

На правах рукописи

ГАСАНОВ Казим Гусейнович

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
УРЕМИЧЕСКОГО ПСЕВДОПЕРИТОНИТА И ПЕРИТОНИТА
У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ
ПОЧЕЧНУЮ ТЕРАПИЮ – ПРОГРАММНЫЙ ГЕМОДИАЛИЗ**

3.1.9. – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Астрахань – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Кчибеков Элдар Абдурагимович, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Грошили Виталий Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Климович Игорь Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Республика Крым, г. Симферополь

Защита состоится «___» _____ 2022 года в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.2.003.01 при ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России по адресу 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО Астраханского ГМУ Минздрава России <http://astgmu.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Учёный секретарь диссертационного совета

к.м.н., доцент

Севостьянова Ирина Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования.

У 90% больных с хронической болезнью почек (ХБП), находящихся на заместительной почечной терапии (ЗПТ), в том числе и программном гемодиализе (ПГ), проявляются различные патологические изменения в органах брюшной полости, диагностика которых инструментальными и лабораторными методами весьма затруднительна (А. А. Коваленко, 2007; Л.А. Фирсова 2022; Н. Strid, 2003; A.S. Levey, 2003; M. Hirako, 2005; A.E. Cano, 2007; N.D. Vaziri, 2012; H.C. Wu, 2013; J. Zuvela, 2018).

С увеличением возраста и длительности ЗПТ у пациентов с ХБП наблюдается усиление проявления коморбидной патологии, соматических и хирургических осложнений, обуславливая ухудшение качества жизни, утяжеление прогноза заболевания и повышение риска неблагоприятного исхода (А.В. Смирнов, 2005; Д.В. Перлин, 2008; А.В. Смирнов, 2007; А.В. Смирнов, 2012; Н.А. Томилина, 2017; А.Е. Хрулев, 2019; С. Black, 2010; D. Trainor, 2011; K. Miyata, 2013; C. Gajdos, 2013; C.C. Liang, 2014; M. Meersch, 2016; D. Palamuthusingam, 2019; T. Shiraiishi, 2022).

Значимость данной проблемы характеризуется неуклонным ростом воспалительных хирургических заболеваний внутренних органов, где у четверти больных диагностируют перитонит (С.И. Рябов, 1997; И.Н. Климович, 2007; С.И. Рябов, 2013; В.С. Савельев, 2013; С.С. Маскин и соавт., 2017; М.Ф. Черкасов и соавт., 2019; A. Stolz, 2000) в том числе у пациентов, находящихся на ЗПТ ПГ. Летальность после хирургических вмешательств у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) составляет до 4 % после плановых операций, а в ургентной хирургии достигает 47% (Н. Eilers, 2010; С. Gajdos, 2013; С.Е. Palanta, 2017; S.T. Vaaraa, 2017).

Ряд авторов характеризует псевдоперитониальный синдром, псевдоперитонит, острый ложный живот, как проявление системных заболеваний, в которых дифференциальный диагноз весьма затруднен, а для исключения абдоминальной катастрофы в большинстве случаев хирургам приходится прибегать к лапароскопии (О.Н. Минушкин, 2002; Г.Г. Контратенко, 2006; А.М.

Шулутко, 2010; В.С. Грошили, 2016). Однако эта процедура становится неоправданной или напрасной у пациентов, находящихся на ЗПТ ПГ, с клиническими проявлениями «острого живота» и является одной из причин тяжелого течения основного заболевания (А. В. Ватазин, 2005). Скудность и атипичность клинических проявлений хирургических осложнений у пациентов, находящихся на ЗПТ ПГ, а также диагностические трудности и «напрасные лапароскопии» являются одной из причин неблагоприятного исхода (А.В. Ватазин, 2005; А.В. Ватазин, 2007; А.Г. Янковой, 2007; J. Zuvela, 2018).

В качестве маркеров ранней диагностики перитонита хорошо зарекомендовали себя белки воспаления и деструкции: С-реактивный белок (СРБ), лактоферрин (ЛФ) (В.А. Зурнаджьянц и соавт., 2014; М.А. Топчиев и соавт., 2014; Н.Э. Прокопьева, 2018, В.Ю. Михайличенко и соавт., 2019), а для дифференциации уремического характера «воспаления» в брюшной полости наряду с рутинным определением уровней креатинина и мочевины, интерес представляет органоспецифический белок почечной патологии - β 2-микроглобулин (β 2-МГ).

Цель исследования:

Улучшение диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии - программный гемодиализ.

Задачи исследования:

1. Изучить концентрации креатинина, мочевины, β 2-микроглобулина, С-реактивного белка, лактоферрина в сыворотке крови у пациентов, находящихся на программном гемодиализе.

2. Выявить диагностическую ценность исследуемых биомаркеров в дифференциальной диагностике уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих заместительную почечную терапию – программный гемодиализ.

3. Разработать способ дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих заместительную почечную терапию – программный ге-

модиализ на основе анализа концентраций β_2 -микроглобулина, С-реактивного белка.

4. Рассчитать коэффициент дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих заместительную почечную терапию – программный гемодиализ на основе анализа концентраций лактоферрина и β_2 -микроглобулина.

