ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

СИНИЦЫН АЛЕКСЕЙ ГЕННАДИЕВИЧ

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТАКТИКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО АБДОМИНАЛЬНОГО СИНДРОМА В ПРАВОЙ ПОДВЗДОШНОЙ ОБЛАСТИ У ДЕТЕЙ

14.01.19-детская хирургия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ

Доктор медицинских наук, доцент

ХВОРОСТОВ ИГОРЬ НИКОЛАЕВИЧ

ВОЛГОГРАД -2020

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВА	-видеоассистированная аппендэктомия
ВАШ	-визуально-аналоговая шкала
ВКМ	-внеклеточный матрикс
ЖКБ	-желчнокаменная болезнь
ЖКТ	-желудочно–кишечный тракт
ИЛУЗИ	-интраоперационное ультразвуковое исследование
КТ	-компьютерная томография
ЛА	-лапароскопическая аппендэктомия
МКБ	-мочекаменная болезнь
ММП	-матриксная металлопротеиназа
НА	-нейрогенная аппендикопатия
ПАШ	-педиатрическая аппендикулярная шкала
УЗИ	-ультразвуковое исследование
СРК	-синдром раздраженного кишечника
ХА	-хронический аппендицит
ХАСППО	-хронический абдоминальный синдром с локализацией в правой подвздошной области
ФЭГДС	-фиброэзофагогастродуоденоскопия
ФКС	-фиброколоноскопия
ЦРБ	-С-реактивный белок
VEGF	-фактор роста эндотелия сосудов
VIP	-вазоактивный интестинальный пептид
TNF α	-фактор некроза опухоли альфа
IL-1	-интерлейкин 1
IL-6	-интерлейкин 6
VCAM-1 / CD-106	-сосудистая молекула клеточной адгезии-1 типа
Collagen-III-alpha-1	-коллаген типа III, альфа-1
NK-1R	- рецептор нейрокинина-1
SP	- нейропептид субстанция Р

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ…….2

ВВЕДЕНИЕ……..5

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО АБДОМИНАЛЬНОГО СИНДРОМА В ПРАВОЙ ПОДВЗДОШНОЙ ОБЛАСТИ У ДЕТЕЙ (обзор литературы)……...……14

1.1 Современная терминология хронического рецидивирующего абдоминального синдрома у детей ……...…..14

1.2 Современные данные о патогенезе и морфологических изменениях червеобразного отростка при хроническом рецидивирующем абдоминальном синдроме у детей ……...……19

1.3 Современные подходы к диагностике и лечению хронического рецидивирующего абдоминального синдрома у детей ……25

ГЛАВА 2. МЕТОДЫ, МАТЕРИАЛЫ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЙ..34

2.1 Дизайн исследования и клиническая характеристика больных …….34

2.2 Методы обработки образцов……...……44

2.3 Методы статистической обработки……46

ГЛАВА 3. ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД В ВЕДЕНИИ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ АБДОМИНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ С ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ В ПРАВОЙ ПОДВЗДОШНОЙ ОБЛАСТИ……..49

3.1 Сравнительное клиническое, лабораторное и инструментальное исследование больных в группах……...…49

3.2 Сравнительная оценка эффективности хирургического лечения в группах ……...58

3.3 Обоснование и разработка математической модели определения индивидуальных показаний к лечению хронического абдоминального синдрома у детей……...…64

ГЛАВА 4. ОБОСНОВАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПОКАЗАНИЙ И РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО

АБДОМИНАЛЬНОГО СИНДРОМА С ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ В ПРАВОЙ ПОДВЗДОШНОЙ ОБЛАСТИ В ПРОСПЕКТИВНОЙ ГРУППЕ……...……71

4.1 Последовательность реализации протокола диагностики хронического абдоминального синдрома с локализацией в правой подвздошной области у детей…….....71

4.2 Сравнительные результаты лечения хронического абдоминального синдрома с локализацией в правой подвздошной области в основной и проспективной группах…….……74

4.3 Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика червеобразных отростков при хроническом абдоминальном синдроме с локализацией в правой подвздошной области у детей ……88

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ…….....…99

ВЫВОДЫ…….117

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……..……...119

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……121

ПРИЛОЖЕНИЕ……..…142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Боли в животе — одна из самых распространённых жалоб у детей [4, 9, 12, 16, 21, 49, 60, 62, 106]. Диагностическая и лечебная тактика при остром абдоминальном синдроме чётко регламентирована и в большинстве случаев не вызывает затруднений [12, 21, 25, 37, 47, 56, 88]. Однако у части пациентов после исключения острого аппендицита болевой синдром рецидивирует, что требует дифференциальной диагностики и продолжает оставаться диагностической проблемой, требующей разрешения [1, 13, 16, 39, 43, 58, 59, 61, 69, 71, 75, 76, 89, 159].

Терминология хронических болей в животе, как и дальнейшая тактика лечения, до настоящего времени являются предметом обсуждения [7, 26, 109, 123, 131]. Сам термин «хроническое» в медицине подразумевает медленно развивающееся, длительное, затяжное заболевание или патологический процесс [45]. Исследования, доказывающие связь локализованной хронической боли в правой подвздошной области с патологией аппендикса немногочисленны [6, 39, 69, 112, 161, 175]. Данное состояние может быть расценено как хронический абдоминальный синдром с локализацией в правой подвздошной области (ХАСППО) при исключении других причин болей в животе [43, 57, 61, 74, 115, 127]. Консервативное лечение у части больных с ХАСППО оказывается неэффективным и даже тщательно проведённое лабораторное и инструментальное обследование нередко не позволяет установить причину болевого синдрома [39, 57, 72, 153, 158, 173]. Трудности выбора лечебной тактики при ХАСППО до настоящего времени является предметом дискуссий, поскольку ХАСППО не считается самостоятельной диагностической единицей [61, 69, 73, 137, 161]. Отсутствие единой терминологии и противоречивость взглядов на патогенез развития и трактовку клинической картины ХАСППО делает рассматриваемую проблему актуальной.

Разработанность темы

Несмотря на тщательную оценку клинических данных, лабораторных исследований, результатов дополнительных методов исследований с целью поиска патологии аппендикса, в большинстве случаев, диагноз ХАСППО устанавливается методом исключения [19, 96, 100, 111, 129]. Конечным этапом выполняется диагностическая лапароскопия и аппендэктомия, которая позволяет обнаружить не только специфические признаки хронического воспаления аппендикса, но и тщательно исследовать всю брюшную полость с целью обнаружения других причин болевого синдрома [5, 13, 30, 59, 66, 77, 83, 97, 99, 122, 140, 164, 169]. В этой связи существует необходимость разработки протокола диагностики для определения индивидуальных показаний к хирургическому лечению пациентов с ХАСППО, учитывающего наиболее значимые признаки, позволяющие верифицировать диагноз до выполнения аппендэктомии.

Основным вопросом эффективности хирургического лечения ХАСППО, помимо купирования болевого синдрома, считается морфологическое подтверждение хронического воспалительного процесса червеобразного отростка [2, 5, 38, 57, 69, 72, 77, 79, 91, 101, 120, 129]. Однако гистопатологические изменения в удалённых аппендиксах детей с ХАСППО не всегда укладываются в критерии хронического воспаления [2, 9, 20, 39, 57, 79, 81, 95, 101, 114, 117, 134, 141, 153, 156, 168, 177], что не позволяет судить о механизмах повреждения аппендикса у детей с ХАСППО.

Практически отсутствуют работы, включающие комплексное исследование экспрессии нейромедиаторов, эндокринных и иммунных маркёров в червеобразных отростках пациентов с ХАСППО. Предполагается активная роль вазоактивного интестинального пептида (VIP) в развитии болевого синдрома при остром аппендиците [92, 94, 113, 142]. Установлено увеличение локальной экспрессии молекул сосудистой клеточной адгезии 1-го типа (VCAM-1/CD 106) на ранних стадиях острого аппендицита [93, 116, 174]. Показано увеличение локальной экспрессии матриксной

металлопротеиназы-9 (MMP-9) при деструктивных формах аппендицита [136, 163, 170]. Однако ещё не определено значение коллагена III типа (Collagen-III-alpha-1) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в механизмах повреждения аппендикса при остром и хроническом воспалении червеобразного отростка. Если иммунные механизмы повреждения аппендикса при остром аппендиците активно изучаются, в отношении ХАСППО такие сведения по-прежнему отсутствуют. В связи с этим необходим анализ результатов морфологических и иммуногистохимических исследований для определения причины патологии аппендикса и выработки рациональной тактики хирургического лечения детей с ХАСППО.

Таким образом, решение указанных вопросов, позволит объяснить механизмы повреждения аппендикса у детей с ХАСППО, научно обосновать диагноз и индивидуализировать показания к хирургическому лечению этой группы больных.

Цель исследования: улучшить результаты хирургического лечения хронического абдоминального синдрома в правой подвздошной области у детей посредством разработки лечебно-диагностического протокола.

Задачи исследования:

1. Установить значимость комплексного клинико-инструментального подхода в определении причин хронического абдоминального синдрома в правой подвздошной области у детей.
2. Разработать протокол диагностики и лечения детей с хроническим абдоминальным синдромом в правой подвздошной области.
3. Оценить непосредственные и отдалённые результаты оперативного лечения хронического абдоминального синдрома в правой подвздошной области у детей с использованием разработанного протокола.
4. Определить морфологические и иммуногистохимические изменения в удаленных червеобразных отростках у больных с хроническим абдоминальным синдромом в правой подвздошной области.

Научная новизна работы

Проведен анализ и установлены значимые факторы, включённые в математическую модель, позволяющую с высокой точностью прогнозировать выявление патологии аппендикса у больного с хроническим абдоминальным синдромом в правой подвздошной области.

Разработан протокол диагностики и лечения детей с хроническим абдоминальным синдромом в правой подвздошной области, позволяющий индивидуально определить показания для оперативного лечения и купировать болевой синдром у 100% больных.

Обнаруженные иммуногистохимические изменения указывают на аутоиммунные, нейрогенные и сосудистые механизмы повреждения аппендикса у детей с хроническим абдоминальным синдромом в правой подвздошной области.

При непосредственном участии автора разработан патент на изобретение «Способ диагностики хронического абдоминального синдрома с локализаций в правой подвздошной области и острого аппендицита у детей» (патент РФ № 2 729 438 от 06.08.2020).

Практическая значимость работы

Определена последовательность диагностики и показания к хирургическому лечению детей с хроническим абдоминальным синдромом в правой подвздошной области. Показана высокая эффективность хирургического лечения хронического абдоминального синдрома в правой подвздошной области у детей, достигающая 100%. Уточнен характер морфологических и иммуногистохимических изменений в червеобразных отростках у детей с хроническим абдоминальным синдромом в правой подвздошной области.

Личный вклад автора в исследование

Диссертантом определены цели и дизайн исследования, проведен анализ современной литературы по данной теме. Разработаны методологические и методические основы исследования, лично выполнен анализ первичной

документации. Проведена интерпретация клинических, лабораторных и инструментальных данных, гистологических и иммуногистохимических изменений в удаленных червеобразных отростках. Диссертант лично выполнил большинство лапароскопических аппендэктомий у детей с хроническим абдоминальным синдромом в правой подвздошной области и острым аппендицитом. Автором лично проведена статистическая обработка данных, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в соответствии с программой научных исследований Волгоградского государственного медицинского университета при поддержке гранта Администрации Волгоградской области «Разработка и внедрение инновационных методов диагностики и лечения острых процессов в брюшной полости у детей».

Клиническая часть работы проведена на основе анализа данных обследования и лечения 160 детей в возрасте от 3 до 16 лет, госпитализированных в детское отделение экстренной гнойной и торакальной хирургии №2 ГУЗ КБСМП №7 г. Волгограда в период с сентября 2010 г. по октябрь 2019 г. Учитывая цели и задачи работы было сформировано 2 группы больных. 1 группа была разделена на подгруппы: 1А и 1Б. 1А группа (основная группа; n=39) сформирована из больных с хроническим абдоминальным синдромом с локализацией в правой подвздошной области, лапароскопическая аппендэктомия которым выполнялась в плановом порядке после обследования и исключения сопутствующих заболеваний, вызывающих боли в животе. 1Б группа (проспективная; n=41) сформирована из больных, которым лапароскопическая аппендэктомия выполнялась в плановом порядке с использованием разработанного протокола диагностики и лечения хронического абдоминального синдрома с локализацией в правой подвздошной области. Вторая группа (контрольная, n=80) – сформирована из 80 больных с деструктивными формами острого аппендицита,

лапароскопическая аппендэктомия которым проводилась по срочным показаниям.

Анализ интенсивности болевого синдрома до оперативного лечения проводилось при помощи визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), предназначенной для измерения интенсивности боли у детей. Оценку клинической картины заболевания в обеих группах проводили с помощью прогностических шкал диагностики острого аппендицита: шкала Альварадо, модифицированная шкала Альварадо и Педиатрическая шкала аппендицита.

