня СРБ как предиктора несостоятельности межкишечного анастомоза. Было отобрано 7 публикаций, включивших 2483 пациента после колоректальных операций. Наибольшие значения чувствительности и специфичности биомаркера выявлялись, в среднем, на 5-е послеоперационные сутки и составили 86% для обоих показателей при пороговом уровне СРБ 144 мг/л ($p < 0,001$). Схожие данные были получены в мета-анализе Gans S. и соавт. (2015) [19]. Легкость и дешевизна метода, прямая корреляция с тяжестью воспаления сделали СРБ широко используемым тестом в диагностике ПИ, однако неспецифичное повышение его концентрации и низкая прогностическая значимость в раннем послеоперационном периоде диктуют необходимость поиска новых биомаркеров воспаления.

Прокальцитонин (ПКТ) – это белок-предшественник гормона кальцитонина. В норме его концентрация в плазме крови весьма незначительна и составляет менее 0,01 нг/мл [20]. Увеличение его возникает при тяжелых генерализованных бактериальных, паразитарных или грибковых инфекциях, не изменяясь при вирусной инфекции [21]. Более чем за 30 лет его применения в клинической практике опубликовано множество исследований, данные которых зачастую противоречат друг другу [22,23]. Некоторые работы указывают, что уровень ПКТ повышается при ССВР, обширной травме и ожоговых поражениях [24]. В 2018 году Tan W. и соавт. [25] провели мета-анализ, в котором оценивали диагностическую значимость ПКТ-теста на 3-5 день после операции, как предиктора интраабдоминальной инфекции после операций на толстой кишке. В исследовании проанализировано 8 работ, включивших 1629 случаев. Частота ПИ составила 5,7% на 3 сутки, 9,7% – на 4 и 6,3% – на 5. Площадь под кривой и пороговые значения на 3, 4 и 5-е сутки после операции составили 0,83 (95% ДИ 0,78-0,88) и 1,45 нг/мл, 0,79 (95% ДИ 0,64-0,93) и 1,28 нг/мл и 0,94 (95% ДИ 0,91-0,97) и 1,26 нг/мл, соответственно. Наибольшая диагностическая ценность определения уровня ПКТ была установлена на 5-е сутки с чувствительностью 78% (95% ДИ 0,65-0,89) и специфичностью 88% (95% ДИ 0,85-0,90). Аналогичные результаты были представлены в мета-анализе Cousin F. и соавт. в 2016 году, не определившим значимых различий в сравнении с использованием СРБ [26].

Чуть более 10 лет назад японскими учеными был обнаружен еще один биомаркер воспаления – sCD14-ST и назван пресепсином (ПСП) [27]. Он представляет собой белок с молекулярной массой 13 кДа,

содержащий N-терминальный фрагмент CD14 и не включающий C-терминальный участок, ответственный за связывание с липополисахаридом. Уровень ПСП повышается уже через 2 часа после появления в крови инфекционного агента, а максимальной концентрации достигает через 3 часа [28]. Большое количество научных публикаций характеризует определение уровня ПСП, как эффективного маркера в диагностике сепсиса и дифференциальной диагностике ССВР [29,30]. В 2015 году Tong X. и соавт. [31] провели мета-анализ ценности ПСП, как маркера сепсиса. Исследование включало в себя 11 работ и объединило результаты лечения 3106 пациентов. По данным Tong X., чувствительность ПСП составила 83% (95% ДИ 0,77-0,88), специфичность – 81% (95% ДИ 0,74-0,87). Схожие данные были приведены в мета-анализах Zhang X. и соавт. [32] и Zhang J. и соавт. [33]. В тоже время остаётся много противоречий в результатах сравнительных исследований по оценке чувствительности и специфичности между ПСП и другими биологическими маркерами. В одних публикациях авторы приходят к выводу, что ПСП является наиболее эффективным маркером септических осложнений по сравнению с ПКТ и СРБ [29,30]. Однако наряду с ними имеется ряд исследований, характеризующих ПСП как равный или менее эффективный предиктор инфекционных осложнений в сравнении с другими биомаркерами воспаления [34-36], что не позволяет сделать однозначный вывод об использовании ПСП в качестве универсального маркера ПИ.

