

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Кчибеков Элдар Абдурагимович

Астрахань – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Современный взгляд на диагностику острой хирургической патологии органов брюшной полости у пациентов, получающих заместительную почечную терапию – программный гемодиализ	15
1.2. Роль биохимических маркеров в диагностике перитонита у пациентов, получающих заместительную почечную терапию – программный гемодиализ	22
1.3. Значение органоспецифических белков почечной дисфункции и биомаркеров воспаления для диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих заместительную почечную терапию – программный гемодиализ	25
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1. Общая характеристика обследованных больных	32
2.2. Методы инструментального исследования	37
2.3. Материал и методы лабораторных и биохимических исследований	38
2.4. Статистические методы исследования	40
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	41
ГЛАВА 3. ИЗУЧЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ БЕЛКОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ УРЕМИЧЕСКОГО ПСЕВДОПЕРИТОНИТА И ПЕРИТОНИТА	41
3.1. Концентрации креатинина, мочевины, β 2-микроглобулина, С-реактивного белка, лактоферрина в сыворотке крови у пациентов, находящихся на программном гемодиализе с уремическим псевдоперитонитом и перитонитом	41

3.2. Диагностическая значимость β 2-микροглобулина, С-реактивного белка и вычисление коэффициента их соотношения для дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита	55
3.3. Диагностическая значимость лактоферрина и β 2-микροглобулина и вычисление коэффициента их соотношения для дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита	62
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННЫХ СПОСОБОВ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ УРЕМИЧЕСКОГО ПСЕВДОПЕРИТОНИТА И ПЕРИТОНИТА	68
4.1. Диагностическая эффективность коэффициента дифференциальной диагностики при уремическом псевдоперитоните и перитоните в зависимости от концентраций β 2-микροглобулина и С-реактивного белка	69
4.2. Диагностическая эффективность коэффициента дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита в зависимости от концентраций β 2-микροглобулина и лактоферрина	71
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	77
ВЫВОДЫ	88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	90
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	91
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	93

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

По литературным данным, летальность после хирургических вмешательств у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) составляет до 4% после плановых операций, а в ургентной хирургии достигает 47% [157; 159; 184; 196].

Наряду с высокими цифрами летальности, по литературным данным достигающими до 36% при остром распространённом перитоните, подходы к тактике хирургического лечения не однозначны, и важность проблемы диагностики и лечения различных вариантов перитонита остается значимой в медицинском сообществе [11; 40; 41; 68; 69; 80; 81; 111; 112; 113; 118; 119; 130].

В последние десятилетия наблюдается стремительный рост количества пациентов со сниженной функцией почек и больных, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ). Данный факт, утратив узкоспециальную направленность, становится проблемой для всего здравоохранения [103; 126; 136; 152; 155; 166; 180; 189; 190; 195].

Хроническая болезнь почек (ХБП) рассматривается как важная медико-социальная проблема современного общества, что обусловлено несколькими факторами. Во-первых, распространенность среди заболеваний почек крайне велика: по данным крупных исследователей, у каждого десятого жителя планеты имеются симптомы повреждения и/или уменьшение почечной функции [103; 124; 195]. Во-вторых, наблюдаются стойкие нарушения основных почечных функций и риск развития осложнений у пациентов с ХБП [173; 191; 198]. В-третьих, невзирая на значимые достижения в области диагностики и лечения таких пациентов, по данным ВОЗ, количество смертей от этого заболевания ежегодно достигает 1-5 % от общего числа летальных исходов [128; 173; 200], а при терминальной стадии ХБП смертность составляет 22% в год [109; 124; 145]. В-четвертых, стоимость лечения весьма высока [127; 136].

В России более 45 тысяч больных с ХБП получают разные варианты ЗПТ, около 75% из этих пациентов – поддерживающую терапию методом программного гемодиализа (ПГ), который является длительной и нередко пожизненной процедурой [14; 15; 16; 103; 131; 136; 166].

При ХБП, особенно при терминальной стадии, во всех органах и системах отмечаются изменения. Так, у больных, получающих ПГ в анамнезе, наиболее часто они наблюдаются во внутренних органах, в том числе в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), что связано с влиянием специфических уремических факторов. При выявлении заболеваний ЖКТ клиницисты обращают внимание на взаимосвязь функции почек и органов пищеварения, которые поддерживают азотистый и электролитный баланс при хронической уремии [116; 117; 144; 149; 160; 173; 193; 197; 198]. У 90% больных с ХБП, находящихся на ЗПТ, в том числе и ПГ, проявляются различные патологические изменения в органах ЖКТ, диагностика которых инструментальными и лабораторными методами весьма затруднительна [62; 134; 147; 164; 173; 192; 193; 198; 201; 202].

По результатам крупнейших отечественных и мировых исследований, число больных, постоянно получающих ЗПТ, с каждым годом неуклонно растет [103; 126; 128; 131; 134; 136; 173; 189; 190; 200]. С увеличением возраста и длительности ЗПТ у пациентов с хронической почечной недостаточностью наблюдается усиление проявлений коморбидной патологии, соматических и хирургических осложнений, обуславливая ухудшение качества жизни, утяжеление прогноза заболевания и повышение риска смерти, то есть факторы, имеющие высокую медицинскую и социальную значимость [103; 124; 126; 127; 131; 136; 145; 159; 174; 180; 181; 183; 191; 192; 194].

Научно-технический прогресс, достижения хирургии и других медико-биологических наук не снизили летальность от хирургических осложнений у пациентов, в том числе находящихся на ЗПТ ПГ, которая остается высокой и малоизученной и требует новых диагностических подходов у данной группы больных [3; 14; 78; 148; 152; 177; 183; 194; 195].

Подходы к диагностике, тактике ведения больных с псевдоперитонитом и псевдоабдоминальным синдромом, по мнению многих авторов весьма разнообразны [45; 50; 83; 84; 122; 133; 134; 138].

По мнению Савельева В.С., имеются сложности диагностики псевдоабдоминального синдрома при системных терапевтических заболеваниях, при сборе анамнеза, при диагностике причины развития синдрома, при проведении консервативной этиопатогенетической терапии, при этом не исключается возможное использование хирургического вмешательства при правильном дифференциально-диагностическом разграничении истинного синдрома острого живота [122].

Шулутко А.М. характеризует псевдоперитониальный синдром как проявление системных заболеваний, в которых дифференциальный диагноз весьма затруднен, а для исключения абдоминальной катастрофы в большинстве случаев хирургам приходится прибегать к лапароскопии, а в ряде случаев напрасные лапаротомии представляют угрозу жизни пациента [138].

Список заболеваний, сопровождающихся псевдоабдоминальным синдромом по данным Феськова А.Э. разнообразен, в то же время выявление заболеваний, сопровождающихся абдоминальной симптоматикой на догоспитальном периоде весьма затруднительно, так как анамнестические и физикальные данные нередко недостаточны для верификации истинных причин абдоминальных болей, которые требуют тщательного анализа и детализации для решения дифференциально-диагностических проблем [133].

По мнению Кондратенко Г.Г., псевдоперитонит рассматривается как хирургическое осложнение декомпенсации сахарного диабета, негативное влияние выраженного кетоацидоза, которые, в свою очередь, в хирургической практике приводят к напрасным оперативным вмешательствам, так как симптоматика псевдоперитонита схожа с клиникой истинного перитонита, соответственно ранняя дифференциальная диагностика играет значимую роль в благоприятном исходе заболевания [63].

Минушкин О.Н. выделяет псевдоабдоминальный синдром при многих заболеваниях, характеризует клиническую картину «острого живота» при патологии внутренних органов, где важная роль уделяется интоксикации организма, а раннее выявление механизма патогенеза развития данных проявлений минимизирует риски развития неблагоприятного исхода, а также определяет правильную тактику лечения больных [84].

Проведенный выше анализ литературы указывает на то, что уремический псевдоперитонит связывают с понятием «острый ложный живот», некоторые авторы характеризуют как уремический синдром, а у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом – как диабетический псевдоперитонит, псевдоперитониальный синдром, псевдоабдоминальный синдром.

Значимость обозначенной проблемы характеризуется неуклонным ростом распространения воспалительных заболеваний внутренних органов, где у четверти хирургических больных диагностируют перитонит, в том числе у пациентов, находящихся на ЗПТ ПГ. В сочетании с сопутствующими заболеваниями это обуславливает поиск новых диагностически обоснованных критериев верификации перитонита у данной группы пациентов. При недостаточной информативности общепринятых методов лабораторной и инструментальной диагностики используют лапароскопию как вынужденную манипуляцию при подозрении на «острый живот». Однако эта процедура становится неоправданной или напрасной у пациентов, находящихся на ЗПТ ПГ, с клиническими проявлениями «острого живота» и является одной из причин неблагоприятного течения основного заболевания [116; 117; 192]. Скудность и атипичность клинических проявлений хирургических осложнений у пациентов, находящихся на ЗПТ ПГ, а также диагностические трудности и «напрасные лапароскопии» являются одной из причин их неблагоприятного исхода [25; 26; 139; 201].

Стертость и неспецифичность клинических проявлений, возможное атипичное течение перитонита, неоднозначность лабораторных показателей тяжести его течения приводят к несвоевременной диагностике и запоздалым оперативным вмешательствам [23; 50; 201].

Атипичность проявлений различных форм перитонита и его осложнений связывают с ранней начатым консервативным лечением, вводом в терапию обезболивающих и антибактериальных препаратов, дезинтоксикационной терапией на догоспитальном этапе, которые в частности скрывают явные диагностические признаки истинного перитонита. Однако типичная перитонеальная симптоматика сохраняется в 47,6% случаев, так как при истинном перитоните оперативное лечение остается основным звеном благоприятного исхода течения перитонита [2; 5; 8; 9; 18; 20; 37; 38; 39; 42; 53; 57; 61; 70; 90; 98; 111; 201].

Ряд научных исследований показывают информативные возможности биомаркеров в диагностике патологических состояний при острой хирургической патологии в брюшной полости. Создание на их основе диагностических тестов при дифференциации патогенетического варианта перитонита и его ранней верификации с использованием иммунохимических тестов составляет практическую значимость для медицинского сообщества [51; 52; 67; 93; 102; 106; 113; 123; 132].

Классические исследования, проводимые в диагностике этиологического и патогенетического характера развития перитонита с оценкой уровня лейкоцитоза, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), азотемии, не всегда могут дифференцировать картину перитонита, а использование иммунохимических тестов с оценкой уровней белков острой фазы (БОФ) и органоспецифичных белков может отразить выраженность и характер воспалительного процесса в брюшной полости. К использованию в иммунохимических тестах в ранней диагностике перитонита интерес представляют белки воспаления и деструкции – С-реактивный белок (СРБ), лактоферрин (ЛФ), а в дифференциации уремического характера воспаления в брюшной полости наряду с рутинным определением уровней креатинина и мочевины диагностический интерес представляет органоспецифический белок β 2-микроглобулин (β 2-МГ) [52; 67; 110; 132].

Отсутствие надежных лабораторных методов ранней и своевременной дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на ЗПТ ПГ, затрудняет выбор врачебной тактики, эта

проблема еще далека от разрешения [15; 118; 126; 139; 173; 195; 197], в доступной литературе отсутствуют исследования по этому вопросу.

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

2. Выявлена высокая концентрации $\beta 2$ -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) позволил 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» и Обособленного предприятия ООО «НефроМед» г. Астрахани. 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 и врачей Частного учреждения здравоохранения «Клиническая больница «РЖД – Медицина» города Астрахань», ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 им. С.М. Кирова», ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», ООО «Центр Диализа Астрахань» 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%). Проведена математическая обработка, 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.

Объем 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».

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современный взгляд на диагностику острой хирургической патологии органов брюшной полости у пациентов, получающих заместительную почечную терапию – программный гемодиализ

По данным крупнейших отечественных и мировых регистров, число больных, постоянно получающих ЗПТ, с каждым годом неуклонно растет. С увеличением возраста и длительности ЗПТ у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) наблюдается усиление проявлений коморбидной патологии, соматических и хирургических осложнений, обуславливая ухудшение качества жизни, утяжеление прогноза заболевания и повышение риска смерти, характеризуется высокой медицинской и социальной значимостью [103; 124; 131; 136; 145; 159; 166; 173; 181; 183; 190; 191; 195; 198].

Научно-технический прогресс, достижения хирургии и других медико-биологических наук не уменьшили летальность от хирургических осложнений у пациентов, в том числе находящихся на ПГ, которая остается высокой и малоизученной [3; 14; 159; 180; 181; 183; 194].

Учитывая выраженный коморбидный фон у пациентов, находящихся длительно на ПГ, во всех органах и системах отмечаются изменения, в том числе в ЖКТ, что связано с влиянием специфических уремических факторов [144; 148; 149; 160; 160; 193; 202]. Выявляемость хирургических осложнений при инструментальных и лабораторных исследованиях у пациентов, получающих ЗПТ ПГ, неуклонно растет, где важную роль играет взаимосвязь функций почек и органов пищеварения, которые поддерживают азотистый и электролитный баланс при хронической уремии [58; 103; 114; 148; 164; 173; 193; 198; 202].

При всем многообразии возможностей оказания хирургической медицинской помощи при перитоните, риск развития осложнений в послеоперационном

периоде остаётся актуальным [30; 35; 46; 48; 56; 59; 60; 85; 108; 137; 159; 161; 183; 186; 191].

Особая настороженность в абдоминальной хирургии вызывает увеличение частоты встречаемости перитонита, который по мнению многих авторов остается высоким и отмечается у четверти экстренных хирургических больных, что является частой причиной летального исхода при острой абдоминальной патологии, в том числе и у пациентов, получающих ЗПТ ПГ [104; 116; 129; 161; 176].

По мнению многих исследователей, поиск тестов ранней диагностики развития острого воспаления в брюшной полости должен основываться на концепции механизма воспаления, а также ответной реакции организма на воспаление [12; 22; 23; 33; 48; 197].

Общеизвестные оценки тяжести состояния и методы прогнозирования течения перитонита определяют вероятность неблагоприятного исхода, а не оценивают механизм воспаления в брюшной полости, который необходим в дифференциации уремиического псевдоперитонита.

Система APACHE-II (Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation) прогнозирует у тяжелых больных путём расчета следующих параметров: ректальная температура, среднее артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания, парциальное давление кислорода в артериальной крови, рН артериальной крови, показатели креатинина, гематокрита, количество лейкоцитов, натрия, калия крови. После вычисления баллов оценивается прогноз неблагоприятного исхода. Система APACHE дает оценку тяжести состояния в динамике, но, является трудоемкой, так как необходимо достаточно сложных методов вычисления уровня кислотности, а также определение газового состава артериальной крови. Для расчетов полученных параметров требуется специальная лицензированная компьютерная программа расчетов [7; 31; 32; 73; 100; 129; 170].

В практике используется Мангеймский индекс перитонита или MPI (Mannheimer Peritonitis Index), в котором предложен анализ следующих 8 кри-

териев: возраст и пол пациента, наличие сопутствующей патологии, злокачественные новообразования, сроки начала заболевания, распространенность, тяжесть перитонита, локализация воспалительного очага, характеристика перитониального экссудата [17; 73; 143].

Известна шкала MODS (Multiple Organ Dysfunction Score – шкала оценки полиорганной дисфункции), которая наряду с оценкой качества лечения и выраженности полиорганной недостаточности может объективно оценивать тяжесть состояния пациента. Она включает оценку нарушения функционального состояния организма и характеризует выраженность нарушений функции следующих систем: дыхательной, мочевыделительной, нервной, сердечно-сосудистой, системы гемостаза. Общая оценка по шкале MODS проводится по бальной системе в диапазоне от 0 до 26 баллов [73; 129; 178].

Аналогично системе MODS, зарекомендовала в практике прогностическая шкала SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment), которая является упрощенной методикой с использованием оценки функции почек, т.е. по оценке концентрации креатинина и диуреза [73; 188].

Более упрощена система SAPS (Simplified Acute Physiological Score) для диагностики тяжести течения перитонита. Использование бальной оценки по системе SAPS менее 10 соответствует легкому течению заболевания, 10 баллов и более указывают на тяжелое течение. Шкала SAPS аналогична шкале APACHE. Система LOG, основана на мультифакторном анализе критериев оценки тяжести состояния больных, находящихся в отделении реанимации, объективно выделяет диапазоны баллов для оценки тяжести состояния [73; 121; 188].

Сложность и разнообразие клинических проявлений перитонита не дает клиницистам определить специфические критерии, присущие для верификации только перитониту. Корреляция общего и стандартного биохимического анализа крови, по мнению некоторых авторов, с выраженностью воспаления очень низкая. Чувствительность рутинных биохимических исследований составляет от 45 до 65%, а их специфичность варьирует в среднем от 45 до 50%. Поэтому

не всегда удовлетворительная и адекватная диагностика перитонита с помощью рутинных клинико-лабораторных методик дает толчок поиску новых тестов.

Синдром системной воспалительной реакции (ССВР) является одним из грозных и частых осложнений перитонита, что затрудняет диагностику имеющимися клиническими и лабораторными системами верификации. Предупреждение развития перитонита зависит от своевременной диагностики, что бывает непросто сделать, несмотря на применение лабораторных и инструментальных методов, включая УЗИ (ультразвуковое исследование) и КТ-диагностику. На сегодняшний день необходимо определение из огромного арсенала методов диагностики именно тех, которые являются перспективными при данном состоянии у пациентов и способны диагностировать перитонит. Однако лейкоцитоз, СОЭ, данные УЗИ не всегда являются надежными тестами воспалительного процесса. Использование трудоемких и многофакторных шкал усложняет работу клиницистов и лаборантов, повышает стоимость процедуры диагностики.

Немаловажная роль на характер и тяжесть течения острого воспаления в брюшной полости играет функциональное состояние иммунной системы, а в патогенетическом аспекте эндотоксикоза являющим главным механизмом общей реакции организма на очаг воспаления [23; 34; 135].

Значительную роль в развитии послеоперационных осложнений также играет нарушение работы иммунной системы, а выраженный коморбидный фон, осложнённый соматический статус пациента, операционная и анестезиологическая агрессия осложняют благоприятное течение перитонита [129].

Развитие перитонита провоцирует вторичную иммунологическую недостаточность, выраженность которой зависит от срока и тяжести воспалительного процесса. Основным патогенетическим механизмом в течении перитонита является интоксикация организма, а иммунодефицит выявляется у всех больных с синдромом интоксикации [4; 10; 13; 27; 29; 36; 80; 121; 142; 146; 165; 167; 185; 187].

Рутинная оценка состояния иммунной системы проводится клиницистами с помощью лейкограммы, в которую входят все типы клетки системы защиты организма: эозинофилы и базофилы, образующие очаг воспаления; лимфоциты разных типов, характеризующие строгую специфичность иммунных реакций. Однако на сегодняшний день отсутствуют объективные критерии, позволяющие установить иммунодефицит и его выраженность при заболеваниях внутренних органов, а интерпретация иммунохимических показателей чаще всего осуществляется произвольно и не имеет под собой объективности [55; 91; 99; 171].

Анализ и обзор имеющихся данных в доступной литературе по проблеме диагностики перитонита у пациентов, находящихся на ЗПТ ПГ, а также ее дифференциации от уремиического псевдоперитонита показал скудность информативных лабораторных тестов своевременной дифференциальной диагностики, что затрудняет выбор рациональной лечебной тактики [15; 118; 126; 139; 173; 195].

Применяемые стандартные методы исследования в хирургической практике, как лабораторные, так и инструментальные в дифференциальной диагностике уремиического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих ЗПТ ПГ, являются не информативными для интерпретации диагноза и выбора лечебной стратегии, учитывая различия в патофизиологических аспектах развития воспаления [23; 34; 47; 182].

Кроме того, в клинической практике до сих пор не выработаны подходы по предоперационной подготовке к возможным экстренным оперативным вмешательствам у пациентов, находящихся на ПГ. Очевидна роль фонового заболевания ХПН, отягощённого коморбидного фона, тяжесть соматического статуса усложняет прогноз благоприятного исхода, а поиск новых ранних диагностических подходов в диагностике хирургических осложнений является актуальной задачей в определении правильной тактики хирургического лечения пациентов, находящихся на ПГ [148; 183; 191; 194; 197].

Тем не менее, анализ известных клиницистами ряда клинических рекомендаций в хирургических стационарах по предоперационному ведению пациентов с сопутствующей патологией не раскрывает тактику дооперационной терапии пациентов, находящихся на ПГ [49; 114; 115; 116; 194].

Учитывая высокие анестезиологические риски, риски операционной агрессии, фоновое заболевание ХБП, необходимость ЗПТ ПГ не менее 3 раз в неделю у пациентов, находящихся на программном гемодиализе при необходимости оперативного вмешательства перед клиницистами важным условием остается определение показаний к экстренному гемодиализу в дооперационном периоде. Критериями для экстренного гемодиализа в предоперационном периоде являются гиперкалиемия (калий $> 6,0$ ммоль/л), признаки гипергидратации, перегрузки правых отделов сердца, метаболический ацидоз, выраженная уремическая интоксикация [180; 183].

Важным критерием благоприятного исхода у пациентов, находящихся на ПГ в предоперационном периоде является выявление признаков гипергидратации и оценка водно-электролитного баланса [169; 174].

Учитывая возможное использование интраоперационно инфузионной терапии, которая может усугубить гипергидратацию, привести к гиперкалиемии, с целью минимизации возможных рисков у пациентов, получающих ПГ, определяют «сухой вес». Сухой вес – это допустимый вес для пациента, ниже которого возможно появления побочных симптомов, такие как тошнота, рвота, гипотония, судороги.

Оценка волемического статуса, уровня гидратации и сухого веса производилась с использованием биоимпедансометрии у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, госпитализированных в стационар. Объективную оценку уровня гидратации больных проводили с использованием устройства биоимпедансометрии ВСМ («Body Composition Monitor», производство Fresenius Medical Care, Германия). В данном устройстве применяется метод многочастотной биоимпедансной спектрометрии (частота измерения от 5 до 1000 кГц), с использованием специальной программы производителя вычисляли ис-

тинный сухой вес, уровень гидратации и волемический статус у больного [156; 180; 199].

У всех пациентов, получающих ПГ, оперированных по экстренным показаниям, необходимым условием остается оценка «сухого веса», оценка гидратации, расчет водно-электролитного баланса для проведения рациональной инфузионной терапии, а также решение о необходимости проведения экстренного гемодиализа в предоперационном периоде в комплексе дооперационной подготовки.

Таким образом, предоперационная подготовка пациента играет важную роль в благоприятном исходе послеоперационного периода, требующего индивидуального подхода к пациентам, находящимся на ПГ в выборе рациональных объемов инфузионных растворов, определении необходимости введения сеансов экстренного гемодиализа, а также в выборе препаратов в интенсивной терапии на всех этапах оперативного лечения больного.

Важным инструментом, по мнению многих авторов, в снижении рисков осложнений в послеоперационном периоде, несмотря на расширенную интенсивную терапию и совершенствование методик оперативных вмешательств, остается поиск новых способов ранней диагностики и прогноза осложнений у хирургических больных, определения правильной врачебной тактики [44; 102; 152; 191; 192].

Исходя из проведенного анализа, отсутствие надежных лабораторных методов ранней и своевременной диагностики уремиического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на ЗПТ ПГ, затрудняет выбор врачебной тактики. Несмотря на то, что в последние десятилетия активно внедряются методы своевременной и объективной диагностики тяжести воспалительного процесса с помощью лабораторных и инструментальных тестов, проблема своевременной диагностики уремиического псевдоперитонита и перитонита еще далека от разрешения [118; 126; 139; 173; 197].

1.2. Роль биохимических маркеров в диагностике перитонита у пациентов, получающих заместительную почечную терапию – программный гемодиализ

Основным и наиболее важным этапом в диагностике и выбора тактики лечения на современном этапе острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости (ОБП) является определение иммунохимических реакций организма. Возрастают сведения о значимости БОФ при хирургических воспалительных заболеваниях ОБП [65; 67; 96]. При попадании медиаторов воспаления в системный кровоток, формируется острофазная реакция организма, где также играет немаловажную роль ответ иммунной системы [92; 93; 94].

Многие авторы в исследованиях выделяют роль БОФ в оказании иммунорегулирующего, бактерицидного и бактериостатического действия и выделяют их как компоненты протеолитических каскадных реакций. Данные свойства БОФ позволяют использовать комплекс белков-реактантов в диагностике острой абдоминальной патологии и создание на их основе иммунохимических тест систем [51; 52; 66; 67; 73; 76; 77; 87; 88].