Лабораторная диагностика включала: общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы; общий анализ мочи (физико-химические свойства, микроскопия осадка); биохимический анализ крови (билирубин, глюкоза, мочевина, определение С-реактивного белка), определение группы крови и Rh-фактора, кардиолипиновая проба (кровь на RW), длительность кровотечения и свертываемость крови.

Всем больным выполнялась обзорная ультрасонография органов брюшной полости и забрюшинного пространства, с помощью ультразвуковой системы «SonoScape 6000» и использованием датчиков 2,5-5,0 МГц и 7,5-10,0 МГц, с активным поиском патологии кишечника, червеобразного отростка (методика «дозированной компрессии») и мезентериальных лимфатических узлов. Определяли следующие параметры червеобразного отростка: форму, толщину, состояние стенок и слизистой, наличие включений в просвете, наличие выпота в брюшной полости.

Оперативное лечение. Диагностическая лапароскопия и лапароскопическая аппендэктомия (ЛА) выполнялись по стандартной методике под эндотрахеальным наркозом.

Катамнестические наблюдения детей основной группы проводили в сроки 3, 6 и 12 месяцев после операции при контрольном осмотре в стационаре или путём активного опроса по телефону. При отсутствии возможности катамнестического обследования пациент исключался из исследования.

Гистологическое исследование удаленных червеобразные отростков проводили методом световой микроскопии по стандартной методике (Коржевский Д.Э., 2005) в лаборатории морфологии, иммуногистохимии и канцерогенеза ГБУ Волгоградский медицинский научный центр (директор центра, д.м.н., доцент Снигур Г.Л). Для проведения иммуногистохимического анализа использовали первичные поликлональные антитела к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF), матриксной металлопротеиназе 9 типа (MMP-9), сосудистой молекуле клеточной адгезии 1 типа (VCAM-1 / CD-106) (LabVision, UK), вазоактивному интестинальному пептиду (VIP) и к коллагену типа III, альфа-1 Collagen-III-alpha-1 (GeneTex, USA). Иммуногистохимические исследования проводили с использованием систем детекции «UltraVision» (LabVision, UK) и хромогеном – диаминобензидином, используя протокол высокотемпературной демаскировки антигенов проводили в миниавтоклаве Pascal (Dako Cytomation, Дания). Характер иммуногистохимической реакции оценивали визуально в баллах с учетом интенсивности окраски.

Статистическая обработка всех полученных данных проведена с помощью программы SPSS 17.0 для Windows с применением методов линейного корреляционного анализа. Оценка значимости различий количественных показателей проводилась по t таблицам Стьюдента. Достоверность различий в группах оценивалась с помощью непараметрических тестов: Вилкоксона-Манна-Уитни, для категорийных переменных методом Мак-Немара (хи-квадрат). Клиническая информативность диагностических тестов, чувствительность и специфичность параметров оценивались с помощью ROC-анализа.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Диагностика хронического абдоминального синдрома в правой подвздошной области у детей включает последовательное выполнение клинико-лабораторного, инструментально-диагностического и лечебного этапов с обязательным морфологическим подтверждением диагноза.

2. Разработанная нами математическая модель и протокол диагностики и лечения позволяет индивидуально определять показания к хирургическому лечению хронического абдоминального синдрома в правой подвздошной области у детей.

3. Диагностическая лапароскопия и аппендэктомия являются научно-обоснованными и безопасными хирургическими вмешательствами у детей с хроническим абдоминальным синдромом в правой подвздошной области при исключении интеркуррентной патологии.

4. Выявленные иммуногистохимические изменения указывают на аутоиммунные и сосудистые механизмы повреждения аппендикса у детей с хроническим абдоминальным синдромом в правой подвздошной области.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется репрезентативной выборкой наблюдений с их достаточным количеством, использованием современных методов обследования пациентов, в том числе специальных методов, разработанных автором, а также адекватными методами статистической обработки цифровых данных с использованием методов параметрического, непараметрического и корреляционного анализа.

Апробация работы

Основные положения работы были доложены и обсуждены на Российских и международных конгрессах и съездах: Юбилейной 70-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием (Волгоград, 2013), XII российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2013), научно-практической конференции профессорско-преподавательского коллектива, посвященной 80-летию Волгоградского государственного медицинского университета (Волгоград, 2015), 2-й научно-практической конференции с международным участием «Клинические наблюдения и научные исследования аспирантов, интернов и ординаторов (Тюмень, 2015), Европейском конгрессе детских хирургов (Будапешт, 2018).

Публикации по теме работы

По теме диссертации опубликовано 13 работ, из них 3 статьи представлены в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов диссертаций. Оформлена база данных РФ № 2020620994, 17.06.2020 «Индивидуальные показания к хирургическому лечению хронического абдоминального синдрома с локализацией в правой подвздошной области у детей» и патент РФ № 2729438 от 06.08.2020 «Способ диагностики хронического абдоминального синдрома с локализацией в правой подвздошной области и острого аппендицита у детей».

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенных исследований внедрены в работу ДОЭГиТХ №2 ГУЗ КБСМП №7 г. Волгограда, отделения детской анестезиологии и реанимации ГУЗ КБСМП №7 г. Волгограда, отделения детской хирургии ГБУЗ «Городская детская больница» г. Волжский.

Результаты работы, используются в курсе лекций и практических занятий для студентов и ординаторов кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, кафедры педиатрии и неонатологии Института НМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России и кафедры детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, трёх глав собственных исследований, в которых отражены результаты проведенных диагностических и лечебных мероприятий у больных с хроническим абдоминальным синдромом с локализацией в правой подвздошной области, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 83 отечественных и 98 иностранных источников. Работа иллюстрирована 26 рисунками, 18 таблицами.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО АБДОМИНАЛЬНОГО СИНДРОМА В ПРАВОЙ ПОДВЗДОШНОЙ ОБЛАСТИ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Современная терминология хронического рецидивирующего абдоминального синдрома у детей

Рецидивирующие боли в животе отмечаются у 10-20% детей школьного возраста и сопровождаются симптоматикой, симулирующей острый аппендицит [61, 62, 69, 76, 89, 102, 105, 130, 131, 161, 173]. В основном, болевой синдром рассматривается как проявление «острого живота» и потому основные усилия сосредоточены на исключении или подтверждении острого аппендицита [16, 12, 21, 22, 23, 32, 51]. Между тем, у части пациентов после исключения острой хирургической патологии болевой синдром сохраняется или рецидивирует, что требует дифференциальной диагностики и продолжает оставаться диагностической проблемой, требующей разрешения [33, 41, 58, 61, 69, 76, 79, 98, 112, 123, 141, 142]. Точного определения рецидивирующего болевого синдрома с локализацией в правой подвздошной области и четких диагностических критериев этого состояния как болезни в отечественной практике до сих пор нет [39, 43, 59, 73]. Вне зависимости от сопутствующих жалоб и длительности анамнеза, факт локализации болей в правой подвздошной области у детей обоснованно настораживает педиатров и врачей первичного звена в плане хирургической патологии. Это объясняет то, что рецидивирующие боли в животе с локализацией в правой подвздошной области у детей являются одной из самых частых причин повторных госпитализаций в хирургический стационар с подозрением на острый аппендицит [1, 4, 9, 12, 16, 21, 49, 60, 62, 106].

В таблице 1 (Табл. 1) представлена современная терминология и критерии хронической абдоминальной боли у детей [89, 105, 108, 130]. Показано, что периодический или постоянный болевой синдром в правой подвздошной области может сочетаться с признаками тревоги,

сопровождаться потерей веса, замедлением роста, диспепсией, рвотой, хронической диареей, эпизодами кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Таблица 1 - Современная терминология абдоминальной боли в животе

Периодические боли в животе (Apley и Naish)	≥3 эпизодов боли в животе, в течение ≥3 месяцев, достаточно сильные, чтобы повлиять на деятельность
Рецидивирующие боли в животе (Apley и Naish)	Распространенная аббревиатура для периодической боли в животе, которая использовалась в литературе для обозначения периодической боли в животе.
Хроническая абдоминальная боль	Боли в животе с минимальной продолжительностью 3 месяца; некоторые врачи считают, что боль продолжительностью > 1–2 мес. так же может считаться хронической.
Римские критерии II абдоминальной боли, связанной с функциональными нарушениями кишечника (Drossman)	Боли в животе в течение, по крайней мере, 12 недель, не обязательно подряд, за предшествующие 12 месяцев. (Критерий предлагаемый для синдрома раздражённого кишечника, функциональной диспепсии и функциональной абдоминальной боли).
Функциональная абдоминальная боль (Leung)	Боль в животе, возникающая при отсутствии анатомической аномалии, воспаления или повреждения ткани.
Неорганическая абдоминальная боль	Термин, который часто используется взаимозаменяемо с функциональной болью в животе.
Психогенная абдоминальная боль	Термин, который часто используется взаимозаменяемо с функциональной болью в животе.

Дети с хроническими болями в животе чаще жалуются на головную боль, артралгию, анорексию, рвоту, тошноту, вздутие живота. Однако убедительных доказательств, свидетельствующих о том, что частота, тяжесть болевого синдрома, его локализация или влияние на образ жизни помогают различать функциональные и органические нарушения не найдено. Тем не

менее, локализация хронической или рецидивирующей абдоминальной боли вне околопупочной области у детей в возрасте от 3 до 15 лет позволяет заподозрить их органическую причину. Помимо заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) к органическим причинам для рецидивирующей абдоминальной боли у детей так же относят урогенитальные, метаболические, неврологические и гематологические заболевания, ментальные нарушения и приём лекарственных средств [105, 108, 131].

В детской хирургии, хроническая абдоминальная боль у детей чаще всего описывается термином «хронический аппендицит» (ХА), который учитывает в основном продолжительность и частоту болевого синдрома. В рамках состояния описываются первично-хронический и рецидивирующий аппендицит, который в англоязычной литературе определяются как «рекуррентный» («recurrent») или «ворчащий» аппендицит («grumbling» appendicitis) [36, 58, 79, 97, 102, 109, 123, 129]. Наиболее распространённым критерием установления диагноза ХА считается трехмесячный период с наличием как минимум трех эпизодов болевого синдрома, оказывающих влияние на качество жизни пациентов. Однако большинство хирургов считают, что патологического субстрата для ХА, как отдельной нозологической формы, не существует [3, 5, 9, 46, 82, 123, 168]. Например, Apley J. и Leung A.K. пришли к выводу, что этиология хронического рецидивирующего болевого синдрома в животе является психогенной по своему происхождению, поскольку органических причин рецидивирующего болевого синдрома не обнаруживается в большинство случаев. Причем, тяжесть и частота боли не имеют никакого отношения к ее этиологии [89, 130].

В зарубежной литературе ХА был первоначально описан в 1949 году, как состояние, проявляющееся постоянными или прерывистыми болями в животе продолжительностью более 48 часов [101, 115, 127, 129, 135, 137]. Были определены диагностические критерии ХА, как история повторяющихся болей в правом нижнем квадранте живота и что особенно

важно, с обязательным гистопатологическим подтверждением хронического воспаления в червеобразном отростке, удаленном при проведении аппендэктомии. Другие авторы считают, что ХА обычно развивается в течение 3 и более недель до того момента, пока интенсивность болевого синдрома не станет причиной для обращения к врачу [39, 98, 99, 111-114]. Несмотря на то, что ХА протекает медленно, возможно его обострение, а, следовательно, существует риск перфорации и развития перитонита, что в некоторых случаях и определяет показания к оперативному вмешательству [55, 59, 79,129, 142, 153, 155].

В отечественной литературе, несмотря на большое число работ, посвященных аппендициту у детей и его осложнениям, вопросы диагностики и выбора метода лечения недеструктивных, а именно, катаральных и хронических форм остаются спорными [3, 4, 6, 9, 15, 19, 21, 26, 32, 33-37, 52, 65, 68]. Отсутствие четкой клинической картины, патогномоничных симптомов является причиной, вызывающей сомнения для выделения ХА в отдельную нозологическую форму.

Например, в классификации А. А. Гринберга вообще отсутствует рубрика «катаральный» или «простой аппендицит», так как автор не относит изменения, понимаемые под этими терминами, к истинной проблеме острого аппендицита, как болезни [22, 43]. Тем не менее, даже сторонники таких взглядов признают, что полностью отказаться от этой рубрики невозможно, ввиду значимости проблемы «катарального» аппендицита [4, 19, 20, 22, 52, 53, 82]. В контексте этой проблемы авторы, как правило, указывают на частоту несовпадения диагноза хирурга и морфолога при катаральном аппендиците, которая колеблется от 10% до 80%, что вызывает сомнения в оправданности многих аппендэктомий [4, 9, 19, 20, 36, 46, 107, 123, 128, 168].

Ещё больше споров вызывают термины «первично хронический аппендицит» и «хроническая аппендикулярная колика», используемые для описания рецидивирующих болей в животе у пациентов без перенесённого ранее «задокументированного» аппендикулярного инфильтрата или

периаппендикулярного абсцесса. В большинстве отечественных классификаций хроническим и недеструктивным формам уделяется незаслуженно мало внимания, а именно они могут быть причиной хронических абдоминальных болей у детей, иногда называемых «аппендикулярной коликой» [5, 8, 17, 20, 22, 26, 36, 52, 82, 115].