Помимо вирулентности и патогенности микроорганизма большую роль в реализации послеоперационной инфекции играет нарушение иммунного статуса пациента после оперативных вмешательств или ожоговых поражений [37,38]. Ранний иммунный ответ на хирургическую травму связан с активацией врожденного иммунитета. В качестве первого звена здесь выступают фагоциты и антиген-представляющие клетки, мигрирующие к зоне травмы. К ним относятся нейтрофилы, макрофаги и дендритные клетки [39]. Дефекты этого звена способны приводить к развитию инфекционных осложнений, в связи с чем оценка изменения показателей клеточного иммунитета является важным маркером иммуносупрессии, как одной из составляющих развития инфекционного процесса [40]. Принимая во внимание вышеописанные сведения, перспективным в рамках лабораторной диагностики инфекционных осложнений является изучение изменений уровня целого ряда показателей клеточного иммунитета, каждый из которых имеет свое место в реализации ответной реакции на инфекционный агент: содержание цитотоксических Т-лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс, Т-регуляторные клетки, содержание $\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ Т-клеток, нативные Т-клетки,

Т-клетки памяти, эффекторные Т-клетки, эффекторные Т-клетки памяти, МАИТ-клетки, Т-хелперы 1, 2 и 17 типа. Относительно недавно открытые CD64 нейтрофилы, HLA-DR моноциты редко или совсем не используются в диагностике ПИ и оценке проводимой терапии ввиду недостаточной изученности. На данный момент основным методом лабораторной оценки функционального состояния иммунной системы человека является хемилюминесцентный анализ крови методом двухстадийной стимуляции [37,41], результаты которого можно оценить в течении первых двух часов от момента постановки теста.

Кластер дифференцировки 64 (CD64) относится к мембранным гликопротеинами известен как Fc рецептор, обладающий высокой аффинностью к мономерным иммуноглобулинам изотипа IgG(FcgRI) [42]. В норме CD64 экспрессирован на макрофагах, моноцитах и эозинофилах. Его появление на нейтрофилах расценивается как часть системного иммунного ответа на инфекцию и физиологический ответ на компоненты микробной стенки, воспалительные цитокины, включая интерферон- γ , гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1 и интерлейкин-6 [43]. Биомаркер определяется в крови уже через 2-4 часа от момента инфицирования в доклиническую стадию осложнения [44]. CD64 рецептор нейтрофилов (CD64n) более чувствителен и специфичен в диагностике послеоперационной инфекции в сравнении с СРБ и ПКТ. Jukić T. и соавт. в 2015 году изучили динамику биологических маркеров воспаления CD64n, СРБ, а также уровни лейкоцитов и нейтрофилов у 229 пациентов, перенесших колоректальные (189), челюстно-лицевые (23) и кардиохирургические (17) вмешательства с целью прогнозирования ПИ. CD64n оказался единственным биомаркером, который мог спрогнозировать ПИ ($p < 0,001$) на 1 и 2 сутки после операции, в то время как у остальных не удалось выявить статистически значимых различий [45]. Схожие результаты описаны в исследовании Gerrits J.H. и соавт. [46]. В мета-анализе Cid J. и соавт. (2010), включавшим в себя 13 исследований по клиническому применению данного маркера, чувствительность и специфичность последнего составили 79% и 91%, соответственно [47].

В 1991 году Volk H. и соавт. впервые был описан иммунодефицит, диагностируемый при низком уровне экспрессии моноцитами антигенов главного комплекса гистосовместимости класса II (mHLA-DR) [48]. С этого времени снижение экспрессии HLA-DR зарекомендовало себя как биомаркер иммунодепрессии и начало использоваться для оценки иммунного статуса пациента [49,50]. HLA-DR – это трансмембранный белок, который экспрессируется на антигенпредставляющих клетках – моноцитах, макрофагах,

дендритных клетках и В-клетках. Экспрессия HLA-DR на моноцитах имеет важное значение в представлении микробных антигенов на Т-лимфоцитах, тем самым являясь индуктором специфического иммунного ответа [50,51]. Сохранение низкого уровня его экспрессии коррелирует с тяжестью инфекции и высоким риском летального исхода [52]. Оценка экспрессии mHLA-DR также успешно применялась в качестве контроля эффективности иммуномодулирующей терапии [53-55].

Впервые связь между низкой экспрессией mHLA-DR и риском развития сепсиса после травмы представлена в работе Polk H. и соавт. в 1986 году. Авторы пришли к выводу, что количество и плотность моноцитов, представляющих mHLA-DR, на вторые сутки после травмы имеют прогностическую ценность как маркера сепсиса при чувствительности в 53% и специфичности в 76% [56]. Cheron A. и соавт. (2010) в своей работе показали, что экспрессия mHLA-DR снижалась с первого по второй день после травмы у всех пациентов, независимо от возникновения инфекционных осложнений. Однако на третий и четвертый день отмечалась значительная разница между «септическими» и «несептическими» пациентами. При этом, у «несептических» больных регистрировалось повышение уровня экспрессии mHLA-DR, тогда как у «септических» пациентов уровень биомаркера оставался низким ($p = 0,004$). Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что индекс экспрессии mHLA-DR между 1-2 и 3-4 днями менее или равный 1,2 был связан с развитием сепсиса (ОР=5,41; 95% ДИ 1,42-20,52). Авторы пришли к выводу, что мониторинг иммунной функции путем измерения экспрессии mHLA-DR должен позволить идентифицировать после травмы пациентов с прогнозируемым развитием инфекционных осложнений [57].