Сравнительный анализ уровней БОФ при острой хирургической патологии в брюшной полости дает возможность использование их в ранней диагностике перитонита и несомненно определить выбор тактики лечения пациента [97; 101]. Интерпретация концентраций БОФ для диагностики различных патологических процессов остается не до конца изученным вопросом, требующим дальнейшего решения.

В настоящее время изучено около 30 белков сыворотки крови различных функциональных классов, концентрация которых значительно возрастает при острофазовом ответе (ОФО) [67; 94; 137].

Многие исследования показали, что при воспалении диагностическую значимость демонстрируют белки свертывания крови (фибриноген, фактор 8), транспортные белки (ферритин, гаптоглобин, лоплазмин и др.), белки с иммуномодуляторными свойствами (орозомукоид, СРБ и др.) и ингибиторы протеаз

(α 1-антитрипсин и т.д.), а быстрое и значительное изменение их концентрации выявляется при нарушении гомеостаза.

Среди БОФ выделяют следующие основные подгруппы:

- белки, концентрация которых увеличивается в 100 и более раз при воспалении (СРБ, сывороточный амилоидный белок А);
- белки, концентрация которых повышается в 2–5 раз (гаптоглобин, фибриноген, α 1-антихимотрипсин, α 1-кислый гликопротеид);
- слабые реактанты, увеличение содержания которых составляет от 21 до 50 % (α 1-антиплазмин, С3-компонент комплемента, церулоплазмин);
- «отрицательные реактанты», уровень которых при воспалении обусловлен снижением их концентрации (α -липопротеид, преальбумин, альбумин, трансферрин). Определение БОФ используется для диагностики и прогноза течения воспалительного процесса, мониторинга проводимой терапии [34; 92; 94; 135].

Определение БОФ в клинической практике используется для диагностики и контроля лечения патологии воспалительного характера. Биологическая роль БОФ заключается в восстановлении нарушенного гемостаза при повреждении [54; 135; 201].

Однако использование диагностической роли БОФ наряду с такими классическими лабораторными и инструментальными исследованиями придают диагностические и прогностическую значимость в диагностике воспаления и деструкции в брюшной полости [51; 52; 67; 74; 76; 77; 87; 95].

В некоторых исследованиях авторами предпринимаются попытки прогнозировать результаты хирургических вмешательств в зависимости от динамики показателей БОФ [52; 67; 141].

Доимунный механизм физиологической резистентности к воспалению и механизмам деструкции тканей характеризуется ОФО. Вариабельность ОФО как предшественник иммунной системы проявляется в зависимости от выраженности и напряженности воспаления в организме [135; 162; 168].

Учитывая значимость биологической роли многих БОФ в диагностике воспаления, вариабельность БОФ при патологических процессах, интерпретация концентраций функциональных классов белков плазмы крови сподвигает клиницистов на создание новых иммунохимических тестов в диагностике многих патологических состояний в практической медицине [92; 94].

Традиционно для определения уровня гиперазотемии, а также для дифференциации уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих ПП в анамнезе, оценивают уровни креатинина и мочевины в сыворотке крови. Мочевина и креатинин – несовершенные биомаркеры функции почек, поскольку зависят от влияния внешних факторов, таких как мышечная масса, пол, диета и нутритивный статус [182]. Наиболее значимый практический интерес среди сывороточных биомаркеров имеет несомненно β 2-МГ, концентрация которого нарастает при патологии почек, в том числе у пациентов, получающих ЗПТ ПП [92; 93; 153; 179].

Диагностические возможности биомаркеров при целом ряде заболеваний в хирургической практике, диагностика степени тяжести воспаления, контроль эффективности лечения, а также доступность методов их определения позволяют широко использовать в практической медицине.

Проведенный литературный анализ бесспорно подтверждает важность использования методов иммунохимической оценки как прогностические рычаги в выявлении воспалительных и деструктивных процессов в брюшной полости. Значимость в патогенезе острых воспалительных и деструктивных процессов в брюшной полости подтверждает исследования показателей иммунитета, системы гемостаза.

Разработка комплекса лабораторных критериев, а также вычисление диагностического коэффициента на их основе играют важную роль в верификации острого воспалительного процесса в брюшной полости, что вызывает научно-исследовательский интерес для дальнейшего изучения этой проблемы.

Оценка показателей БОФ несомненно имеет доказательную диагностическую базу при острых воспалительных процессах в брюшной полости, однако

поиск и оценка концентраций иммунохимических биомаркеров в диагностике перитонита у пациентов, находящихся на гемодиализе не изучены. Диагностическая эффективность органоспецифических биомаркеров для верификации острых воспалительных и деструктивных процессов в брюшной полости, контроля эффективности терапии пациентов, находящихся на программном гемодиализе не определялась.

Проведенный анализ литературы показывает отсутствие экспресс-тестов на основе иммунохимических маркеров и органоспецифических биомаркеров для диагностики перитонита у пациентов, получающих ПГ. Объем и характер диагностических механизмов, биохимических тестов при воспалительной абдоминальной патологии, удобных для экспресс-оценки при поступлении в стационар у пациентов, находящихся на ЗПТ ПГ, не разработаны.

Диагностическая значимость взаимосвязи концентрации отдельных органоспецифических биомаркеров и маркеров воспаления между собой и со степенью тяжести заболеваний органов брюшной полости, а также выявления патогенетического механизма перитонита представляет интерес для клиницистов и требует дальнейшего анализа.

1.3. Значение органоспецифических белков почечной дисфункции и биомаркеров воспаления для диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих заместительную почечную терапию – программный гемодиализ

В результате проведенного анализа литературы выделены органоспецифические белки маркеры, позволяющие дифференцировать уремический псевдоперитонит и перитонит у пациентов, получающих ЗПТ ПГ.

Одним из часто используемых в практике маркеров уремической интоксикации являются креатинин и мочевины, однако диагностическая вариабель-

ность их весьма неоднозначна при дифференциации уремического псевдоперитонита и перитонита.

Креатинин – это азотистый метаболит, конечный продукт превращения креатинфосфата, образуется в мышечной ткани. Концентрация в сыворотке крови данного биомаркера относительно постоянна и зависит от нормального функционирования процессов синтеза и выведения в организме человека. В гендерном анализе концентрация креатинина различна, так у мужчин уровни креатинина незначительно высокие по сравнению с женщинами, что связано с более высоким объемом мышечной ткани. Повышение уровня креатинина обычно свидетельствует о снижении фильтрационной способности в почечных клубочках и выделительной функции почек.

Креатинин выводится в основном почками, в основном за счет клубочковой фильтрации, но также за счет проксимальной канальцевой секреции. Если фильтрационная функция почек снижена, концентрация креатинина в крови повышается. Выведение креатинина отражает метаболизм мышечного белка в организме человека, соответственно при истощении мышечной массы наблюдается снижение уровня креатинина в моче. При развитии почечной недостаточности повышения сывороточного креатинина происходят медленнее, чем повышение уровня мочевины, что соответственно не может рассматриваться как чувствительный индикатор при повреждениях почек легкой или средней утраты почечной функции.

Данный белок является несовершенным биомаркером функции почек, поскольку зависит от влияния внешних факторов, таких как мышечная масса, пол, диета и нутритивный статус. В этой связи рутинная оценка концентрации креатинина в медицинской практике менее информативна для определения уровня почечной недостаточности [150; 154; 160; 182].

Мочевина – это конечный азотосодержащий продукт белкового метаболизма, который продуцируется в печени, переносится кровью в почки, фильтруется через сосудистый клубочек, а затем выделяется из организма. Более 90% мочевины выделяется через почки, оставшаяся незначительная часть вы-

деляется через гастроинтестинальный тракт и через кожу. Мочевина, являясь метаболитом крови, не используется организмом, а только выводится почками. Повышенное содержание мочевины в сыворотке крови говорит о недостаточной клубочковой фильтрации. Концентрация мочевины в сыворотке крови определяется соотношением ее образования и выведения. В клинической диагностике определение мочевины в крови обычно используют для оценки выделительной функции почек.

Уровень мочевины в сыворотки крови снижается при заболеваниях печени тем самым информирует о неспособности поврежденных клеток печени синтезировать мочевину, а в свою очередь повышение уровня мочевины, чаще всего является следствием нарушения функции почек.

Мочевина является осмотическим активным веществом, на концентрацию которого существенное влияние оказывает метаболизм эндогенных и экзогенных белков. При состояниях, сопровождающихся усилением распада белков, мочевина растает, а при низкобелковой диете снижается, при употреблении богатой белком пищи уровень повышается.

В клинической практике определение уровня мочевины вместе с креатинином в сыворотке крови обычно используют для оценки экскреторной способности почек и уровня азотемии в организме.

Концентрация мочевины в сыворотке крови и моче зависит от характера питания, перфузии почек, катаболизма белков, уровня гломерулярной фильтрации, возраста, что существенно влияет на интерпретацию информативности данного биомаркера при диагностике выраженности почечной недостаточности. [160; 182]

β 2-МГ - среднемолекулярный протеин с массой 11,8 КД, выводится из организма почками на уровне клубочков, а в проксимальных канальцах проходит его реабсорбция и катаболизм.

У здоровых пациентов β 2-МГ синтезируется с относительно постоянной скоростью и в процессе естественной регенерации клеток высвобождается в биологические жидкости, а в клубочках почек данный белок подвергается сво-

бодной фильтрации и канальцевой реабсорбции. β 2-МГ в норме свободно проходит через клубочковую мембрану и полностью абсорбируется в проксимальных канальцах почек и лишь небольшое количество β 2-МГ содержится в моче, но в случаях у пациентов, находящихся на программном гемодиализе научный интерес придает тот факт, что дисфункция почечных канальцев приводит к увеличению концентрации β 2-МГ в сыворотке крови вследствие уменьшения обратного всасывания. При патологии клубочковой фильтрации и канальцевых дисфункциях уровень β 2-МГ повышается в крови и определяется в моче, что актуально при диагностике уремической интоксикации [109; 128; 153; 179].

β 2-МГ зарекомендовал себя как биомаркер почечной сохранности, имеющий значение для использования в мониторинге состояния почек. β 2-МГ элиминирован исключительно почками и соответственно при нарушении почечной экскреции характеризуется повышением сывороточной концентрации данного белка. Соответственно у пациентов находящихся на ПГ концентрации β 2-МГ в сыворотке крови увеличиваются, экспоненциально возрастает от выраженности уремической интоксикации, что в свою очередь придает исследовательский интерес к его дальнейшему изучению. Так, β 2-МГ внедрен в диагностику заболеваний почек [43; 89].

Среди БОФ отражающим воспалительный и деструктивный характер воспаления в брюшной полости хорошо зарекомендовал и доказал свою диагностическую значимость определение СРБ и ЛФ.

СРБ несомненно является главным БОФ воспаления, относится к группе белков, концентрации которых возрастают в первые сутки развития острого воспаления. Концентрация СРБ возрастает быстрее уровня СОЭ и нейтрофилов в сыворотке крови при остром воспалении, что придает данному маркеру приоритет в диагностике и дифференциации различных форм перитонита. СРБ опосредованно стимулирует процессы фагоцитоза и элиминации вредных продуктов, взаимодействуя с Т-лимфоцитами, фагоцитами и тромбоцитами, регулирует их функции при остром воспалении [52; 54; 75; 93].

Уровни СРБ повышаются в первую фазу воспалительной реакции, а в десятки раз от нормированных значений [52; 54; 62; 75; 125; 201].

При различных воспалительных процессах в гепатоцитах печени быстро синтезируется СРБ со скоростью 1-10 мг в день. У доноров (здоровых) СРБ определяется в минимальных количествах до 1 мг/л, а при воспалении достигает 450-500 мг/л [92; 94].

В острую фазу воспаления уровень СРБ достоверно повышается и доказано, что повышение концентрации могут достигать до 50-100 раз от нормальных значений. Также доказана прогностическое снижение концентраций СРБ при разрешении патологического воспаления в брюшной полости, а при оперативном лечении, снижение СРБ прогнозирует о благоприятном разрешении перитонита. Однако сохраняющие высокие уровни или увеличение концентрации СРБ, с большей вероятностью прогнозирует о развитии осложнений с стороны брюшной полости. СРБ как прогностический биомаркер воспаления, параллельно дает возможность оценить тяжесть патологического процесса и течения перитонита. В практической медицине диагностическая значимость как индикатора воспалительного ответа оценка концентрации СРБ, бесспорно высокая по сравнению с традиционными методами [64; 201].

ЛФ относится к острофазным белкам. ЛФ является ферропротеином, синтезируется нейтрофилами и макрофагами, концентрация в сыворотке крови во время воспаления возрастает в десятки раз [140; 172].

Функциональная активность ЛФ характеризуется в ингибировании реакции комплемента, изменение функциональной активности нейтрофилов, бактериостатическое и бактерицидное действие, что позволяет относить ЛФ к острофазовым реактантам. В результате воспаления высокие концентрации ЛФ выявляются в сыворотке крови, моче, цереброспинальной жидкости, перитонеальном экссудате. Авторами рассматривается возможность участия ЛФ в формировании противоинфекционной защиты, а также в синтезе свободных радикалов и антиоксидантной защите. Имеются данные, что диагностическую значимость исследования ЛФ при острых хирургических воспалительных заболе-

ваний органов брюшной полости увеличивает сравнение его концентрации в перитонеальной жидкости и плазме крови [86; 172]. Биологическая роль этого эффекта заключается в удержании нейтрофилов в воспалительном очаге.

При высокой выраженности персистенции нейтрофильной фазы возникает реальная угроза гнойного расплавления ткани и развития гнойно-воспалительных процессов. Высокая концентрация ЛФ, возможно, влияет на смену клеточных фаз в очаге острого воспаления, замедляя смену полиморфно-ядерных лейкоцитов популяцией моноцитов-макрофагов. По мнению ряда исследователей, диагностическую значимость оценки уровня ЛФ проявляется при деструктивном процессе. Уровень сывороточного ЛФ в плазме и сыворотке крови здоровых взрослых людей колеблется от 400 до 1000 нг/мл и значительно повышается при воспалении, в основном при деструкции тканей [67; 74; 107].

В сыворотке крови концентрация ЛФ коррелирует со степенью выраженности воспалительного процесса и проявляется как ответный механизм сопротивления иммунитета в ответ на воспалительно-деструктивные процессы. Характерной особенностью является то, что высокие уровни ЛФ определяются не только в очаге воспаления, но и во многих биологических жидкостях. Поэтому, определение концентрации ЛФ в сыворотке крови, слезе и слюне может быть диагностически значимым для оценки степени тяжести воспалительно-деструктивных процессов. Доказана, что концентрация в сыворотке крови возрастает от выраженности деструкции. Ряд исследований связывают с биомаркером ЛФ антибактериальные, противовоспалительные, иммуномодуляторные, противовирусные свойства и несомненно прогностическая роль в диагностике деструкции в брюшной полости биомаркера ЛФ придает актуальность дальнейшего его исследования [142; 147; 149].

Известен разносторонний список свойств ЛФ, такие как антибактериальная, противовирусная и противоопухолевая активность, регуляция роста и дифференциация клеток, противовоспалительная и иммуномодуляторная функции [151; 158; 163].

Таким образом, оценка концентраций, исследуемых белков в дифференциации уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих ЗПТ ПГ не утрачивает свою актуальность и создает возможности создание на их основе диагностических тест систем. Оценка концентраций таких важных биомаркеров, как креатинин, мочевины, β 2-МГ, СРБ, ЛФ в дифференциальной диагностике уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на ПГ в комплексе в доступной литературе не проводилась.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной главе изучена общая характеристика исследуемых больных, описаны алгоритм исследования, методы лабораторной диагностики и статистического анализа полученных клинико-лабораторных данных в результате исследования.

2.1. Общая характеристика обследованных больных

Клинический материал в исследовании был собран на базе ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 им. С.М. Кирова», Частного учреждения здравоохранения «Клиническая больница «РЖД – Медицина» города Астрахань» и диализного центра ООО «Центр Диализа Астрахань» г. Астрахани.

Проведение клинического исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России (заседание ЛЭК от 03 июля 2020 г., протокол № 1). От всех пациентов участвующие в исследовании было получено информированное согласие на участие в данном исследовании.

В основу работы положены результаты обследования 136 пациентов, находившихся на лечении в стационарах г. Астрахани в период с 2017 по 2021 гг. Основной группой исследования, явились 76 больных, госпитализированных в хирургический стационар с подозрением на перитонит, получающих программный гемодиализ. В группу контроля вошло 60 пациентов, получающих программный гемодиализ в амбулаторных условиях, которые не обращались за медицинской помощью в стационар.

Критерии включения больных в исследование:

- больные обоих полов с подозрением на уремический псевдоперитонит и перитонит у пациентов, получающих ЗПТ ПГ в анамнезе;
- возраст старше 18 лет.

Критерии исключения из исследования: пациенты с подозрением на перитонит, не получающие ЗПТ ПГ в анамнезе, беременные женщины, ВИЧ-инфицированные и пациенты с хроническими заболеваниями, изменяющими иммунный статус и интерпретацию уровней БОФ (туберкулез, амилоидоз, ЗППП, соматические заболевания в стадии декомпенсации).

В исследовании пациенты были распределены на 2 группы:

- 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 ($n = 27$).

Среди пациентов в гендерном различии в основной группе исследования преобладали лица мужского пола – 60%, женщин было 40%. Медиана, 25-й и 75-й процентиля возраста пациентов основной группы, составили 55 [28; 61] лет.

Среди пациентов контрольной группы получающих программный гемодиализ в амбулаторных условиях, которые не обращались за медицинской помощью в стационар в гендерном различии было лиц мужского пола – 62%, женщин было 38%, медиана, 25-й и 75-й процентиля возраста составили 56 [30; 62] лет.

Все обследуемые пациенты в группах исследования были сопоставимы по полу и возрасту.

Пациенты основной группы (n=76) лечились в хирургических и реанимационных отделениях ГБУЗ «ГКБ№3» и ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Астрахани, а пациенты контрольной группы (n=60) получали диализную терапию в условиях амбулаторного центра ООО «Центра Диализа Астрахань».

Распределение пациентов по гендерному признаку представлено в таблице 1.

Таблица 1 - Распределение пациентов по гендерному признаку в группах

Исследуемы группы пациентов		М	Ж	Р
Пациенты с подозрением на перитонит (основная группа) n=76				
Уремический псевдоперитонит	n=49	30	19	0,198
Острый деструктивный аппендицит, серозно - фибринозный перитонит	n=10	6	4	0,605
Деструктивный панкреатит, разлитой фибринозно-гнойный перитонит	n=9	6	3	0,681
Перфоративная язва желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), разлитой фибринозно-гнойный перитонит	n=8	5	3	0,885
Итого	n=76	47	29	0,091
Амбулаторные пациенты (контрольная группа)	n=60	38	22	0,198

Из 27 пациентов, оперированных с диагнозом перитонит, у 6 больных причиной перитонита явилась перфорация язвы желудка, у 2 – перфорация язвы ДПК, у 9 – больных деструктивный панкреатит, у 10 больных – деструктивный аппендицит. У 8 пациентов в комплексе интенсивной терапии, с целью снижения интраоперационных рисков, учитывая выраженные признаки гипергидратации, исходная гиперкалиемия (калий более 6 ммоль/л), минимизации анестезиологических рисков по экстренным показаниям в дооперационном периоде проведен сеанс гемодиализа в условиях хирургического стационара.

Среди пациентов в группе с перитонитом наибольшее количество пациентов выявлено в возрасте от 46 до 60 лет, медиана возраста составила 55 лет, в гендерном различии мужчин составило 60%, а женщин было 40%.

В таблице 2 представлено распределение больных с верифицированным диагнозом «Перитонит» по возрасту и полу.

Таблица 2 – Распределение больных с перитонитом в зависимости от пола и возраста

Причина перитонита	Возраст				Пол		P
	18-30	31-45	46-60	61-76	М	Ж	
Острый деструктивный аппендицит, серозно-фибринозный перитонит	1	3	4	2	6	4	p=0,897
Перфоративная язва желудка и ДПК, разлитой фибринозно-гнойный перитонит	1	2	4	2	6	3	p=0,681
Деструктивный панкреатит, разлитой фибринозно-гнойный перитонит	1	2	3	2	5	3	p=0,885
Итого:	3	7	11	6	27		

В группе с уремическим псевдоперитонитом наибольшее количество пациентов составил возраст от 46 до 60 лет, медиана возраста составила 56 лет, в гендерном различии преобладало мужчин 58%, а женщин было 42%, что было сопоставимо ($p>0,05$).

В таблице 3 больные с диагнозом уремический псевдоперитонит распределились по возрасту и полу следующим образом.

Таблица 3 – Распределение больных с уремическим псевдоперитонитом по полу и возрасту

Уремический псевдоперитонит	Возраст				Пол		P
	18-30	31-45	46-60	61-76	М	Ж	
	8	9	20	12	30	19	p=0,198
Итого:	8	9	20	12	49		

Для сопоставления полученных результатов обследовано 60 амбулаторных пациентов, которые составили группу контроля. Это были пациенты, которые получают амбулаторный гемодиализ, которые не обращались за хирургической помощью за исследуемый период в стационар.

В таблице 4 представлены амбулаторные больные распределены по полу и возрасту.

Таблица 4 – Распределение больных группы контроля в зависимости от пола и возраста

Пол	Возраст				Количество	P
	18-30	31-45	46-60	60-76		
Мужчины	5	8	18	7	38	p=0,904
Женщины	3	6	10	3	22	
Итого:	8	14	28	10	60	

У всех пациентов основной группы и группы контроля в анамнезе основным фоновым заболеванием является ХПН, получают ЗПТ ПГ 3 раза в неделю.

Всем пациентам в независимости от выбора тактики лечения, учитывая фоновое заболевание ХПН, ПГ в анамнезе, в условиях стационара проводился экстренный высокопоточный бикарбонатный диализ с использованием диализаторов с мембраной полисульфон (Фрезениус), FХ-класса.

Экстренные сеансы двухигольного бикарбонатного гемодиализа пациентам проводилось на базе Городской клинической больницы № 3 г. Астрахани в отделении острых отравлений. Процедура гемодиализа проводилась на аппара-

те Fresenius Medical Care 4008 S с набором магистралей 4008 и диализатором Fx 60. Скорость кровотока в среднем от 200 до 300 мл/мин, диализата – от 300 до 500 мл/мин. Концентрация калия в диализирующем растворе составляла не более 3 ммоль/л, кальция – 1,5 ммоль/л. Гепаринизация не более 2500 МЕ экстракорпорально в начале процедуры. В качестве адекватного сосудистого доступа процедура гемодиализа проводилась через артериовенозную фистулу (АВФ) и перманентный катетер. Длительность процедуры гемодиализа составляла не менее 240 минут 3 раза в неделю на фоне динамического контроля гемодинамического и соматического статуса.

Объем инфузии интраоперационно не превышал более 1000 мл, в качестве инфузионных сред использовались коллоидные и безкальиевые кристаллоидные растворы.

В послеоперационном периоде проводилась интенсивная терапия в зависимости от объема хирургического вмешательства и тяжести состояния больных.

В медикаментозный комплекс интенсивной терапии были включены: антибактериальные препараты, проведение экстренного гемодиализа в условиях стационара, инфузионная (дезинтоксикационная), симптоматическая, посиндромная терапия.

2.2. Методы инструментального исследования

Обследование больных, госпитализированных в хирургический стационар проводилась по стандартам: сбор анамнестических данных, физикальных методик, при необходимости проводилась рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ).

Исследования выполнялись на рентгеновских аппаратах Prestilix 1600-X (с DRS), APELEM (с DRS) и проводились по общепринятым методикам.

УЗИ выполнялись на аппаратах Aloka-500, Arogee 3500, Logiq 500, Logiq 700, Esactae-Idea-4 по стандартным общепринятым методикам.

ФЭГДС проводилась гибким волоконным фиброэндоскопом фирмы «Olimpus» GIF-Q20 по общепринятой методике.

По показаниям выполнялась МСКТ компьютерным томографом «Somatom Emotion 6 Slice Configuration», производства фирмы «Siemens», с целью оценки состояния органов и тканей в брюшной полости, выявления патологических изменений в них и проведения возможной дифференциальной диагностики характера выявленных изменений.