Среди российских школ детской хирургии вопросы ХА у детей отражены в классификациях С.Д. Терновского, А.И. Лёнюшкина и Ю.Ф. Исакова [19, 22, 82]. Например, Ю.Ф.Исаков обобщает и детализирует эти классификации, подразделяя острый аппендицит, на две основные формы и подгруппы:

1. Недеструктивные формы:
- Катаральный аппендицит
- Хронический аппендицит
- Обострение хронического аппендицита
- Неизмененный червеобразный отросток

2. Деструктивно-гнойные формы
- Флегмонозный аппендицит.
- Гангренозный аппендицит.
- Гангренозно-перфоративный аппендицит

Меньше всего споров вызывает диагноз «хронический резидуальный аппендицит», то есть состояние после перенесенного плотного аппендикулярного инфильтрата, который был диагностирован и документирован в стационаре [17, 23, 35, 39, 43, 46, 53, 55]. Большинство хирургов считают, что после консервативного разрешения аппендикулярного инфильтрата существует риск развития угрожающих осложнений, например, повторного формирования инфильтрата или абсцесса брюшной полости, перфорации червеобразного отростка, перитонита, и поэтому, больным с диагнозом «хронический резидуальный аппендицит» показана плановая аппендэктомия в «холодном» периоде течения заболевания.

Термины «хронический первичный аппендицит» или «хронический рецидивирующий аппендицит» характеризуется эпизодами острых болей в животе продолжительностью от 24 до 48 часов. Эти состояния невозможно определить и разграничить по клинической картине заболевания, поэтому для хирургов они неконкретны, неинформативны и не объясняют тактику лечения [43, 46].

Таким образом, терминология хронического болевого синдрома с локализацией в правой подвздошной области имеет множество «синонимов», описывающих, не укладывающиеся в клинические проявления острого аппендицита симптомы, которые не позволяют отнести данное состояние к какой–либо нозологической единице. Проблема «недеструктивного» аппендицита до сих пор освещена неоднозначно. Это не позволяет определить и стандартизировать объем лечебных мероприятий и эффективно оценивать результаты лечения таких пациентов. Это утверждение в полной мере относится к детям с хроническими болями в правой подвздошной области. С нашей точки зрения, наиболее подходящий термин для описания этого состояния – хронический абдоминальный синдром с локализацией в правой подвздошной области (ХАСППО).

1.2 Современные данные о патогенезе и морфологических изменениях червеобразного отростка при хроническом рецидивирующем абдоминальном синдроме у детей

Считается, что причиной ХА является, как правило, вторичная и стойкая непроходимость аппендикулярного просвета после перенесенного острого или хронического воспаления [6, 20, 38, 54, 69, 79, 91]. Возможной причиной ХАСППО может быть временная непроходимости аппендикса, связанная с чрезмерной продукцией слизи в просвет червеобразного отростка [2, 69, 81, 90]. Обструкция аппендикса может быть вызвана органическими причинами: фекалитом, опухолью, лимфоидной гиперплазией, инородным телом, перегибами и спайками, фиксирующими червеобразный отросток [43, 61, 64, 115, 144, 148, 177, 180]. Хроническое воспаление аппендикса может

быть связано с инфицированием бактериальной аэробной, анаэробной или смешанной флорой, грибками. Наиболее часто встречаются Bacteroides fragilis и Escherichia coli, Streptococcus milleri и Campylobacter jejuni [39, 77, 79, 138, 150]. При гистологическом изучении визуально нормальных червеобразных отростков с частотой 2 - 5% обнаруживаются специфические патологические изменения: узелковый полиартериит, туберкулёз, амёбиаз, паразитарные инвазии (шистосомоз, трихомонелёз, аскаридоз и др.), грибковые поражения (актиномикоз), эпителиальные опухоли [79, 118, 134, 138, 152, 177].

При гистологическом изучении визуально измененных аппендиксов, удаленных по поводу ХА, могут обнаруживаться признаки как острого, так и хронического воспаления. Подобные изменения объясняются тем, что органная фаза острого аппендицита характеризуется образованием грануляционной ткани и одновременно протекающих острых и хронических воспалительных изменений в зависимости от давности заболевания [20, 26, 36, 38, 54, 101]. Однако, для морфологов есть бесспорные критерии ХА, например, макроскопическая деформация отростка плоскостными спайками, сужение просвета, атрофия слизистого слоя с рубцовыми изменениями в нём, липоидная инфильтрация тканей аппендикса, исчезновение лимфоидных фолликулов с их замещением скоплениями лимфоцитов и гистиоцитов [5, 39, 43, 57, 82, 91, 114, 138]. Морфология истинного ХА характеризуется обнаружением лимфоцитов и плазматических клеток в собственно мышечном и серозном слоях при полном отсутствии язвенно-некротических изменений. Самыми частыми морфологическими признаками хронического аппендицита считаются истончение и склероз слизистой оболочки (79,1%), липоматоз подслизистого слоя червеобразного отростка (64,8%). Реже обнаруживаются полная или частичная облитерация просвета (49,45%), плотные каловые массы в просвете (52,7%), атрофия и склероз в мышечном слое (45,5%), реже - склеротические изменения серозной оболочки червеобразного отростка. Гистологические находки в 70% случаев носят

характер острого и только в 14% хронического воспалительного процесса [6, 39, 57, 129, 161, 179]. Таким образом, post factum, морфологического подтверждения ХА и, соответственно, необходимости удаления червеобразного отростка, не обнаруживают у 15-20% больных.

За рубежом, в отношении пациентов, оперированных по поводу острого аппендицита, у которых морфологическая картина в удалённых отростках не соответствует критериям острого воспалительного процесса, распространение получил термин «нейрогенная аппендикопатия» (НА) [111, 113, 114, 120, 142, 158]. Считается, что причиной болей в животе при НА является пролиферация нервных волокон и гиперплазия эндокринных клеток в подслизистом слое аппендикса. Пролиферация нервных волокон в аппендиксе, в сочетании с увеличением продукции нейропептида VIP (Vasoactive intestinal peptide), считаются специфичными для НА, вызывая симптомы сходные с острым аппендицитом [139, 142]. При ретроспективном изучении макроскопически нормальных аппендиксов, удаленных у пациентов с симптомами острого аппендицита, частота встречаемости НА достигает 50% [114, 120, 175]. Например, при исследовании 816 червеобразных отростков, удаленных по срочным показаниям, среди макроскопически неизменённых аппендиксов, критериям НА удовлетворяло 53% [114]. В другом исследовании при изучении 120 червеобразных отростков, удаленных у пациентов, с хроническими болями в животе, только в 40 образцах обнаружены морфологические изменения, соответствующие критериям НА. Контрольные группы состояли из 110 пациентов с деструктивным аппендицитом и 120 пациентов, которым была выполнена аппендэктомия «попутно», в ходе плановых оперативных вмешательств [142]. С точки зрения авторов, высокая частота выявления патологических изменений, свидетельствует о целесообразности удаления макроскопически неизменённых аппендиксов у пациентов с болями в правой подвздошной области, если никакой другой причины болевого синдрома не обнаружено. В то же время подчеркивается, что абсолютных клинических и лабораторных

признаков, позволяющих до операции установить диагноз НА выявить не удается [111, 142]. Кроме того, многие авторы обращают внимание, что при тщательном сборе анамнеза у пациентов, перенёсших аппендэктомию в связи с острой болью в животе, более чем у 25% удаётся выявить ранее перенесённые эпизоды схожих абдоминальных болей, которые прежде не считались основанием для оперативного вмешательства. Среди них около 60% опрошенных, связывают положительный эффект проведённой аппендэктомии именно с исчезновением болей в животе рецидивирующего характера [39, 58, 59, 62, 75, 77, 88, 96, 102].

Следует признать, что рутинные морфологические методики не позволяют выявить специфических изменений в червеобразных отростках у детей с ХАСППО, что определяет необходимость поиска более тонких методов для объяснения причин болевого синдрома.

Например, показано, что у детей с хроническими болями в животе изменения в отростке сопровождаются опосредуемой Т и В-лимфоцитами гиперплазией лимфоидной ткани аппендикса [38, 82, 91, 139, 176]. Доказано, что развитие хронического воспаления в стенке отростка сопровождается экспрессией в стенках сосудов молекулы межклеточной адгезии-1 (VCAM-1) и селективного нейрального маркера – генного белка 9.5 (PGP 9.5) [78, 93, 104, 116, 163]. Обнаруженные изменения характеризуют интенсивность воспалительной реакции, сопровождающейся пролиферацией нервных волокон, что объясняет наличие болевого синдрома при «интактном» червеобразном отростке. Значительное увеличение плотности нервных волокон и тучных клеток указывает на хронический процесс, вызываемый разными причинами. В качестве доказательства наличия воспалительного процесса в удаленных «интактных» отростках могут быть использованы маркеры из числа цитокинов, нейромедиаторов, факторов роста.

Например, нейропептид субстанция Р (SP), секретируется нервами и воспалительными клетками, такими как макрофаги, эозинофилы, лимфоциты и дендритные клетки и действует путем связывания с рецептором

нейрокинина-1 (NK-1R). SP оказывает провоспалительный эффект в иммунных и эпителиальных клетках ЖКТ, дыхательной и костно-мышечной систем. Кроме этого, SP регулирует сократимость гладких мышц, перенос ионов в эпителиальных клетках, сосудистую проницаемость, регулирует иммунную функцию в желудочно-кишечном тракте [106, 142, 174].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) представляет собой гликопротеин, стимулирующий формирование новых кровеносных и лимфатических сосудов и увеличивающий их проницаемость. Белки VEGF служат частью системы, отвечающей за восстановление подачи кислорода к тканям при недостаточной циркуляции крови [110]. Соответственно избыточная экспрессия VEGF может считаться ответным механизмом, указывающим на ишемию и нарушения кровообращения при хроническом воспалении.

Сосудистая молекула клеточной адгезии-1 (VCAM-1/CD-106) – белок, входящий в суперсемейство иммуноглобулинов, играющий значительную роль в иммунной системе человека, участвует в адгезии лейкоцитов и эндотелиальных клеток. Этот белок экспрессируется в сосудистом эпителии при ряде воспалительных процессов и является одним из средств мобилизации лейкоцитов из крови в ткань. Экспрессия VCAM-1/CD-106 достигает максимума уже через 6-12 ч от начала воспалительного процесса и длительно держится на высоком уровне [78, 93, 95, 104, 116].

С-реактивный белок (ЦРБ), пожалуй, один из наиболее изученных и широко используемый в диагностике различных заболеваниях биомаркер. Относится к группе белков острой фазы, концентрация которых повышается при воспалении, связанном с повреждением тканей или с развитием инфекции. ЦРБ играет важную роль в удалении из организма биоактивных лизофосфолипидов и жирных кислот, образующихся при повреждении собственных клеточных мембран. Однако заявленная чувствительность и специфичность ЦРБ в диагностике острого аппендицита колеблется в диапазоне от 40 до 95% [124, 157]. Метаанализ 24 исследований,

посвященных роли воспалительных маркеров в диагностике аппендицита, показал, что воспалительные маркеры являются слабыми дискриминаторами для аппендицита, если не сочетаются с клиническими и лабораторными данными [149, 154]. Однако в недавней работе Sengupta A. на основании изучения 98 пациентов с острым аппендицитом была продемонстрирована 100% прогностическая ценность и чувствительность способа, позволяющего исключить аппендицит у пациентов с «нормальным» уровнем лейкоцитов ($\leq 11 \times 10^9$/л) и ЦРБ (≤10 мг/л) [157]. Вероятно, предлагаемый способ может быть использован и у пациентов с хронической рецидивирующей болью в правой подвздошной области для определения показаний к оперативному лечению.

Учитывая, что ведущим механизмом повреждения стенки червеобразного отростка является индуцируемая различными факторами деструкция базальной мембраны слизистой оболочки, интерес в диагностике могут представлять матриксные металлопротеиназы (ММП), а конкретно представитель семейства коллагеназ IV типа: желатиназы-9 типа (ММП-9), участвующие в деградации коллагенов IV и V типов. ММП - это группа, цинк-зависимых нейтральных эндопептидаз, коллективно способных к деградации всех компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ). На сегодняшний день открыто более 24 видов ММП. На основе субстратной специфичности и структурной гомологии, ММП были разделены на коллагеназы (ММП-1, -8, -13, -18), желатиназы (ММП-2 и -9), стромелизины (ММП-3, -7, -10, -11), эластазы (ММР-12) и другие (ММП-19, -20, -23, -26, -27, и -28). Эти протеазы выделяются, как латентные ферменты различных типов клеток, включая нейтрофилы, тромбоциты, клетки мезенхимы, Т-клетки, моноциты, макрофаги и некоторые типы клеток опухолей. ММП относятся к «индуцируемым» ферментам, синтез которых контролируется на уровне транскрипции под контролем ростовых факторов, таких как эпидермальный фактор роста, фактор роста фибробластов, цитокинов – TNF α, IL-1, IL-6, мелатонина, гормонов и нейропептидов, физического и

оксидантного стресса, то есть потенциальных участников активного воспалительного ответа. В нормальных физиологических условиях ММП играют центральную роль в процессах морфогенеза, ремоделирования и резорбции тканей. Они имеют патологическое значение в деградации соединительной ткани при такой патологии, как ревматоидный артрит, остеоартрит, заболевания пародонта, атеросклероз, инвазии и метастазирования опухолей, а также в процессе нормального физиологического ремоделирования тканей при воспалении. Доказано участие ММП в деструкции матрикса при ряде заболеваний (энтероколитах, парадонтитах, хронических язвах роговой оболочки, инвазиях и метастазировании опухолей) [136, 163, 170]. Представляется логичным изучение их роли в хроническом воспалении червеобразного отростка.