5. Внедрить в практику разработанный алгоритм дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих заместительную почечную терапию – программный гемодиализ.

Научная новизна исследования:

1. У пациентов с подозрением на уремический псевдоперитонит и перитонит, находящихся на заместительной почечной терапии – программный гемодиализ в сыворотках крови исследованы концентрации белков острой фазы воспаления и органоспецифические биомаркеры заболеваний почек.

2. Выявлен наиболее информативный маркер уремической интоксикации, который вместе с белками острой фазы позволил дифференцировать уремический псевдоперитонит и перитонит.

3. Впервые разработан новый способ дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии – программный гемодиализ на основе анализа концентраций β_2 -микроглобулина и С-реактивного белка в сыворотке крови (Патент РФ № 2761725).

4. Впервые разработан коэффициент дифференциальной диагностики (КДД) соотношения концентраций лактоферрина и β_2 -микроглобулина для дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии – программный гемодиализ (Патент РФ № 2761732).

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Полученные результаты позволили усовершенствовать диагностику уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии – программный гемодиализ.

2. Предложенный КДД позволяет повысить качество дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии – программный гемодиализ, тем самым снизить число инвазивных методов диагностики.

3. Установлено, что разработанный способ дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии – программный гемодиализ позволяет своевременно определиться с правильной тактикой лечебных мероприятий у исследуемой группы пациентов.

4. Внедрение в практику алгоритма дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита позволило улучшить диагностические возможности и результаты лечения пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии – программный гемодиализ, снизить количество общей и послеоперационной летальности.

Методология и методы исследования

Системное использование методов научного познания явилось методологической основой данного исследования. Научная работа соответствует принципам и правилам доказательной медицины. Разработан дизайн исследования. Сбор данных и обработка полученных результатов проводился в соответствии с разработанным диссертантом дизайном исследования, в котором были использованы адекватные поставленным задачам современные клинические, инструментальные, лабораторные биохимические и иммунохимические, а также статистические методы.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Сравнительный иммунохимический анализ биомаркеров креатинина, мочевины, β_2 -микроглобулина, С - реактивного белка, лактоферрина в сыворотках крови пациентов, получаю-

щих программный гемодиализ, показал их взаимосвязь со степенью выраженности уремической интоксикации и воспаления органов брюшной полости.

2. Выявлена высокая концентрации β 2-микроглобулина у пациентов при уремическом псевдоперитоните, а концентрации С - реактивного белка и лактоферрина статистически высокие при перитоните у исследуемой группы пациентов.

3. Методом ROC-анализа доказана диагностическая эффективность способов дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих программный гемодиализ.

4. Разработанный и запатентованный коэффициент дифференциальной диагностики (КДД) позволяет дифференцировать уремический псевдоперитонит и перитонит у пациентов, получающих программный гемодиализ и своевременно начать адекватную терапию.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов проведенного исследования определяется достаточным объемом выполненных исследований, наличием групп сравнения, использованием современных методов исследования и статистической обработки полученных данных.

Полученные результаты исследования представлены в виде практических рекомендаций и внедрены в работу хирургических отделений Частного учреждения здравоохранения «Клиническая больница «РЖД – Медицина» города Астрахань», ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 им. С.М. Кирова», диализных центров ООО «Центр Диализа Астрахань». Результаты научной работы используются в научной и практической работе хирургических кафедр ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава РФ.

Материалы научной работы доложены на межвузовских конференциях и конференциях ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, региональных и всероссийских конференциях.

Основные положения диссертационной работы доложены на международной научно-практической конференции «Научные исследования молодых ученых» (Пенза, 2021), научно-

практической конференции с международным участием «Инновационные аспекты развития науки и техники» (Саратов, 2021), III международной научно-практической конференции «Experimental and Theoretical Research in Modern Science» (Кишинев, Молдова, 2021), международной научно-практической конференции «Научный потенциал молодежных исследований» (Петрозаводск, 2021), международной научно-практической конференции «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования» (Москва, 2021), на VII съезде хирургов юга России с международным участием (Пятигорск, 2021), научно-практической конференции с международным участием «Академия внутренней медицины: новейшие достижения» (Самарканд, 2021). Апробация диссертационной работы проведена на межкафедральном заседании с участием хирургических кафедр ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России г. Астрахани 15 апреля 2022 года.

Публикации

По материалам научной работы опубликовано 16 печатных работ, 6 из которых в рецензируемых журналах, рекомендованных для защиты диссертаций ВАК Министерства образования и науки РФ, 1 статья в журнале, цитируемом в международной реферативной базе SCOPUS, а также получено 2 патента РФ на изобретение № 2761725; № 2761732.

Личное участие автора в получении результатов

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, проведен поиск и анализ литературы (100%), сформулирована цель и задачи исследования, определена методология исследования (95%). Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в получении исходных данных (90%). Автором осуществлены лабораторные биохимические и иммунохимические исследования (80%). Проведен статистический анализ и оценка полученных результатов (90%). Автор непосредственно участвовал в подготовке научных статей, неоднократно представлял результаты исследования на съездах и конференциях (90%). Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

Объём и структура работы

Диссертационная работа представлена на 116 страницах компьютерного текста, состоит из введения, глав: материалы и методы исследования, собственных результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы.