2.3. Материал и методы лабораторных и биохимических исследований

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

Комплексный лабораторный скрининг включал в себя: развернутый общий анализ крови и мочи, коагулограмма, определение гематокрита, лейкоцитарной формулы, биохимические исследования крови включали, оценку уровня азотемии, такие как определение креатинина, мочевины, микроэлементов, билирубиновых фракций, глюкозы, белковых фракций.

Анализ клинико-лабораторных параметров производили при поступлении и в сроки 1-е, 3-и, 5-е сутки.

Исследовано 1136 образцов сыворотки крови у больных с подозрением на уремический псевдоперитонит и перитонит и группы контроля, которые представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Перечень и объем исследованных сывороток крови больных

№	Образцы сыворотки крови	Число образцов
1.	Основная группа:	
	а) уремический псевдоперитонит (n=49)	539
	б) перитонит(n=27)	297
2.	Контрольная группа:	
	а) амбулаторные пациенты(n=60)	300
	Всего образцов:	
		1136

Образцы сывороток крови тестировались на определение концентрации следующих белков: креатинин, мочевины, β 2-МГ, СРБ, ЛФ.

Выбор СРБ и ЛФ обоснован тем, что СРБ отвечает за острую фазу воспаления, а ЛФ повышается при развитии деструкции тканей.

При исследовании белков в сыворотке крови больные не воздерживались от приема пищи, никаких определенных приготовлений не требовалось. Кровь получали обычной венепункцией в вакуум-контейнеры, а затем отделяли сыворотку центрифугированием.

Оценка концентраций креатинина проводилась в мкмоль/л, мочевины в ммоль/л, СРБ в мг/л на биохимический автоматический анализатор ERBA XL-200 (Чехия) и на автоматическом биохимическом модуле Cobas 6000 (Roche, Швейцария) с использованием одноименных реагентов и согласно инструкции производителя.

Концентрации 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).

2.4. Статистические методы исследования

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 (Receiver Operator Characteristic). Чувствительность (Sensitivity) определялась, как доля истинно положительных результатов диагностического теста при наличии патологии, специфичность (Specificity) – как доля истинно отрицательных результатов диагностического теста при отсутствии патологии. Диагностическая эффективность тестов рассчитывалась путем определения площади под ROC-кривой – AUC (Area Under Curve).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГЛАВА 3. ИЗУЧЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ БЕЛКОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ УРЕМИЧЕСКОГО ПСЕВДОПЕРИТОНИТА И ПЕРИТОНИТА

Данная глава посвящена поиску специфических биомаркеров для дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих ЗПТ ПГ и изучению их эффективности.

3.1. Концентрации креатинина, мочевины, β 2-микроглобулина, С-реактивного белка, лактоферрина в сыворотке крови у пациентов, находящихся на программном гемодиализе с уремическим псевдоперитонитом и перитонитом

В данном разделе исследована активность ряда практически значимых белков в сыворотках крови пациентов с подозрением на перитонит госпитализированных в хирургический стационар, в анамнезе получающих ПГ.

Оценка концентраций биомаркеров проводилась в следующих группах:

Группа I – пациенты, поступившие в экстренном порядке с диагнозом уремический псевдоперитонит, получали лечение сеансами гемодиализа.

Группа II – пациенты, поступившие в экстренном порядке с верифицированным диагнозом перитонит, оперированные.

Группа III – пациенты, получающие программный гемодиализ, контрольная группа.

Концентрации биомаркеров в сыворотке крови пациентов исследуемых группах представлены в таблице 6.

Таблица 6 – 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] p₁<0,001 ; p ₂ =0,901	789 [655; 1120] p₁<0,001	507 [398; 618]	$\chi^2=59,374$ df=2; p<0,001
Мочевина (ммоль/л)	26 [20,8; 31,2] p₁<0,001 ; p ₂ =0,428	26 [20,8; 39] p₁<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] p₁<0,001 ; p₂<0,001	5,6 [5,2; 6,5] p₁<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] p₁<0,001	70 [65,5; 72] p₁<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] p₁<0,001	625 [556; 733]	$\chi^2=37,658$ df=2; p<0,001

Примечание: p₁ – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой контроля; p₂ – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой пациентов с перитонитом.

Как видно из таблицы 6, статистически значимо высокие концентрации креатинина 889 [712; 914] мкмоль/л выявлены в группе с уремиическим псевдоперитонитом и в группе пациентов с перитонитом составила 789 [655; 1120] мкмоль/л, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля (p<0,001), однако в группах с псевдоперитонитом и перитонитом концентрация креатинина была сопоставима (p=0,901).

Также статистически значимо высокая концентрация мочевины 26 [20,8; 31,2] ммоль/л выявлена в группе пациентов с уремиическим псевдоперитонитом, а у пациентов с перитонитом значения медианы и интерпроцентильных размахов концентрация мочевины составила 26 [20,8; 39] ммоль/л, что было статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой (p<0,001), а в группах с уремиическим псевдоперитонитом и перитонитом концентрация мочевины была сопоставима (p=0,428).

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 высокая концентрация СРБ 70 [65,5; 72] мг/л отмечена 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 ($p < 0,001$).

При изучении концентрации ЛФ в группе пациентов с перитонитом были выявлены наиболее статистически значимо высокие концентрации 1960 нг/мл [1856; 2640], что было статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$) и статистически значимо выше, по сравнению с группой пациентов с уремическим псевдоперитонитом ($p < 0,001$), однако в группе пациентов с уремическим псевдоперитонитом значения концентрации ЛФ были сопоставимы с группой контроля ($p = 0,095$).

Учитывая, что исследовались пациенты находящиеся на программном гемодиализе, в силу утраты почечной сохранности, концентрации креатинина и мочевины во всех трех группах выявлены выше нормированных значений.

Однако выявленные статистически значимо высокие концентрации креатинина и мочевины в группе с уремическим псевдоперитонитом, так и с перитонитом, чем в группе контроля ($p < 0,001$), а в сравнении между группами пациентов с перитонитом и псевдоперитонитом статистически значимых различий не выявлялось, что доказывает не информативность данных маркеров для дифференциальной диагностики перитонита и уремического псевдоперитонита.

Рутинная оценка уровня гиперазотемии не позволяет выявить прогностическую значимость в дифференциации уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, так как интерпретацию результатов концентрации креатинина и мочевины зависят от

влияния внешних факторов, таких как мышечная масса, пол, диета и нутритивный статус.

В исследовании оценена диагностическая значимость концентрации биомаркера патологии почек β 2-МГ.

Из таблицы 6 видно, что полученные статистически значимо высокие концентрации β 2-МГ у пациентов при уремическом псевдоперитоните, чем у группы с перитонитом ($p < 0,001$) и группой контроля ($p < 0,001$), позволяют использовать данный органоспецифический биомаркер в диагностическом аспекте для дифференциации уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на ПГ.

У пациентов, находящихся на амбулаторном гемодиализе (группа III), диагностически значимых концентраций не выявлено ни одного из 5 исследуемых биомаркеров. Данный факт объясняется тем, что пациенты получают процедуры амбулаторного гемодиализа 3 раза в неделю по жизненным показаниям не менее 240 минут за процедуру, при этом отсутствуют признаки уремической интоксикации, которые компенсируются процедурами диализа и контролем гиперазотемии во время процедуры, что подтверждает важность своевременного получения процедур ПГ для исключения развития соматических и хирургических осложнений.

При исследовании концентрации креатинина установлено, что у групп пациентов с уремическим псевдоперитонитом и перитонитом этот показатель был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля (рис. 1).

Статистически значимо высокая концентрация креатинина (табл.6 и рис.1) выявлена у групп пациентов с уремическим псевдоперитонитом 889 [712; 914] мкмоль/л и перитонитом 789 [655; 1120] мкмоль/л, а статистически значимо низкие концентрации креатинина выявлены у пациентов группы контроля 507 [398; 618] мкмоль/л, находящихся на амбулаторном гемодиализе.

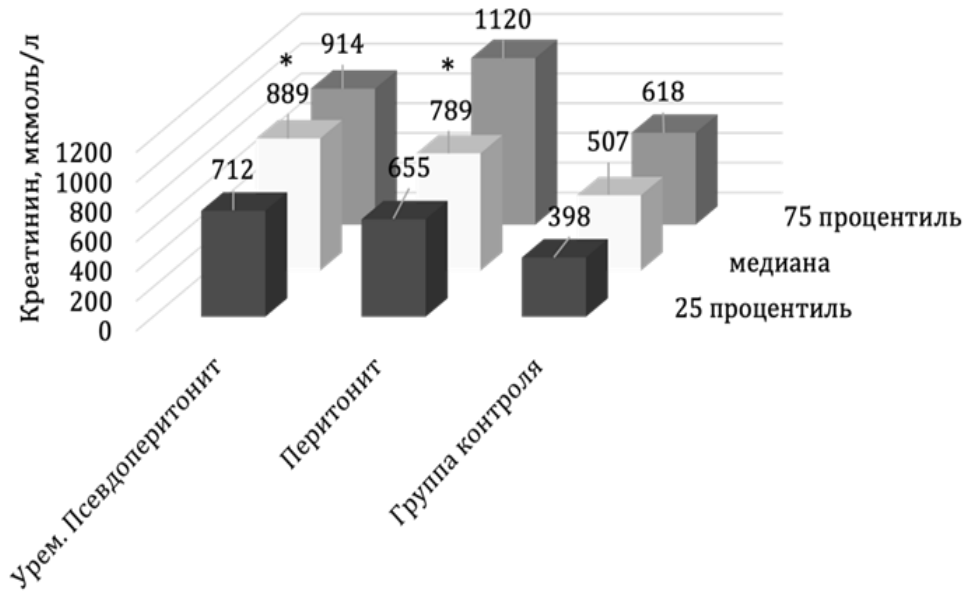


Рисунок 1 – Концентрации креатинина в исследуемых группах.

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с группой контроля в соответствующей группе. Критерий Краскела-Уоллиса $\chi^2=59,374$; $df=2$; $p<0,001$.

При анализе концентрации мочевины в сыворотке крови в группах исследования установлено, что статистически значимо высокие концентрации выявлены у групп пациентов с уремическим псевдоперитонитом и перитонитом по сравнению с группой контроля ($p<0,001$) (рис. 2).

Статистически значимо высокие концентрации мочевины (табл. 6 и рис. 2) у групп пациентов с уремическим псевдоперитонитом составили 26 [20,8; 31,2] ммоль/л и перитонитом 26 [20,8; 39] ммоль/л, по сравнению с группой контроля 15,8 [13,9; 17,6] ммоль/л.

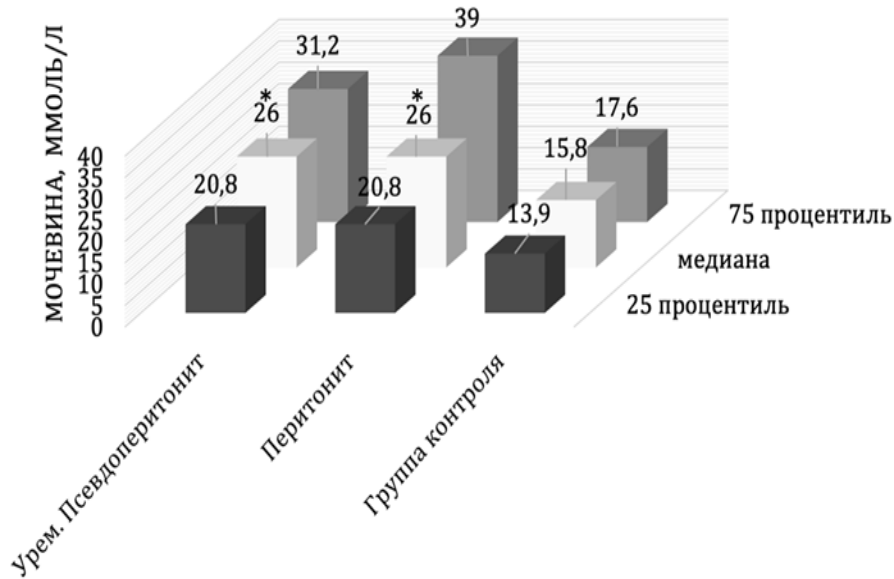


Рисунок 2 – Концентрации мочевины в исследуемых группах.

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с группой контроля в соответствующей группе. Критерий Краскела-Уоллиса $\chi^2=77,897$; $df=2$; $p<0,001$.

Аргументацией повышения концентрации мочевины и креатинина у пациентов групп с уремическим псевдоперитонитом и перитонитом являются пропуски процедур гемодиализа до госпитализации в хирургический стационар, а низкие концентрации мочевины у амбулаторных пациентов объясним тем, что у данной группы пациентов пропусков процедур гемодиализа не было.

Проанализирована в исследовании концентрация биомаркера почечной дисфункции β_2 -МГ, установлено, что статистически значимо высокие концентрации ($p<0,001$) выявлены у группы пациентов с уремическим псевдоперитонитом по сравнению группами с перитонитом и контроля (рис. 3).

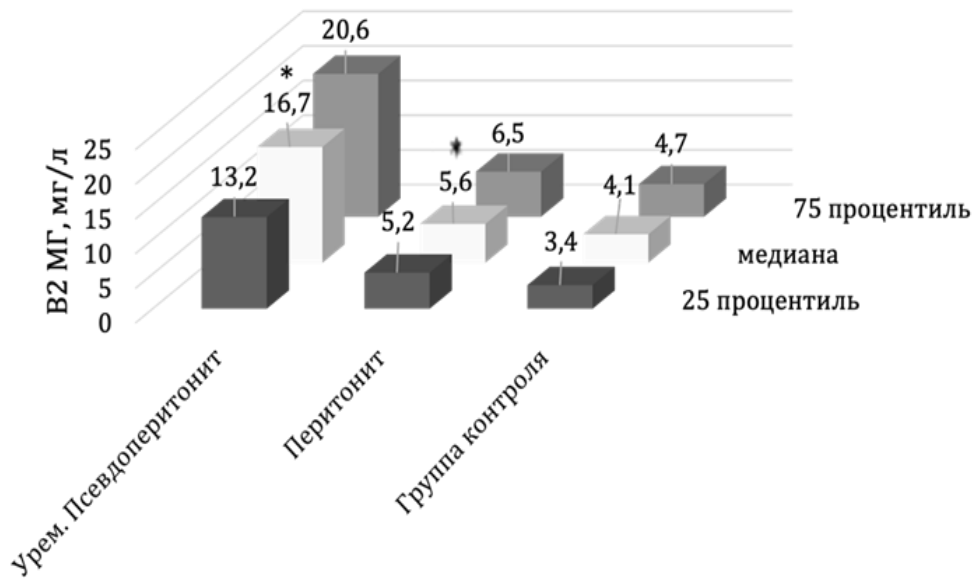


Рисунок 3 – Концентрации β 2-МГ в исследуемых группах.

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 $\chi^2=88,646$; $df=2$; $p<0,001$.

При сравнении значений между группами (таб. 6 и рис. 3) была установлена статистически значимо более высокая концентрация β 2-МГ 16,7 [13,2; 20,6] мг/л у группы пациентов с уремическим псевдоперитонитом, чем в группе с перитонитом 5,6 [5,2; 6,5] мг/л и группой контроля 4,1 [3,4; 4,7] мг/л.

Данный факт в исследовании позволяет использовать органоспецифический биомаркер β 2-МГ в дифференциальной диагностике уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на программном гемодиализе.

Также была проанализирована в исследовании оценка концентрации СРБ и установлено, что статистически значимо высокие концентрации ($p<0,001$) выявлены у группы пациентов с перитонитом по сравнению с группами контроля и уремическим псевдоперитонитом (рис. 4).

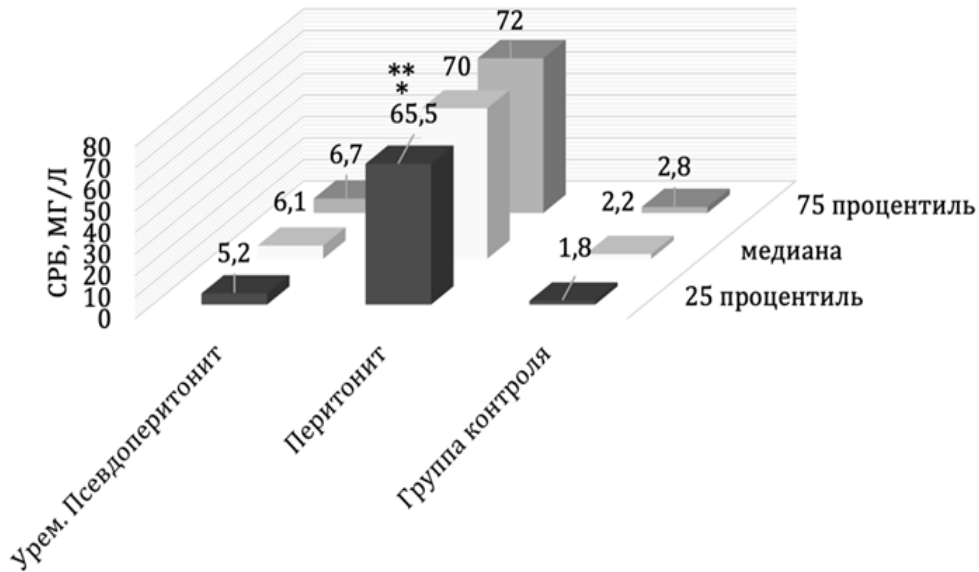


Рисунок 4 – Концентрации СРБ в исследуемых группах.

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

При анализе концентрации СРБ в группах (табл. 6 и рис. 4) установлено, что статистически значимо высокие концентрации СРБ 70 [65,5; 72] мг/л выявлены у пациентов с перитонитом (группа II), что статистически значимо выше, чем у группы контроля (группа III) 2,2 [1,8; 2,8] мг/л. Кроме того, статистически выше концентрация СРБ при уремическом псевдоперитоните (группа I) 6,1 [5,2; 6,7] мг/л, чем у группы контроля (группа III).

Данный факт дает возможность использование данного биомаркера в сравнительном анализе в дифференциальной диагностике уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на программном гемодиализе.

Далее проанализирована концентрация ЛФ в группах исследования, установлено статистически значимо высокие концентрации ($p<0,001$) у группы пациентов при перитоните по сравнению с группами контроля и уремическим псевдоперитонитом (рис. 5).

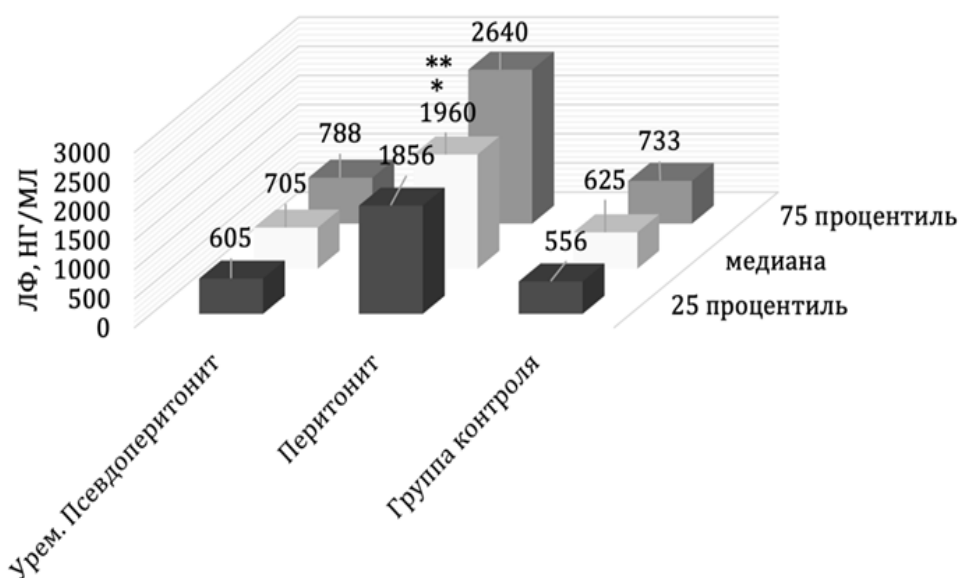


Рисунок 5 – Концентрации ЛФ в исследуемых группах.

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с группой контроль в соответствующей группе; ** – статистически значимые различия по сравнению с группой пациентов с уремическим псевдоперитонитом. Критерий Краскела-Уоллиса $\chi^2=37,658$; $df=2$; $p<0,001$.

Проведенный параллельный сравнительный анализ в исследуемых группах (табл. 6 и рис. 5) у пациентов при перитоните (группа II) концентрация ЛФ составляла 1960 [1856; 2640] нг/мл, что статистически значимо выше, чем у группы контроля (группа III) 625 [556; 733] нг/мл. Однако концентрации ЛФ в группах при уремическом псевдоперитоните (группа I) 705 [605; 788] нг/мл и группы контроля (группа III) 625 [556; 733] нг/мл статистически значимых различий не выявлено и были сопоставимы ($p=0,095$).

Полученные статистически значимо высокие концентрации ЛФ не исключают возможности использования данного биомаркера в дифференциальной диагностике уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих ПГ.

Таким образом, концентрации креатинина и мочевины (рис. 1 и рис. 2) не позволяют диагностировать уремический псевдоперитонит, а лишь указывают на уровень выраженности гиперазотемии.

Однако выявленные нами в исследовании статистически значимо высокие концентрации β 2-МГ (рис.3) при уремическом псевдоперитоните, позволяют использовать данный органоспецифический биомаркер почечной сохранности для дифференциации уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих ПГ.

Полученные статистически значимо высокие концентрации СРБ И ЛФ (рис.4 и рис.5) у исследованных пациентов при перитоните, позволяют верифицировать перитонит у пациентов, получающих ПГ.

Выявленная в исследовании четкая зависимость концентрации β 2-МГ от выраженности уремического псевдоперитонита, а концентраций СРБ и ЛФ от выраженности перитонита, позволяет на их основе создать специфические тесты для дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на ПГ.

В результате нашего исследования изучены в динамике концентрации диагностических значимых белков в сыворотках крови групп пациентов с диагнозом уремический псевдоперитонит (n=49), лечение начато сеансами гемодиализа и пациентов с верифицированным диагнозом перитонит (n=27) - оперированные.

Пациенты были распределены на 2 группы: группа I – пациенты с диагнозом уремический псевдоперитонит. Группа II – пациенты, с верифицированным диагнозом перитонит.

Контроль биомаркеров проводили на 1-3 сутки и 4-5 сутки в динамике, представлены в (табл. 7 и табл. 8).

Как видно из таблицы 7, наиболее статистически значимо высокие концентрации креатинина и мочевины выявлены у группы пациентов с перитонитом, по сравнению с группой пациентов с уремическим псевдоперитонитом ($p < 0,001$).

Таблица 7 – Концентрации биомаркеров в сыворотке крови на 1-3 сутки после поступления

Показатель	Группа пациентов с уремическим псевдоперитонитом (n=49)	Группа пациентов с перитонитом (n=27)
Креатинин (мкмоль/л)	658 [550; 720]	822 [720; 1120] p<0,001
Мочевина (ммоль/л)	19 [16,2; 22,8]	28,8 [26,4; 39] p<0,001
β2-МГ (мг/л)	14,4 [11,2; 18,5] p<0,001	5,9 [5,4; 6,5]
СРБ (мг/л)	5,1 [4,5; 5,6]	50,5 [44; 56] p<0,001
ЛФ (нг/мл)	629 [550; 700]	1655 [1550; 2180] p<0,001

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

В группе пациентов с перитонитом значение медианы и интерпроцентильных размахов концентрации креатинина составило 822 [720; 1120] мкмоль/л, что было статистически значимо выше, чем в группе с уремическим псевдоперитонитом (p<0,001). У группы пациентов с перитонитом было выявлено наибольшее значение медианы и интерпроцентильных размахов концентрации мочевины составило 28,8 [26,4; 39] ммоль/л, что было статистически значимо выше, чем в группе с уремическим псевдоперитонитом (p <0,001).

Данный факт объясним тем, что группа пациентов с перитонитом оперированы по жизненным показаниям с исходной гиперазотемией, коррекция сеансами гемодиализа не проводилась. Низкие концентрации гиперазотемии у группы пациентов с уремическим псевдоперитонитом по сравнению с пациентами с перитонитом (группой II) объяснимы ранним введением сеансов экстренного гемодиализа.

В группе пациентов с уремическим псевдоперитонитом (группа I) значение медианы и интерпроцентильных размахов концентрации β2-МГ составило

14,4 [11,2; 18,5] мг/л, что было статистически значимо выше в сравнении с группой пациентов с перитонитом ($p < 0,001$).