1.3 Современные подходы к диагностике и лечению хронического рецидивирующего абдоминального синдрома у детей

Выбор лечебной тактики при ХАСППО у детей зависит от характера боли, её интенсивности и локализации, продолжительности, наличия сопутствующих симптомов (диспепсия, головные боли, тревожность, нарушение поведения и качества жизни ребёнка) и изменений лабораторных показателей [6, 39, 59, 76, 108]. Существенное влияние на выбор тактики лечения может иметь мнение родителей, обеспокоенных частыми болями в животе у ребенка, требующих постоянных обращений к врачам. На этом основании, некоторые исследователи указывают на то, что активная хирургическая тактика может определяться желанием родителей «вылечить» ребенка с рецидивирующими болями в животе, особенно в случаях длительного анамнеза [5, 6, 61,88].

В помощь практическому врачу разработаны различные прогностические оценочные шкалы, позволяющие объективно учитывать наиболее важные клинические и лабораторные признаки острого аппендицита [21, 25, 47, 51, 56, 121, 126, 132].

Широкое распространение получили шкала Альварадо, предложенная в 1986 г., модифицированная шкала Альварадо, Педиатрическая шкала аппендицита (ПАШ) (Табл. 2) [85, 86, 121, 126, 138, 149, 167].

Таблица 2 - Шкалы острого аппендицита

№	Критерии	Шкала Альварадо	Модифицированная шкала Альварадо	Педиатрическая шкала аппендицита
1.	Миграция болей в правую подвздошную область (симптом Кохера)	1	1	1
2.	Анорексия	1	1	1
3.	Тошнота/рвота	1	1	1
4.	Симптом Щёткина-Блюмберга	1	1	-
5.	«Extrasign» - симптом Ровзинга, «кашлевой» тест, болезненность при ректальном исследовании или прыжках	-	1	2
6.	Локальная болезненность в правой подвздошной области	2	2	2
7.	Повышение температуры выше 37,3^{o}C	1	1	1
8.	Лейкоцитоз более 10,0x10^{9}	2	2	1
9.	«Leftshift» - сдвиг лейко-формулы влево, нейтрофилов более 75%	1	-	1
10.	Сумма баллов	10	10	10

В шкале Альварадо оценивают 8 показателей. В модифицированной шкале Альварадо – вместо критерия «Left shift» - сдвиг лейкоцитарной

формулы влево, введён критерий «Extrasign» - положительный симптом Ровзинга или «кашлевой» тест или болезненность при ректальном исследовании, которые так же оцениваются в один балл.

Специально для детей так же предложена модифицированная Педиатрическая аппендикулярная шкала (ПАШ) разработанная в 2002 г. Samuel M. на основе первых двух шкал [121, 138, 167]. Из ПАШ исключён симптом Щёткина-Блюмберга. Вместо него важным признаётся критерий «Extrasign», которому как симптому «локальной болезненности» соответствует 2 балла. Остальные симптомы, в том числе лейкоцитоз, оцениваются по 1 баллу.

В Финляндии в 2005 г., для использования в педиатрической практике, разработана ещё одна прогностическая аппендикулярная шкала - шкала Lintula H. [132]. На основании математического логистического анализа значимыми прогностическими критериями острого аппендицита у детей считают: пол (мужской -2 балла, женский -0 баллов), интенсивность болей в животе (сильная -2 балла, средняя или незначительная -0 баллов), миграция болей (да -4 балла, нет- 0 баллов), тошнота (да -2 балла, нет -0 баллов.), локальная болезненность в правой подвздошной области (да -4 балла, нет -0 баллов), лихорадка (да -3 балла, нет -0 баллов), мышечный дефанс в правой подвздошной области (да- 4 балла, нет -0 баллов), перистальтика кишечника (ненормальная, отсутствует, ослаблена, усилена - 4 балла, обычная -0 баллов), Симптом Щёткина-Блюмберга (да -7 баллов, нет- 0 баллов).

В зависимости от сумы баллов, при оценке по любой из перечисленных шкал, конкретный пациент распределяется в одну из трёх групп.

1 группа: с низкой суммой баллов (Low-score group): ≤3баллов для шкалы Alvarado и её модификаций, ≤15 баллов для шкалы Lintula. Таких пациентов, предлагается отпускать домой после назначения простого симптоматического лечения, однако с обязательными рекомендациями повторного осмотра, если симптомы сохраняться или состояние станет хуже. У этой группы больных диагноз «аппендицита» считается маловероятным.

2 группа: промежуточная группа (Middle-score group): 4-6 баллов шкалы Alvarado и её модификаций, 16-20 баллов для шкалы Lintula. Данных пациентов необходимо наблюдать в стационаре, повторно осматривать через 4-6 часов, а при увеличении суммы баллов в динамике им может потребоваться операция.

3 группа: группа с высокой суммой баллов (High-score group): ≥7 для шкалы Alvarado, ≥21 для шкалы Lintula. Данные пациенты практически наверняка больны аппендицитом и требуют срочного оперативного лечения.

Ведение пациентов с острой болью в правой подвздошной области по алгоритмам данных шкал широко применяется за рубежом. Их использование позволяет уменьшить число «напрасных» аппендэктомий с 40% до 14%, особенно среди лиц мужского пола, снизить количество перфоративных форм острого аппендицита, доказан положительный экономический эффект за счёт минимизации финансовых затрат для проведения дополнительных исследований [21, 25, 47, 51, 56, 107, 121, 126, 132]. В России аппендикулярные шкалы для диагностики хронического абдоминального синдрома практически не применяются, что подтверждает необходимость разработки единой тактики в этом вопросе [12, 21, 26, 37, 59, 75, 77, 96, 101, 109].

При отсутствии клинических и лабораторных показаний к срочному оперативному лечению по поводу болей в правой подвздошной области, но при сохранении или рецидиве абдоминального синдрома, пациентам рекомендуется широкий комплекс инструментальных и лабораторных методов исследования, консультации смежных специалистов (гастроэнтеролог, нефролог, уролог, гинеколог, невролог, психиатр). В перечень инструментальных исследований включены: ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости и забрюшинного пространства, УЗИ органов малого таза, рентгенологическое исследование с контрастированием ЖКТ, фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС), фиброколоноскопия (ФКС), компьютерная томография (КТ) [1, 8, 16, 33, 40, 49, 51, 53, 56, 59, 62,

76, 89, 91, 98, 99, 101, 105, 107, 123, 131-135, 145-152]. Обследование проводится для выявления заболеваний, требующих консервативного лечения у следующих групп больных:

1. подростков женского пола с нарушениями менструального цикла;
2. детей, испытывающих стресс в школе или дома;
3. детей с хроническими запорами и непереносимостью лактозы;
4. детей с язвенной болезнью желудка, хроническими неспецифическими заболеваниями кишечника, инфекциями мочевыводящих путей;
5. детей с мочекаменной болезнью (МКБ) или желчнокаменной болезнью (ЖКБ).

Неинвазивные методы диагностики (транскутанное УЗИ, ирригография, КТ) практически во всех исследованиях признаны малоэффективными для определения причины рецидивирующих абдоминальных болей, однако их проведение необходимо для исключения патологии, требующей консервативного лечения [39, 43, 57-59, 61, 101, 164, 165, 173].

Например, специфические УЗИ признаки, характерные для ХА выявляются только у 20% больных, а разница в частоте встречаемости при УЗИ находок в виде деформации червеобразного отростка, утолщения стенок и сужения просвета, наличия в нем каловых камней в группах статистически незначима. Такой рентгенологический признак, как отсутствие заполнения червеобразного отростка контрастным веществом, так же не является специфичным маркером хронического воспаления червеобразного отростка [39, 59, 43, 69, 80, 162].

В тоже время встречаются отдельные клинические сообщения о высокой эффективности УЗИ, КТ, ФКС в выявлении патологии червеобразного отростка как причины хронических болей в животе, например, при его дивертикуле, мукоцеле, туберкулёзном поражении, инородном теле или паразитарной инвазии [2, 64, 81, 82, 90, 115, 117, 118, 134, 141, 143, 148, 150, 151, 180, 181].

В большинстве же случаев при патологии аппендикса проведение полного неинвазивного обследования, либо не объясняет причину хронических болей в животе, либо лечение обнаруженных заболеваний не приносит облегчение. В дальнейшем, как правило, таким пациентам, учитывая длительность анамнеза и болевого синдрома, выставляется диагноз ХА и рекомендуется аппендэктомия. При долгосрочном рассмотрении пациентов, которые подверглись аппендэктомии, число отрицательных гистологических исследований составляет около 7%, что вероятно связано с недостаточно разработанными показаниями к оперативному лечению и использованием рутинных методов морфологической верификации, которые не позволяют выявить тонкие механизмы, объясняющие причины болевого синдрома [38, 57, 69, 102, 106, 113, 142, 175].

Несмотря на эмпиричность такого подхода, приводимые результаты хирургического лечения ХА во многих исследованиях признаются удовлетворительными [43, 57, 77, 96, 97, 109, 123, 129, 156]. Например, Leardi S. описано купирование абдоминального синдрома у 81,8% пациентов с хроническими болями в животе, после аппендэктомии. При этом гистологические находки подтвердили воспаление аппендикса в 83,7 % случаев (в 14,2% - хроническое воспаление, в 69,5% - острое) [129].

Доступность инструментального обследования, безусловно, способствует улучшению качества диагностики острого аппендицита, в том числе и его недеструктивных форм [12, 14-16, 34, 51, 71, 105, 107, 145-147, 151]. Однако использование тех же диагностических инструментов при хронических болях в животе, не решает проблемы, поэтому «золотым стандартом» в сомнительных клинических ситуациях, в том числе при хроническом абдоминальном синдроме, признана лапароскопия [5, 10,11, 13, 14, 16, 18, 31, 66-68, 71, 77, 83, 112, 122, 140, 153, 164, 165, 171, 179].

Не удивительно, что наиболее убедительные результаты эффективного лечения при хроническом абдоминальном синдроме приводятся в тех исследованиях, в которых как заключительный этап обследования данным

больным выполнялась диагностическая лапароскопия. Чувствительность, специфичность и информативность лапароскопии в отношении диагностики причин периодического болевого синдрома в правой подвздошной области составляет по некоторым источникам 90,9% [39, 59, 169].

Смотровая лапароскопия позволяет в ряде случаев, выявить патологию смежных органов и избежать выполнения «напрасной аппендэктомии» [4, 5, 39, 61, 69, 164, 168, 173]. Чаще всего отказываются от выполнения аппендэктомии при обнаружении дивертикула Меккеля, спаечного процесса в малом тазу, острых воспалительных заболеваний органов малого таза, маточно-брюшинного рефлюкса менструальной крови, перекрута гидатиды яичника, варикозного расширения вен малого таза, перекрута придатков матки, апоплексии яичника. Учитывая это, особую актуальность лапароскопия имеет у пациентов женского пола [1, 13, 60, 98, 125, 152, 165, 179].

Достоверными макроскопическими признаками хронического аппендицита при лапароскопии признаются: спаечный процесс в проекции купола слепой кишки с вовлечением отростка, его пальпаторная ригидность, пальпируемые каловые камни, атрофия, дивертикулы, мукоцеле. При обнаружении перечисленных признаков у пациентов с периодическим болевым синдромом в правой подвздошной области, рекомендуется выполнить лапароскопическую аппендэктомию (ЛА) [2, 39, 43, 59, 62, 77, 97, 99, 101, 112, 122, 164, 169]. Преимущества ЛА перед открытой операцией оспариваются редко, особенно в данной группе больных, учитывая отсутствие перитонита [12, 22, 31, 63, 68, 87, 97, 112, 140, 155, 178].

Для поиска путей улучшения качества интраоперационной диагностики патологии червеобразного отростка предлагается интраоперационное лапароскопическое ультразвуковое исследование (ИЛУЗИ). Признаками вторичных изменений червеобразного отростка считают частичную или полную облитерацию или сужение просвета, повышенную эхогенность его стенки, визуализацию каловых «камней» в просвете [39, 59].