Библиографический список литературы включает 202 источника, из которых 139 работ – отечественных и 63 – иностранных авторов. Работа содержит 11 таблиц, иллюстрирована 14 рисунками.

Диссертационная работа проведена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России в рамках комплексно-целевых программ «Система диагностики, прогнозирование и лечение осложнений при острой хирургической патологии органов брюшной полости», номер государственной регистрации 114070770020. Научно-исследовательская работа соответствует паспорту по специальности 3.1.9 – «Хирургия».

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В основу работы положены результаты обследования 136 пациентов, находившихся на лечении в стационарах г. Астрахани в период с 2017 по 2021 гг. Из них 76 пациентов основной группы, госпитализированных в хирургический стационар с подозрением на перитонит, получающих программный гемодиализ. В группу контроля вошло 60 пациентов, получающих программный гемодиализ в амбулаторных условиях.

Клинический материал был собран на базе ГБУЗ АО «Городская клиническая больница №3», ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» и диализного центра ООО «Центр Диализа Астрахань» г. Астрахани.

Объем стандартного обследования при проведении клинико-лабораторных исследований проводился согласно приказу МЗ РФ от 05.02.2019 «Об утверждении Правил проведения клинических лабораторных исследований».

Объектом биохимического исследования явились 1136 образцов сыворотки крови, полученных от больных с подозрением на уремический псевдоперитонит и перитонит у пациентов основной группы, и группы контроля.

Образцы сывороток крови тестировались на определение концентрации следующих белков: креатинин, мочевины, β 2-микроглобулин, С - реактивного белка, лактоферрина.

Оценка концентраций креатинина проводилась в мкмоль/л, мочевины в ммоль/л, СРБ в мг/л на биохимическом автоматическом анализаторе ERBA XL-200 (Чехия) и на автоматическом биохимическом модуле Cobas 6000 (Roche, Швейцария) с использованием одноименных реагентов, согласно инструкции производителя. Концентрацию β 2-МГ в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа в мг/л, а концентрацию ЛФ в сыворотке крови определяли в нг/мл на иммуноферментном анализаторе Stat Fax - 2100 (Awareness Technology, США).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы STATISTICA 12.0, Stat Soft, Inc. и SPSS-16. Для проверки нормальности распределения данных применялись следующие критерии: Шапиро-Уилка (при выборке пациентов <50) и Колмогорова-Смирнова (при выборке пациентов >50). При проверке нормальности распределения были выявлены распределения, отличные от нормального, что послужило основанием для выбора непараметрических критериев статистической обработки данных. Для каждого показателя и групп наблюдений вычисляли медиану, 25 и 75 процентиля (Me, 25-й и 75-й процентиля). При сравнении количественных данных в 2 группах использовали непараметрический критерий U Манна-Уитни, а в 3 и более группах использовался критерий Краскела-Уоллиса, при уровне статистической значимости $p < 0,05$. При $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми, а при $p > 0,05$, различия были статистически незначимы (сопоставимы). Для оценки диагностической эффективности, соответственно критериям ВОЗ, определяли чувствительность и специфичность с помощью ROC-анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ **Концентрации креатинина, мочевины, β 2-микроглобулина,** **C-реактивного белка, лактоферрина в сыворотке крови** **у пациентов, находящихся на программном гемодиализе** **с уремическим псевдоперитонитом и перитонитом**

Оценка концентраций биомаркеров проводилась в группах:

Группа I (основная) – пациенты, находящиеся на программном гемодиализе, госпитализированные с диагнозом перитонит ($n = 76$); Группа II (контроль) – пациенты, получающие программный амбулаторный гемодиализ ($n = 60$).

Пациенты группы I, находящиеся на программном гемодиализе госпитализированные в стационар с диагнозом перитонит разделены на 2 подгруппы в зависимости от выбора тактики лечения: Подгруппа I – пациенты, находящиеся на программном гемодиализе с диагнозом уремический псевдоперитонит – получали лечение сеансами гемодиализа ($n = 49$). Подгруппа II – пациенты, находящиеся на программном гемодиализе с диагнозом перитонит - оперативное лечение ($n = 27$).

Показатели концентрации биомаркеров в сыворотке крови пациентов при поступлении представлены в таблице 1. Как видно из таблицы, статистически значимо высокие концентрации креатинина 889 [712; 914] мкмоль/л и мочевины 26 [20,8; 31,2] ммоль/л выявлены в группе с уремическим псевдоперитонитом и в группе пациентов с перитонитом - 789 [655; 1120] мкмоль/л и 26 [20,8; 39] ммоль/л соответственно, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), однако в группах с псевдоперитонитом и перитонитом концентрации креатинина ($p = 0,901$) и мочевины ($p = 0,428$) были сопоставимы. Между группами с уремическим псевдоперитонитом и перитонитом статистически значимых различий концентрации креатинина и мочевины не выявлено, что доказывает неинформативность данных маркеров для дифференциальной диагностики перитонита и уремического псевдоперитонита. Наиболее статистически значимо высокая концентрация β 2-МГ 16,7 мг/л [13,2; 20,6] мг/л выявлена в группе пациентов с уремическим псевдоперитонитом, что было статистически значимо

выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$) и статистически значимо выше, в сравнении с группой пациентов с перитонитом ($p < 0,001$). Статистически значимо высокие концентрации СРБ 70 [65,5; 72] мг/л и ЛФ 1960 нг/мл [1856; 2640] отмечены в группе пациентов с перитонитом, что было статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$) и статистически значимо выше, в сравнении с группой пациентов с уремическим псевдоперитонитом ($p < 0,001$). Однако в группе пациентов с уремическим псевдоперитонитом концентрации ЛФ были сопоставимы с группой контроля ($p = 0,095$).