На 1-3 сутки после поступления в группе I статистически высокая концентрация $\beta 2$ -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.

По данным таблицы 7 значение медианы и интерпроцентильных размахов концентрации СРБ составило 50,5 [44; 56] мг/л в группе II, что было статистически значимо выше, чем в группе I ($p < 0,001$).

У группы II значение медианы и интерпроцентильных размахов концентрации ЛФ составило 1655 [1550; 2180] нг/мл, что было статистически значимо выше, в сравнении с группой I ($p < 0,001$).

Важно отметить у группы пациентов с перитонитом (группа II) 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.

Таким образом, по результатам полученных данных диагностически значимым для дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на ПГ, явился $\beta 2$ -МГ, статистически значимо высокая концентрация его выявлена в группе при уремическом псевдоперитоните, чем в группе пациентов с перитонитом ($p < 0,001$), а у пациентов группы с перитонитом выявлены статистически значимо высокие концентрации СРБ и ЛФ в сравнении с группой уремического псевдоперитонита ($p < 0,001$).

Далее нами проведена оценка концентрации биомаркеров в сыворотке крови у пациентов в исследуемых группах в 4-5 сутки после лечения и представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Концентрации биомаркеров в сыворотке крови у пациентов в исследуемых группах в 4-5 сутки после лечения

Показатель	Группа пациентов с уремическим псевдоперитонитом (n=49)	Группа пациентов с перитонитом (n=27)
Креатинин (мкмоль/л)	809 [732; 898] p=0,117	790 [704; 820]
Мочевина (ммоль/л)	27,9 [26,5; 31,8]	29,2 [28; 31] p=0,342
β 2-МГ (мг/л)	12 [10; 16] p<0,001	5,8 [5,3; 6,1]
СРБ (мг/л)	4,6 [3,8; 5]	29,5 [22,5; 32,5] p<0,001
ЛФ (нг/мл)	535 [480; 604]	1427 [1270; 1810] p<0,001

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

По результатам, приведенным в таблице 8, нами было выявлено, что концентрации креатинина и мочевины в группах пациентов с псевдоперитонитом и перитонитом были сопоставимы (p=0,117 и p=0,342 соответственно), а наиболее статистически значимо высокие концентрации СРБ и ЛФ были выявлены в группе пациентов с перитонитом, чем группы пациентов с уремическим псевдоперитонитом (p<0,001), в то время как наиболее статистически значимо высокая концентрация β 2-МГ была выявлена в группе пациентов с уремическим псевдоперитонитом в сравнении с группой пациентов с перитонитом (p<0,001).

Данный факт объясним тем, что у группы пациентов с уремическим псевдоперитонитом (группа I) продолжается лечение сеансами гемодиализа, а у

группы пациентов с перитонитом (группа II), учитывая, что пациенты получают в анамнезе ЗПТ ПГ, в терапию включены процедуры экстренного гемодиализа.

Сохраняется статистически значимо высокие концентрации β 2-МГ в группе пациентов с уремическим псевдоперитонитом в сравнении с группой пациентов при перитоните ($p < 0,001$).

На 4 сутки статистически высокая концентрация β 2-МГ составила 12 [10; 16] мг/л в группе I, 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.

К 4-5 суткам в группе II выявлено снижение концентрации СРБ – 29,5 мг/л [22,5; 32,5] на 58% от исходных концентраций - 50,5 мг/л [44; 56] в динамике по срокам госпитализации, а также выявлено снижение концентрации ЛФ – 1427 нг/мл [1270; 1810] на 40% от исходных концентраций 1655 нг/мл [1550; 2180], что подтверждает адекватность лечения данных групп пациентов.

В группе пациентов с уремическим псевдоперитонитом полученные данные концентраций СРБ И ЛФ в пределах нормальных значений.

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

3.2. Диагностическая значимость β 2-микроглобулина, С-реактивного белка и вычисление коэффициента их соотношения для дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита

В исследовании проведена оценка концентрации β 2-МГ и СРБ в сыворотке крови больных с подозрением на перитонит при поступлении в стационар в анамнезе которых получают ПГ (n=76). Аргументацией возможности использования β 2-МГ для диагностики уремического псевдоперитонита является тот факт, что при заболеваниях почек концентрация β 2-МГ в сыворотке крови многократно повышается, а также у больных получающих ЗПТ ПГ концентрация β 2-МГ из-за нарушенной почечной экскреции, выраженной уремии, приводит к его избыточному накоплению и служит высоко информативным тестом в диагностике уремического псевдоперитонита. В свою очередь СРБ как чувствительный маркер острого воспаления, прогрессивно повышается с активностью воспалительного процесса, что с высокой чувствительностью дает возможность установить перитонит.

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. Получены статистически значимо высокие концентрации β 2-МГ у больных с уремическим псевдоперитонитом, а концентрация СРБ были статистически выше при перитоните.

Выявленные концентрации $\beta 2$ -МГ и СРБ в исследуемых группах представлены в рисунке 6.

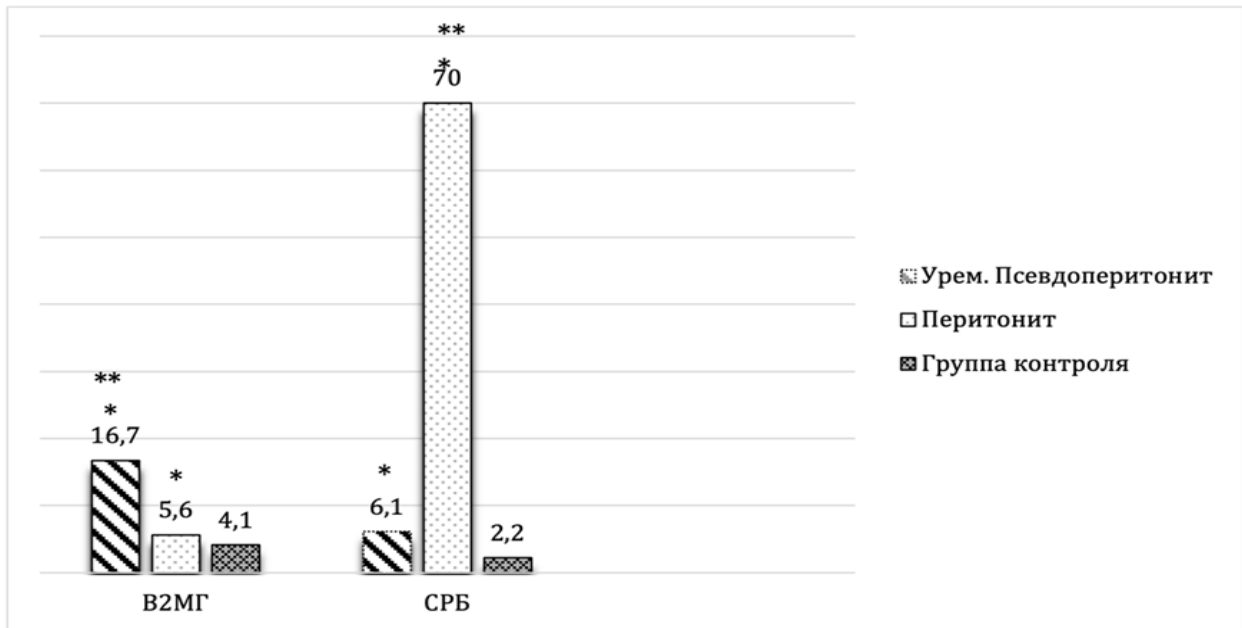


Рисунок 6 – Концентрации медианы $\beta 2$ -микроглобулина и С-реактивного белка в исследуемых группах.

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 $\beta 2$ -МГ – $\chi^2=88,646$ $df=2$; $p<0,001$. Критерий Краскела-Уоллиса для СРБ – $\chi^2=85,989$ $df=2$; $p<0,001$.

На основании изучения концентраций в крови у пациентов с подозрением на перитонит двух белков (рис. 6) нами предложен новый способ дифференциальной диагностики уремиического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих ПГ.

Способ включает определение концентрации $\beta 2$ -МГ и СРБ в сыворотке крови при поступлении в стационар у больных с подозрением на перитонит, а затем рассчитывают коэффициент дифференциальной диагностики (КДД) по

формуле $KDD = \beta 2\text{-МГ} / \text{СРБ} \times 100$, где $\beta 2\text{-МГ}$ – концентрация $\beta 2$ -микροглобулина, мг/л, СРБ – концентрация С-реактивного белка, мг/л, и при значении КДД менее 10 диагностируют перитонит, а при значении КДД более 10 диагностируют уремический псевдоперитонит.

Предложенным способом мы достигли упрощения и повышения точности диагностики и дифференциации уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих ЗПТ ПГ.

Очевидно, что представленные биомаркеры в совокупности являются высокочувствительными индикаторами, отражающими состояние воспалительного процесса, а их комплексная оценка обеспечивает получение достоверных результатов при определении активности воспалительного процесса и дифференциации уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих ЗПТ ПГ (патент РФ № 2761725).

Эффективность разработанного «Способа дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих ЗПТ ПГ» подтверждают следующие клинические примеры.

Клинический пример № 1

Больной А., 57 лет, доставлен бригадой скорой медицинской помощи в приемное отделение хирургического стационара с жалобами на боли в правой половине живота, тошноту, которые появились через 16 часов от начала заболевания. Предварительный диагноз: Острый аппендицит. Перитонит.

При обследовании состояние пациента средней тяжести. Кожные покровы и слизистые оболочки бледные, сухие. Температура тела $37,0^{\circ}\text{C}$, частота дыхания 18 в минуту, артериальное давление 125/70 мм рт. ст., пульс 80 в минуту. Язык сухой, обложен белым налетом, живот мягкий, болезненный в правой половине живота, вздут, участвует в акте дыхания, печеночная тупость сохранена. Симптом раздражения брюшины положительный. Печень, почки, селезенка не пальпируются. Перистальтика вялая, газы отходят. Дизурия - анурия. Стул оформленный, обычного цвета.

В общем анализе крови – Эр- $4,1 \times 10^{12}$, НВ-142 г/л, Л- $9,2 \times 10^9$, СОЭ 12 мм/ч. АЛТ 27,8 ед/л, АСТ- 25.6 ед/л, билирубин общий - 9.8 мкм/л, билирубин прямой – 4.2 мкм/л, креатинин – 806 мкмоль/л, глюкоза крови- 5.5 ммоль/л, мочевины – 22.4 ммоль/л, белок общий- 58.6 г/л, амилаза- 41.9 ед/л. На обзорной рентгенографии брюшной полости свободного газа нет. На УЗИ органов брюшной полости свободной жидкости в брюшной полости не выявлено. Пациент госпитализирован в хирургическое отделение для определения тактики лечения, подготовки к операции. В анамнезе получает более 4 лет сеансы ЗПТ ПГ по жизненным показаниям, пропуски процедур гемодиализа отрицает.

Подсчитан коэффициент отношения $\beta 2$ -МГ/СРБ. Получены лабораторные данные у больного: $\beta 2$ -МГ=3,5 мг/л, а СРБ=74,8 мг/л. Вычислен у больного коэффициент соотношения: $KDD = \beta 2\text{-МГ}/\text{СРБ} \times 100$, и равнялся 4,6 (КДД менее 10), что исключает уремический псевдоперитонит. Пациент экстренно произведено оперативное вмешательство (лапароскопия). Интраоперационно выявлен острый гангренозный аппендицит, разлитой серозно-фибринозный перитонит. Произведена лапаротомия, аппендэктомия, санация, дренирование брюшной полости.

Окончательный диагноз: Острый гангренозный аппендицит, разлитой серозно-фибринозный перитонит Сопутствующий диагноз: ХПН. Экстракорпоральный диализ.

В комплекс терапии в послеоперационный период включена антибактериальная терапия, противовоспалительная, дезинтоксикационная терапия, а также включены сеансы гемодиализа по жизненным показаниям 3 раза в неделю не менее 240 минут в условиях стационара. Послеоперационный период протекал без осложнений. Рана зажила первичным натяжением. Учитывая положительную динамику выписан на 10-е сутки из стационара.

Клинический пример № 2

Больной А., 54 лет поступил в экстренном порядке в стационар через 12 часов от начала заболевания с подозрением на перитонит. В анамнезе получает более 2 лет ЗПТ ПГ по жизненным показаниям, отмечаются в анамнезе пропуски процедур гемодиализа.

Заболел остро. Предъявляет жалобы на выраженные боли в животе, слабость. Объективно: состояние пациента тяжёлое. Пациент вялый, адинамичный. Кожные покровы и слизистые оболочки бледные, сухие. Температура тела 37,0°C, частота дыхания 20 в минуту, артериальное давление 115/60 мм рт. ст., пульс 80 в минуту. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот вздут, мягкий, болезненный в эпигастрии и левой половине живота. Там же имеется умеренное мышечное напряжение. Симптом раздражения брюшины сомнительный. Печень, почки, селезенка не пальпируются. Перистальтика вялая, газы отходят. Диурез снижен. Стул оформленный, без патологических примесей.

В общем анализе крови – Эр- 3.9×10^{12} , НВ-110 г/л, Л- 7.7×10^9 , СОЭ 11 мм/ч. ОАМ: Цвет с/ж, Уд. вес 1030 белок – 0.15, эпит – 0-2, лейкоциты 3-4, эритроциты единичные, соли оксалаты +. АЛТ -30.3 ед/л, АСТ- 17.0 ед/л, билирубин общий - 9.35 мкм/л, билирубин прямой – 5.75 мкм/л, креатинин – 729 мкмоль/л, глюкоза крови- 3.4 ммоль/л, мочевины – 15.5 ммоль/л, белок общий- 69.4 г/л, амилаза- 20.3 ед/л. УЗИ органов брюшной полости: Диффузные изменения печени по типу жирового гепатоза. Диффузные изменения поджелудочной железы. Обзорная рентгеноскопия органов брюшной полости – пневматоз кишечника, свободного газа нет. Предварительный диагноз: Острый панкреатит. Перитонит?

Получены иммунохимические данные: $\beta 2$ -МГ=18 мг/л, а СРБ=10 мг/л. Рассчитан при поступлении больного коэффициент соотношения: $K_{\text{ДД}} = \beta 2\text{-МГ/СРБ} \times 100$, и равнялся 180. Учитывая коэффициент соотношения более 10, а также, что пациент получает в анамнезе ЗПТ ПГ и имеются в анамнезе пропуски процедур гемодиализа по жизненным показаниям пациенту проведен

сеанс экстренного гемодиализа. Интенсивность абдоминальных болей уменьшились, а после второго сеанса гемодиализа абдоминальные боли не наблюдались. В первые сутки после сеанса гемодиализа получены следующие лабораторные данные: $\beta 2$ -МГ=10 мг/л, а СРБ=8,8 мг/л. Коэффициент соотношения: $KDD = \beta 2\text{-МГ} / \text{СРБ} \times 100$ снизился до 113. Получал консервативное лечение, включая антибактериальную, противовоспалительную, дезинтоксикационную терапию, а также включены дополнительные сеансы гемодиализа. На фоне лечения отмечалась положительная клиническая динамика. На 4 сутки с улучшением состояния пациент переведен в терапевтическое отделение. Данных за перитонит нет. Показаний к операции нет. В лечении включены сеансы гемодиализа по жизненным показаниям 3 раза в неделю не менее 240 минут. Пациент выписан с положительной динамикой на 10-е сутки.

Клинический пример № 3

Больной А., 66 лет, поступил в экстренном порядке в хирургическое отделение с жалобами на боли в животе, которые появились через 8 часов от начала заболевания.

При обследовании состояние пациента средней тяжести. Кожные покровы и слизистые оболочки бледные, сухие. Температура тела $37,2^{\circ}\text{C}$, частота дыхания 19 в минуту, артериальное давление 138/90 мм рт. ст., пульс 78 в минуту. Язык сухой, обложен белым налетом, живот мягкий, умеренно болезненный в эпигастральной области, не вздут, участвует в акте дыхания, печеночная тупость сохранена. Симптом раздражения брюшины сомнительный. Печень, почки, селезенка не пальпируются. Перистальтика вялая, газы отходят. Анурия. Стул оформленный, обычного цвета.

В общем анализе крови – Эр- 3.4×10^{12} , НВ-120 г/л, Л- 11.2×10^9 , СОЭ 16 мм/ч. АЛТ 24,3 ед/л, АСТ- 19.2 ед/л, билирубин общий - 8.35 мкм/л, билирубин прямой – 4.73 мкм/л, креатинин – 688 мкмоль/л, глюкоза крови- 4.4 ммоль/л, мочевины – 17.9 ммоль/л, белок общий- 62.8 г/л, амилаза- 42.1 ед/л. На обзорной рентгенографии органов брюшной полости свободного газа нет. На УЗИ органов

брюшной полости свободной жидкости в брюшной полости в умеренном количестве. Больной госпитализирован в хирургическое отделение под наблюдение. В анамнезе получает более 5 лет сеансы ЗПТ ПГ по жизненным показаниям, пропуски процедур гемодиализа у больного не выявлены.

Подсчитан коэффициент отношения $\beta 2$ -МГ/СРБ. Получены лабораторные данные у больного: $\beta 2$ -МГ=4.1 мг/л, а СРБ=60 мг/л. Вычислен у больного коэффициент соотношения: $KDD = \beta 2\text{-МГ/СРБ} \times 100$, и равнялся 6,8 (КДД менее 10), что исключает уремический псевдоперитонит. Произведена диагностическая лапароскопия. Интраоперационно обнаружена прикрытая перфорация язвы луковицы 12-перстной кишки, диффузный серозно-фибринозный перитонит. Произведено ушивание перфорации, санация, дренирование брюшной полости.

Диагноз: Перфоративная язва 12-перстной кишки, диффузный серозно-фибринозный перитонит. Сопутствующий диагноз: ХПН. Экстракорпоральный диализ.

Получал стандартное лечение, включая антибактериальную терапию, противовоспалительную, дезинтоксикационную терапию, а также включены сеансы гемодиализа по жизненным показаниям 3 раза в неделю не менее 240 минут. Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений. Рана зажила первичным натяжением. Выписан на 12-е сутки.

Предлагаемый способ может быть использован в клинической практике, как ранний способ дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих ЗПТ ПГ и рационально определить правильную тактику лечения данной группы пациентов.

3.3. Диагностическая значимость лактоферрина и $\beta 2$ -микроглобулина и вычисление коэффициента их соотношения для дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита

Параллельно проведен сравнительный анализ концентрации ЛФ и $\beta 2$ -МГ в сыворотке крови больных с подозрением на перитонит при поступлении в стационар, получающие ПГ в анамнезе.

Выявленные концентрации ЛФ и $\beta 2$ -МГ в исследуемых группах представлены на рисунке 7.

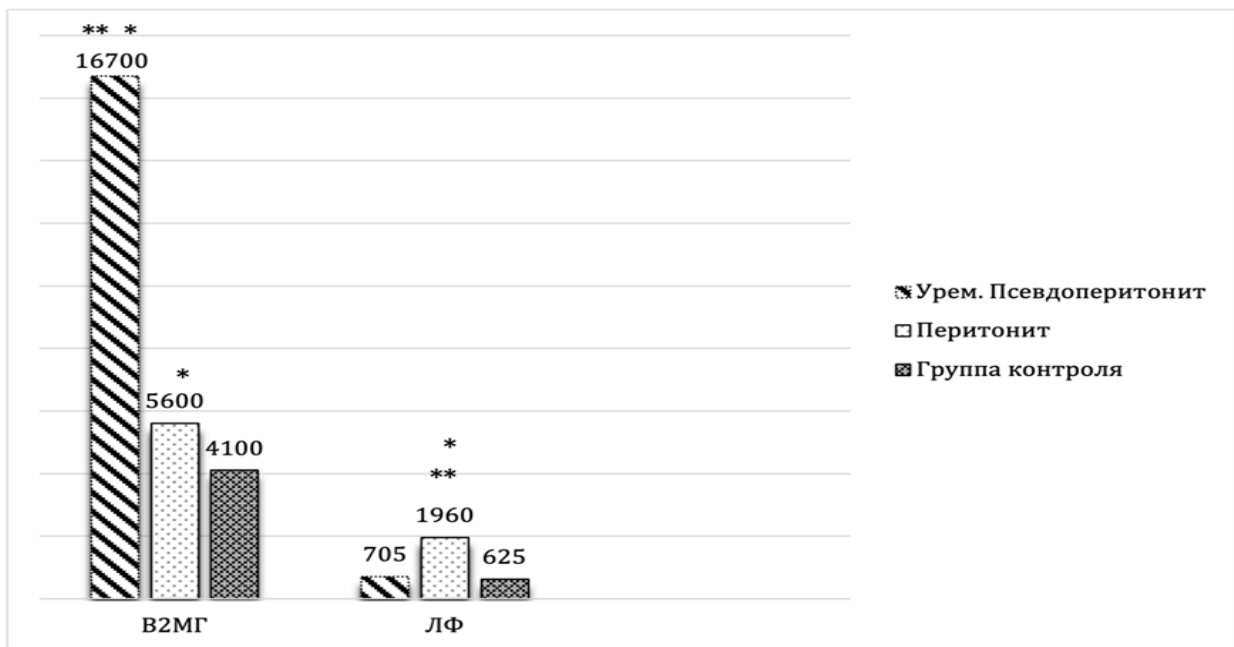


Рисунок 7 – Концентрации медианы $\beta 2$ -МГ и ЛФ в исследуемых группах.

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 $\beta 2$ -МГ – $\chi^2=88,646$ $df=2$; $p<0,001$. Критерий Краскела-Уоллиса для ЛФ – $\chi^2=37,658$ $df=2$; $p<0,001$.

По проведенному анализу представленные биомаркеры ЛФ и $\beta 2$ -МГ в совокупности являются высокочувствительными индикаторами, отражающими состояние воспалительного процесса, а их комплексная оценка обеспечивает

получение достоверных результатов при дифференциальной диагностике уре-мического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих ЗПТ ПГ.

По результатам статистического анализа выявлена нами закономерность увеличения средних концентраций ЛФ в сыворотке крови у пациентов, поступивших в хирургический стационар с верифицированным диагнозом «Перитонит», и высоких концентраций β 2-МГ у пациентов, поступивших в стационар с выставленным диагнозом «Уремический псевдоперитонит». Установлена четкая зависимость концентрации ЛФ и β 2-МГ от степени выраженности перитонита и уре-мического псевдоперитонита у пациентов, находящихся на программном гемодиализе.

Наиболее статистически значимо высокая концентрация β 2-МГ выявлена у пациентов при уре-мическом 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 значимо высокая при перитоните и составила 1960 нг/мл [1856; 2640], по сравнению с уре-мическим псевдоперитонитом 705 нг/мл [605; 788].

Таким образом, при поступлении в стационар у больных с подозрением на уре-мический псевдоперитонит и перитонит определяют концентрации ЛФ и β 2-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 лактоферрина, нг/мл, β 2-МГ – концентрация β 2-микроглобулина, нг/мл, и при значении КДД более 20 диагностируют перитонит, а при значениях КДД менее 20 диагностируют уре-мический псевдоперитонит.

По результатам проведенного исследования и полученных данных разработан еще один способ дифференциальной диагностики уре-мического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на ЗПТ ПГ (Патент РФ №2761732).

Эффективность разработанного «Способа дифференциальной диагностики уре-мического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на ЗПТ ПГ подтверждают следующие клинические примеры.

Клинический пример № 1

Больной Н. 56 лет, поступил в экстренном порядке в хирургическое отделение с направительным диагнозом: «Острый живот».

В анамнезе получает более 6 лет сеансы ЗПТ ПГ по жизненным показаниям, пропуски процедур гемодиализа у больного не выявлены. Жалобы на боли во всех отделах живота, опоясывающего характера, тошноту, рвоту, сухость во рту. Общее состояние средней степени тяжести. Правильного телосложения умеренного питания. Кожные покровы и видимые слизистые бледные. Желтухи нет. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. АД 136/82 мм рт ст. PS 88 в 1 мин, ритмичный. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот симметрично вздут, участвует в дыхании. При пальпации болезнен во всех отделах. Перкуторно – тимпанит. Симптомы раздражения брюшины сомнительные. Печень, почки, селезенка не пальпируются. Симптом Воскресенского положительный. Перистальтика резко ослаблена. Стул был сутки назад. Газы отходят. Рентгенография ОБП свободного газа нет.