Если убедительных признаков вовлечения отростка или какой-либо другой интрабдоминальной патологии не обнаруживается, то дальнейшая тактика может отличаться. Сторонники консервативного лечения указывают на эффективность антибактериальной терапии при недеструктивных формах аппендицита [4, 7, 9, 82, 91, 119, 166, 172]. Если в течение нескольких недель нет эффекта, то допускается аппендэктомия [109, 115, 123]. Большинство же хирургов рекомендуют сразу выполнять аппендэктомию, даже если сам отросток макроскопически не изменён и при смотровой лапароскопии не обнаружено другой причины хронических абдоминальных болей [77, 101, 140, 161, 169, 177].

Объясняется эта тактика тем, что при гистологическом исследовании удалённых макроскопически нормальных червеобразных отростков в большинстве случаев нередко находят значимые гистологические изменения [39, 57, 61,129,156,160,164,177,179]. В среднем у 81,8 % (от 60-93%) пациентов после аппендэктомии отмечают полное симптоматическое выздоровление [39, 58, 69, 129, 153, 156, 165, 169, 171]. Кроме этого, некоторые заболевания аппендикса, например НА, не сопровождаются макроскопическими изменениями и могут быть диагностированы только после гистологического или иммуногистохимического исследования [92, 106, 111, 114, 120, 158, 175].

Существует и противоположное мнение, что удаление макроскопически «нормальных», неизменённых червеобразных отростков во время лапароскопии по поводу болей в правой подвздошной области нецелесообразно. Например, Teh S.H., анализируя 254 лапароскопии по поводу рецидивирующих болей в правой подвздошной области, не обнаружил патологии в 41 случае и отказался от аппендэктомии. Из них рецидив болей случился только у 13 пациентов, 4 из них была выполнена повторная лапароскопия и лишь 2 выполнена аппендэктомия, у остальных 9 пациентов причину болей выявили при повторном УЗИ, рентгенологическом или эндоскопическом обследовании [168].

Таким образом, необходимость выполнения аппендэктомии при «неизменённых» червеобразных отростках, остаётся спорным вопросом из-за возможных рецидивов болевого синдрома. Однако незначительное количество осложнений после лапароскопических операций при неосложнённых формах аппендицита, в большинстве исследований признаётся доводом в пользу удаления и изучения даже макроскопически неизменённых аппендиксов, если никакой другой интрабдоминальной патологии не обнаружено. Объясняется такой подход высокой частотой гистопатологических изменений аппендикса и купированием болевого синдрома у подавляющего большинства пациентов. Среди больных, перенесших аппендэктомию, более 60% отмечают симптоматическое выздоровление, даже если изменений в червеобразном отростке обнаружено не было. Единственное объяснение такого неожиданно высокого процента симптоматического выздоровления без гистопатологических находок – отсутствие высокоточных методик, позволяющих выявить тонкие морфологические изменения аппендикса, не определяемые рутинными методами исследования.

Таким образом, литературные данные подтверждают существование клинико-патологического состояния, определяемого как «хронический абдоминальный синдром с локализацией в правой подвздошной области», разрешающийся после аппендэктомии [39, 43, 57, 61, 69, 77, 79, 88, 164, 165, 169, 171, 179]. Дальнейшие исследования должны позволить определить точные показания к хирургическому лечению, объяснить причины болевого синдрома у детей с ХАСППО с помощью иммуногистохимических маркёров, что позволит увеличить эффективность лечения.

ГЛАВА 2. МЕТОДЫ, МАТЕРИАЛЫ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Дизайн исследования и клиническая характеристика больных

Работа выполнена в соответствии с программой научных исследований Волгоградского государственного медицинского университета при поддержке гранта Администрации Волгоградской области «Разработка и внедрение инновационных методов диагностики и лечения острых процессов в брюшной полости у детей».

Клиническая часть исследования выполнена на основе анализа результатов обследования и лечения 160 детей в возрасте от 3 до 16 лет, госпитализированных в детское отделение экстренной гнойной и торакальной хирургии №2 ГУЗ КБСМП №7 г. Волгограда в период с сентября 2010 г. по октябрь 2019 г. В соответствии с принятыми нормами медицинской этики родители ребёнка были подробно ознакомлены с целью и особенностями обследования детей и подписывали добровольное информированное согласие родителей ребенка на участие в научном исследовании «Клинико-морфологическое обоснование тактики хирургического лечения хронического абдоминального синдрома в правой подвздошной области у детей» (см. Приложение).

Учитывая цель и задачи работы было сформировано 2 группы больных. 1 группа была разделена на подгруппы: 1А и 1Б. 1А группа (основная группа; n=39) сформирована из больных с хроническим абдоминальным синдромом с локализацией в правой подвздошной области, лапароскопическая аппендэктомия которым выполнялась в плановом порядке после обследования и исключения сопутствующих заболеваний, вызывающих боли в животе. 1Б группа (проспективная; n=41) сформирована из больных, которым лапароскопическая аппендэктомия выполнялась в плановом порядке с использованием разработанного протокола диагностики и лечения хронического абдоминального синдрома с локализацией в правой подвздошной области. Критерием включения в основную и проспективную подгруппы было наличие хронических рецидивирующих болей в животе с

локализацией в правой подвздошной области без документального подтверждения перенесенного аппендикулярного инфильтрата или абсцесса при продолжительности болевого синдрома более 6 месяцев.

При формировании 1 группы из исследования исключены больные, соответствующие следующим критериям:

1) больные с сопутствующей патологией ЖКТ, требующей лечения у гастроэнтеролога, включая больных с ЖКБ и синдромом раздраженного кишечника (СРК);

2) подростки женского пола с нарушениями менструального цикла или при обнаружении гинекологической патологии вне зависимости от возраста;

3) больные, с перенесённым аппендикулярным инфильтратом или периаппендикулярным абсцессом в анамнезе;

4) пациенты за которыми не проводилось наблюдение после операции;

5) дети, испытывающие стресс в школе или дома;

6) дети с хроническими запорами и непереносимостью лактозы;

7) дети с язвенной болезнью желудка, хроническими неспецифическими заболеваниями кишечника, инфекциями мочевыводящих путей;

8) дети с МКБ.

Вторая группа (контрольная, n=80) – сформирована из 80 больных с деструктивными формами острого аппендицита, лапароскопическая аппендэктомия которым проводилась по срочным показаниям. Группы были сопоставимы по возрасту и полу (Табл. 3).

Таблица 3 – Распределение больных по полу и возрасту в группах

Возраст больных	1 группа				2 группа				Всего
	Мальчики		Девочки		Мальчики		Девочки		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
до 7 лет	1	4,75	1	8,3	9	18	3	10	14
8 – 12 лет	11	52,3	18	26,1	26	52	14	46,6	69
13 – 16 лет	9	42,8	40	57,1	15	30	13	43,4	77
Всего	21	100	59	100	50	100	30	100	160

При распределении пациентов по полу в основной группе установлено преобладание девочек (n=59; 72,84 %) над мальчиками (n=21, 26,2 %). В контрольной группе соотношение было обратным: мальчиков - 50 (62,5 %), девочек - 30 (37,5 %).

Исследование интенсивности болевого синдрома до оперативного лечения проводилось при помощи визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), предназначенной для измерения интенсивности боли у детей [41, 42]. Шкала представляет собой прямую линию длиной 10 см, начало которой соответствует отсутствию боли – «боли нет». Конечная точка на шкале отражает мучительную невыносимую боль – «нестерпимая боль». Линия может быть, как горизонтальной, так и вертикальной (Рис. 1). Пациенту предлагалось сделать на этой линии отметку, соответствующую интенсивности испытываемых им в данный момент болей. Расстояние между началом линии («нет болей») и сделанной больным отметкой измеряли в сантиметрах и округляли до целого.



Рисунок 1 – Визуально-аналоговая шкала оценки интенсивности боли

Каждый сантиметр на визуальной аналоговой шкале соответствовал 1 баллу, обеспечивая диапазон оценок от 0 до 10:

0 – пациента боль не беспокоит;

2 – боль беспокоит незначительно;

4 – боль немного беспокоит;

6 – боль существенно беспокоит;

8 – боль значительная, сознание пациента сконцентрировано на боли;

10 – боль настолько сильна, насколько пациент может ее представить; он еле сдерживается.

Оценку клинической картины заболевания в обеих группах проводили с помощью наиболее часто рекомендуемых в отечественных и зарубежных источниках международных прогностических шкал диагностики острого аппендицита: шкала Альварадо, модифицированная шкала Альварадо и Педиатрическая шкала аппендицита (Табл. 4) [25, 47, 85, 121, 126, 138, 149, 167].

Таблица 4 - Использованные шкалы диагностики острого аппендицита

№	Критерии	Шкала Альварадо	Модифицированная шкала Альварадо	Педиатрическая шкала аппендицита
1.	Миграция болей в правую подвздошную область (симптом Кохера)	1	1	1
2.	Анорексия	1	1	1
3.	Тошнота / рвота	1	1	1
4.	Симптом Щёткина-Блюмберга	1	1	-
5.	«Extrasign» - симптом Ровзинга, «кашлевой» тест, болезненность при ректальном исследовании или прыжках	-	1	2
6.	Локальная болезненность в правой подвздошной области	2	2	2
7.	Повышение температуры выше 37.3^{o}C	1	1	1
8.	Лейкоцитоз более 10,0х10^{9}	2	2	1
9.	«Leftshift» - сдвиг лейко-формулы влево, нейтрофилов более 75%	1	-	1
10.	Сумма баллов	10	10	10

После подсчета суммы баллов больные были разделены на следующие категории:

1 категория - менее 5 баллов - острый аппендицит маловероятен;

2 категория - от 5 - 6 баллов - острый аппендицит возможен и пациент нуждается в наблюдении;

3 категория: 7 – 8 баллов - острый аппендицит вероятен;

4 категория: 9 – 10 баллов - острый аппендицит имеется и пациенту требуется экстренное хирургическое вмешательство.

Оперативное лечение детей контрольной группы проводили по срочным показаниям, при наличии клинических и лабораторных симптомов острого аппендицита. Все пациенты относились к группе с суммой баллов ≥7.

Предоперационная подготовка и определение показаний к операции у больных контрольной группы, а также обследование больных с хроническим абдоминальным синдромом с локализацией в правой подвздошной области проводились в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ «Острый аппендицит у детей» [25].

Всем пациентам обоих групп перед операцией выполнено:

1. Лабораторная диагностика.
   - Общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и тромбоцитов.
   - Общий анализ мочи (физико-химические свойства, микроскопия осадка).
   - Биохимический анализ крови (билирубин, глюкоза, мочевина, определение С-реактивного белка).
   - Определение группы крови и резус фактора.
   - Кардиолипиновая проба (кровь на RW).
   - Время свёртываемости крови.

2. Методы топической диагностики. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось пациентам на аппарате «SonoScape 6000» с использованием датчиков 2,5-5,0 МГц и 7,5-10,0 МГц. Всем пациентам выполнялась обзорная ультрасонография органов брюшной полости и забрюшинного пространства, малого таза с активным поиском патологии

кишечника, червеобразного отростка (методика «дозированной компрессии») и мезентериальных лимфоузлов. Оценивали следующие параметры червеобразного отростка: форму, толщину, состояние стенок и слизистой, наличие включений в просвете, наличие выпота в брюшной полости (Рис. 2).

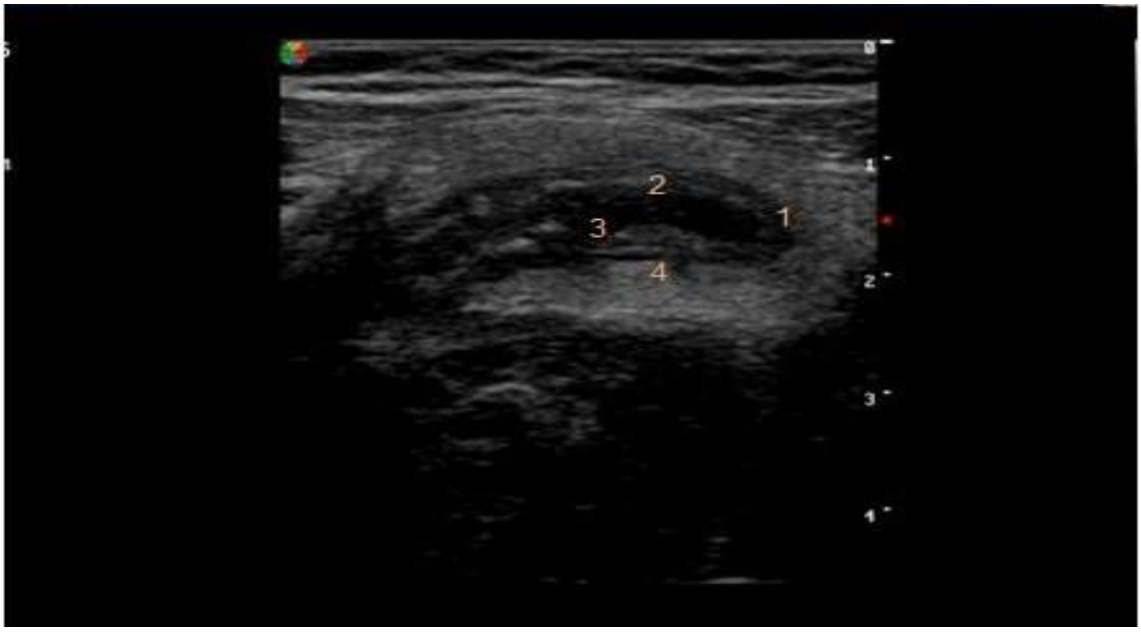


Рисунок 2 – УЗИ больного М. Диагноз: острый гангренозный аппендицит (продольное сканирование): 1 - слепо заканчивающаяся некомпрессируемая трубчатая кишечная структура диаметром более 6 мм; 2- «слоистость» стенки червеобразного отростка, утолщение стенки червеобразного отростка, контуры слизистой оболочки неровные, местами прерывистые; 3 - в просвете отростка определяется неоднородное жидкостное содержимое; 4 – периаппендикулярно эхоструктура инфильтрированного сальника без признаков деструкции (однородной структуры, повышенной эхогенности).