Однако, не во всех публикациях снижение экспрессии mHLA-DR считается фактором прогноза развития инфекционного осложнения. Oczenski W. и соавт. [58] (2003) в проспективном исследовании оценивали прогностическую ценность снижения экспрессии HLA-DR моноцитов как раннего маркера послеоперационного ССВР и инфекционных осложнений у 85 пациентов после кардиохирургических вмешательств. Экспрессия mHLA-DR измерялась до вводной анестезии (первая контрольная точка), непосредственно после вмешательства (вторая контрольная точка), а также в первые сутки после операции (третья контрольная точка). Послеоперационное снижение экспрессии HLA-DR моноцитов было зарегистрировано у всех больных между первой и второй ($p < 0,0001$), а также между второй и третьей ($p < 0,0001$) контрольными точками (36731 ± 11245 против 17358 ± 5168 против 13779 ± 4121 mAb/клетку

(среднее число связанных HLA-DR антител на один моноцит, соответственно). Ни у одного из пациентов дооперационный уровень экспрессии mHLA-DR не был ниже 19000 mAb/клетку. Показатели экспрессии mHLA-DR после хирургического вмешательства ниже 10000 mAb/клетку были зарегистрированы у 18 пациентов, но только у 4 возникли послеоперационные осложнения в виде ССВР, либо сепсиса. Наименьший уровень экспрессии mHLA-DR составил 5716 mAb на клетку, однако у данного больного послеоперационный период протекал без осложнений. Авторы пришли к выводу, что отсутствие статистически значимой разницы в уровне экспрессии mHLA-DR между группами в первые сутки после операции, мониторинг дооперационных и послеоперационных уровней mHLA-DR в течение первых 24 часов не является маркером высокого риска послеоперационного ССВР или сепсиса у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство. В другой работе Skirecki T. и соавт. [59] (2016) сравнивалась прогностическая ценность экспрессии маркеров mHLA-DR и pCD64 в периферической крови, а также в секрете дыхательных путей у пациентов с сепсисом. В исследование было включено 27 пациентов с септическим шоком. Интенсивность флуоресценции HLA-DR на циркулирующих моноцитах была в 3,5 раза ниже, чем у моноцитов бронхиального секрета ($p=0,01$). Экспрессия CD64 на циркулирующих нейтрофилах и нейтрофилах бронхиального секрета была схожей ($p=0,47$). Статистически значимой оказалась лишь экспрессия

CD64 на циркулирующих в крови нейтрофилах. Она была выше в 2,8 раза у пациентов с летальным исходом по сравнению с выжившими ($p=0,031$). В связи с полученными результатами, авторы пришли к выводу, что экспрессия CD64 нейтрофилов периферической крови является более эффективным прогностическим предиктором высокого риска летальности в сравнении с экспрессией mHLA-DR.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Операции на толстой кишке ассоциированы с высоким риском возникновения инфекционных осложнений, которые являются причиной периоперационной летальности и снижением общей безрецидивной выживаемости при колоректальном раке. Кроме того, развитие ПИ требует больших затрат на лечение, увеличения длительности послеоперационного пребывания пациента в стационаре. Биологические маркеры являются эффективным инструментом в ранней диагностике ПИ, однако наличие противоречивых данных в мировой литературе о прогностической значимости каждого из них требует дальнейших сравнительных исследований с целью определения наиболее чувствительного, специфичного, а также экономически выгодного предиктора ПИ.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tiernan J, Cook A, Geh I, George B, et al. Use of a modified Delphi approach to develop research priorities for the association of coloproctology of Great Britain and Ireland. *Colorectal Disease*. 2014;16(12):965–970.
2. Шельгин Ю.А., Нагудов М.А., Пономаренко А.А., Рыбаков Е.Г. Пероральная антибиотикопрофилактика в колоректальной хирургии (систематический обзор литературы и сетевой метаанализ). *Колопроктология*. 2018; № 3(65), с. 103–114.
3. Artinyan A, Orcutt ST, Anaya DA, Richardson P, et al. Infectious Postoperative Complications Decrease Long-term Survival in Patients Undergoing Curative Surgery for Colorectal Cancer. *Annals of Surgery*. 2015;261(3):497–505.
4. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, et al. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infection control and hospital epidemiology*. 1992;13(10):606–8.
5. Oberhofer D, Juras J, Pavičić AM, Rančić Žurić I, et al. Comparison of C-reactive protein and procalcitonin as predictors of postoperative infectious complications after elective colorectal surgery. *Croatian Medical Journal*. 2012; 53(6):612–619.
6. Gomila A, Carratalà J, Campubí D, Shaw E, et al. Risk factors and outcomes of organ-space surgical site infections after elective colon and rectal surgery. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2017;6:40. doi:10.1186/s13756-017-0198-8.
7. Шельгин Ю.А., Нагудов М.А., Пономаренко А.А., Алексеев М.В. и соавт. Мета-анализ методов лечения несостоятельности колорек-