Подсчитан коэффициент соотношения ЛФ/ β 2М. Получены иммунохимические данные: ЛФ=3400 нг/мл, а β 2-МГ=5800 нг/мл. Коэффициент дифференциальной диагностики: КДД=ЛФ/ β 2М \times 100 равнялся 58.

Учитывая анамнез, данные физикального осмотра, а также коэффициент соотношения ЛФ/ β 2-МГ более 20 баллов, после предоперационной подготовки произведена лапароскопия в экстренном порядке. Интрооперационно выявлена прикрытая сальником перфорация язвы желудка, распространенный серозно-фибринозный перитонит. Произведено ушивание дефекта без технических трудностей, санация, дренирование брюшной полости. Получал стандартное лечение, включая антибактериальную терапию, противовоспалительную, дезинтоксикационную терапию, а также включены сеансы гемодиализа по жизненным показаниям 3 раза в неделю не менее 240 минут. Послеоперационный период на фоне терапии протекал без осложнений. Рана зажила первичным натяжением. Выписан из стационара на 11-е сутки.

Клинический пример № 2

Больная Л., 65 лет, доставлена каретой скорой медицинской помощи в хирургический стационар с жалобами на тошноту, неоднократную рвоту желудочным содержимым, умеренная болезненность в правой половине живота, которые появились через 8 часов от начала заболевания. Направительный диагноз: Острый аппендицит? Панкреатит? Перитонит? Объективно: состояние пациентки средней тяжести. Кожные покровы и слизистые оболочки бледные, сухие. Температура тела $37,1^{\circ}\text{C}$, частота дыхания 19 в минуту, артериальное давление 133/82 мм рт. ст., пульс 84 в минуту. Язык сухой, обложен белым налетом, живот мягкий, болезненный в правой половине при глубокой пальпации, вздут, участвует в акте дыхания, печеночная тупость сохранена. Симптом раздражения брюшины сомнительный. Печень, почки, селезенка не пальпируются. Перистальтика вялая, газы отходят с трудом. Анурия. Стул оформленный, без патологических примесей.

В общем анализе крови – Эр- $3,9 \times 10^{12}$, НВ-108 г/л, Л- $8,1 \times 10^9$, СОЭ 10 мм/ч. АЛТ 26,6 ед/л, АСТ- 27.5 ед/л, билирубин общий - 10.7 мкм/л, билирубин прямой – 4.4 мкм/л, креатинин – 928 мкмоль/л, глюкоза крови- 5.1 ммоль/л, мочевины – 26.8 ммоль/л, белок общий- 56.4 г/л, амилаза- 40.8 ед/л. На обзорной рентгенографии брюшной полости свободного газа нет. На УЗИ органов брюшной полости свободной жидкости в брюшной полости не выявлено. Пациентка госпитализирована в хирургическое отделение для определения тактики лечения, динамического наблюдения. В анамнезе получает более 6 лет сеансы ЗПТ ПГ по жизненным показаниям, отмечены неоднократные пропуски процедур гемодиализа в анамнезе. Подсчитан коэффициент отношения ЛФ/ β 2-МГ. Получены лабораторные данные у больного: β 2-МГ=12700 нг/мл, а ЛФ=634 нг/мл. Вычислен у больного коэффициент соотношения: $\text{КДД} = \text{ЛФ} / \beta 2\text{-МГ} \times 100$, и равнялся 4,9 (КДД менее 20), что подтверждает о наличии уремического псевдоперитонита у больного. Больному по жизненным показаниям проведен сеанс экстренного гемодиализа. Абдоминальные боли стихли, отмечена положительная ди-

намика соматического статуса больного. Показания к операции нет, лечение продолжено консервативным путем, проведение сеансов экстренного гемодиализа по жизненным показаниям 3 раза в неделю не менее 240 минут, а также включена антибактериальная, противовоспалительная, дезинтоксикационная терапия, динамическое наблюдение. Окончательный диагноз: Уремический псевдоперитонит.

Сопутствующий: ХПН. Экстракорпоральный диализ.

На 6 сутки больная переведена в терапевтическое отделение. Выписана с положительной динамикой на 8-е сутки из стационара.

Клинический пример № 3

Больной А., 46 лет доставлен СМП в экстренном порядке в стационар через 10 часов от начала заболевания с направительным диагнозом «острый живот».

В анамнезе получает более 6 лет процедуры ЗПТ ПГ по жизненным показаниям, выявлены в анамнезе пропуски процедур гемодиализа. Жалобы на боли во всех отделах давящего, опоясывающего характера, тошноту, многократную рвоту, сухость во рту, отсутствие стула и газов. Общее состояние средней степени тяжести. Правильного телосложения умеренного питания. Кожные покровы и видимые слизистые бледные. Желтухи нет. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. АД 130/80 мм рт. ст. ЧСС 90 в 1 мин, ритмичный. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот симметрично вздут, участвует в дыхании. При пальпации болезнен во всех отделах. Перкуторно – тимпанит. Симптомы раздражения брюшины сомнительные. Печень, почки, селезенка не пальпируются. Симптом Воскресенского положительный. Перистальтика резко ослаблена. Анурия. Стул в умеренном количестве после гипертонической клизмы. Газы отошли незначительно. На УЗИ органов брюшной полости незначительное количество жидкости в малом тазу. ОАК: Эр- 4.18×10^{12} , НВ-117г/л, Тр- 377×10^9 , Л- 9.2×10^9 , СОЭ 17 мм/ч. глюкоза 12.60 ммоль/л, креатинин 516.6 мкм/л, АЛТ 10.8 ед/л, АСТ 18.4 ед/л, амилаза 32 ед/л, мочевины 9.77

ммоль/л. Электролиты крови ммоль/л -Na -131.1, Ca- 0.86. K- 5.34, pH- 7.55. Рентгенография ОБП: признаки кишечной непроходимости.

Иммунохимические показатели: ЛФ=1090 нг/мл, а β 2-МГ=16200 нг/мл. У больного при поступлении вычислен коэффициент дифференциальной диагностики: $KDD = \text{ЛФ} / \beta 2\text{-МГ} \times 100$, и равнялся 6,7. Учитывая, что полученный КДД менее 20, а также, что пациент получает в анамнезе ЗПТ ПГ и имеются пропуски процедур гемодиализа по жизненным показаниям, пациенту проведен сеанс экстренного гемодиализа. Стул и газы отошли после очистительной клизмы. Боли в животе уменьшились, а после второго сеанса гемодиализа абдоминальные боли не наблюдались. Учитывая, что КДД соотношения ЛФ/ β 2-МГ менее 20, положительную динамику на фоне консервативного лечения, включая антибактериальную, противовоспалительную, дезинтоксикационную терапию и обязательное проведение сеансов экстренного гемодиализа по жизненным показаниям 3 раза в неделю не менее 240 минут, показаний к операции у больного нет.

Диагноз: Уремический псевдоперитонит.

Осложнение: Динамическая кишечная непроходимость

Сопутствующий: ХПН. Сахарный диабет 1 типа. Экстракорпоральный диализ.

На 4 сутки с улучшением состояния пациент переведен в терапевтическое отделение. Пациент выписан с положительной динамикой на 9-е сутки.

Предлагаемый способ может быть также использован в практике многопрофильных стационаров как дополнительный тест для ранней дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих ЗПТ ПГ, что позволит выбрать правильную тактику лечения у данной группы пациентов.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННЫХ СПОСОБОВ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ УРЕМИЧЕСКОГО ПСЕВДОПЕРИТОНИТА И ПЕРИТОНИТА

Данная глава исследования посвящена анализу эффективности диагностических значимых биомаркеров, а также созданных на их основе способов дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих ЗПТ ПГ.

Для способов дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих ЗПТ ПГ в зависимости от уровней β 2-МГ, СРБ и ЛФ был произведён расчет диагностической чувствительности (ДЧ), и диагностической специфичности (ДС).

С целью оценки качества разработанных способов был проведён ROC-анализ, с расчетом площади под ROC-кривой (AUC).

В рамках данного исследования было проведено наблюдение за 76 пациентами, получающих ЗПТ ПГ. Оценивались анамнестические, клинические и лабораторно-инструментальные показатели, концентрации β 2-МГ, СРБ, ЛФ, креатинина и мочевины.

В дальнейшем производился отбор факторов-предикторов для разработки способов дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита.

Так как статистически значимых изменений концентраций креатинина и мочевины в группах больных не выявлено, эти маркеры не были включены в разработку способов дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих ЗПТ ПГ.

4.1. Диагностическая эффективность коэффициента дифференциальной диагностики при уремическом псевдоперитоните и перитоните в зависимости от концентраций β 2-микροглобулина и С-реактивного белка

Для оценки диагностической эффективности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых.

Полученная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 66,1% наблюдаемой дисперсии развития уремического псевдоперитонита и перитонита.

Таблица 9 – 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

Примечание: * – влияние предиктора статистически значимое ($p < 0,001$).

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, была установлена прямая связь β 2-МГ, обратная связь СРБ с вероятностью выявления развития уремического псевдоперитонита (табл. 9, рис. 8).

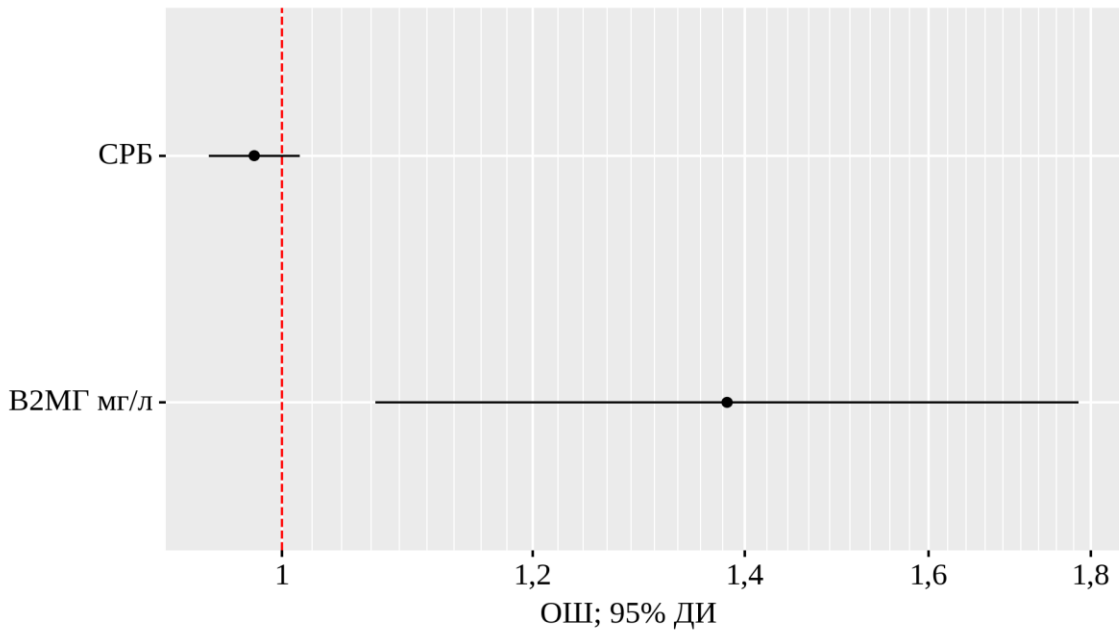


Рисунок 8 – Оценки отношения шансов с 95% (ДИ) для изучаемых предикторов развития уремического псевдоперитонита и перитонита.

При оценке вероятности развития уремического псевдоперитонита и перитонита от значения уровней β 2-МГ и СРБ с помощью ROC- анализа была получена следующая кривая (рис. 9, рис. 10).

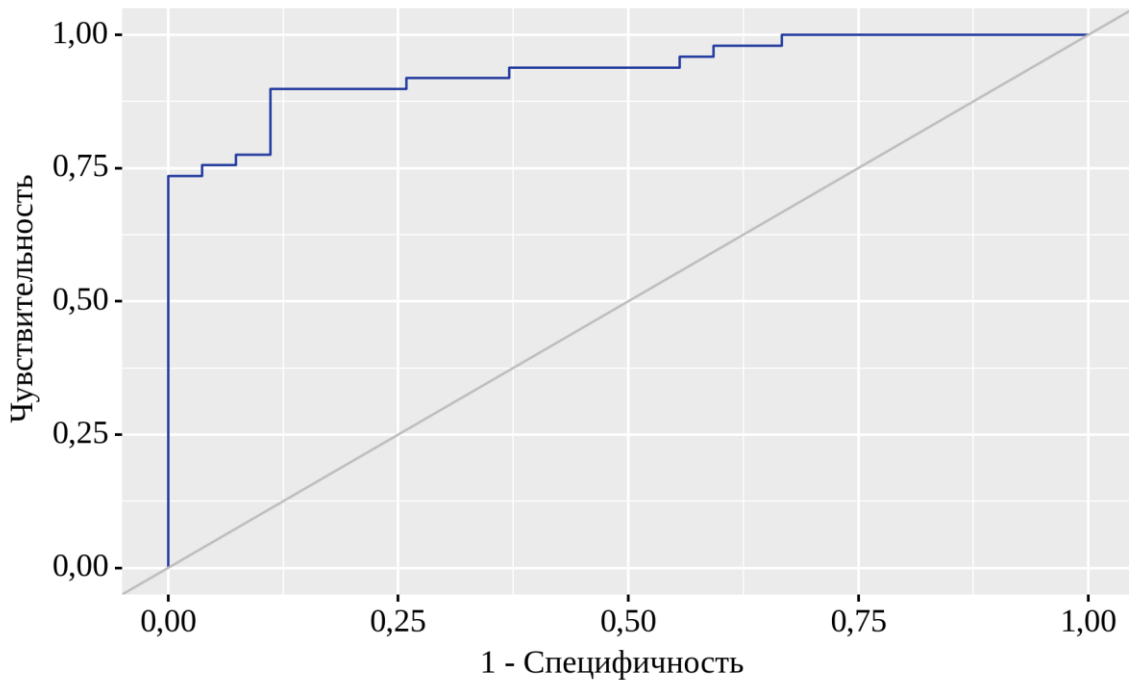


Рисунок 9 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития уремического псевдоперитонита и перитонита от уровней β 2-МГ и СРБ

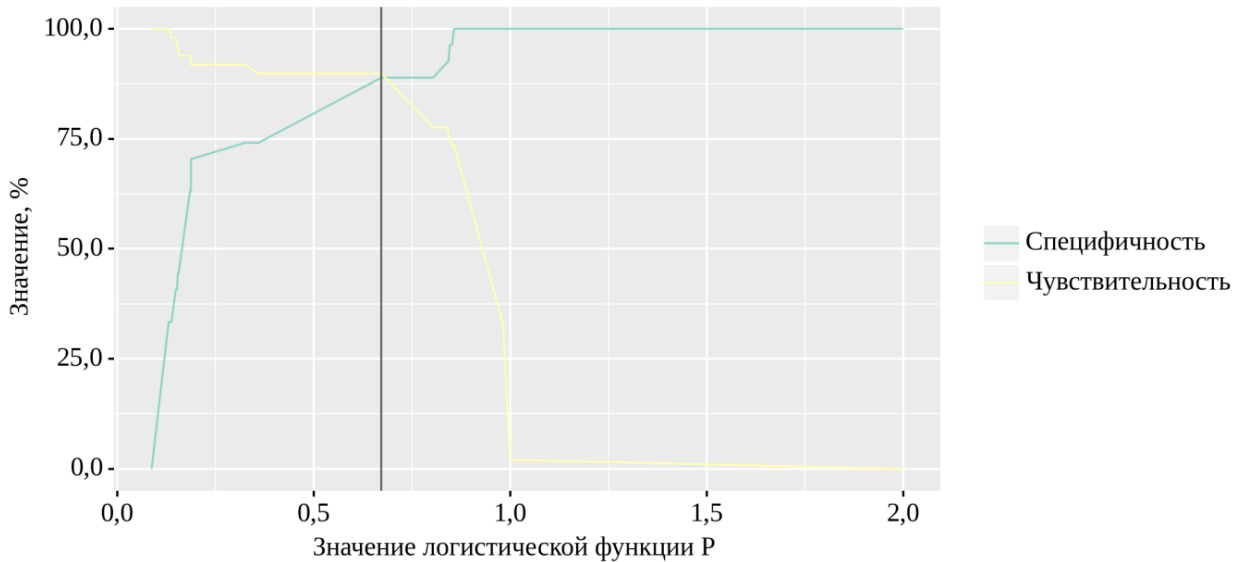


Рисунок 10 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P

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, эффективность - 89,3%.

4.2. Диагностическая эффективность коэффициента дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита в зависимости от концентраций $\beta 2$ -микроглобулина и лактоферрина

Для оценки диагностической эффективности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся также метод анализа ROC-кривых.

Полученная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 63,9% наблюдаемой дисперсии развития уремического псевдоперитонита и перитонита.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, была установлена прямая связь $\beta 2$ -МГ, обратная связь ЛФ с вероятностью развития уремиического псевдоперитонита (табл. 10, рис. 11).

Таблица 10 – Эффективность предикторов ($\beta 2$ -МГ и ЛФ) с вероятностью выявления развития уремиического псевдоперитонита и перитонита

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	P	AOR; 95% ДИ	p
$\beta 2$ -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*

Примечание: * – влияние предиктора статистически значимое ($p < 0,001$).

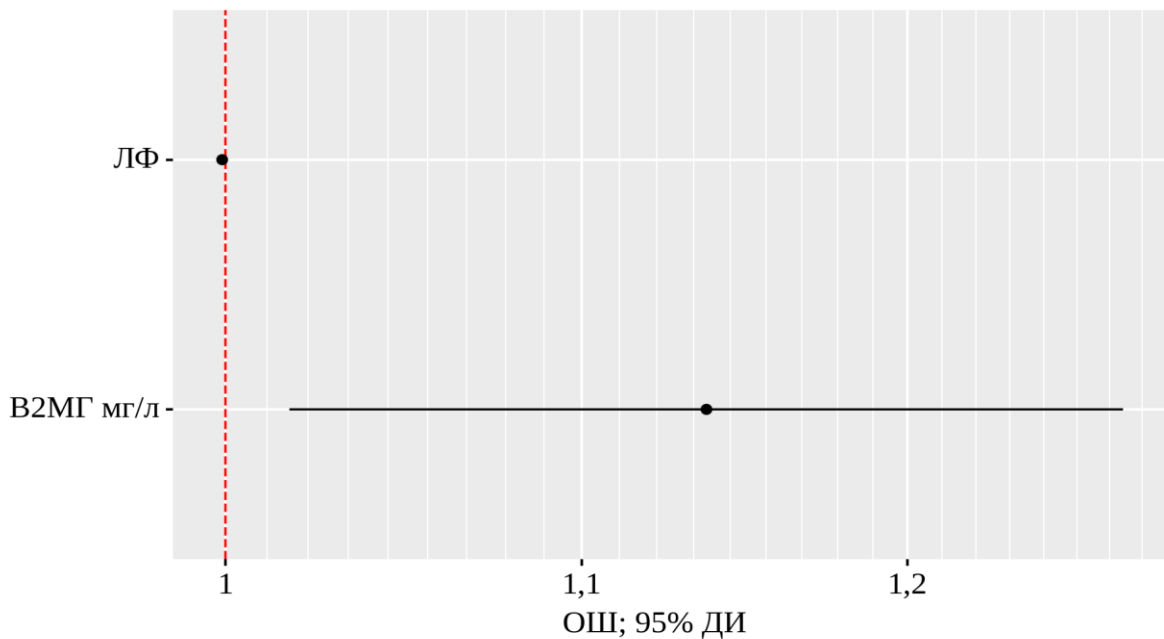


Рисунок 11 – Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов развития уремиического псевдоперитонита и перитонита.

При оценке зависимости вероятности развития уремиического псевдоперитонита и перитонита от значения уровней $\beta 2$ -МГ и ЛФ с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 12, рис. 13).

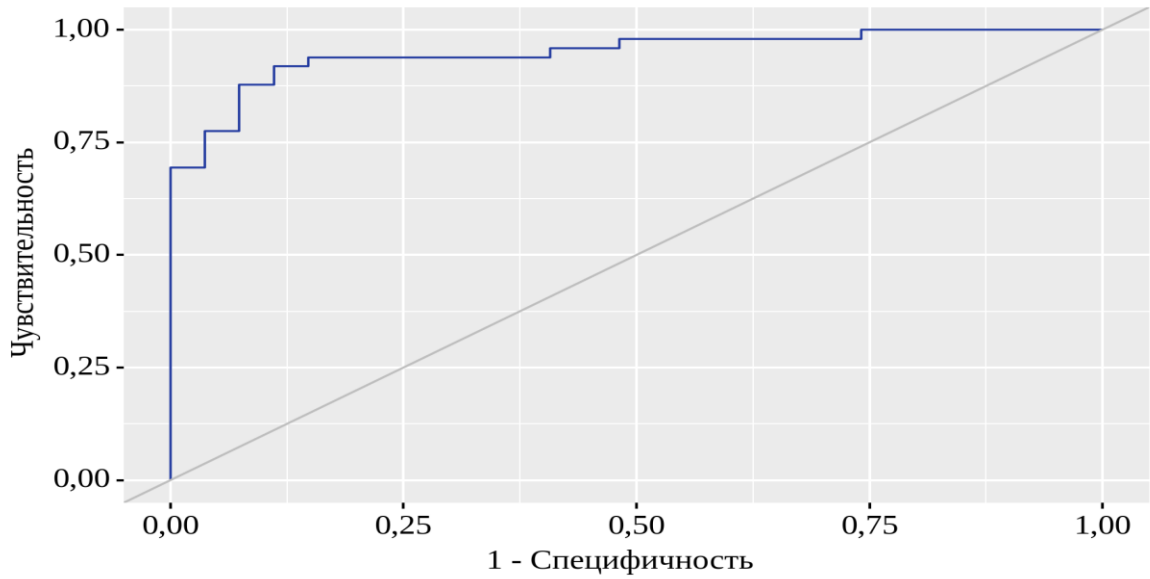


Рисунок 12 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития уремического псевдоперитонита и перитонита от значения уровней $\beta 2$ -МГ и ЛФ.

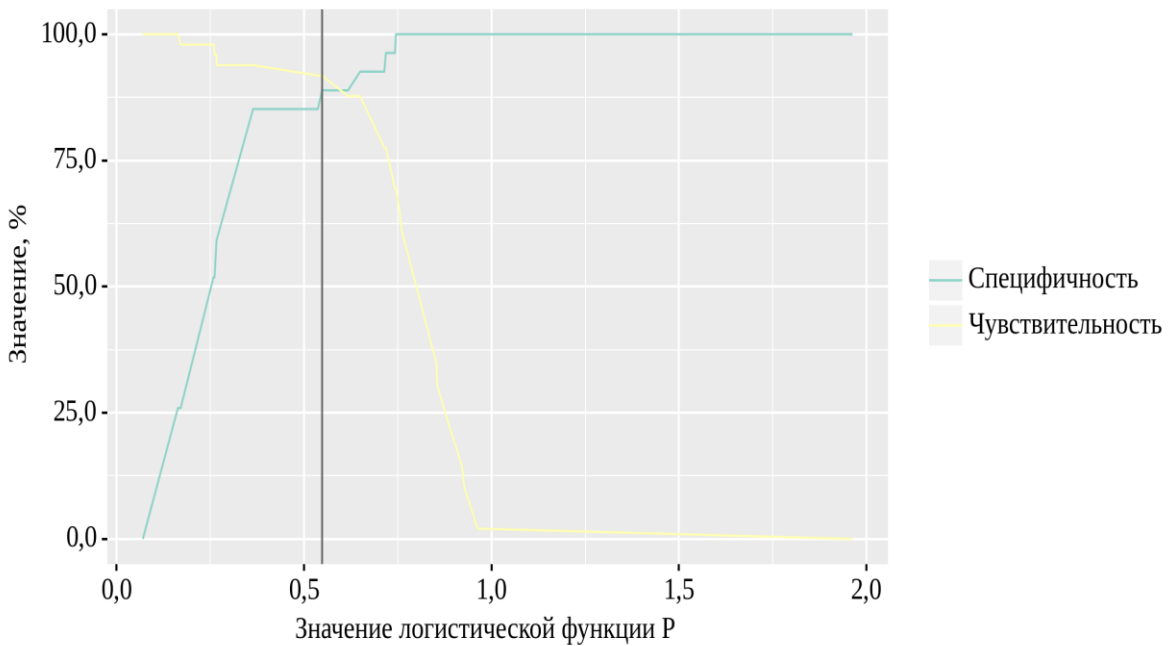


Рисунок 13 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P.