Больным основной группы на этапе обследования с целью исключения органической патологии толстого кишечника и илеоцекального угла по стандартной методике выполнялось рентгенологическое исследование илеоцекального перехода с бариевой взвесью – ирригография [50]. Подготовка пациентов включала назначение щадящей диеты за несколько дней до обследования, проведение очистительных клизм за сутки до процедуры и утром перед обследованием. Заполнение толстого кишечника

взвесью бария в 1% растворе натрия хлорида в объёме 300 – 500 мл проводилось пациентам в положении на боку под контролем электронно-оптического преобразователя (ЭОП). Первый снимок выполнялся при тугом заполнении кишечника. На этом этапе обследования в случае заполнения червеобразного отростка оценивалось наличие деформации, сужения просвета, дефектов наполнения, так как эти находки, равно как и отсутствие заполнения отростка, часто считаются косвенными признаками хронического аппендицита [35, 39, 43, 80]. Следующие снимки выполнялись после опорожнения кишки. На этом этапе оценивалось наличие колоаппендикулярного рефлюкса, задержка бария в просвете отростка, наличие дефектов наполнения в толстой кишке. Выявление интеркуррентной патологии, чаще всего признаков колита, было поводом для обследования и лечения таких пациентов у гастроэнтеролога и исключения больных из протокола обследования. Выявление колоаппендикулярного рефлюкса с задержкой бария в червеобразном отростке, деформация червеобразного отростка, визуализация каловых конкрементов в аппендиксе, не считались абсолютно достоверными причинами для ХАСППО [39].

Дополнительно больным основной группы проводились консультации специалистов: педиатра для исключения сопутствующей соматической патологии; гастроэнтеролога для исключения патологии ЖКТ; уролога и нефролога для исключения патологии органов мочевой системы и исключения воспалительных заболеваний мочевых путей; гинеколога для исключения патологии малого таза; врача-инфекциониста для исключения инфекционных заболеваний; невролога и психолога по показаниям. При выявлении интеркуррентной патологии, назначалось наблюдение и лечение у соответствующего специалиста. При эффективном лечении данные пациенты исключались из исследования.

Оперативное лечение у больных 1А подгруппы проводилось в случае сохранения локализованных болей в правой подвздошной области без признаков раздражения брюшины при рецидивирующем течении

заболевания продолжительностью более 6 месяцев и исключении интеркуррентной патологии в соответствии с национальным руководством по детской хирургии Ю.Ф. Исакова [19].

Как заключительный этап обследования по поводу ХАСППО, первой группе больных, в плановом порядке рекомендовалось оперативное вмешательство – смотровая лапароскопия и лапароскопическая аппендэктомия.

Смотровая лапароскопия и лапароскопическая аппендэктомия выполнялась по стандартной методике под эндотрахеальным наркозом.

В стандартный набор для лапароскопической аппендэктомии входили:

1. многоразовые троакары различных диаметров и модификаций (с конической и пирамидной формой, оснащенные клапанным механизмом);
2. грасперы травматические и атравматические с возможностью использования монополярной коагуляции;
3. режущие инструменты: клювовидные, прямые и изогнутые ножницы с возможностью подключения монополярной коагуляции;
4. крючки различной формы для монополярной коагуляции;
5. биполярные коагулирующие инструменты, в том числе работающие по типу Ligasure (США);

Для наложения пневмоперитонеума использовалась методика открытой лапароскопии. После супраумбиликального разреза кожи, передняя брюшная стенка фиксировалась и приподнималась левой рукой, зажимом «москит» расслаивались мягкие ткани и апоневроз до брюшины. Затем, не меняя положения, зажимом «Бильрот» вскрывалась брюшина, с последующим введением тупоконечного 5,5 мм троакар «Karl Storz». Правильность введения порта оценивалась лапароскопом, после чего с помощью электронного инсуффлятора в брюшную полость вводили CO_2, создавая давление от 8-14 мм рт. ст. в зависимости от возраста пациента.

Под визуальным контролем, устанавливали два рабочих 5,5 мм «колющих» троакара с коническим стилетом в надлобковой и в левой подвздошной области для введения манипуляторов.

Последовательно, начиная с верхнего этажа, проводилась тщательная ревизия брюшной полости. Для удобства приподнимался головной конец операционного стола, осматривалась печень, круглая и серповидная связки, желчный пузырь, антродуоденальный отдел желудка, печёночный изгиб ободочной кишки, проекция правой почки, передняя стенка желудка, малый сальник, кардиальный отдел желудка, пищеводно-желудочный переход, селезёнка, селезёночный угол толстой кишки, диафрагма. Для ревизии нижнего этажа брюшной полости операционный стол возвращали в нейтральное положение, при необходимости с наклоном вправо или влево. Осматривалась слепая кишка с червеобразным отростком, восходящая, поперечная и нисходящая ободочная кишка, большой сальник, лимфатические узлы брыжейки и илеоцекального угла. Далее, двумя атравматическими зажимами-грасперами выполнялась ревизия тонкой кишки, последовательно от илеоцекального угла до связки Трейтц. Для осмотра нижнего этажа брюшной полости и органов малого таза опускали головной конец операционного стола [10, 15].

Прямыми признаками острого аппендицита признавали инъекцию сосудами, гиперемию, исчезновение естественного блеска серозной оболочки аппендикса, изменение его естественного цвета как в целом, так и на отдельных участках, инфильтрацию как стенки отростка, так и его брыжейки, наличие наложений фибрина на самом отростке. Косвенными признаками острого аппендицита считали мутный выпот, гиперемию или исчезновение естественного блеска брюшины, наличие налётов фибрина вблизи отростка. Достоверным эндоскопическим признаком деструктивного воспаления аппендикса, даже на ранних стадиях, считали его ригидность, для чего под среднюю треть отростка подводили манипулятор и поднимали.

При воспалении отросток удерживал форму стержня весь или на отдельном участке [5, 10, 39, 70].

Перед началом аппендэктомии у детей старшего возраста 5,5 мм троакар над пупочным кольцом меняли на 11 мм, под контролем 5 мм оптики через троакар в левой подвздошной области. Через надлобковый порт атравматическим граспером с кремальерой захватывали червеобразный отросток ближе к верхушке. Тракцией за брыжейку отросток выводили в удобную для дальнейших манипуляций плоскость. Брыжейка и спайки, деформирующие отросток, парциально коагулировали узкогубым биполярным коагулятором, и пересекали ножницами.

При атипичном расположении отростка, брыжейку коагулировали и пересекали ретроантеградным способом. После формирования окна в брыжейке в доступном для манипуляции месте, производили обработку брыжейки биполярным коагулятором вначале по направлению к верхушке, затем антеградно к основанию.

Далее на основание скелетированного отростка накладывали 2 петли Roeder'a. Узел формировали экстракорпорально. Петлю с узлотолкателем вводили через троакар в левой подвздошной области. Далее петлю низводили с зажима на отросток к его основанию и затягивали. Клювовидными ножницами, введёнными через надлобковый порт вместо зажима, лигатуру пересекали на 5-6 мм от узла. Тем же способом накладывали вторую петлю поверх первой. Выше от затянутых лигатур на 5-6 см выполняли биполярную коагуляцию аппендикса в режиме 30-40 Вт. Отросток пересекали по нижней границе коагуляции. Содержимое культи удаляли электроотсосом, после чего через интродьюссер от петли Roeder'a культя обрабатывали 5% спиртовым раствором йода и 70% спиртом. Обработку брыжейки и культи червеобразного отростка монополярной коагуляцией не применяли из-за риска в раннем послеоперационном периоде эхографических признаков тифлита или явлений оментита [29].

Экстракцию червеобразного отростка проводили через 10 мм супраумбиликальный троакар, под контролем 5 мм оптики, введённой через троакар в левой подвздошной области. После контроля гемостаза и санации выпота, троакары удаляли под контролем 5 мм камеры. Рану над пупочным кольцом зашивали одним швом с обязательным захватом брюшины и апоневроза. В месте стояния 5,5 мм троакаров кожу зашивали с захватом подкожно-жировой клетчатки.

В послеоперационном периоде, первые 12 часов, назначалась диета № 0 с переходом на щадящий режим питания, ранняя активизация больного, обезболивание, симптоматическая терапия, ежедневные перевязки, ФТЛ, лабораторный контроль перед выпиской. Ультразвуковой контроль и снятие швов проводили на 5-7 день. После выписки из стационара пациент передавался под наблюдение хирурга по месту жительства, рекомендовалось освобождение от занятий физической культурой на 1 месяц.

Катамнестические исследования детей основной группы проводили в сроки 3, 6 и 12 месяцев после операции при контрольном осмотре в стационаре или путём активного опроса по телефону. При отсутствии возможности катамнестического обследования пациент исключался из исследования.

Результаты лечения пациентов оценивались по следующим критериям:

1. Отличный результат - полное исчезновение болевого синдрома без повторения эпизодов болевого синдрома;
2. Удовлетворительный результат – редкие эпизоды болей в животе, улучшение сопутствующей симптоматики без необходимости приема обезболивающих препаратов или новые хронические жалобы на боли в животе не совпадающие с первичной локализацией;
3. Неудовлетворительный результат - отсутствие эффекта от оперативного лечения, сохранение болевого синдрома.

2.2 Методы обработки образцов

Морфологию удаленных червеобразные отростков изучали методом световой микроскопии по стандартной методике [27,28,44,103] в лаборатории морфологии, иммуногистохимии и канцерогенеза ГБУ Волгоградский медицинский научный центр (директор центра, д.м.н., доцент Снигур Г.Л).

Для определения роли нейрогенных, аутоиммунных и сосудистых механизмов повреждения при хроническом воспалении аппендикса, все удалённые отростки изучали иммуногистохимическим методом с определением экспрессии белков VEGF, MMP-9, CD 106, VIP, Collagen-III-alpha-1.

Материал фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина (pH 7,4) в течение 24 часов. На роторном микротоме изготавливали срезы толщиной 5-6 мкм и монтировали их на предметные стёкла, для иммуногистохимического исследования срезы монтировали на предметные стёкла, обработанные адгезивным покрытием (поли-L-лизин). Для обзорных целей микропрепараты окрашивали гематоксилином и эозином по общепринятым гистологическим методикам [24, 27, 28]. Для проведения иммуногистохимического исследования использовали первичные поликлональные антитела к VEGF, MMP-9, CD106 (LabVision, UK), VIP, Collagen-III-alpha-1 (GeneTex, USA). Иммуногистохимическое исследование проводили в соответствии с протоколами фирм производителей антител с использованием систем детекции «UltraVision» (LabVision, UK) и хромогеном – диаминобензидином, используя протокол высокотемпературной демаскировки антигенов в миниавтоклаве Pascal (Dako Cytomation, Дания). Достоверность полученных результатов контролировали с помощью позитивных и негативных контролей антигенов, а также негативных контролей антител.

Характер иммуногистохимической реакции оценивали визуально в баллах с учетом интенсивности окраски или определяли удельное

количество позитивно окрашенных клеток стандартизированными методами морфометрии в иммуногистохимии с помощью системы анализа изображений [44, 84, 103] (Рис. 3).

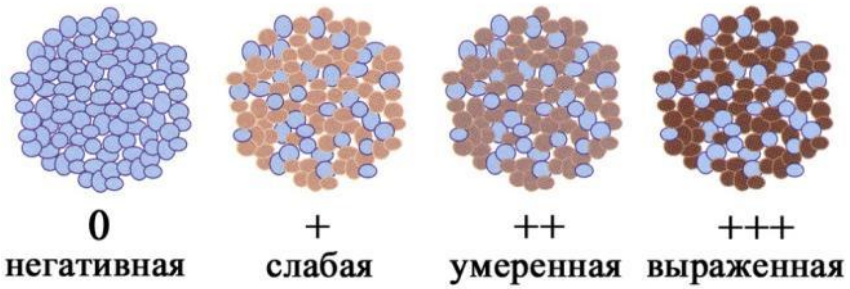


Рисунок 3 – Визуально-аналоговая шкала для оценки интенсивности иммуногистохимической реакции по Allred D. C., et al. (1998).