Таблица 1 - Концентрации биомаркеров в сыворотке крови при поступлении

Показатель	Основная группа, n=76		Группа контроля, n=60	Критерий Краскела-Уоллиса
	Уремический псевдоперитонит, n=49	Перитонит, n=27		
Креатинин (мкмоль/л)	889 [712; 914] $p_1 < 0,001$; $p_2 = 0,901$	789 [655; 1120] $p_1 < 0,001$	507 [398; 618]	$\chi^2 = 59,374$ df=2; $p < 0,001$
Мочевина (ммоль/л)	26 [20,8; 31,2] $p_1 < 0,001$; $p_2 = 0,428$	26 [20,8; 39] $p_1 < 0,001$	15,8 [13,9; 17,6]	$\chi^2 = 77,897$ df=2; $p < 0,001$
β 2-МГ (мг/л)	16,7 [13,2; 20,6] $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$	5,6 [5,2; 6,5] $p_1 < 0,001$	4,1 [3,4; 4,7]	$\chi^2 = 88,646$ df=2; $p < 0,001$
СРБ (мг/л)	6,1 [5,2; 6,7] $p_1 < 0,001$	70 [65,5; 72] $p_1 < 0,001$	2,2 [1,8; 2,8]	$\chi^2 = 85,989$ df=2; $p < 0,001$
ЛФ (нг/мл)	705 [605; 788] $p_1 = 0,095$	1960 [1856; 2640] $p_1 < 0,001$	625 [556; 733]	$\chi^2 = 37,658$ df=2; $p < 0,001$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой контроля; p_2 – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой пациентов с перитонитом.

У пациентов, находящихся на амбулаторном гемодиализе, диагностических значимых высоких концентраций не выявлено ни одного из 5 исследуемых маркеров.

Концентрация биомаркеров в сыворотке крови у пациентов в динамике представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Концентрации биомаркеров в сыворотке крови у пациентов в исследуемых группах в динамике

Показатель	Группа пациентов с уремическим псевдоперитонитом (n=49)		Группа пациентов с перитонитом (n=27)	
	1-3 сутки	4-5 сутки	1-3 сутки	4-5 сутки
Креатинин (мкмоль/л)	658 [550; 720]	809 [732; 898] p=0,117	822 [720; 1120] p<0,001	790 [704; 820]
Мочевина (ммоль/л)	19 [16,2;22,8]	27,9 [26,5;31,8]	28,8 [26,4; 39] p<0,001	29,2 [28; 31] p=0,342
β 2-МГ (мг/л)	14,4 [11,2;18,] p<0,001	12 [10; 16] p<0,001	5,9 [5,4; 6,5]	5,8 [5,3; 6,1]
СРБ (мг/л)	5,1 [4,5; 5,6]	4,6 [3,8; 5]	50,5 [44; 56] p<0,001	29,5 [22,5; 32,5] p<0,001
ЛФ (нг/мл)	629 [550; 700]	535 [480; 604]	1655 [1550;2180] p<0,001	1427 [1270; 1810] p<0,001

Примечание: p < 0,001– уровень статистической значимости различий

Как видно из таблицы 2, на 1-3 сутки после поступления в группе с уремическим псевдоперитонитом статистически высокая концентрация β 2-МГ 14,4 [11,2; 18,5] мг/л отмечается тенденция к снижению в динамике на 20% от исходных концентраций 16,7 [13,2; 20,6] мг/л, что подтверждает правильность выбора консервативной тактики лечения сеансами экстренного гемодиализа.

Важно отметить у группы пациентов с перитонитом после операции концентрация СРБ 50,5 [44; 56] мг/л на 3 сутки снижается на 35% от исходных значений концентрации – 70 [65,5; 72]

мг/л, а концентрация ЛФ 1655 [1550; 2180] нг/мл снижается на 30% от исходных значений концентрации – 1960 [1856; 2640] нг/мл, что подтверждает адекватность выбора тактики лечения данной группы пациентов.

На 4-5 сутки концентрации креатинина и мочевины в группах пациентов с псевдоперитонитом и перитонитом были сопоставимы ($p=0,117$ и $p=0,342$ соответственно). Данный факт объясним тем, что у группы пациентов с уремическим псевдоперитонитом продолжается лечение сеансами гемодиализа. Учитывая, что пациенты с перитонитом получают в анамнезе ЗПТ ПГ, а также сохраняющую исходную гиперазотемию в терапию включены процедуры экстренного гемодиализа.