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, эффективность – 90,3%.

Таким образом, применение описанных способов дает возможность ранней дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на ЗПТ ПГ. Эти показатели объективно отражают динамику воспалительного процесса и уремической интоксикации, являются дополнительными информативными критериями для своевременной коррекции проводимого лечения, в том числе при определении показаний к оперативному вмешательству.

Полученные результаты использованы у 51 больных поступившие в хирургический стационар с диагнозом «острый живот», находящихся на программном гемодиализе.

Результаты распределения больных в зависимости от величины КДД представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Распределение больных в зависимости от величины КДД

«Острый живот» (n=51)	КДД		Лечение
	$\beta 2$ -МГ/СРБ	ЛФ/ $\beta 2$ МГ	
Уремический псевдоперитонит (n=32)	более 10 баллов	менее 20 баллов	Консервативное
Перитонит (n=19)	менее 10 баллов	более 20 баллов	Оперативное

Как видно из таблицы 11, что у 32 больных КДД = ЛФ/ $\beta 2$ -МГ был менее 20 баллов и КДД= $\beta 2$ -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 и КДД= β 2-МГ /СРБ был менее 10 баллов, что диагностировало перитонит. Данные пациенты оперированы в экстренном порядке, диагноз перитонит подтверждён интраоперационно.

На основании полученных данных нами разработан алгоритм дифференциальной диагностики и лечения уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на ПГ (рисунок 14).

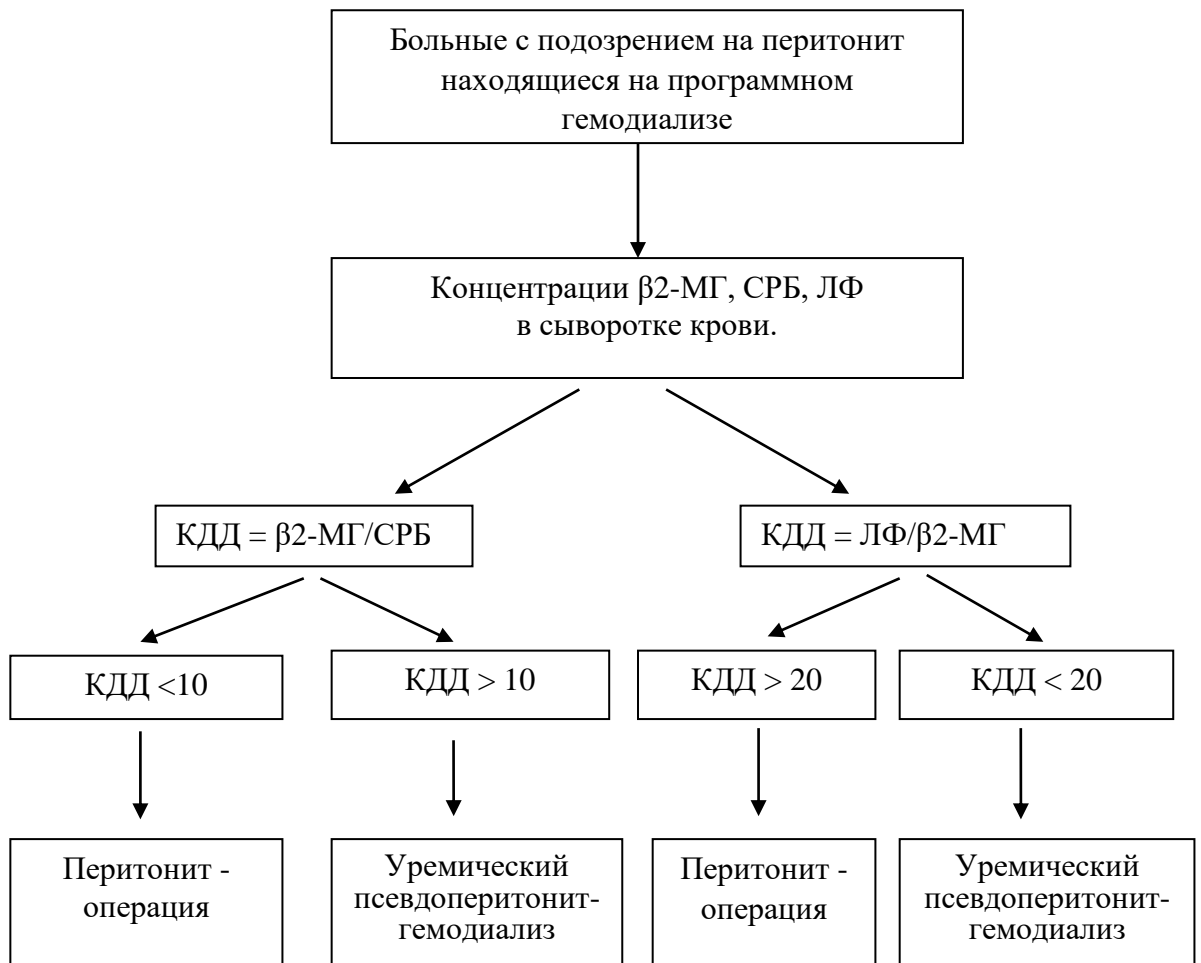


Рисунок – 14. Алгоритм дифференциальной диагностики и лечения уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на программном гемодиализе.

Использование алгоритма у больных находящихя на ЗПТ ПГ, поступивших в хирургический стационар с диагнозом перитонит (острый живот) позволяет избежать напрасных инвазивных методов диагностики (лапароскопии, лапаротомии) и выбрать рациональную тактику лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на прогрессивное развитие практических и теоретических основ практической медицины, проблема ранней и достоверной дифференциальной диагностики уремиического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих ЗПТ ПГ остается актуальной и мало изученной. Уремический псевдоперитонит связывают с понятием «острый ложный живот», некоторые авторы характеризуют как уремический синдром, а у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом – как диабетический псевдоперитонит, псевдоперитониальный синдром, псевдоабдоминальный синдром.

Ряд исследований подтверждают рост частоты и тяжести гнойных заболеваний органов брюшной полости, продолжая вызывать большую обеспокоенность.

Положительные исходы лечения острой хирургической патологии органов брюшной полости связывают с своевременной диагностикой и возможностью прогнозировать течение патологического процесса, выявлять гнойные осложнения на ранних стадиях их возникновения. Предлагаются системы быстрой и объективной оценки степени тяжести патологического процесса и прогнозирования исхода заболевания на основе учета лабораторных, клинических параметров, анамнестических данных. Однако, несмотря на полученные результаты, проблема ранней диагностики и выбора тактики лечения перитонита у пациентов, находящихся на ПГ далека от разрешения.

Поиск ранних диагностических маркеров перитонита остаётся весьма актуальным и связан в первую очередь, высоким уровнем летальных исходов, при тяжелых и генерализованных формах гнойной инфекции достигающим от 30 до 85%. Имеющая тенденция в практическом здравоохранении в пользу оперативного лечения при поступлении в стационар с подозрением на «острый живот» как с диагностической, так и лечебной целью (лапароскопия и др.) у пациентов, получающих ЗПТ ПГ становится не рациональной, а иногда и усугубляет тяжесть состояния пациента.

Немаловажную роль в благоприятном исходе лечения пациентов, находящихся на гемодиализе, играют патогенетические основы развития уремического псевдоперитонита, которые кардинально отличаются от стандартных диагностических и лечебных мероприятий.

На основании вышеописанных трудностей диагностики, разработка новых тестов дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на ЗПТ ПГ, позволит выработать рациональную тактику ведения данной группы пациентов.

Анализ доступной литературы по вопросам дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на ЗПТ ПГ выявил отсутствие исследования по данной проблеме. Поэтому поиск новых возможностей ранней дифференциальной диагностика уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих программный гемодиализ явился актуальной задачей.

Имеющие данные патогенетических основ системных воспалительных и иммунных реакций деструктивных процессов в которых используется широкий арсенал биомаркеров различных групп, среди которых значимую роль в диагностическом аспекте играют БОФ, многие из них являются органоспецифическими биомаркерами и играют огромную информационно-диагностическую роль. Доказана прогностическое снижение концентраций СРБ при разрешении патологического воспаления в брюшной полости, а при оперативном лечении, снижение СРБ прогнозирует о благоприятном разрешении перитонита. Однако сохраняющие высокие уровни или увеличение концентрации СРБ, с большей вероятностью прогнозирует о развитии осложнений с стороны брюшной полости. СРБ как прогностический биомаркер воспаления, параллельно дает возможность оценить тяжесть патологического процесса и течения перитонита. В практической медицине диагностическая значимость как индикатора воспалительного ответа оценка концентрации СРБ, бесспорно высокая по сравнению с традиционными методами. В сыворотке крови концентрация ЛФ коррелирует со степенью выраженности воспалительного процесса и проявляется как ответ-

ный механизм сопротивления иммунитета в ответ на воспалительно-деструктивные процессы.

Выбор СРБ и ЛФ обоснован тем, что СРБ отвечает за острую фазу воспаления, а ЛФ повышается при развитии деструкции тканей.

При проведении исследования среди органоспецифичных биомаркеров особый интерес представляет β 2-МГ. Аргументацией возможности использования β 2-МГ для диагностики уремического псевдоперитонита является тот факт, что при заболеваниях почек концентрация β 2-МГ в сыворотке крови многократно повышается, а также у больных получающих ЗПТ ПГ концентрация β 2-МГ из-за нарушенной почечной экскреции, выраженной уремии, приводит к его избыточному накоплению.

Несомненно, β 2-МГ является высокочувствительным индикатором, отражающий уремический характер воспаления в брюшной полости, а его комплексная оценка в сравнительном анализе с другими биомаркерами обеспечивает получение достоверных результатов при дифференциации уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих ЗПТ ПГ.

Целью диссертационного исследования явилось – улучшение дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на ЗПТ ПГ.

Всего в исследование было включено 136 пациентов. Основной группой исследования, явились 76 больных, госпитализированных в хирургический стационар с подозрением на перитонит, получающих ПГ в анамнезе, а также группа контроля - 60 пациентов, получающих ПГ в амбулаторных условиях, которые не обращались за медицинской помощью в стационар.

Выборка групп исследования, сбор клинического материала, клинико-лабораторные и инструментальные исследования осуществлялось на базе ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 им. С.М. Кирова», Частного учреждения здравоохранения «Клиническая больница «РЖД – Медицина» города Астрахань» и диализного центра ООО «Центр Диализа Астрахань» г. Астрахани в период с 2017 по 2021 гг.

Основная группа в исследовании формировалась на основании критериев включения и исключения. Критериями включения в исследование явились больные обоих полов с подозрением на уремический псевдоперитонит и перитонит у пациентов, получающих ЗПТ ПГ в анамнезе, возраст старше 18 лет. В исследование не включались пациенты с подозрением на перитонит, не получающие ЗПТ ПГ в анамнезе, беременные женщины, ВИЧ-инфицированные и пациенты с хроническими заболеваниями, изменяющими иммунный статус и интерпретацию уровней БОФ (туберкулез, амилоидоз, ЗППП, соматические заболевания в стадии декомпенсации).

Пациенты были распределены на 2 группы:

- 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 основной группы (группа 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 ($n=27$).

Исследовано 1136 образцов сыворотки крови у больных с подозрением на уремический псевдоперитонит и перитонит, группы контроля. Образцы сывороток крови тестировались на определение концентрации следующих белков: креатинин, мочевины, β_2 -МГ, СРБ, ЛФ.

При определении их в сыворотке крови пациенты не воздерживались от приема пищи, никаких специальных приготовлений не требовалось. Собирали кровь обычной венепункцией в вакуум-контейнеры и отделяли сыворотку от клеток центрифугированием после образования сгустка.

Оценка концентраций креатинина проводилась в мкмоль/л, мочевины в ммоль/л, СРБ в мг/л на биохимический автоматический анализатор ERBA XL-200 (Чехия) и на автоматическом биохимическом модуле Cobas 6000 (Roche, Швейцария) с использованием одноименных реагентов и согласно инструкции производителя. Концентрации 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 нами данных результатов исследования производилась с помощью программ: 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 $p < 0,05$.

Для оценки диагностической информативности полученных значений определяли чувствительность и специфичность с помощью ROC-анализа. Диагностическую эффективность тестов оценивали путем расчета площади под ROC-кривой.

Глава собственных исследований посвящена выявлению специфических биомаркеров для дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих ЗПТ ПГ и изучению их эффективности.

Анализ клинико-лабораторных значений концентраций, исследуемых биомаркеров в исследовании производили при поступлении и в сроки 1-е, 3-и, 5-е сутки.

Установлены статистически значимо высокие концентрации креатинина в группе с уремическим псевдоперитонитом и в группе пациентов с перитонитом, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), однако в группах с псевдоперитонитом и перитонитом концентрация креатинина была сопоставима ($p = 0,901$).

Также статистически значимо высокая концентрация мочевины выявлена в группе пациентов с уремическим псевдоперитонитом и у пациентов с перитонитом чем по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), а в группах с уремическим псевдоперитонитом и перитонитом концентрация мочевины была сопоставима ($p = 0,428$).

Наиболее статистически значимо высокая концентрация $\beta 2$ -МГ 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 ($p < 0,001$).

Высокая концентрация СРБ отмечена 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 ($p < 0,001$).

При изучении концентрации ЛФ в группе пациентов с перитонитом были выявлены наиболее статистически значимо высокие концентрации, что было статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$) и статистически значимо выше, по сравнению с группой пациентов с уремическим псевдоперитонитом ($p < 0,001$), однако в группе пациентов с уремическим псевдоперитонитом значения концентрации ЛФ были сопоставимы с группой контроля ($p = 0,095$).

Таким образом, концентрации креатинина и мочевины не позволяют диагностировать уремический псевдоперитонит, а лишь указывают на уровень ги-

перазотемии и не представляют диагностической ценности. Однако выявленные нами в исследовании статистически значимо высокие концентрации β 2-МГ при уремическом псевдоперитоните, позволяют использовать данный органоспецифический биомаркер почечной сохранности для дифференциации уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих ЗПТ ПГ. Полученные статистически значимо высокие концентрации СРБ И ЛФ позволяют верифицировать перитонит у пациентов, получающих ПГ. Выявлена в исследовании четкая зависимость концентрации β 2-МГ от выраженности уремического псевдоперитонита, а концентраций СРБ и ЛФ от выраженности перитонита.

Нами изучены в динамике на 1-3 сутки и 4-5 сутки концентрации диагностически значимых белков в сыворотках крови групп пациентов с диагнозом уремический псевдоперитонит (n=49), лечение начато сеансами гемодиализа и пациентов с верифицированным диагнозом перитонит (n=27) - оперированные.

На 1-3сутки наиболее статистически значимо высокие концентрации креатинина и мочевины выявлены у группы пациентов с перитонитом, по сравнению с группой пациентов с уремическим псевдоперитонитом ($p < 0,001$). Данный факт объясним тем, что группа пациентов с перитонитом оперированы по жизненным показаниям с исходной гиперазотемией, коррекция сеансами гемодиализа не проводилась. Низкие концентрации гиперазотемии у группы пациентов с уремическим псевдоперитонитом по сравнению с пациентами с перитонитом объяснимы ранним введением сеансов экстренного гемодиализа.

В группе пациентов с уремическим псевдоперитонитом концентрации β 2-МГ были статистически значимо выше в сравнении с группой пациентов с перитонитом ($p < 0,001$). Однако на 1-3 сутки после поступления в группе с уремическим псевдоперитонитом сохраняется статистически высокая концентрация β 2-МГ, но отмечается тенденция к снижению в динамике на 20% от исходных концентраций, что подтверждает правильность выбора консервативной тактики лечения сеансами экстренного гемодиализа.

Концентрации СРБ И ЛФ в группе пациентов с перитонитом было статистически значимо выше, чем в группе с уремическим псевдоперитонитом ($p < 0,001$). Важно отметить у группы пациентов с перитонитом после операции концентрация СРБ на 3 сутки снижается на 35% от исходных значений концентрации, а концентрация ЛФ снижается на 30% от исходных значений концентрации, что подтверждает адекватность выбора тактики лечения данной группы пациентов.

На 4-5 сутки по результатам полученных данных исследуемых биомаркеров было выявлено, что 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, а у группы пациентов с перитонитом, учитывая, что пациенты получают в анамнезе ЗПТ ПГ, в терапию включены процедуры экстренного гемодиализа.

На 4-5 сутки сохраняются статистически значимо высокие концентрации $\beta 2$ -МГ в группе пациентов с уремическим псевдоперитонитом в сравнении с группой пациентов при перитоните ($p < 0,001$). Статистически высокая концентрация $\beta 2$ -МГ выявлена в группе при уремическом псевдоперитоните, но отмечается тенденция к снижению в динамике на 30% от исходных концентраций, 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.

К 4-5 суткам в группе пациентов с перитонитом концентрации СРБ и ЛФ статистически значимо выше, чем при уремическом псевдоперитоните, но выявлено снижение концентрации СРБ на 58% от исходных концентраций в динамике по срокам госпитализации, а также выявлено снижение концентрации ЛФ на 40% от исходных концентраций, что подтверждает адекватность лечения данных групп пациентов. В группе пациентов с уремическим псевдоперитони-

том полученные данные концентраций СРБ и ЛФ в пределах нормальных значений.

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

На основе полученных клинических и лабораторных данных нами разработаны способы дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих ЗПТ ПГ.

Первый способ включает определение концентрации β 2-МГ и СРБ в сыворотке крови при поступлении в стационар у больных с подозрением на перитонит с расчетом коэффициента дифференциальной диагностики (КДД) по формуле $\text{КДД} = \beta\text{2-МГ} / \text{СРБ} \times 100$, где β 2-МГ – концентрация β 2-микроглобулина, мг/л, СРБ – концентрация С - реактивного белка, мг/л, и при значении КДД менее 10 диагностируют перитонит, а при значении КДД более 10 диагностируют уремический псевдоперитонит.

Методом ROC-анализа чувствительность и специфичность КДД составили 89,8% и 88,9%, соответственно, диагностическая эффективность способа – 89,3%.

Второй способ основан на определении концентрации ЛФ и β 2-МГ в сыворотке крови и вычислении коэффициента дифференциальной диагностики (КДД) по формуле $\text{КДД} = \text{ЛФ} / \beta\text{2М} \times 100$, где ЛФ – концентрация лактоферрина, нг/мл, β 2-МГ – концентрация β 2-микроглобулина, нг/мл. При значении КДД более 20 диагностируют перитонит, а при значениях КДД менее 20 диагностируют уремический псевдоперитонит.

Методом ROC-анализа чувствительность и специфичность КДД составили 91,8% и 88,9%, соответственно, диагностическая эффективность -90,3%.

Преимуществом разработанных способов является:

- высокая скорость иммуноферментного анализа белков, входящих в данный способ и обеспечивает быстрое получения результата;
- раннее начало целенаправленной базисной терапии;
- техническая простота, незначительные трудозатраты (для практического исполнения способа достаточно 1 лаборанта);
- доступность способа для хирургического отделения любого звена здравоохранения;
- экономичность (способ не требует эксклюзивного и дорогостоящего оборудования и реактивов, вспомогательной аппаратуры и высококвалифицированного медперсонала), выполняемые анализы имеют низкую стоимость.

Созданные способы дифференциальной диагностики использованы у 51 больного, поступившего в хирургический стационар с диагнозом «острый живот», находящегося на программном гемодиализе, по результатам которых у 32 из них диагностирован уремический псевдоперитонит. У данных больных после проведенного экстренного гемодиализа в течение суток отмечена стабилизация состояния с отсутствием перитониальных симптомов, с тенденцией к восстановлению клинико-лабораторных параметров. А у 19 больных верифицирован перитонит. Данные пациенты оперированы в экстренном порядке, диагноз перитонит подтверждён интраоперационно.

Таким образом, применение описанных способов дает возможность ранней диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на программном гемодиализе.

Эти показатели объективно отражают динамику воспалительного процесса и уремической интоксикации и являются дополнительными информативными критериями для своевременной коррекции проводимого лечения, в том числе при определении показаний к операции.

Использование КДД у больных, находящихся на ЗПТ ПГ, поступивших в хирургический стационар с диагнозом перитонит (острый живот) позволяет избежать напрасных инвазивных методов диагностики (лапароскопии, лапаротомии) и выбрать рациональную тактику лечения.

На основании полученных данных в исследовании нами разработан алгоритм дифференциальной диагностики и лечения уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на ЗПТ ПГ. Данный алгоритм используется при поступлении больных с подозрением на перитонит находящимся на ЗПТ ПГ. Определяют концентрации β 2-МГ, СРБ, ЛФ в сыворотке крови, рассчитывают КДД соотношения β 2-МГ/СРБ и ЛФ/ β 2-МГ. При получении значений КДД = β 2-МГ/СРБ менее 10 и КДД = ЛФ/ β 2-МГ более 20, верифицируется перитонит – показано оперативное лечение, а при значениях КДД = β 2-МГ/СРБ более 10 и КДД = ЛФ/ β 2-МГ менее 20, диагностируется уремический псевдоперитонит – показано лечение сеансами гемодиализа.

Таким образом, применение предложенного алгоритма дает возможность не только ранней диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на ЗПТ ПГ, но и определить рациональную тактику лечения у данных пациентов.

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) β 2-МГ/СРБ более 10, а коэффициента ЛФ/ β 2-МГ менее 20 – диагностируют уремический псевдоперитонит, рекомендовано лечение сеансами гемодиализа.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВФ	артериовенозная фистула
АГ	амбулаторный гемодиализ
БОФ	белки «острой фазы»
ДИ	диагностический индекс
ДПК	двенадцатиперстная кишка
ДС	диагностическая специфичность
ДЧ	диагностическая чувствительность
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЗПТ	заместительная почечная недостаточность
ИФА	иммуноферментный анализ
КДД	коэффициент дифференциальной диагностики
ЛФ	лактоферрин
ОБП	органы брюшной полости
ОФО	острофазовый ответ
ПГ	программный гемодиализ
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СРБ	С-реактивный белок
ССВР	Синдром системной воспалительной реакции
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФЭГДС	фиброэзофагогастроскопия
ХБП	хроническая болезнь почек
ХПН	хроническая почечная недостаточность
APACHE	Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation
AUC	Area Under Curve
BCM	Body Composition Monitor
β 2-МГ	β 2-микроглобулин
MODS	Multiple Organ Dysfunction Score

MPI	Mannheimer Peritonitis Index
ROC	Receiver Operator Characteristic
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment- шкала полиорганной недостаточности
SAPS	Simpltied Acute Physiological Score – шкала оценки общего состояния

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абакумов, М.М. Абдоминальная хирургия / М.М. Абакумов, А.Н. Алимов, А.В. Андрияшкин [и др.] // Национальное руководство: краткое издание. Москва. – 2016. – 912 с.
2. Абдулжалилов, М.К. Пути повышения эффективности назоинтестинального дренирования у больных с кишечной непроходимостью и перитонитом / М.К. Абдулжалилов // Хирургия. – 2003. – №4. – С. 39-41.
3. Абрамова, Е.Э. Факторы риска летальных исходов у больных на гемодиализе / Е. Э. Абрамова, И. Е. Королева, Н. Л. Тов [и др.] // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2015. – № 6. – С. 15.
4. Аверьянов, А.В. Сепсис: состояние проблемы и перспективы / А.В. Аверьянов, Б.Р. Гельфанд // Анналы хирургии. – 2010. – № 5. – С. 5–9.
5. Алимов, Р.Р. Диагностика и лечение пареза желудочно-кишечного тракта при панкреатогенном перитоните: Автореф. дис... канд. мед. наук Р.Р. Алимов; С-Пб. – 2007. – 20 с.
6. Амонов, Ш.Ш. Ранняя объективизация нарушения моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта у больных с парезом кишечника при остром панкреатите / Ш.Ш. Амонов, В.А. Михайлович, А.Г. Мирошниченко [и др.] // Сб. тр. науч.-практ.конф. «Современные технологии в клинической хирургии». – СПб. – 2004. – С. 21-22.
7. Ашурметов, Р.И. Моделирование перитонита / Р.И. Ашурметов, Ш.М. Сейдинов, Б.К. Жунисов и др. // Инновационные технологии в хирургии. 2010.[Электронный ресурс]
8. Ашуров, Ф.А. Пути улучшения диагностики перитонита / Ф.А. Ашуров, Э.Ш. Юсупанов, Г.А. Гаджиев, З.Б. Радужева // Science Time. – 2017. – № 3 (39). – С. 16-19.
9. Багдасаров, В.В. Влияние интраабдоминальной гипертензии на выбор хирургической тактики при распространенном перитоните / В.В. Багдаса-

ров, А.И. Чернооков, Е.А. Багдасарова [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2010. – Т. 8, № 4. – С. 47-52.