- тального анастомоза. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018; № 8-2, с. 30–41.
8. Kerin Povšić M, Ihan A, Beović B. Post-Operative Infection Is an Independent Risk Factor for Worse Long-Term Survival after Colorectal Cancer Surgery. *Surgical Infections*. 2016;17(6):700–712.
9. Kashimura N, Kusachi S, Konishi T, Shimizu J, et al. Impact of surgical site infection after colorectal surgery on hospital stay and medical expenditure in Japan. *Surgery Today*. 2012;42(7):639–645.
10. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801.
11. Liang F, Browne DJ, Gray MJ, Gartlan KH, et al. Development of a multiplexed microsphere PCR for rapid, culture-free detection and Gram-typing of bacteria in human blood samples. *ACS Infectious Diseases*. 2018; acsinfectdis.7b00277.
12. Ishmael FT, Stellato C. Principles and applications of polymerase chain reaction: Basic science for the practicing physician. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2008;101(4):437–443.
13. Edmiston CE, Ledebor NA, Buchan BW, Spencer M, et al. Is Staphylococcal Screening and Suppression an Effective Interventional Strategy for Reduction of Surgical Site Infection? *Surgical Infections*. 2016; 17(2):158–166. doi:10.1089/sur.2015.257.
14. Павлушкина Л.В., Черневская Е.А., Белобородова Н.В. Биомаркеры в клинической практике. Спецвыпуск. *Лаборатория*. 2013; т. 3, с.10–14.
15. Tillet WS, Francis TJ. Serological reactions in pneumonia