На 4 сутки статистически высокая концентрация $\beta 2$ -МГ составила 12 [10; 16] мг/л в группе с уремическим псевдоперитонитом, однако сохраняется тенденция к снижению в динамике на 30% от исходных концентраций – 14,4 мг/л [11,2; 18,5], что подтверждает его диагностическую значимость в оценке выраженности уремической интоксикации, а также в диагностике уремического псевдоперитонита и необходимость продолжения процедур гемодиализа в терапии введения данных пациентов.

В группе больных перитонитом концентрации СРБ - 29,5 мг/л [22,5; 32,5] снижается на 4-5 сутки на 58% от исходных концентраций - 50,5 мг/л [44; 56], а ЛФ снижается на 40% - 1427 нг/мл [1270; 1810] от исходных концентраций 1655 нг/мл [1550; 2180]. В группе пациентов с уремическим псевдоперитонитом данные концентраций СРБ И ЛФ в пределах нормальных значений.

По результатам анализа полученных данных в динамике выявлены статистически значимо высокие концентрации $\beta 2$ -МГ у пациентов при уремическом псевдоперитоните, чем у пациентов при перитоните ($p<0,001$), а также статистически значимо высокие концентрации СРБ и ЛФ при перитоните в сравнении с уремическим псевдоперитонитом ($p<0,001$), что дает возможность использовать данные маркеры в качестве диагностических тестов в дифференциальной диагностике уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих ЗПТ ПГ.

Диагностическая значимость β 2-МГ, СРБ, ЛФ и вычисление коэффициента их соотношения для дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита

На рисунке 1 представлены концентрации медианы β 2-микроглобулина и С-реактивного белка.

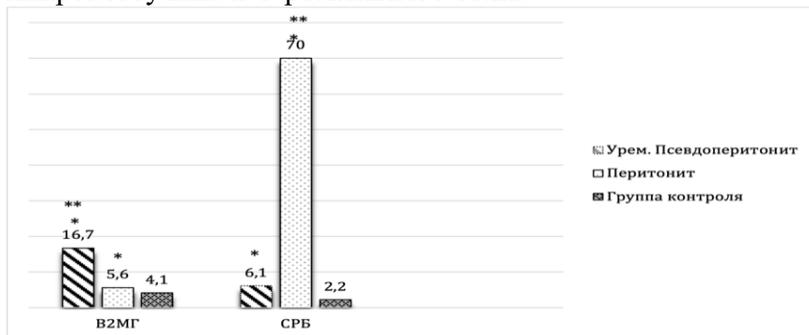


Рисунок 1 – Концентрации медианы β 2-микроглобулина и С-реактивного белка в группах.

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с группой контроля в соответствующей группе; ** – статистически значимые различия по сравнению с группой пациентов с перитонитом. Критерий Краскела-Уоллиса для β 2-МГ – $\chi^2=88,646$ $df=2$; $p<0,001$. Критерий Краскела-Уоллиса для СРБ – $\chi^2=85,989$ $df=2$; $p<0,001$.

Как видно из рисунка 1, при поступлении концентрация сывороточного β 2-МГ при уремическом псевдоперитоните повышалась до 30,0 мг/л (Ме 16,7 [13,2; 20,6]), $p < 0,001$, статистически достоверные различия между группами по критерию U Манна-Уитни), по сравнению с концентрацией при перитоните до 8 мг/л (Ме 5,6 [5,2; 6,5]). Концентрация СРБ при перитоните повышалась до 80,0 мг/л (Ме 70 [65,5; 72]), $p < 0,001$, статистически достоверные различия между группами по критерию U Манна-Уитни), по сравнению с уремическим псевдоперитонитом до 10 мг/л (Ме 6,1 [5,2; 6,7]).

Установлена четкая зависимость концентрации β 2-МГ и СРБ от степени выраженности уремического псевдоперитонита и перитонита, что позволило разработать способ, включающий определение концентрации β 2-МГ и СРБ в сыворотке крови при поступлении в стационар у больных с подозрением на перитонит и расчет коэффициента дифференциальной диагностики

(КДД) по формуле $\text{КДД} = \beta 2\text{-МГ} / \text{СРБ} \times 100$, где $\beta 2\text{-МГ}$ – концентрация $\beta 2$ -микроглобулина, мг/л, СРБ – концентрация С - реактивного белка, мг/л. При значении КДД менее 10 диагностируют перитонит, а при значении КДД более 10 диагностируют уремический псевдоперитонит (патент РФ № 2761725).

Параллельно проведен сравнительный анализ концентрации ЛФ и $\beta 2\text{-МГ}$ в сыворотке крови больных, поступивших с подозрением на уремический псевдоперитонит и перитонит, который представлен на рисунке 2.

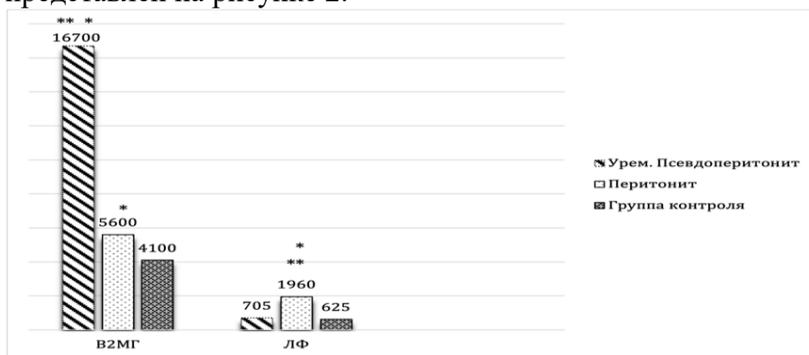


Рисунок 2 – Концентрации медианы $\beta 2\text{-МГ}$ и ЛФ в группах.