10. Батыршин, И.М. Прогнозирование и дифференцированный подход в лечении больных с вторичным перитонитом и абдоминальным сепсисом / И.М. Батыршин, С.А. Шляпников, А.Е. Демко [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – № 5. – С. 27-33.

11. Бебуришвили А.Г., Прудков М.И., Совцов С.А., Сажин А.В., Шулу-тко А.М., Натрошвили А.Г., Натрошвили И.Г. Национальные клинические рекомендации «Острый холецистит» Приняты на XII Съезде хирургов России «Актуальные вопросы хирургии» (г. Ростов-на-Дону, 7-9 октября 2015 г.) / А.Г. Бебуришвили, М.И. Прудков, С.А. Совцов [и др.] // Российское общество хирургов. – Ростов-на-Дону, 2015. – 20 с.

12. Белик, Б.М. Абдоминальный сепсис при распространенном гнойном перитоните; модифицированные критерии диагностики и способы хирургического контроля источника инфекции / Б.М. Белик, И.А. Мизиев, М.А. Осканян [и др.] // В книге: Интраабдоминальная инфекция. Вопросы диагностики и лечения. Сборник материалов республиканской научно-практической видеоконференции с международным участием. Под редакцией Г.Г. Кондратенко. Минск, 2020. – С. 11-13.

13. Белик, Б.М. Абдоминальный сепсис при распространенном гнойном перитоните; верификация диагноза, принципы контроля и способы санации источника инфекции / Б.М. Белик, И.А. Мизиев, М.А. Осканян [и др.] // В сборнике: НЕСТИРАЕМЫЕ СКРИЖАЛИ: СЕПСИС ЕТ СЕТЕРА. Сборник материалов конференции Ассоциации общих хирургов, приуроченной к юбилею кафедры общей хирургии ЯГМУ. – Ярославль, 2020. – С. 53-56.

14. Бикбов, Б.Т. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2011 гг. / Б.Т. Бикбов, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. - 2014. – Т. 16, № 1. – С. 13-29.

15. Бикбов, Б.Т. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в

Российской Федерации в 1998–2013 гг. Отчет по данным регистра заместительной почечной терапии Российского Диализного Общества / Б.Т. Бикбов, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 123-127.

16. Бикбов, Б.Т. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) / Б.Т. Бикбов, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2009. – № 11. – С. 144-233.

17. Битюков, С.Л. Эффективность использования Мангеймского индекса перитонита в прогнозировании осложнений и летальности при разлитом перитоните / С.Л. Битюков, В.В. Демиденко // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2019. – Т. 17, № 3. – С. 14-18.

18. Богомягкова, Т.М. Некоторые вопросы лечения больных третичным перитонитом / Т.М. Богомягкова, Ф.В. Галимзянов // Инфекции в хирургии. – 2008. – Т. 6. – С. 14-15.

19. Бойко, О.В. Синтез лизоцима и его инактивация микроорганизмами, выделенными от больных с различными нозологическими формами. Иммунные нарушения и иммунокоррекция при абдоминальной инфекции / О.В. Бойко, А.Х. Ахминеева, Н.И. Гудинская, В.А. Бендюг // Современные проблемы науки и образования. – 2004. – №2. – С. 16-21.

20. Бокарев, М.И. Сравнительная оценка различных способов лечения абдоминальной инфекции, осложненной распространенным перитонитом / М.И. Бокарев, А.И. Мамыкин, А.В. Варданян [и др.] // Хирургия. – 2013. – № 8. – С. 28-35.

21. Бородач, В.А. Хирургическое лечение деструктивных форм острого холецистита у больных старше 80 лет / В.А. Бородач, С.Г. Штофин, Д.Н. Бобохидзе [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18, № 4. – С. 78-82.

22. Боташев, А.А. Современные взгляды на патогенетическую взаимосвязь между системным воспалением и иммунной системой при желчном пери-

тоните, осложненном абдоминальным сепсисом / А.А. Боташев, О.А. Терещенко, В.И. Сергиенко, Э.А. Петросян // Иммунология. – 2013. – Т. 34, № 3. – С. 164-167.

23. Брискин, Б.С. Иммунные нарушения и иммунокоррекция при абдоминальной инфекции / Б.С. Брискин, Н.Н. Хачатрян, З.И. Савченко // Хирургия. – 2004. – № 2. – С. 16-21.

24. Васильев, С.А. Фибриноген – физиологический и патогенетический фактор / С.А. Васильев, В.Л. Виноградов, А.Л. Берковский [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2014. – № 3 (59). – С. 3-9.

25. Ватазин, А.В. Лапароскопические операции у больных терминальной хронической почечной недостаточностью, получающих перитонеальный диализ / А.В. Ватазин, П.В. Астахов, В.Н. Филижанко [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2007. – № 16. – С. 46–51.

26. Ватазин, А.В. Применение малоинвазивных хирургических вмешательств у больных терминальной ХПН, получающих перитонеальный диализ / А. В. Ватазин, Г. Ю. Лосев, В. Н. Филижанко [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2005. – № 8-4. – С. 18–25.

27. Вельков, В.В. Пресепсин – эффективный биологический маркер для диагностики сепсиса и мониторинга системных инфекций / В.В. Вельков // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2016. – № 1 (64). – С. 4-21.

28. Воробей, А.В. Выбор метода хирургического лечения хронического панкреатита / А.В. Воробей, А.Ч. Шулейко, Ю.Н. Орловский [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова – 2014. – Т. 173, № 5. – С. 36-43.

29. Галимзянов, Ф.В. Результаты хирургического лечения больных разлитым фибринозно-гнойным перитонитом, осложненным тяжелым абдоминальным сепсисом / Ф.В. Галимзянов, Т.М. Богомягкова М.И. Прудков [и др.] // Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костюченка. – 2014. – № 1 (1). – С. 28-32.

30. Галимзянов, Ф.В. Этапная тактика хирургического лечения больных третичным перитонитом и тяжёлым абдоминальным сепсисом / Ф.В. Га-

лимзянов, М.И. Прудков, Т.М. Богомягкова // Инфекции в хирургии. – 2010. – № 1. – С. 19.

31. Гасанов, М.Д. Алгоритм оценки степени тяжести эндотосикоза при перитонитах / М.Д. Гасанов // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2014. – № 4 (48). – С. 75-78.

32. Гвоздик, Т.П. Оценка тяжести состояния больных с интраабдоминальной хирургической инфекцией / Т.П. Гвоздик, В.С. Кононов, М.А. Нартайлаков // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т. 4, № 1. – С. 45-50.

33. Гольцов, В.Р. Гнойно-некротический парапанкреатит: эволюция взглядов на тактику лечения / В.З. Гольцов, В.Е. Савелло, А.М. Бакунов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2015. – Т. 20, № 3. – С. 75-83.

34. Гостищев, В.К. Перитонит / В. К. Гостищев, В. П. Сажин, А. Л. Авдоненко. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2002. – 237 с.

35. Groshilin, V.S. Способ профилактики гнойно-септических осложнений при лапароскопической аппендэктомии / В.С. Groshilin, Г.А. Мрыхин, В.К. Швецов // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2016. – № 3. – С. 124.

36. Groshilin, V.S. Трансанальная декомпрессия и внутрипросветная санация зоны межкишечного анастомоза, как метод профилактики послеоперационных осложнений / В.С. Groshilin, П.В. Цыганков, М.И. Султанмурадов, А.Д. Харагезов // Колопроктология. – 2016. – № s1 (55). – С. 87-88.

37. Дарвин, В.В. Результаты применения фотодинамической терапии в лечении больных распространенным перитонитом / В.В. Дарвин, С.В. Онищенко, И.М. Каримов, А.Б. Волкивский // В сборнике: Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере. Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции. – 2020. – С. 174-181.

38. Дарвин, В.В. Антимикробная фотодинамическая терапия в лечении больных распространенным перитонитом / В.В. Дарвин, И.М. Каримов, А.Б. Волкивский // В сборнике материалов III Всероссийской научно-практической

конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере». – 2018. – С. 289-292.

39. Дарвин, В.В. Фотодинамическая терапия в лечении распространенного перитонита / В.В. Дарвин, И.М. Каримов, А.Б. Волкивский, И.В. Киреев // В сборнике: Харизма моей хирургии. Материалы Всероссийской конференции с международным участием, посвященная 160-летию ГБУЗ ЯО «Городская больница имени Н.А. Семашко». Под редакцией А.Б. Ларичева. – 2018. – С. 106-108.

40. Дибиров, М.Д. Новые возможности антибактериальной терапии интраабдоминальных инфекций, вызванных полирезистентной микробной флорой / М.Д. Дибиров, Н.Н. Хачатрян, А.И. Исаев [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 12. – С. 74-83.

41. Дибиров, М.Д. Проблемы третичного перитонита и пути решения / М.Д. Дибиров, Н.Н. Хачатрян, Г.С. Рыбаков [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2020. – Т. 18, № 3-4. – С. 23-27.

42. Дибиров, М.Д. Нарушение центральной и периферической гемодинамики при остром панкреатите / М.Д. Дибиров, Д.В. Ларичев, А.А. Юанов [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2010. – Т. 8, № 2. – С. 7-11.

43. Дмитриева, О.В. Пат. 2361211 Рос. Федерация, МПК G01N 33/497 Способ ранней диагностики поражения почек нестероидными противовоспалительными препаратами / О. В. Дмитриева, М. М. Батюшин; заявители и патентообладатели Дмитриева О. В., Батюш М. М. – заявл. 20.03.2008; опубл. 10.07.2009. Бюл. № 19.

44. Дружинина, Т.А. Оценка прогностической и компенсаторной значимости некоторых иммунологических показателей у больных острым аппендицитом / Т.А. Дружинина, Б.А. Молотилов, А.С. Ивачев // Инфекции в хирургии. – 2010. – Т. 8, № 2. – С.32-36.

45. Дудченко, М.А. Дифференциальная диагностика острого живота и псевдоабдоминального синдрома и тактика их лечения / М.А. Дудченко // Вестник проблем биологии и медицины. – 2012. – С. 107-110.

46. Ермолов, А.С. Диагностика и лечение острых хирургических заболеваний органов брюшной полости. Опыт московского здравоохранения 1992-2014 гг. / А.С. Ермолов, П.Я. Ярцев, А.Г. Лебедев. – М.: Видар-М, 2015. – 640 с.
47. Ерюхин, И.А. Хирургические инфекции: руководство для врачей / И.А. Ерюхин, В. Р. Гельфанд, С. А. Шляпников. – СПб. : Питер, 2003. – 864 с.
48. Журихин, А.В. Ранняя клиничко-иммунологическая диагностика и прогнозирование гнойно-воспалительных осложнений после операций на органах брюшной полости: Дис... канд. мед. наук / А.В. Журихин. – Астрахань, 1998. – 131 с.
49. Заболотских, И.Б. Периоперационное ведение пациентов с почечной недостаточностью / И.Б. Заболотских, В.С. Афончиков, А.Ж. Баялиева [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – №1-2. – С. 117-132. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201801-021117>
50. Загидуллин Н.Ш. Синдром абдоминальной боли: учебное пособие / Н.Ш. Загидуллин, Ш.З. Загидуллин, У.Р. Фархутдинов // Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2016. – 83 с.
51. Зурнаджьянц В.А. Ферритин и лактоферрин в оценке степени тяжести состояния больных с перитонитом / В.А. Зурнаджьянц, Э.А. Кчибеков, М.А. Сердюков, В.А. Бондарев В.А. // Инфекции в хирургии. – 2014. – Т. 12, № 2. – С. 26-28.
52. Зурнаджьянц, В.А. Новое в диагностике перитонита / В.А. Зурнаджьянц, Э.А. Кчибеков, М.А. Топчиев // Медицинский альманах. – 2012. – № 2 (21). – С. 159-161.
53. Ибадильдин, А.С. Современный алгоритм диагностики и лечения острого перитонита / А.С. Ибадильдин, Б.М. Нокербекова, М.А. Нартайлаков // Оренбургский медицинский вестник. – 2015. – Т. III. – № 3 (11). – С. 26-29.
54. Илюкевич, Г.В. Ферропротеины как маркеры системного воспалительного ответа при остром распространенном перитоните / Г.В. Илюкевич, Л.А. Смирнова // Весці НАН Беларусі. Сер. мед-біял.наук. – 2002. – №2. – С. 23-25.

55. Кадилов, К.М. Диагностические ошибки и осложнения в лечении перфоративных язв / К.М. Кадилов, Г.Ю. Журавлев // Материалы XII Съезда хирургов России. – Ростов-на-Дону, 2015. – С. 1206-1207.

56. Каминский, И.В. Аспекты хирургии послеоперационного перитонита / И.В. Каминский, А.В. Костырной, А.В. Косенко // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – Т. 19, № 3. – С. 54-58.

57. Каримов, С.Х. Объективизация диагностики и контроля лечения пареза желудочно-кишечного тракта при разлитом перитоните / С.Х. Каримов, А.Г. Мирошниченко, М.А. Кацадзе и др. // Вестник хирургии им. Грекова. – 2008. – № 2. – С. 34-38.

58. Карпов, П.Ф. Нарушение кишечных механизмов у больных с хронической почечной недостаточностью / П. Ф. Карпов // Терапевтический архив. – 1992. – Т. 64, № 6. – С. 73–77.

59. Карсанов, А.М. Вариант решения проблемы инцизионных инфекций в хирургии / А.М. Карсанов, С.С. Маскин, И.Н. Климович [и др.] // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2017. – №S1. – С. 472-473.

60. Карсанов, А.М. Варианты тактических решений при осложненной ин-траабдоминальной инфекции / А.М. Карсанов, С.С. Маскин, И.Н. Климович [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2014. – № 2 (36). – С. 67-72.

61. Климович, И.Н. Эндовидеохирургия в диагностике и лечении послеоперационного перитонита / И.Н. Климович, С.С. Маскин, И.А. Дубровин [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2015. – Т. 174, № 4. – С. 113-116.

62. Коваленко, А.А. Структура летальности при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости и роль эндовидеохирургической технологии в ее снижении / А. А. Коваленко, Ю. Е. Веселов, Л. А. Левин // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2007. – № 3. – С. 80-95.

63. Кондратенко, Г.Г. Сахарный диабет в хирургии: метод. рекомендации / Г. Г. Кондратенко, И. Н. Игнатович, А. А. Татур // Минск: БГМУ. – 2006. – 22 с.

64. Корнев, А.В. С-реактивный белок в клинике (Никокард – новый метод для традиционного теста) / А.В. Корнев, А.Л. Коротаев, Н.Л. Калинин // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – № 6. – С. 37-40.

65. Коханов, А.В. Уровни сывороточного ферритина и термостабильной фракции альбумина в крови у больных аппендикулярным перитонитом / А.В. Коханов // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6, С. 78-86.

66. Кочетков, А.В. Клинико-лабораторная диагностика и мониторинг гнойно-септических осложнений после операций на органах брюшной полости / А.В. Кочетков, М.С. Гудилов // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 1. – С. 105-111.

67. Кчибеков, Э.А. Комплексная программа прогнозирования осложнений острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости / Э.А. Кчибеков, Д.М. Никулина, В.А. Зурнаджянц // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 182-184.

68. Ларичев, А.Б. Клинико-фармакокинетические параллели периоперационной антибиотикопрофилактики в абдоминальной хирургии / А.Б. Ларичев, А.Р. Бабаджанян, А.Н. Фомин [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2018. – Т. 24, № 2. – С. 73-77.

69. Ларичев, А.Б. Клиническая эффективность лечения распространённого перитонита, обусловленного обтурационной кишечной непроходимостью / А.Б. Ларичев, А.А. Дыленок, А.Ю. Абрамов, М.М. Рябов // В сборнике: Перитонит от А до Я (Всероссийская школа). Материалы IX Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием. Под редакцией А.Б. Ларичева. – 2016. – С. 301-305.

70. Ларичев, А.Б. Этапный перитонеальный лаваж при распространённом гнойном перитоните: изменения гемодинамики и функции дыхания / А.Б. Ларичев, Е.Ж. Покровский // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2014. – № 3. – С. 85-96.

71. Ларичев, А.Б. Об определении показаний к этапной санации брюшной полости при распространённом гнойном перитоните / А.Б. Ларичев, Е.Ж. Покровский, А.С. Джугурян, А.А. Дыленок // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2013. – Т. 6, № 3. – С. 334-341.

72. Ларичев, А.Б. Результаты лечения распространённого гнойного перитонита с декомпенсацией полиорганной дисфункции / А.Б. Ларичев, Е.Ж. Покровский, А.А. Дыленок // Новости хирургии. – 2013. – Т. 21, № 5. – С. 50-57.

73. Лебедев, Н.В. Биомаркеры и индикаторы воспаления в диагностике и прогнозе абдоминального сепсиса / Н.В. Лебедев, А.Е. Климов, О.Н. Черепанова, А.А. Бархударов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 10. – С. 92-98.

74. Лебедев, Н.В. Сравнительная оценка систем прогноза исхода вторичного перитонита / Н.В. Лебедев, В.С. Попов, А.Е. Климов, Г.Т. Сванадзе // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. – № 2. – С. 27-31.

75. Луцева, О. А. Возможности сывороточных индикаторных ферментов в дифференциальной диагностике атипичных форм острого аппендицита / О.А. Луцева, В.А. Зурнаджьянц, Э.А. Кчибеков [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2018. – № 1. – С. 54–55.

76. Магомедов, С. Прокальцитонин как биохимический маркер при диагностике воспалительных процессов (обзор литературы) / С. Магомедов, Е.Н. Кравченко, Г.Б. Колов, А.В. Шевчук // Вісник ортопедії, травматології та протезування. – 2018. – № 1 (96). – С. 63-67.

77. Макаров, А.И. Лабораторные критерии системной воспалительной реакции при абдоминальных хирургических инфекциях / А.И. Макаров, Н.А. Воробьева, Л.К. Добродеева, В.И. Макарова // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2009. – № 5. – С. 40-45.

78. Малков, И.С. Методологические аспекты лапароскопической санации при разлитом перитоните / И.С. Малков, Р.Ш. Шаймарданов, А.М. Зайнутдинов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2003. – Т. 162, № 2. – С. 28–31.

79. Маскин, С.С. Дифференцированный выбор тактических решений при генерализованной внутрибрюшной инфекции / С.С. Маскин, А.М. Карсанов, Т.В. Дербенцева [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2015. – № 1 (41). – С. 36-40.

80. Маскин, С.С. Основы дифференцированного подхода к хирургическому лечению распространенного гнойного перитонита и абдоминального сепсиса / С.С. Маскин, А.М. Карсанов, Т.В. Дербенцева, Ю. Цзянь // В сборнике: НЕСТИРАЕМЫЕ СКРИЖАЛИ: СЕПСИС ЕТ СЕТЕРА. Сборник материалов конференции Ассоциации общих хирургов, приуроченной к юбилею кафедры общей хирургии ЯГМУ. Ярославль, 2020. – С. 125-127.

81. Маскин, С.С. Основы дифференцированного подхода к лечению перитонита толстокишечного генеза / С.С. Маскин, А.М. Карсанов, Т.В. Дербенцева, И.Н. Климович [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2017. – № 1. – С. 17-23.

82. Маскин, С.С. Стратегия диагностики и контроля источника абдоминального сепсиса при заболеваниях толстой кишки / С.С. Маскин, А.М. Карсанов, И.Н. Климович // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2014. – №2 (50). – С. 3-7. 9.

83. Мидленко, В.И. Острый ложный живот / В.И. Мидленко, А.В. Смолькина, В.С. Грошилини // Учебно-методическое пособие. Ульяновский государственный университет. – Ульяновск, 2016. – 32 с.

84. Минушкин, О.Н. Абдоминальная боль: дифференциальная диагностика, возможные лечебные подходы / О.Н. Минушкин // Русский медицинский журнал. – 2002. – №15. – С. 625-632.

85. Михайличенко, В.Ю. Электрогастрографические показатели течения реактивной и токсической фазы перитонита при формировании энтероанастомоза / В.Ю. Михайличенко, Я.Я. Маслов, С.А. Самарин [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2019. – Т. 22, № 2. – С. 45-50.

86. Михайличенко, В.Ю. Оценка динамики уровня лактоферрина сыворотки крови в послеоперационном мониторинге больных, прооперированных

по поводу распространённого перитонита / В.Ю. Михайличенко, П.С. Трофимов, Э.А. Кчибеков, С.А. Самарин, М.А. Топчиев, А.А. Биркун // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Т. 21, № 1. – С. 98-103.

87. Михельсон, Е.П. Диагностическая ценность определения уровня прокальцитонина в абдоминальной хирургии / Е.П. Михельсон, С.А. Шляпников, Н.Р. Насер [и др.] // Журнал МедиАль. – 2019. – № 1 (23). – С. 25-27.

88. Михельсон, Е.П. Значение прокальцитонина в прогнозировании осложненного течения вторичных перитонитов / Е.П. Михельсон, Н.Р. Насер, И.М. Батыршин [и др.] // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2017. – № S1. – С. 1365-1366.

89. Море, Ж. Пат. 2 519 148 С2 Рос. Федерация, МПК G01N 33/68 Биомаркеры и биомаркерные признаки почечной сохранности, обладающие предсказательной силой, для использования в мониторинге состояния почек / Ф. Дитерле, Э. Перенте, Ф. Штэдтлер [и др.]; заявитель и патентообладатель НОВАРТИС АГ. – заявл. 25.03.2008; опубл. 10.06.2014. Бюл. № 16.

90. Мустафин, Р.Д. Программированная релапаротомия при распространенном гнойном перитоните / Р.Д. Мустафин, Ю.В. Кучин, В.Е. Кутуков // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2004. – № 10. – С. 27-30.

91. Назаренко, Г.И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун. – М.: Медицина. – 2005. – 544 с.

92. Назаренко, Г.И. Лабораторные методы диагностики неотложных состояний / Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун. – М.: Медицина, 2002. – 568 с.

93. Назаров, П.Г. Белки острой фазы воспаления / П.Г. Назаров // СПб.: Наука, 2001. – 424 с.

94. Назаров, П.Г. Реактанты острой фазы воспаления / П.Г. Назаров // СПб.; Наука, 2001. – 401 с.

95. Назыров, Ф.Г. Стандартизация комплексной динамической диагностики и тактики лечения послеоперационного перитонита / Ф.Г. Назыров, А.В. Девятов, Д.Ш. Ходжиев [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т. 4, № 1. – С. 31-39.

96. Никулина, Д.М. Биологическая роль и диагностический диапазон белков беременности / Д.М. Никулина // Материалы конференции молодых ученых с международным участием «Белки-маркеры патологических состояний». Астрахань-Москва. – 2001. – С. 89-101.

97. Никулина, Д.М. Корреляция уровня белков острой фазы и некоторых показателей иммунитета / Д.М. Никулина, П.А. Иванов, Е.Е. Бабаева // International journal on immunorehabilitation. – 1999. – № 12. – С. 133.

98. Османов А. Состояние неспецифического иммунитета при перитоните на фоне введения озонированного перфторана (экспериментальное исследование) / А. Османов, Р.М. Рагимов, А.М. Голубев [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2012. – № 4. – С. 7-10.

99. Островский, В.К. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях / В.К. Островский, А.В. Мащенко, Д.В. Янголенко, С.В. Макаров // Клин. лаб. диагностика. – 2006. – № 6. – С. 50-53.

100. Остроумова, Ю.С. Шкальные системы прогнозирования течения и исхода перитонита и абдоминального сепсиса / Ю.С. Остроумова, И.М. Батыршин, Н.Р. Насер [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2019. – № 4 (33). – С. 64-71.

101. Паскарь, С.В. Эффективность методов ранней диагностики и оптимизация лечебной тактики при остром деструктивном панкреатите / С.В. Паскарь, И.Д. Косачев, С.А. Варзин // Вестн. С.-Петербур. ун-та., 2010. – Серия II, Вып. 1. – С. 89-97.