- with a no-protein somatic fraction of Pneuomococcus. *Journal of Experimental Medicine*. 1930; March 24, pp.561–571.
16. Moyes LH, Leitch EF, McKee RF, Anderson JH, et al. Preoperative systemic inflammation predicts postoperative infectious complications in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2009; 100(8):1236–1239.
 17. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *Journal of Clinical Investigation*. 2003;111(12):1805–1812.
 18. Singh PP, Zeng ISL, Srinivasa S, Lemanu DP, et al. Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. *British Journal of Surgery*. 2014;101(4):339–346.
 19. Gans SL, Atema JJ, Dieren S van, Koerkamp BG, et al. Diagnostic value of C-reactive protein to rule out infectious complications after major abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Colorectal Disease*. 2015;30(7):861–873.
 20. Dib N, Skirecki T. Monitoring of procalcitonin but not interleukin-6 is useful for the early prediction of anastomotic leakage after colorectal surgery. 2016.
 21. Meisner M, Schmidt J, Hüttner H, Tschakowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Medicine*. 2000;26(2):S212–S216.
 22. Шельгин Ю.А., Тарасов М.А., Сухина М.А., Зароднюк И.В. и соавт. Прокальцитонин и С-реактивный белок – ранние предикторы несостоятельности низких колоректальных анастомозов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; т. 27, № 1, с. 93–100.
 23. Lagoutte N, Facy O, Ravoire A, Chalumeau C, et al. C-reactive protein and procalcitonin for the early detection of anastomotic leakage after elective colorectal surgery: Pilot study in 100 patients. *Journal of Visceral Surgery*. 2012; 149(5):e345–e349.
 24. Hunziker S, Hügle T, Schuchardt K, Groeschl I, et al. The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from noninfectious causes of fever after orthopaedic surgery. *Journal of Bone and Joint Surgery. Series A*. 2010;92(1):138–148.
 25. Tan WJ, Ng WQ, Sultana R, Souza NN de, et al. Systematic review and meta-analysis of the use of serum procalcitonin levels to predict intra-abdominal infections after colorectal surgery. *International Journal of Colorectal Disease*. 2018;33(2):171–180.
 26. Cousin F, Ortega-Deballon P, Bourredjem A, Doussot A, et al. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin and C-reactive Protein for the Early Diagnosis of Intra-abdominal Infection After Elective Colorectal Surgery. *Annals of Surgery*. 2016;264(2):252–256.
 27. Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, Suzuki Y, et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2005;11(5):234–238.
 28. Nakamura M, Takeuchi T, Naito K, Shirakawa K, et al. Early elevation of plasma soluble CD14 subtype, a novel biomarker for sepsis, in a rabbit cecal ligation and puncture model. *Critical Care*. 2008;12(Suppl 2):P194.
 29. Spanuth E, Ebelt H, Ivandic B, Werdan K. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (sCD14-ST) in emergency patients with early sepsis using the new assay pathfast presepsin. *Clinical Chemistry*. 2012;58(10):A227.
 30. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2012;18(6):891–897.
 31. Tong X, Cao Y, Yu M, Han C. Presepsin as a diagnostic marker for sepsis: Evidence from a bivariate meta-analysis *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2015;11:1027–1033.
 32. Zhang X, Liu D, Liu YN, Wang R, et al. The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: A meta-analysis. *Critical Care*. 2015;19(1):1–11.
 33. Zhang J, Hu Z De, Song J, Shao J. Diagnostic value of presepsin for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States)*. 2015;94(47):e2158.
 34. Guadiana Romualdo LG de, Torrella PE, Acebes SR, Otón MDA, et al. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) as a biomarker of infection and sepsis in the emergency department. *Clinica Chimica Acta*. 2017;464:6–11.
 35. Vodnik T, Kaljevic G, Tadic T, Majkic-Singh N. Presepsin (sCD14-ST) in preoperative diagnosis of abdominal sepsis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2013;51(10):2053–2062.
 36. Wu C-C, Lan H-M, Han S-T, Chau C-H, et al. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Intensive Care*. 2017;7(1):91.
 37. Образцов И.В., Годков М.А., Кулабухов В.В., Владимирова Г.А. и соавт. Функциональная активность нейтрофилов при ожоговом сепсисе. *Общая реаниматология*. 2017; т. 13, № 2, с. 40–51.
 38. Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, Belli A, et al. The systemic immune response to trauma: An overview of pathophysiology and treatment. *The Lancet*. 2014;384(9952):1455–1465.
 39. Dąbrowska AM, Słotwiński R. The immune response to surgery and infection. *Central European Journal of Immunology*. 2014;39(4):532–537.
 40. Folds JD, Schmitz JL. Clinical and laboratory assessment of immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;111(2):S702–S711.
 41. Образцов И.В., Годков М.А. Хемилюминесцентный анализ клеток крови в медицине: история, теория, практика. *Молекулярная медицина*. 2013; № 4, с. 3–9.
 42. Hulett MD, Hogarth PM. The second and third extracellular domains of Fc gamma RI (CD64) confer the unique high affinity binding of IgG2a. *Molecular immunology*. 1998;35(14–15):989–996.
 43. Layseca-Espinosa E, Pérez-González LF, Torres-Montes A, Baranda L, et al. Expression of CD64 as a potential marker of neonatal sepsis. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2002;13(5):319–327.
 44. Fjaertoft G, Douhan Håkansson L, Pauksens K, Sisask G, et al. Neutrophil CD64 (FcγRI) expression is a specific marker of bacterial infection: A study on the kinetics and the impact of major surgery. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2007;39(6–7):525–535.
 45. Jukic T, Than A, Stubljär D. Dynamics of inflammation biomarkers C-reactive protein, leukocytes, neutrophils, and CD64 on neutrophils before and after major surgical procedures to recognize potential postoperative infection. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2015;75 (August 2015):500–7.
 46. Gerrits JH, McLaughlin PMJ, Nienhuis BN, Smit JW, et al. Polymorphic mononuclear neutrophils CD64 index for diagnosis of sepsis in postoperative surgical patients and critically ill patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2013;51(4):897–905.
 47. Cid J, Aguinaco R, Sánchez R, García-Pardo G, et al. Neutrophil CD64 expression as marker of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2010;60(5):313–319.
 48. Volk HD, Thieme M, Heym S, Döcke WD, et al. Alterations in function and phenotype of monocytes from patients with septic disease—predictive value and new therapeutic strategies. *Behring Institute Mitteilungen*. 1991; no. 88, pp. 208–15.
 49. Lekkou A, Karakantza M, Mouzaki A, Kalfarentzos F, et al. Cytokine Production and Monocyte HLA-DR Expression as Predictors of Outcome for Patients with Community-Acquired Severe Infections. *Society*. 2004;11(1):161–167.
 50. Perry SE, Mostafa SM, Wenstone R, Shenkin A, et al. Is low monocyte HLA-DR expression helpful to predict outcome in severe sepsis? *Intensive Care Medicine*. 2003;29(8):1245–1252.
 51. Cheadle WG. The human leukocyte antigens and their relationship to infection. *The American Journal of Surgery*. 1993;165(2 SUPPL):75–81.
 52. Tulzo Y Le, Pangault C, Amiot L, Guilloux V, et al. Le Monocyte Human Leukocyte Antigen-DR Transcriptional Downregulation by Cortisol during Septic Shock. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004;169(10):1144–51.