2.3 Методы статистической обработки

Статистическая обработка результатов исследований проведена с помощью программы SPSS 17.0 для Windows с применением методов линейного корреляционного анализа, вариационной статистики. Оценка достоверности различий количественных показателей производилась по критерию t таблиц Стьюдента. Перед каждым вычислением достоверности различий между количественными признаками, а также для выбора критерия корреляции количественных признаков оценивали нормальность распределения этих количественных признаков по критерию Колмогорова – Смирнова. В случае ненормального распределения количественных признаков или неравенстве дисперсий применялся U-критерий Манна – Уитни. Достоверность различий в группах оценивалась с помощью непараметрических тестов: Вилкоксона-Манна-Уитни, для категорийных переменных методом Мак-Немара (хи-квадрат).

Клиническая информативность диагностических тестов, чувствительность и специфичность параметров оценивалась с помощью ROC-анализа следующим образом:

чувствительность – вероятность положительного результата диагностического теста при наличии болезни (доля истинно положительных результатов теста):

Чувствительность = a / a ± b,

где a – количество пациентов с заболеванием с наличием признака; b – общее количество пациентов с заболеванием.

Специфичность = d / d ± c – вероятность отрицательного результата теста в отсутствии заболевания где:

d – количество пациентов без заболевания с отсутствием признака;

c – общее количество пациентов без заболевания.

Полученные данные были проанализированы с помощью описательной статистики и представлены в виде выборочного среднего значения и стандартной ошибки среднего значения. Оценка значимости различий между фактическим количеством различных исходов наблюдений, попадающих в каждую категорию, при нулевой гипотезе определялась непараметрическим методом с помощью критерия χ^2 Пирсона. Статистическое значение различия между двумя выборочными средними при построении доверительных интервалов, с разницей между двумя доверительными средними, а также в линейном регрессионном анализе определялось при помощи критерия Стьюдента. При проверке статистических гипотез нулевую гипотезу не учитывали при значении менее 0,05.

Чувствительность и специфичность лабораторных и инструментальных методов исследования определяли при составлении четырехпольной таблицы, в которую вносили количество истинно положительных, ложноположительных, ложноотрицательных и истинно отрицательных результатов инструментальных и лабораторных методов. Вопрос о положительности и отрицательности результатов решали при сравнении полученных данных с «золотым стандартом» диагностических тестов. Затем вычисляли чувствительность и специфичность отдельных симптомов по формулам:

$Se = a / (a + c)$,

где Se – чувствительность;

a – число истинно положительных результатов теста;

c – число ложноотрицательных результатов теста;

$Sp = d / (b + d)$,

где Sp – специфичность;

b – число ложноположительных результатов теста;

d – число истинно отрицательных результатов теста.

Все статистические процедуры проводили с использованием пакета прикладных программ «SPSS 17.0 для Windows» (Microsoft Corporation, USA).

ГЛАВА 3. ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД В ВЕДЕНИИ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ АБДОМИНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ С ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ В ПРАВОЙ ПОДВЗДОШНОЙ ОБЛАСТИ

Дискуссия о причинах хронической абдоминальной боли в животе у детей и способах ее лечения продолжается уже более 60 лет [4, 9, 19, 43, 58, 61, 76, 82, 89, 91, 105, 123, 130, 173]. Большинство исследователей считают ХАСППО функциональным состоянием по своему происхождению, что исключает необходимость хирургического лечения. Сторонники хирургической тактики утверждают, что исчезновение болевого синдрома после операции позволяет считать такой способ лечения правильным [39, 43, 57, 62, 69, 77, 101, 112, 129, 137, 153, 164, 169, 179]. Однако до настоящего времени не существует обоснованного протокола диагностики и оценки результатов лечения, который бы учитывал значимые клинические, лабораторные и морфологические признаки, позволяющие определить показания к хирургическому вмешательству. В детской хирургии, как в отечественной, так и в зарубежной практике, имеется ограниченное число работ, использующих алгоритмы диагностики и лечения ХАСППО, отождествляя его с понятием ХА [19, 39, 43, 59, 101, 109, 115, 135, 159, 161, 179].

3.1. Сравнительное клиническое, лабораторное и инструментальное исследование больных в группах

Проведен комплексный анализ клинико-лабораторных, инструментальных данных и результатов оперативного лечения у 39 детей основной группы (1А группа) и 80 детей контрольной группы (2 группа) с целью выявления наиболее значимых клинических симптомов, лабораторных, ультразвуковых и рентгенологических критериев, которые могут быть использованы для разработки протокола диагностики и лечения ХАСППО у детей. Основной жалобой при поступлении у 74,4% (29 больных) больных 1А группы были боли в животе продолжительностью от 6

месяцев до 12 месяцев, у 25,6 % (10 больных) боли продолжались более 1 года.

Типичными клиническими симптомами в основной группе не характерными для острого процесса были: отсутствие миграции боли (97,4%), отсутствие напряжения передней брюшной стенки (87,2%), отсутствие гипертермии > 37,5°С (74,4%). Характерными оказались неспецифические признаки: локальная болезненность, встречающаяся в 97,4% наблюдений и наличие нарушений функции желудочно–кишечного тракта в виде тошноты и рвоты у 87,2% больных. Для наглядности частота встречаемости жалоб и клинических симптомов в группах представлена в таблице (Табл. 5).

Таблица 5 – Частота клинических симптомов у больных исследуемых групп

Клинический признак	1А группа (n=39)		Контрольная группа (n=80)		Показатель достоверности	
	Абс.	%	Абс.	%	χ^2	P
Миграция боли	1	2,6	37	46,3	42,0	**0,001**
Анорексия	22	56,4	44	55	0,9	0,63
Тошнота, рвота	34	87,2	61	76,3	5,0	0,07
Напряжение брюшной стенки	5	12,8	64	80	74,3	**0,001**
Локальная болезненность	38	97,4	79	98,8	0,3	0,8
Гипертермия>37,5°С	10	25,6	48	60	76,3	**0,001**

Следует отметить, что все больные неоднократно госпитализировались в клинику с болями в животе для исключения острого аппендицита, диагноз которого в процессе наблюдения и обследования не подтверждался. Изучение семиотики заболевания у больных контрольной группы показало преобладание признаков, характерных для острого процесса: миграции боли (46,3%), симптомов желудочной диспепсии в виде тошноты и рвоты после

развития болевого синдрома (76,3%), локальной болезненности в правой подвздошной области (98,8%), гипертермии (60%).

Анализ основных лабораторных показателей показал существенные ($p<0,001$) различия значений воспалительных изменений общего анализа крови и С-реактивного белка в исследуемых группах (Табл. 6).

Таблица 6 – Основные лабораторные изменения у исследуемых пациентов

Показатель	1А группа (n=39)		Контрольная группа (n=80)		Показатель достоверности	
	Абс.	%	Абс.	%	χ^2	P
Лейкоцитоз > $10,0x10^9$	12	30,8	69	86,3	37.1	**0,001**
Нейтрофильный лейкоцитоз (>75%)	4	10,3	47	58,8	25,1	**0,001**
С-реактивный белок > 5 мг/л	24	61,5	69	86,3	9,3	**0,001**
С-реактивный белок (мг/л)	19,9±4,5		30,7±2,3		14,1	**0,001**

Следует отметить отсутствие лабораторных признаков воспаления в виде лейкоцитоза и сдвига лейкоцитарной формулы практически во всех случаях у больных 1А группы. Также обнаружено увеличение ($p<0,001$) средних значений С-реактивного белка в 1,5 раза у больных с острым аппендицитом в сравнении с основной группой, что оказалось выше нормативных значений в 4 -6 раз.

Проведенный анализ с построением ROC- кривой (Рис. 4) позволил определить высокую прогностическую значимость симптомов, характерных для ХАСППО: отсутствие миграции болей (AUC-0,71; 95% ДИ 0,63 – 0,79; $p<0,0001$), отсутствие напряжения передней брюшной стенки (AUC-0,83; 95% ДИ 0,77– 0,9; $p<0,0001$), отсутствие гипертермии (AUC-0,68; 95% ДИ 0,6– 0,77; $p<0,0001$), отсутствие лейкоцитоза (AUC-0,78; 95% ДИ 0,71– 0,86; $p<0,0001$) и нейтрофильного сдвига лейкоцитарной формулы (AUC-0,75; 95% ДИ 0,68– 0,8; $p<0,0001$).

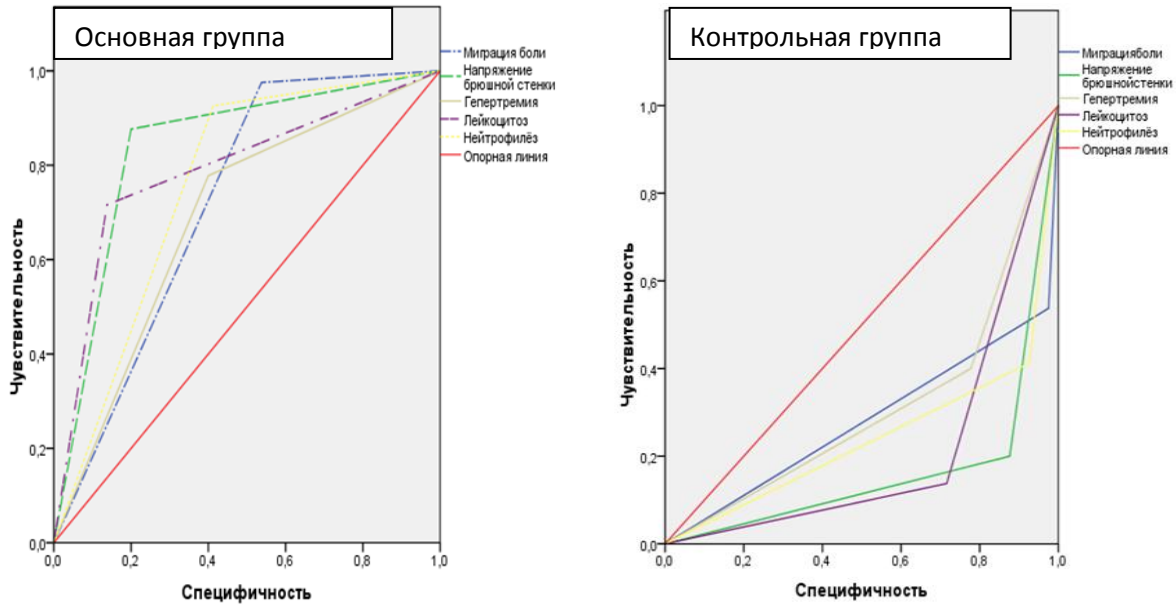


Рисунок 4 – ROC–кривая клинико-лабораторных характеристик больных основной и контрольной групп

Установлены значимые различия ($\chi 2=45,6$; $p<0,001$) в интенсивности болевого синдрома между группами (Рис. 5).

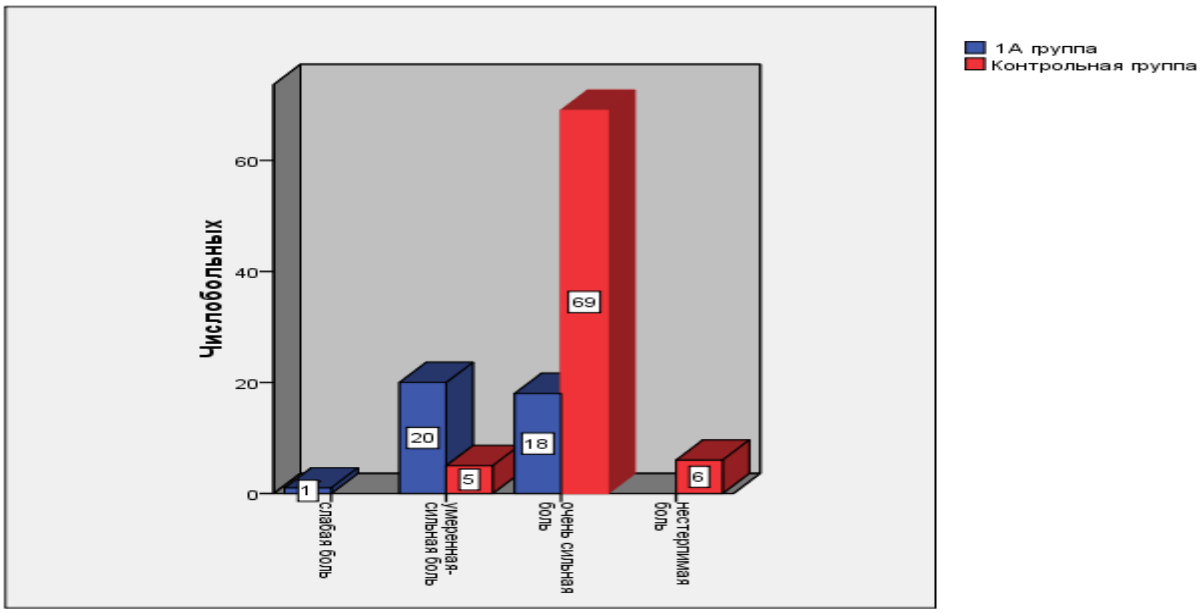


Рисунок 5 – Интенсивность болевого синдрома у больных основной и контрольной группы

В основной группе средняя интенсивность болевого синдрома составила 6,5 балла (95% ДИ 6,1 – 6,8), в контрольной группе

соответственно 8,0 баллов (95% ДИ 7,8– 8,3). Абсолютное число пациентов основной группы испытывали сильную и умеренную боль (51,3%) и очень сильную боль (46,2%), в контрольной группе очень сильную боль испытывали 86,3% больных, нестерпимую -7,5% больных.