102. Пацай, Д.И. Прогностическая значимость определения сывороточного ферритина в дифференциальной диагностике некротического панкреатита / Д.И. Пацай // Инфекции в хирургии. – 2008. – Т. 6. – С. 53-54.

103. Перлин, Д.В. Тактика почечно-заместительной терапии в регионах России со средней плотностью населения / Д.В. Перлин, А.Д. Сапожников, И.Н. Дымков, М.А. Кретов // Учебное пособие. Волгоград: ВолгГМУ, 2018. – 44 с.

104. Плоткин, Л.Л. Диагностика и лечение разлитого гнойного перитонита / Л.Л. Плоткин, В.Н. Бордуновский. Методические рекомендации. Челябинск. – 2007. – 52с.

105. Плоткин, Л.Л. Динамика микробного пейзажа брюшной полости в ходе лечения вторичного перитонита / Л.Л. Плоткин, О.В. Парфенова // Непрерывное медицинское образование и наука. – 2015. – Т. 10, № S3. – С. 109-110.

106. Плоткин, Л.Л. Маркеры воспаления у пациентов с абдоминальным сепсисом / Л.Л. Плоткин, А.А. Сачко, И.П. Шапко // В сборнике: Актуальные вопросы хирургии. сборник научно-практических работ. Министерство здравоохранения и социального развития РФ, Региональная дирекция медицинского обеспечения на Южно-Уральской железной дороге, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Челябинск, 2014. – С. 208-211.

107. Плоткин, Л.Л. Прогнозирование течения и исхода разлитого гнойного перитонита на основании корреляции между содержанием лактоферрина и уровнем эндогенной интоксикации / Л.Л. Плоткин // Актуальные проблемы хирургии. Сборник научно-практических работ под ред. В.Н. Бордуновского. Челябинск, 2002. – С. 202-206.

108. Плоткин, Л.Л. Релапаротомии у больных разлитым гнойным перитонитом, осложненным сепсисом / Л.Л. Плоткин // Вестник хирургии им. Н.Н. Грекова. – 2007. – Т. 167, № 3. – С.11-13.

109. Поляков, Д.С. Молекулярные основы β 2-микроглобулярного амилоидоза / Д.С. Поляков, М.М. Шавловский // Медицинский академический журнал. – 2014. – Т. 14, №1. – С. 24-41.

110. Прокопьева, Н.Э. Современные биомаркеры повреждения почек / Н.Э. Прокопьева, В.П. Новикова // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т. 3. – № S. – С. 29-35.

111. Рагимов Р.М. Способ профилактики спаечных осложнений при гнойном перитоните / Р.М. Рагимов, Д.М. Рагимова // Морфология. – 2019. – Т. 155, № 2. – С. 239.

112. Рагимов, Р.М. Способ санации брюшной полости и профилактики спаечных осложнений при гнойном перитоните в эксперименте / Р.М. Рагимов // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2016. – Т. 24, № S2. – С. 170-171.
113. Разин, М.П. Детская хирургия / М.П. Разин, С.В. Минаев, И.А. Турабов, Н.С. Стрелков, А.А. Жидовинов // Учебник. Москва, 2020. (2-е издание, переработанное и дополненное). – 704 с.
114. Рысс, Е.С. Лечение хронической почечной недостаточности / Е.С. Рысс, С.И. Рябов, М.Б. Лутошкин, И.Ю. Панина. – СПб. : Фолиант, 1997. – С. 11-25.
115. Рябов, С.И. Лечение хронической почечной недостаточности / С.И. Рябов. – СПб.: Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, 1997. – С. 96–97.
116. Рябов, С.И. Лечение хронической почечной недостаточности / С.И. Рябов. – СПб. : ФОЛИАНТ, 1997. – 448 с.
117. Рябов, С.И. Нефрология: руководство для врачей: в 2 томах. Т. 2. Почечная недостаточность / С.И. Рябов. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 232 с.
118. Савельева, В.С. Перитонит: практическое руководство / под ред. В. С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, М.И. Филимонова. – М.: Литтерра, 2006. – 208 с.
119. Савельев, В.С. Оценка тяжести поражения органов брюшной полости при перитоните / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов, П.В. Подачин, Н.А. Сергеева // Инфекции в хирургии. – 2013. – Т. 11, № 2. – С. 5-9.
120. Савельев, В.С. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия: Практическое руководство / Под редакцией В.С. Савельева, В.Р. Гельфанда. – М.; Литтерра, 2006. – 168 с.
121. Савельев, В.С. Абдоминальный сепсис у хирургических больных: клиническая характеристика и прогноз / В.С. Савельев, В.Р. Гельфанд, В.А. Гологорский, Е.Б. Гельфанд // Анналы хирургии. – 2000. – №6. – С.11-18.

122. Савельев, В.С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. / Под редакцией В.С. Савельева. М., Издательство «Триада-Х», 2004. – 640 с.

123. Савченко, А.А. Иммунометаболические нарушения при распространенном гнойном перитоните / А.А. Савченко, Д.Э. Здзитовецкий, А.Г. Борисов // Новосибирск, 2013. – 142 с.

124. Смирнов, А.В. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А.В. Смирнов, Е.М. Шилов, В.А. Добронравов // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 1 - 4.

125. Смирнов, А.В. Острое повреждение почек – новое понятие в нефрологии / А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, В.А. Добронравов, А.Г. Кучер // Клиническая нефрология. – 2009. – №1. – С. 11-15.

126. Смирнов, А.В. Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков, А.М. Есаян // Нефрология. – 2007. – Т. 11, № 4. – С. 7-15.

127. Смирнов, А.В. Эпидемиология и факторы риска хронических болезней почек: региональный уровень общей проблемы / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Бодур-Ооржак [и др.] // Терапевтический архив. – 2005. – Т. 77. – № 6. – С. 20-27.

128. Смирнов, А.П. Экономическая эффективность трансплантации почки в сравнении с программным гемодиализом у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности / А.П. Смирнов, Е.А. Машкина // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – № 9 (63). – С. 31-33.

129. Стручков, Ю.В. Оценка тяжести течения послеоперационного перитонита / Ю.В. Стручков, И.В. Горбачева // Хирургия. – 2007. – №7. – С. 12-15.

130. Суковатых, Б.С. Механизмы развития распространенного перитонита / Б.С. Суковатых, Ю.Ю. Блинков, О.Г. Фролова // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Т. 5, № 2. – С. 470-478.

131. Томилина, Н.А. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010-2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества / Н.А. Томилина, А.М. Андрусев, Н.Г. Перегудова, М.Б. Шинкарев // Нефрология и диализ. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 1-95.

132. Топчиев, М.А. Возможности биохимической диагностики послеоперационного перитонита / М.А. Топчиев, Д.С. Паршин, Э.А. Кчибеков // Инфекции в хирургии. – 2014. – Т. 12, № 2. – С. 26-28.

133. Феськов, А.Э. Дифференциальная диагностика хирургической абдоминальной патологии на догоспитальном этапе / А.Э. Феськов // Медицина неотложных состояний. – 2006. – № 6 (7). – С. 15-21.

134. Фирсова, Л.А. Хроническая болезнь почек и коморбидные заболевания желудочно-кишечного тракта / Л.А. Фирсова, М.М. Гурова, А.Н. Завьялова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 197 (1). – С. 110-119. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-197-1-110-119>

135. Хаитов, Р. М. Иммунология: учебник для студентов медицинских вузов / Р. М. Хаитов // М.: ГЕОТАР-Медиа, 2006. – 320 с.

136. Хрулев, А.Е. Качество жизни больных на программном гемодиализе / А.Е. Хрулев, Е.С. Кудрявцева, П.А. Егорова [и др.] // Общая реаниматология. – 2019. – № 15 (2). – С. 4-12. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-2-4-12>

137. Черкасов, М.Ф. Несостоятельность колоректального анастомоза: факторы риска, профилактика, диагностика, лечебная тактика / М.Ф. Черкасов, А.В. Дмитриев, В.С. Грошилини [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29, № 2. – С. 27-34.

138. Шулутко, А.М. Перитонит. Методическое пособие для студентов старших курсов, интернов, ординаторов и практикующих врачей / Под редакцией проф. А.М. Шулутко, проф. В.И. Семикова // Москва, 2010. – С. 19-26.

139. Янковой, А.Г. Особенности лечения перитонита у больных с поликистозом почек, находящихся на лечении постоянным амбулаторным перитоне-

альным диализом / А.Г. Янковой, А.В. Ватазин, П.В. Астахов [и др.] // Нефрология и диализ. – 2007. – Т. 9, № 3. – С. 300-301.

140. Adamik, B. Lactoferrin effects on the vitro immune response in critically ill patients /B. Adamik, M. Zimeski, A. Wlaszsyk, [et al.] // Arch Immunol Ther Exp. – 1998. – Vol. 46, № 3. – P. 169-176.

141. Armengol-Carrasco, M. Specific prognostic factors for secondary pancreatic infection in severe acute pancreatitis / M. Armengol-Carrasco, B. Oiler, LE. Escudero, J. Roca // Dig. Surg. – 1999. – Vol. 16, № 2. – P. 125-129.

142. Ayala, A. Immune depression in polymicrobial sepsis: the role of necrotic (injured) tissue and endotoxin / A. Ayala, G.Y. Song, C. Chung et al.//Crit. Care. Med. – 2000. – Vol. 28, № 3. – P. 2949-2950.

143. Billing, A. Prediction of outcome using the Mannheim peritonitis index in 2003 patients. Peritonitis Study Group / A. Billing, D. Frohlich, F.W. Schildberg // Br. J. Surg. – 1994. – Vol. 81, № 2. – P. 209-213.

144. Biruete, A. Feeling gutted in chronic kidney disease (CKD): Gastrointestinal disorders and therapies to improve gastrointestinal health in individuals CKD, including those undergoing dialysis / A. Biruete, A. Shin, B.M. Kistler, S.M. Moe // Semin Dial. – 2021. – Vol. 10. – P. 1111-1113. doi: 10.1111/sdi.13030.

145. Black, C. Early referral strategies for management of people with markers of renal disease: a systematic review of the evidence of clinical effectiveness, cost-effectiveness and economic analysis / C. Black, P. Sharma, G. Scotland, [et al.] // Health Technol Assess. – 2010. – Vol. 14, № 2. – P. 181-184. doi: 10.3310/hta14210.

146. Bonne R.C. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process / R.C. Bonne, C.J. Godzin, R. A. Balk // Clin. Chest Med. – 1997. – Vol. 20, № 6. – P. 235-243.

147. Cano, A.E. Gastrointestinal symptoms in patients with end-stage renal disease undergoing treatment by hemodialysis or peritoneal dialysis / A.E. Cano, A.K. Neil, J.Y. Kang, [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2007. – Vol. 102, № 9. – P. 1990-1997. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01321.

148. Chao, P.W. Acute appendicitis in patients with end-stage renal disease / P.W. Chao, S. M. Ou, Y. T. Chen, [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2012. – Vol. 16, № 10. – P. 940-946. doi: 10.1007/s11605-012-1961-z.
149. Choi, H. Incidence of acute cholecystitis underwent cholecystectomy in incidence dialysis patients: a nationwide population-based cohort study in Korea / H. Choi, S.K. Kwon, J.H. Han, [et al.] // *Kidney Res Clin Pract.* – 2022. – Vol. 41, № 2. – P. 253-262. doi: 10.23876/j.krcp.20.250.
150. Coca, S. Urinary Biomarkers for Acute Kidney Injury: Perspectives on Translation / S. Coca, C. Parikh // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 3, № 2. – P. 481-490.
151. Cornish, J. Lactoferrin is a potent regulator of bone cell activity and increases bone formation in vivo / J. Cornish, K.E. Callon, D. Naot, [et al.] // *Endocrinology.* – 2004. – Vol. 145. – P. 4366–4374.
152. Couser, W.G. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases / W.G. Couser, G. Remuzzi, S. Mendis, M. Tonelli // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 80, № 12. – P. 1258-1270. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.368>. PMID:21993585
153. Deegens, J.K. Fractional excretion of high- and low-molecular weight proteins and outcome in primary focal segmental glomerulosclerosis / J.K. Deegens, J.F. Wetzels // *Clin. Nephrol.* – 2007. – Vol. 68, № 4. – P. 201-208.
154. Dennen, P. Biomarkers of acute kidney injury: Can we replace serum creatinine / P. Dennen, C. Parikh // *Clin.Nephrol.* – 2007. – Vol. 68, № 5. – P. 269–278.
155. Doria, A.S. US or CT for diagnosis of appendicitis in children and adults? A meta-analysis / A.S. Doria, R. Moineddin, C.J. Kellenberger, [et al.] // *Radiology.* – 2006. – Vol. 241, № 1. – P. 83–94
156. Dou, Y. Assessment of extracellular fluid volume and fluid status in hemodialysis patients: current status and technical advances / Y. Dou, F. Zhu, P. Koltanko // *Semin 113 Dial.* – 2012. – Vol. 25. – P. 377-387.

157. Eilers, H. Chronic kidney disease: implications for the perioperative period / H. Eilers, K.D. Liu, A. Gruber, U. Niemann // *Minerva Anesthesiol.* – 2010. – Vol. 76. – P. 725-736.

158. Ellison, R.T. Killing of gram-negative bacteria by lactoferrin and lysozyme / R.T. Ellison, T.J. Giehl // *J. Clin. Invest.* – 1991. – Vol. 88. - P. 1080-1091.

159. Gajdos, C. Risk of major nonemergent inpatient general surgical procedures in patients on long-term dialysis / C. Gajdos, M.T. Hawn, D. Kile, T.N. Robinson, W.G. Henderson // *JAMA Surg.* – 2013. – Vol. 148, №2. – P. 137-143. doi: 10.1001/2013

160. Graboski, A.L. Gut-Derived Protein-Bound Uremic Toxins /A.L. Graboski, M.R. Redinbo // *Toxins (Basel).* – 2020. – Vol. 12, № 9. – P. 590-592. doi: 10.3390/toxins12090590.

161. Gurien, S.D. Laparoscopic Ventral Hernia Repair Postoperative Complications in End Stage Renal Disease Patients / S.D. Gurien, P. Chung, C.P. Nofi, G.F. Coppa, G. Sugiyama // *JLS.* – 2022. – Vol. 26, № 1. – e2021.00086. doi: 10.4293/JLS.2021.00086.

162. Harrison, P.M. The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation / P.M. Harrison, P. Arosio // *Biochimica et Biophysica Acta.* – 1996. – Vol. 1275. – P. 161-203.

163. Hendrixson, D.R. Human milk lactoferrin is a serine protease that cleaves Haemophilus surface proteins at arginine-rich sites / D.R. Hendrixson, J. Qiu, S.C. Shewry [et al.] // *Mol. Microbiol.* – 2003. – Vol. 47. – P. 607-617.

164. Hirako, M. Impaired gastric motility and its relationship to gastrointestinal symptoms in patients with chronic renal failure / M. Hirako, T. Kamiya, N. Misu, Y. Kobayashi, [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 40, № 12. – P. 1116-1122.

165. Holzheimer, R.G. Reoperation for complicated secondary peritonitis - how to identify patients at risk for persistent sepsis / R.G. Holzheimer, B. Gathof // *Eur J. Med. Res.* – 2003. – Vol. 8. – P. 125-134.

166. Htay, H. Hemodialysis Use and Practice Patterns: An International Survey Study / H. Htay, A.K. Bello, A. Levin, M. Lunney, [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2021. – Vol. 77, №3. – P. 326-335. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.030
167. Hutchins, R.R. Relaparotomy for suspected intraperitoneal sepsis after abdominal surgery. / R.R. Hutchins, M.P. Gunning, D.N. Lucas, [et al.] // *World journal of surgery.* – 2004. – Vol. 28, № 2. – P. 137-141.
168. Kawai, T. Inflammatory markers, especially the mechanism of increased CRP / T. Kawai // *Rinsho Biori.* – 2000. – Vol. 48, № 8. – P. 719-721.
169. Kim, Y. Addressing the challenges of sleeve gastrectomy in end-stage renal disease: Analysis of 100 consecutive renal failure patients. / Y. Kim, J. Shi, C.M. Freeman, A.D. Jung, [et al.] // *Surgery.* – 2017. – Vol. 162, № 2. – P. 358-365. doi: 10.1016/j.surg.2017.02.011.
170. Knaus, W. APACHE III Prognostic System: Risk Prediction of Hospital Mortality for Critically III Hospitalized Adults / W. Knaus, P. Douglas, D. Wagner, [et al.] // *Chest.* – 1991. – Vol. 100. – P. 1619-1636.
171. Lang, H. White blood cell counts in patients undergoing abdominal surgery / H. Lang, L. Blennerhassett, J.L. Hall, J.C. Hall // *Aust. N. Z. Surg.* – 1996. – Vol. 66, № 6. – P. 369-371.
172. Leffel, M.S. Fate of human lactoferrin and myeloperoxidase in phagocytosing human neutrophils: effects of immunoglobulin G subclasses and immune complexes coated on latex beads. / M.S. Leffel, J.K. Spitznagel // *Infect. Immunol.* – 2005. – Vol. 12. – P. 813-820.
173. Levey, A.S. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification / A.S. Levey, J. Coresh, E. Balk // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 139, № 2. – P. 137-147.
174. Liang, C.C. Peptic ulcer disease risk in chronic kidney disease: ten-year incidence, ulcer location, and ulcerogenic effect of medications / C.C. Liang, C.H. Muo, I.K. Wang, [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 2. – e87952. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087952>

175. Liang, N.L. High mortality rates after both open surgical and endovascular thoracic aortic interventions in patients with end-stage renal disease / N.L. Liang, T.H. Yuo, G.E. Al-Khoury, [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2017. – Vol. 66, № 4. – P. 991-996. doi:10.1016/j.jvs.2016.12.144

176. Lim, C.T. The impact of topical mupirocin on peritoneal dialysis infection in Singapore General Hospital / C.T. Lim, K.S. Wong, M.W. Foo // *Nefrol. Dial. Transplant.* – 2005. – Vol. 26, № 8. – P. 365-368.

177. Magnuson, T.H. Cholecystectomy in the peritoneal dialysis patient. Unique advantages to the laparoscopic approach / T.H. Magnuson, J.S. Bender, K.A. Campbell, L.E. Ratner // *Surg. Endosc.* – 1995. – Vol. 9, № 8. – P. 908-909.

178. Marshall, J.C. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome / J.C. Marshall, D.J. Cook, N.V. Christou // *Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 2. – P. 1638-1652.

179. Matsuo, N. Clinical impact of a combined therapy of peritoneal dialysis and hemodialysis / N. Matsuo, K. Yokoyama, Y. Maruyama, Y. Ueda, [et al.] // *Clin.Nephrol.* – 2010. – Vol. 74, №3. – P. 209-213.

180. Meersch, M. Patient with chronic renal failure undergoing surgery / M. Meersch, C. Schmidt, A. Zarbock // *Current opinion in anaesthesiology.* – 2016. – Vol. 29, № 3. – P. 413-420. doi: 10.1097/ACO.0000000000000329

181. Miyata, K. Intensive care for CKD patients / K. Miyata, H. Uchino // *K. Masui.* – 2013. – Vol. 62, № 11. – P. 1336-43.

182. Murdeshwar, H.N. Hemodialysis / H.N. Murdeshwar, F. Anjum // In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.* – 2022. – PMID. 33085443

183. Palamuthusingam, D. Perioperative outcomes and risk assessment in dialysis patients: current knowledge and future directions / D. Palamuthusingam, D.W. Johnson, C.M. Hawley, [et al.] // *Intern Med J.* – 2019. – Vol. 49, № 6. – P. 702-710. doi: 10.1111/imj.14168.

184. Palanta, C.E. Long-term consequences of acute kidney injury in the perioperative setting / C.E. Palanta, R.L. Amdurb, L.S. Chawla // *Curr. Opin. Anesthesiol.* – 2017. – Vol. 30. – P.100-104. doi: 10.1097/ACO.0000000000000428

185. Pieracci, F.M. Management of severe sepsis of abdominal origin. / F.M. Pieracci, P.S. Barie // *Scandinavian journal of surgery: SJS: official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society* – 2007. – Vol. 93, №3. – P. 184-196.
186. Ragimova, D.R. Comparative effectiveness of ozonized per-fluorane at purulent peritonitis / D.R. Ragimova, R.M. Ragimov // *Technologies of Living Systems*. – 2016. – Vol. 13, № 6. – P. 57-61.
187. Reinhart, K. Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis / K. Reinhart, O. Bayer, F. Brunkhorst et al. // *Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 30 suppl. – P. 302-213.
188. Reis, M. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: The TISS-28 items-Results from a multicenter study / M. Reis, A. Rijk, W. Shaufeli // *Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 24. – P. 64.
189. Remuzzi, G. Continuum of renoprotection with losartan at all stages of type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of the RENAAL trial results / G. Remuzzi, P. Ruggenenti, A. Perna // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15, № 12. – P. 3117-3125.
190. Ruggenenti, P. Progression, remission, regression of chronic renal diseases / P. Ruggenenti, A. Schieppati, G. Remuzzi // *Lancet*. – 2001. – Vol. 357, №9268. – P. 1601-1608. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04728-0. PMID: 11377666.
191. Shiraishi, T. Effect of hemodialysis on short-term outcomes after colon cancer surgery / T. Shiraishi, T. Tominaga, T. Nonaka, S. Hashimoto, [et al.] // *PLoS One*. – 2022. – Vol. 17, № 1. – e0262531. doi: 10.1371
192. Stolz, A. Hemoperitoneum in patients receiving hemodialysis / A. Stolz, J. Fourcade, A. Klisnick, B. Souweine, [et al.] // *Am J Kidney Dis*. – 2000. – Vol. 36, №2. – P. 11. doi: 10.1053/ajkd.2000.9010.
193. Strid, H. Patients with chronic renal failure have abnormal small intestinal motility and a high prevalence of small intestinal bacterial overgrowth / H. Strid, M. Simrén, P.O. Stotzer, [et al.] // *Digestion*. – 2003. – Vol. 67, № 3. – P. 129-37. doi: 10.1159/000071292

194. Trainor, D. Perioperative management of the hemodialysis patient / D. Trainor, E. Borthwick, A. Ferguson // *Semin Dial.* – 2011. – Vol. 24, № 3. – P. 314-326. doi: 10.1111/j.1525-139X.2011.00856.

195. Tummalapalli, S.L. Availability and Affordability of Kidney Health Laboratory Tests around the Globe / S.L. Tummalapalli, M.G. Shlipak, S. Damster, V. Jha, [et al.] // *Am J Nephrol.* – 2020. – Vol. 51, № 12. – P. 959-965. doi: 10.1159/000511848.

196. Vaaraa, S.T. Postoperative renal dysfunction after noncardiac surgery / S.T. Vaaraa, R. Bellomo // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2017. – Vol. 23, № 5. – P. 440-446. doi: 10.1097/MCC.0000000000000439.

197. Vanholder, R. Progress in uremic toxins research / R. Vanholder, A. Argiles, J. Beige // *Semin Dial.* – 2009. – Vol. 22. – P. 321-468.

198. Vaziri, N.D. CKD impairs barrier function and alters microbial flora of the intestine: a major link to inflammation and uremic toxicity/ N.D. Vaziri // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 2012. – Vol. 21, № 6. – P. 587-592. doi: 10.1097/MNH.0b013e328358c8d5

199. Vine, S.M. Bioimpedance spectroscopy for the estimation of fat-free mass in end-stage renal disease / S.M. Vine, P.L. Painter, M.A. Kuskowski, C.P. Earthman // *Eur J Clin Nutr Metab.* – 2011. – Vol. 6. – P. 1-6.

200. Webster, A.C. Chronic Kidney Disease / A.C. Webster, E.V. Nagler, R.L. Morton, P. Masson // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389, № 10075. – P. 1238-1252.

201. Wu, H.C. Clinical manifestations of acute appendicitis in hemodialysis patients / H.C. Wu, M.T. Yan, K.C. Lu, P. Chu, S.H. Lin, J.C. Yu, C.C. Wu // *Surg Today.* – 2013. – Vol. 43, № 9. – P. 977-83. doi: 10.1007/s00595-012-0349-8.

202. Zuvela, J. Gastrointestinal symptoms in patients receiving dialysis: A systematic review / J. Zuvela, C. Trimmingham, R. Le Leu, R. Faull, [et al.] // *Nephrology (Carlton).* – 2018. – Vol. 23, № 8. – P. 718-727. doi: 10.1111/nep.13243.