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с группой контроля в соответствующей группе; ** – статистически значимые различия по сравнению с группой пациентов с перитонитом. Критерий Краскела-Уоллиса для $\beta 2\text{-МГ}$ – $\chi^2=88,646$ $df=2$; $p<0,001$. Критерий Краскела-Уоллиса для ЛФ – $\chi^2=37,658$ $df=2$; $p<0,001$.

Наиболее статистически высокая концентрация $\beta 2\text{-МГ}$ выявлена у пациентов при уремическом псевдоперитоните и составила 16700 нг/мл [13200; 20600], по сравнению с концентрацией в сыворотке крови у пациентов при перитоните 5600 нг/мл [5200; 6500]. Концентрация ЛФ статистически высокая при перитоните и составила 1960 нг/мл [1856; 2640], по сравнению с уремическим псевдоперитонитом 705 нг/мл [605; 788].

Таким образом, при поступлении в стационар у больных, получающих ЗПТ ПГ с подозрением на перитонит определяют концентрации ЛФ и $\beta 2\text{-МГ}$ в сыворотке крови, а затем рассчитывают коэффициент дифференциальной диагностики (КДД) по формуле $\text{КДД} = \text{ЛФ} / \beta 2\text{М} \times 100$, где ЛФ – концентрация лакто-

феррина, нг/мл, β 2-МГ – концентрация β 2-микροглобулина, нг/мл. При значении КДД более 20 диагностируют перитонит, а при значениях КДД менее 20 диагностируют уремический псевдоперитонит (Патент РФ №2761732).

По результатам исследования представленные биомаркеры СРБ, ЛФ и β 2-МГ в совокупности являются высокочувствительными индикаторами, отражающими состояние воспалительного процесса и степень уремии, а их комплексная оценка обеспечивает получение достоверных результатов при дифференциальной диагностике уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих ЗПТ ПГ.

Диагностическая эффективность коэффициента дифференциальной диагностики при уремическом псевдоперитоните и перитоните в зависимости от концентраций β 2-МГ, СРБ и ЛФ

Для оценки диагностической эффективности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод ROC - анализа. Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 66,1% наблюдаемой дисперсии развития уремического псевдоперитонита и перитонита. Площадь под ROC-кривой составила $0,934 \pm 0,028$ с 95% ДИ: 0,880 – 0,989. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Чувствительность и специфичность модели составили 89,8% и 88,9%, соответственно, информативность - 89,3% (таблица 3).

Таблица 3 - Эффективность предикторов (β 2-МГ и СРБ) с вероятностью выявления развития уремического псевдоперитонита и перитонита

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
β 2-МГ(мг/л)	1,562; 1,283 – 1,902	< 0,001*	1,382; 1,070 – 1,784	0,013*
СРБ (мг/л)	0,942; 0,921 – 0,964	< 0,001*	0,980; 0,948 – 1,013	0,231

* – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,001$)

Площадь под ROC-кривой составила $0,949 \pm 0,024$ с 95% ДИ: 0,901 – 0,996. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Чувствительность и специфичность модели

составили 91,8% и 88,9%, соответственно, информативность - 90,3% (таблица 4).

Таблица 4 – Эффективность предикторов (β 2-МГ и ЛФ) с вероятностью выявления развития уремического псевдоперитонита и перитонита

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
β 2-МГ (нг/мл)	1,562; 1,283 – 1,902	< 0,001*	1,137; 1,017 – 1,271	0,024*
ЛФ (нг/мл)	1,000; 0,999 – 1,000	0,576	0,999; 0,998 – 1,000	0,027*

* – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,001$)

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, была установлена прямая связь β 2-МГ, обратная связь СРБ и ЛФ с вероятностью развития уремического псевдоперитонита.

Полученные результаты позволили нам разработать алгоритм дифференциальной диагностики перитонита и уремического псевдоперитонита (рисунок 3).



Рисунок 3 – Алгоритм дифференциальной диагностики и лечения уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на программном гемодиализе

Алгоритм применен у 51 больного поступивших в хирургический стационар с диагнозом «острый живот», находящихся на программном гемодиализе. Из них у 32 больных КДД = ЛФ/ β_2 -МГ был менее 20 баллов, а КДД= β_2 -МГ/СРБ был более 10 баллов, что свидетельствовало о наличии уремического псевдоперитонита. У данных больных после проведенного экстренного гемодиализа в течении суток отмечена стабилизация состояния (перитониальные симптомы отсутствуют). На 2-3 сутки наблюдалась тенденция к восстановлению клинико-лабораторных параметров. А у 19 больных КДД = ЛФ/ β_2 -МГ был более 20 баллов, а КДД= β_2 -МГ /СРБ был менее 10 баллов, что диагностировало перитонит. Данные пациенты оперированы в экстренном порядке, диагноз перитонит подтверждён интраоперационно.