53. Döcke WD, Randow F, Syrbe U, Krausch D, et al. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment. *Nature medicine*. 1997;3(6):678–81.

54. Meisel C, Scheffold JC, Pschowski R, Baumann T, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009;180(7):640–648.

55. Schneider C, Aulock S Von, Zedler S, Schinkel C, et al. Perioperative Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor (Filgrastim) Treatment Prevents Immunoinflammatory Dysfunction Associated with Major Surgery. *Annals of Surger*. 2004; 239(1):75–81.

56. Polk HC, George CD, Wellhausen SR, Cost K, et al. A systematic

study of host defense processes in badly injured patients. *Annals of surgery*. 1986;204(3):282–99.

57. Cheron A, Floccard B, Allaouchiche B, Guignat C, et al. Lack of recovery in monocyte human leukocyte antigen-DR expression is independently associated with the development of sepsis after major trauma. *Critical Care*. 2010;14(6).

58. Oczenski W, Krenn H, Jilch R, Watzka H, et al. HLA-DR as a marker for increased risk for systemic inflammation and septic complications after cardiac surgery. *Intensive Care Medicine*. 2003;29(8):1253–1257.

59. Skirecki T, Mikaszewska-Sokolewicz M, Hoser G, Zielińska-Borkowska U. The early expression of HLA-DR and CD64 myeloid markers is specifically compartmentalized in the blood and lungs of patients with septic shock. *Mediators of Inflammation*. 2016; v. 2016.

REFERENCE

1. Tiernan J, Cook A, Geh I, George B, et al. Use of a modified Delphi approach to develop research priorities for the association of coloproctology of Great Britain and Ireland. *Colorectal Disease*. 2014;16 (12):965–970.

2. Shelygin Yu.A., Nagudov M.A., Ponomarenko A.A., Rybakov E.G. Oral antibiotic prophylaxis in colorectal surgery (systematic review and network meta-analysis). *Koloproktologia*. 2018; no. 3, pp. 103–114. (in Russ.)

3. Artinyan A, Orcutt ST, Anaya DA, Richardson P, et al. Infectious Postoperative Complications Decrease Long-term Survival in Patients Undergoing Curative Surgery for Colorectal Cancer. *Annals of Surgery*. 2015;261(3):497–505.

4. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, et al. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infection control and hospital epidemiology*. 1992;13(10):606–8.

5. Oberhofer D, Juras J, Pavičić AM, Rancić Žurić I, et al. Comparison of C-reactive protein and procalcitonin as predictors of postoperative infectious complications after elective colorectal surgery. *Croatian Medical Journal*. 2012; 53 (6):612–619.

6. Gomila A, Carratalà J, Camprubí D, Shaw E, et al. Risk factors and outcomes of organ-space surgical site infections after elective colon and rectal surgery. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2017;6:40. doi:10.1186/s13756-017-0198-8.

7. Shelygin Yu.A., Nagudov M.A., Ponomarenko A.A., Alekseev M.V. et al. Meta-analysis of treatment methods for colorectal anastomosis insolvency. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2018; no. 8-2, pp. 30-41. (in Russ.)

8. Kerin Povšič M, Ihan A, Beovič B. Post-Operative Infection Is an Independent Risk Factor for Worse Long-Term Survival after Colorectal Cancer Surgery. *Surgical Infections*. 2016;17(6):700–712.

9. Kashimura N, Kusachi S, Konishi T, Shimizu J, et al. Impact of surgical site infection after colorectal surgery on hospital stay and medical expenditure in Japan. *Surgery Today*. 2012;42(7):639–645.

10. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801.

11. Liang F, Browne DJ, Gray MJ, Gartlan KH, et al. Development of a multiplexed microsphere PCR for rapid, culture-free detection and Gram-typing of bacteria in human blood samples. *ACS Infectious Diseases*. 2018; aacinfecdis.7b00277.

12. Ishmael FT, Stellato C. Principles and applications of polymerase chain reaction: Basic science for the practicing physician. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2008;101(4):437–443.

13. Edmiston CE, Ledeboer NA, Buchan BW, Spencer M, et al. Is Staphylococcal Screening and Suppression an Effective Interventional Strategy for Reduction of Surgical Site Infection? *Surgical Infections*. 2016; 17(2):158–166. doi:10.1089/sur.2015.257.