Таким образом, использование предложенного алгоритма у больных находящихся на программном гемодиализе, поступивших в хирургический стационар с диагнозом перитонит (острый живот) позволяет избежать напрасных инвазивных методов диагностики (лапароскопии, лапаротомии) и выбрать рациональную тактику лечения.

ВЫВОДЫ

1. При изучении креатинина, мочевины, β_2 -микроглобулина, С-реактивного белка и лактоферрина в сыворотке крови у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, с подозрением на перитонит выявлены статистически значимо высокие концентрации трех биомаркеров: β_2 -микроглобулина, С-реактивного белка и лактоферрина.

2. ROC-анализ доказал, что у пациентов, получающих программный гемодиализ, достоверно высокий уровень β_2 -микроглобулина в сыворотке крови выявлен при уремическом псевдоперитоните, а высокие концентрации С-реактивного белка и лактоферрина выявлены при перитоните.

3. По результатам анализа концентраций β_2 -микроглобулина и С-реактивного белка в сыворотке крови, вычислен коэффициент дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, где при значении коэффициента их соотношения

менее 10 диагностируют перитонит, а при значении коэффициента их соотношения более 10 диагностируют уремический псевдоперитонит (чувствительность и специфичность модели составили 89,8% и 88,9%, соответственно, эффективность – 89,3%).

4. Разработан способ дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, на основе анализа концентраций лактоферрина и β_2 -микроглобулина, где при значении коэффициента их соотношения более 20 диагностируют перитонит, а при значениях коэффициента менее 20 – диагностируют уремический псевдоперитонит (чувствительность и специфичность модели составили 91,8% и 88,9%, соответственно, эффективность – 90,3%).

5. Внедрение в практику разработанных способов дифференциальной диагностики позволило из 51 пациента, получающего программный гемодиализ, поступившего в хирургический стационар с подозрением на перитонит выявить у 32 (62,7%) больных уремический псевдоперитонит и своевременно начать целенаправленную заместительную почечную терапию, а у 19 (37,3%) – истинный перитонит, подтвержденный интраоперационно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью ранней диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих программный гемодиализ в условиях приемного отделения рекомендуется одновременное определение концентраций β_2 -МГ, СРБ, ЛФ в сыворотке крови.

2. Для дифференциации уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих заместительную почечную терапию – программный гемодиализ рекомендуется вычислить коэффициенты соотношения β_2 -МГ/ СРБ и ЛФ/ β_2 -МГ.

3. При значении коэффициента соотношения (КДД) β_2 -МГ/СРБ менее 10, а коэффициента ЛФ/ β_2 -МГ более 20 (диагностируют перитонит), рекомендовано оперативное лечение с процедурой экстренного гемодиализа.

4. При значении коэффициента соотношения (КДД) $\beta 2$ -МГ/СРБ более 10, а коэффициента ЛФ/ $\beta 2$ -МГ менее 20 (диагностируют уремический псевдоперитонит), рекомендовано лечение сеансами гемодиализа.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. **Гасанов, К.Г.** Специфика дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (программный гемодиализ)/ К.Г. Гасанов, В.А. Зурнаджянц, Э.А. Кчибеков, А.В. Зурнаджянц, О.Ю.Филимонов // **Астраханский медицинский журнал**. - 2021. - Т.16.- №1.- С. 6-14.

2. **Гасанов, К.Г.** Диагностическая значимость биомаркеров $\beta 2$ -микроглобулина и С-реактивного белка в диагностике уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (программный гемодиализ)/ К.Г. Гасанов, В.А. Зурнаджянц, Э.А. Кчибеков, М.И. Шихрагимов // Научные исследования молодых ученых: Материалы XII Международной научно-практической конференции. – Пенза: МЦНС «Наука и Просвещение». - 2021. - С. 218 - 221.

3. Зурнаджянц, В.А. Сравнительный анализ роли концентраций $\beta 2$ -микроглобулина и ферритина в дифференциальной диагностике уремического панкреатита и деструктивного панкреатита у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (программный гемодиализ)/ В.А. Зурнаджянц, Э.А. Кчибеков, **К.Г. Гасанов**, А.А. Кчибеков // **Вестник хирургической гастроэнтерологии**. - 2021. - №1. - С. 63-68.

4. **Гасанов, К.Г.** Прогностическая значимость определения выраженности уремической интоксикации у пациентов, находящихся на программном гемодиализе госпитализированных в хирургический стационар/К.Г. Гасанов, Д.О. Урушадзе, А.Ю. Герасимович, А.О. Коберидзе// Иновационные аспекты развития науки и техники: Материалы XI Международной научно-практической конференции. Саратов: НОО «Цифровая наука. - 2021. - С. 307 - 313.

5. Зурнаджянц, В.А. Прогностические возможности в диагностике уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на программном гемодиализе/ В.А. Зурнаджянц, Э.А. Кчибеков, М.А. Сердюков, **К.Г. Гасанов** // III Международная научно-практическая конференция «Experimental and Theoretical Research in Modern Science» (July 26-28, 2021). Кишинев, Молдова. Giperion Editura. - 2021. - С. 177-182.

6. Абдулаева, П.М. Оценка роли белков сыворотки крови в монито-

ринге выраженности уремиической интоксикации у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (программный гемодиализ)/ П.М. Абдулаева, **К.Г. Гасанов**, А.Ю. Герасимович, А.О. Коберидзе // Научный потенциал молодежных исследований: Материалы IV Международной НПК (9 августа 2021 г.) –Петрозаводск: МЦНП «Новая наука». - 2021. – С. 32-37.

7. **Гасанов, К.Г.** Оценка концентраций значимых биомаркеров в диагностике уремиического панкреатита и деструктивного панкреатита у пациентов, находящихся на программном гемодиализе/К.Г. Гасанов, В.А. Зурнаджьянц, Э.А. Кчибеков, Р.К. Гасанова // Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования. сб. ст. по материалам LI междунар. науч. –практ. конф. -№8 (47). – М., Изд. «Интернаука». - 2021. - С. 39 - 44.

8. Зурнаджьянц, В.А. Современный взгляд в диагностике уремиического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (программный гемодиализ)/ В.А. Зурнаджьянц, Э.А. Кчибеков, **К.Г. Гасанов**, А.А. Кчибеков // **Пермский медицинский журнал**. - 2021. - Т. 38. - №4. - С. 104 - 111.

9. Зурнаджьянц, В.А. К вопросу современной диагностики уремиического панкреатита и деструктивного панкреатита у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (программный гемодиализ) / В.А. Зурнаджьянц, Э.А. Кчибеков, **К.Г. Гасанов** // **Вестник Волгоградского Государственного Медицинского Университета**. - 2021. - №3 (79). - С. 133 - 136.

10. Зурнаджьянц, В.А. Оценка роли биомаркеров в диагностике уремиического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на программном гемодиализе в хирургической практике/ В.А. Зурнаджьянц, Э.А. Кчибеков, **К.Г. Гасанов** // Материалы VII съезда хирургов Юга России с международным участием. - Пятигорск. - 2021. - С. 50.

11. **Гасанов, К.Г.** Роль белков острой фазы в диагностике уремиического панкреатита и деструктивного панкреатита у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (программный гемодиализ)/К.Г. Гасанов, В.А. Зурнаджьянц, Э.А. Кчибеков, М.И. Шихрагимов // **Пермский медицинский журнал**. - 2021. - Т.38. - №5. - С. 115 - 122.

12.**Гасанов, К.Г.** Прогностические критерии в диагностике уремиического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на программном гемодиализе/ К.Г. Гасанов, В.А. Зурнаджьянц, А.А. Кчибеков, Р.К. Гасанова// Академия внутренней медицины: новейшие достижения: Материалы международной научно-практической конференции (г. Самарканд, 8 октября 2021 г.) / отв. ред. Ризаев Ж.А. - Самарканд: СамГМИ. - 2021. - С. 143 - 144.

13.Зурнаджьянц, В.А. Роль В2-микроглобулина и лактоферрина в дифференциальной диагностике уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (программный гемодиализ)/ В.А.Зурнаджьянц, Э.А. Кчибеков, **К.Г. Гасанов** // **Вестник Российской военно-медицинской академии.** -2021. - Том 23. - №4. - С. 79-84.

14. Зурнаджьянц, В.А. Дифференциальная диагностика уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на программном гемодиализе/ В.А. Зурнаджьянц, Э.А. Кчибеков, Г.Д. Одишелашвили, **К.Г. Гасанов** // **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.** - 2022. - №1. - С. 50-53.

15. Зурнаджьянц, В.А. Способ дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих заместительную почечную терапию - программный гемодиализ / В.А. Зурнаджьянц, Э.А. Кчибеков, М.А. Сердюков, **К.Г. Гасанов**// **Патент РФ на изобретение № 2761725.** Оpubл. 13.12.2021 Бюл. №35. Заявка № 2020143202. Приоритет от 26.12.2020 г. G01N 33/48

16. Зурнаджьянц, В.А. Способ дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих заместительную почечную терапию - программный гемодиализ/ В.А. Зурнаджьянц, Э.А. Кчибеков, М.А. Сердюков, **К.Г. Гасанов**// **Патент РФ на изобретение № 2761732.** Оpubл. 13.12.2021 Бюл. №35. Заявка № 2020143204. Приоритет от 26.12.2020 г. G01N 33/48

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЗПТ	заместительная почечная недостаточность
КДД	коэффициент дифференциальной диагностики
ЛФ	лактоферрин
ПГ	программный гемодиализ
СРБ	С-реактивный белок
ХБП	хроническая болезнь почек
ХПН	хроническая почечная недостаточность
β2-МГ	β2-микроглобулин

ГАСАНОВ Казим Гусейнович

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
УРЕМИЧЕСКОГО ПСЕВДОПЕРИТОНИТА И ПЕРИТОНИТА
У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ
ПОЧЕЧНУЮ ТЕРАПИЮ – ПРОГРАММНЫЙ ГЕМОДИАЛИЗ

3.1.9. – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать
Набор компьютерный. Гарнитура Times. Усл. п.л. 1,0
Тираж 100 экз. Заказ №

Издательство ФГБОУ ВО «Астраханский государственный
медицинский университет» Минздрава России
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121