14. Pavlushkina L.V., Chernevskaya E.A., Beloborodova N.V. Biomarkers in clinical practice. *Special issue. Laboratory*. 2013; v. 3,

pp. 10-14. (in Russ.)

15. Tillett WS, Francis TJ. Serological reactions in pneumonia with a no-protein somatic fraction of Pneumococcus. *Journal of Experimental Medicine*. 1930; March 24, pp. 561–571.

16. Moyes LH, Leitch EF, McKee RF, Anderson JH, et al. Preoperative systemic inflammation predicts postoperative infectious complications in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2009; 100(8):1236–1239.

17. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *Journal of Clinical Investigation*. 2003;111(12):1805–1812.

18. Singh PP, Zeng ISL, Srinivasa S, Lemanu DP, et al. Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. *British Journal of Surgery*. 2014;101(4):339–346.

19. Gans SL, Atema JJ, Dieren S van, Koerkamp BG, et al. Diagnostic value of C-reactive protein to rule out infectious complications after major abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Colorectal Disease*. 2015;30(7):861–873.

20. Dib N, Skirecki T. Monitoring of procalcitonin but not interleukin-6 is useful for the early prediction of anastomotic leakage after colorectal surgery. 2016.

21. Meisner M, Schmidt J, Hüttner H, Tschaikowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Medicine*. 2000;26(2):S212–S216.

22. Shelygin Yu.A., Tarasov M.A., Sukhina M.A., Zarodnyuk I.V. et al. Procalcitonin and C-reactive protein – early predictors of low colorectal anastomotic leakage. *Russian J of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017; v. 27, no. 1, pp. 93–100. (in Russ.)

23. Lagoutte N, Facy O, Ravoire A, Chalumeau C, et al. C-reactive protein and procalcitonin for the early detection of anastomotic leakage after elective colorectal surgery: Pilot study in 100 patients. *Journal of Visceral Surgery*. 2012; 149(5):e345–e349.

24. Hunziker S, Hügler T, Schuchardt K, Groeschl I, et al. The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from noninfectious causes of fever after orthopaedic surgery. *Journal of Bone and Joint Surgery. Series A*. 2010;92(1):138–148.

25. Tan WJ, Ng WQ, Sultana R, Souza NN de, et al. Systematic review and meta-analysis of the use of serum procalcitonin levels to predict intra-abdominal infections after colorectal surgery. *International Journal of Colorectal Disease*. 2018;33(2):171–180.

26. Cousin F, Ortega-Deballon P, Bourredjem A, Doussot A, et al. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin and C-reactive Protein for the Early Diagnosis of Intra-abdominal Infection After Elective Colorectal Surgery. *Annals of Surgery*. 2016;264(2):252–256.

27. Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, Suzuki Y, et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2005;11(5):234–238.

28. Nakamura M, Takeuchi T, Naito K, Shirakawa K, et al. Early elevation of plasma soluble CD14 subtype, a novel biomarker for

- sepsis, in a rabbit cecalligation and puncture model. *Critical Care*. 2008;12(Suppl 2):P194.
29. Spanuth E, Ebel H, Ivandic B, Werdan K. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (sCD14-ST) in emergency patients with early sepsis using the new assay pathfast presepsin. *Clinical Chemistry*. 2012;58(10):A227.
 30. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2012;18(6):891–897.
 31. Tong X, Cao Y, Yu M, Han C. Presepsin as a diagnostic marker for sepsis: Evidence from a bivariate meta-analysis *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2015;11:1027–1033.
 32. Zhang X, Liu D, Liu YN, Wang R, et al. The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: A meta-analysis. *Critical Care*. 2015;19(1):1–11.
 33. Zhang J, Hu Z De, Song J, Shao J. Diagnostic value of presepsin for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States)*. 2015;94(47):e2158.
 34. Guadiana Romualdo LG de, Torrella PE, Acebes SR, Otón MDA, et al. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) as a biomarker of infection and sepsis in the emergency department. *Clinica Chimica Acta*. 2017;464:6–11.
 35. Vodnik T, Kaljevic G, Tadic T, Majkic-Singh N. Presepsin (sCD14-ST) in preoperative diagnosis of abdominal sepsis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2013;51(10):2053–2062.
 36. Wu C-C, Lan H-M, Han S-T, Chaou C-H, et al. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Intensive Care*. 2017;7(1):91.
 37. Obratsov I.V., Godkov M.A., Kulabukhov V.V., Vladimirova G.A. et al. Functional neutrophil activity in burn sepsis. *General Reanimatology*. 2017; v. 13, no. 2, pp. 40–51. (in Russ.)
 38. Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, Belli A, et al. The systemic immune response to trauma: An overview of pathophysiology and treatment. *The Lancet*. 2014;384(9952):1455–1465.
 39. Dąbrowska AM, Slotwiński R. The immune response to surgery and infection. *Central European Journal of Immunology*. 2014;39(4):532–537.
 40. Folds JD, Schmitz JL. Clinical and laboratory assessment of immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;111(2):S702–S711.
 41. Obratsov I.V., Godkov M.A. Chemiluminescent analysis of the blood cells in medicine: history, theory, G.M.A. *Molecular Medicine*. 2013; no. 4, pp. 3–9. (in Russ.)
 42. Hulett MD, Hogarth PM. The second and third extracellular domains of Fc gamma RI (CD64) confer the unique high affinity binding of IgG2a. *Molecular immunology*. 1998;35(14–15):989–96.
 43. Layseca-Espinosa E, Pérez-González LF, Torres-Montes A, Baranda L, et al. Expression of CD64 as a potential marker of neonatal sepsis. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2002;13(5):319–327.
 44. Fjaertoft G, Douhan Håkansson L, Pauksens K, Sisask G, et al. Neutrophil CD64 (FcγRI) expression is a specific marker of bacterial infection: A study on the kinetics and the impact of major surgery. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2007;39(6–7):525–535.
 45. Jukic T, Ihan A, Stubljär D. Dynamics of inflammation biomarkers C-reactive protein, leukocytes, neutrophils, and CD64 on neutrophils before and after major surgical procedures to recognize potential postoperative infection. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2015;75 (August 2015):500–7.
 46. Gerrits JH, McLaughlin PMJ, Nienhuis BN, Smit JW, et al. Polymorphic mononuclear neutrophils CD64 index for diagnosis of sepsis in postoperative surgical patients and critically ill patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2013;51(4):897–905.
 47. Cid J, Aguinaco R, Sánchez R, García-Pardo G, et al. Neutrophil CD64 expression as marker of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2010;60(5):313–319.
 48. Volk HD, Thieme M, Heym S, Döcke WD, et al. Alterations in function and phenotype of monocytes from patients with septic disease--predictive value and new therapeutic strategies. *Behring Institute Mitteilungen*. 1991; no. 88, pp. 208–15.
 49. Lekkou A, Karakantza M, Mouzaki A, Kalfarentzos F, et al. Cytokine Production and Monocyte HLA-DR Expression as Predictors of Outcome for Patients with Community-Acquired Severe Infections. *Society*. 2004;11(1):161–167.
 50. Perry SE, Mostafa SM, Wenstone R, Shenkin A, et al. Is low monocyte HLA-DR expression helpful to predict outcome in severe sepsis? *Intensive Care Medicine*. 2003;29(8):1245–1252.
 51. Cheadle WG. The human leukocyte antigens and their relationship to infection. *The American Journal of Surgery*. 1993;165(2 SUPPL):75–81.
 52. Tulzo Y Le, Pangault C, Amiot L, Guilloux V, et al. Le Monocyte Human Leukocyte Antigen-DR Transcriptional Downregulation by Cortisol during Septic Shock. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004;169(10):1144–51.
 53. Döcke WD, Randow F, Syrbe U, Krausch D, et al. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment. *Nature medicine*. 1997;3(6):678–81.
 54. Meisel C, Schefold JC, Pischowski R, Baumann T, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009;180(7):640–648.
 55. Schneider C, Aulock S Von, Zedler S, Schinkel C, et al. Perioperative Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor (Filgrastim) Treatment Prevents Immunoinflammatory Dysfunction Associated with Major Surgery. *Annals of Surger*. 2004; 239(1):75–81.
 56. Polk HC, George CD, Wellhausen SR, Cost K, et al. A systematic study of host defense processes in badly injured patients. *Annals of surgery*. 1986;204(3):282–99.
 57. Cheron A, Floccard B, Allaouchiche B, Guignant C, et al. Lack of recovery in monocyte human leukocyte antigen-DR expression is independently associated with the development of sepsis after major trauma. *Critical Care*. 2010;14(6).
 58. Oczenski W, Krenn H, Jilch R, Watzka H, et al. HLA-DR as a marker for increased risk for systemic inflammation and septic complications after cardiac surgery. *Intensive Care Medicine*. 2003;29(8):1253–1257.
 59. Skirecki T, Mikaszewska-Sokolewicz M, Hoser G, Zielińska-Borkowska U. The early expression of HLA-DR and CD64 myeloid markers is specifically compartmentalized in the blood and lungs of patients with septic shock. *Mediators of Inflammation*. 2016; v. 2016.