Анализ с использованием международных прогностических шкал позволил установить несоответствие клинической картины ХАСППО критериям острого аппендицита (Рис. 6).

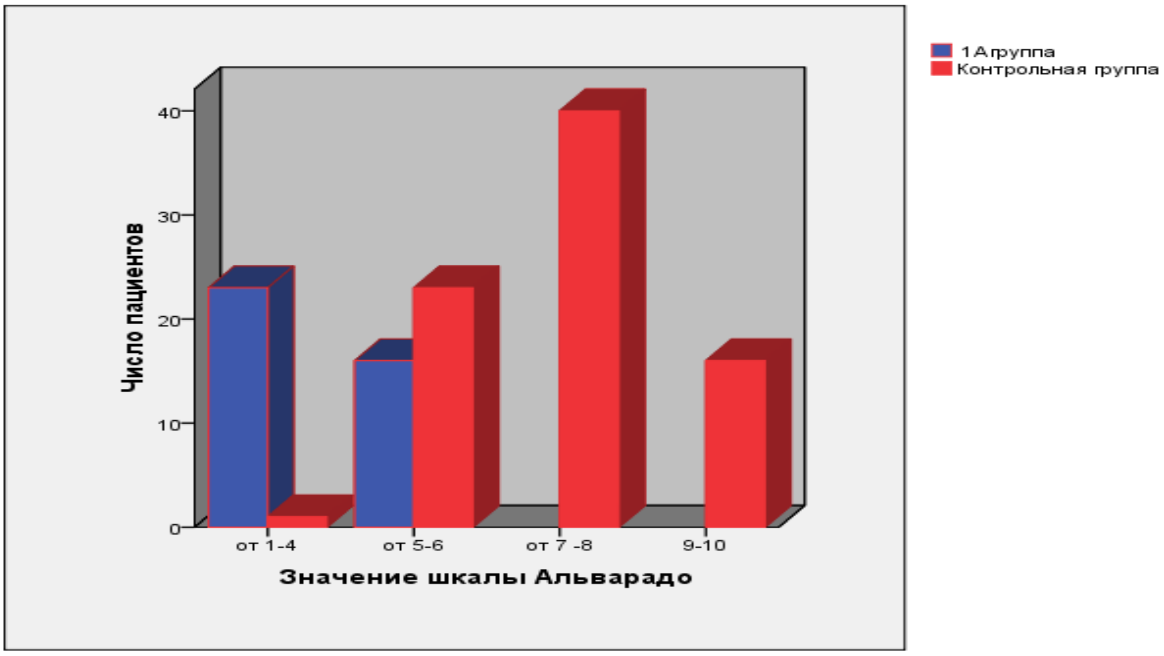


Рисунок 6 – Величины шкалы Альварадо у больных 1А и контрольной групп

Так, средние значения шкалы Альварадо для больных основной группы составили 4,17 балла (95% ДИ 3,7 – 4,5), для Педиатрической шкалы аппендицита – 4,12 баллов (95% ДИ 3,3 – 4,4; df-16). Средние значения шкалы Альварадо для острого аппендицита были 7,3 баллов (95% ДИ 7,0 – 7,6), для ПАШ - 7,3 баллов (95% ДИ 7,0 – 7,7).

При индивидуальной оценке у 10,6% больных (n=4) основной группы значение шкалы Альварадо оказалось выше 6 баллов, что позволило перевести пациентов с сомнительными симптомами ХАСППО и угрожаемыми по развитию острого аппендицита в контрольную группу.

Анализ с построением ROC–кривой показал низкую прогностическую эффективность шкалы Альварадо (AUC-0,2; 95% ДИ 0,01 – 1,0; p<0,0001) и

Педиатрической шкалы аппендицита (AUC-0,187; 95% ДИ 0,01 – 1,0; p<0,0001) в диагностике ХАСППО (Рис. 7).

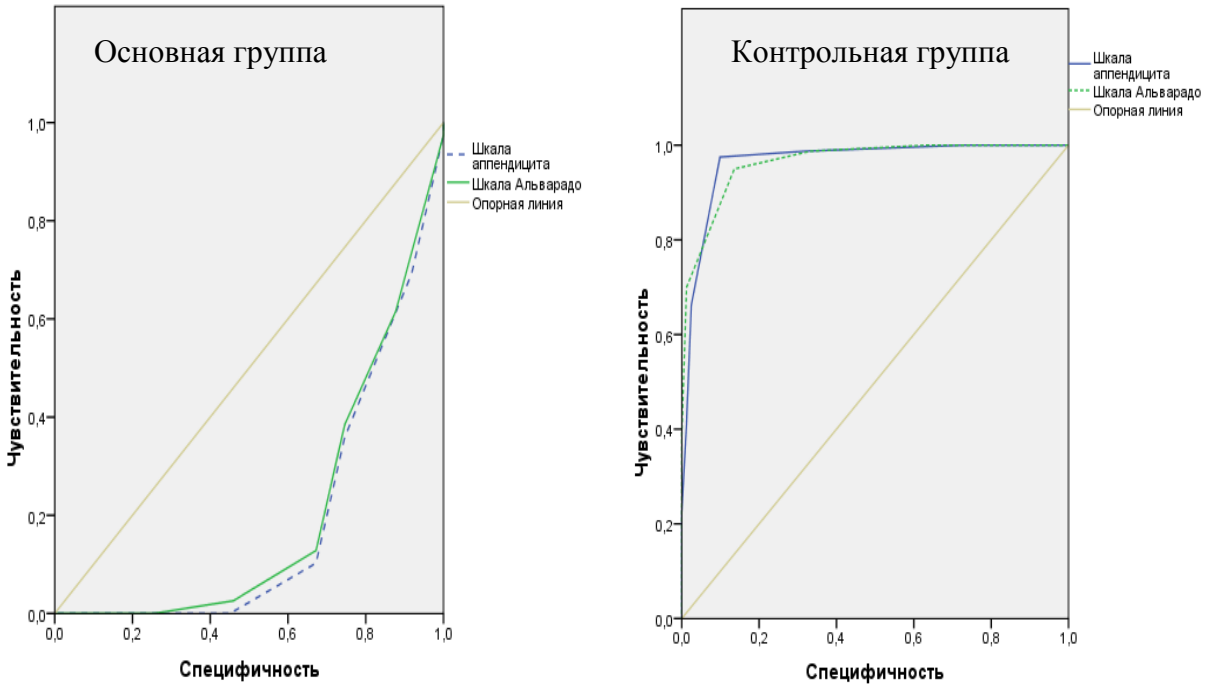


Рисунок 7 - ROC – кривая прогностических шкал аппендицита основной и контрольной групп

Таким образом, проведенный анализ клинико-лабораторного этапа свидетельствует, что возможности клинической диагностики ХАСППО у детей ограничены многообразием и неоднородностью клинических проявлений. Особенностью ХАСППО у детей являются трудности выделения ведущих клинических и лабораторных признаков, свидетельствующих об органической причине заболевания.

Повышение точности диагностики ХАСППО может быть достигнуто использованием дополнительных методов визуализации. Общеизвестна высокая чувствительность УЗИ для диагностики острого аппендицита, достигающая 96 – 98% [21, 40, 50, 82, 107, 133]. О диагностической значимости УЗИ в определении патологии аппендикса при ХАСППО до настоящего времени не достигнуто общего мнения [39, 43, 91, 96, 97, 109, 128, 176].

Считается, что УЗ-признаками патологии аппендикса, как причины рецидивирующего абдоминального синдрома в правой подвздошной области у детей могут быть: неравномерное изменение диаметра отростка и его просвета, повышение эхогенности и неоднородность структуры слоев стенки отростка, преимущественно слизистого и подслизистого слоев [39, 59, 62, 69, 96, 128]. В нашем исследовании при проведении УЗИ в разных сочетаниях выявлены следующие ультразвуковые признаки изменений аппендикса у детей основной и контрольной групп, представленные в таблице (Табл. 7).

Таблица 7 – Ультразвуковые признаки изменений аппендикса в группах

Показатель	Основная группа		Контрольная группа		Показатель достоверности	
	Абс.	%	Абс.	%	χ^2	P
Повышение эхогенности, неоднородность эхоструктуры слизистого и/или подслизистого слоя	9	23,1	-	-	-	-
Отсутствие просвета отростка	6	15,4	3	3,75	16,4	**0,003**
Периаппендикулярные изменения	2	5,2	7	8,75	7,3	**0,001**
Свободная жидкость вокруг отростка	1	2,5	10	12,5	24,4	**0,001**
Диаметр червеобразного отростка $\leq$6 мм	18	46,1	73	91,5	73,6	**0,001**

Выявленные эхосонографические признаки служат индикаторами локального процесса в червеобразном отростке у больных ХАСППО: отсутствие визуализации просвета происходит вследствие развития склеротических процессов в аппендиксе; истончение стенки сопровождающееся повышением эхогенности и неоднородностью эхоструктуры слизистого и подслизистого слоев; диаметр отростка, не превышающий 6 мм - могут считаться признаками хронического воспалительного процесса, свидетельствующими о глубоких необратимых изменениях. Такие признаки, как повышение эхогенности, неоднородность эхоструктуры слизистого и подслизистого слоя у больных с ХАСППО встречались в 23 % случаев (Рис. 8, 9).

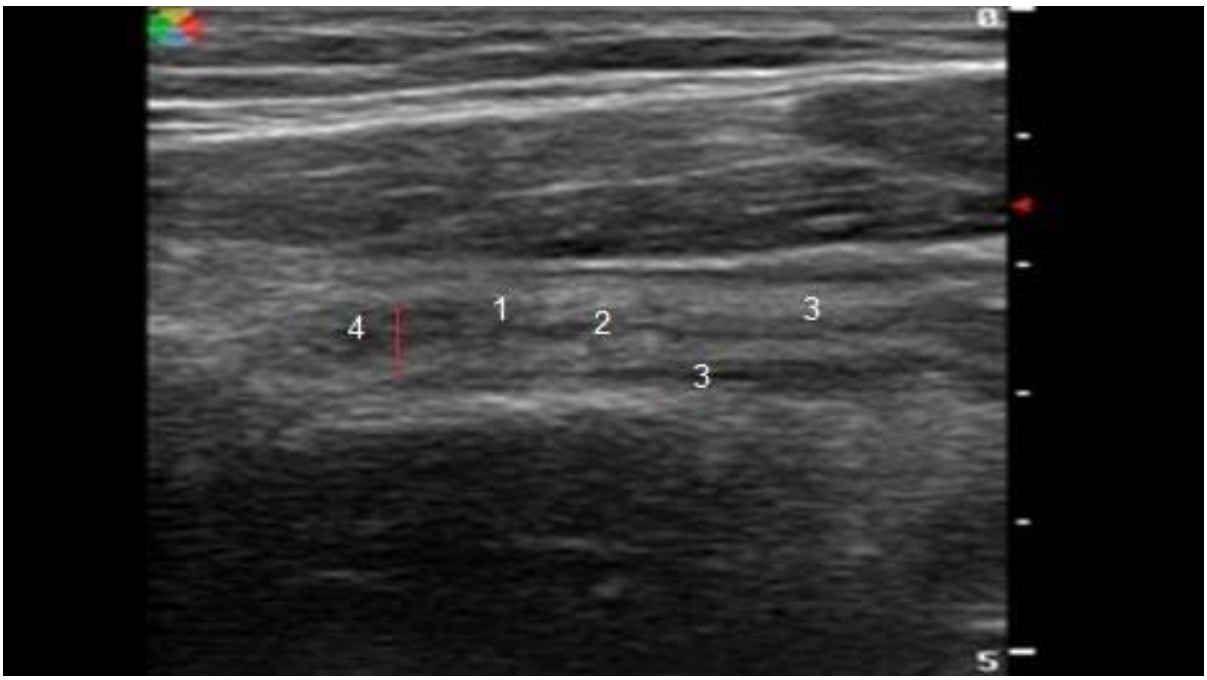


Рисунок 8 – Сонограмма больного Б., с ХАСППО (продольное сканирование): 1 – неровный, сомкнутый просвет червеобразного отростка; 2 – повышение эхогенности подслизистого слоя; 3 – неравномерная толщина мышечного слоя; 4- диаметр червеобразного отростка 5 мм.

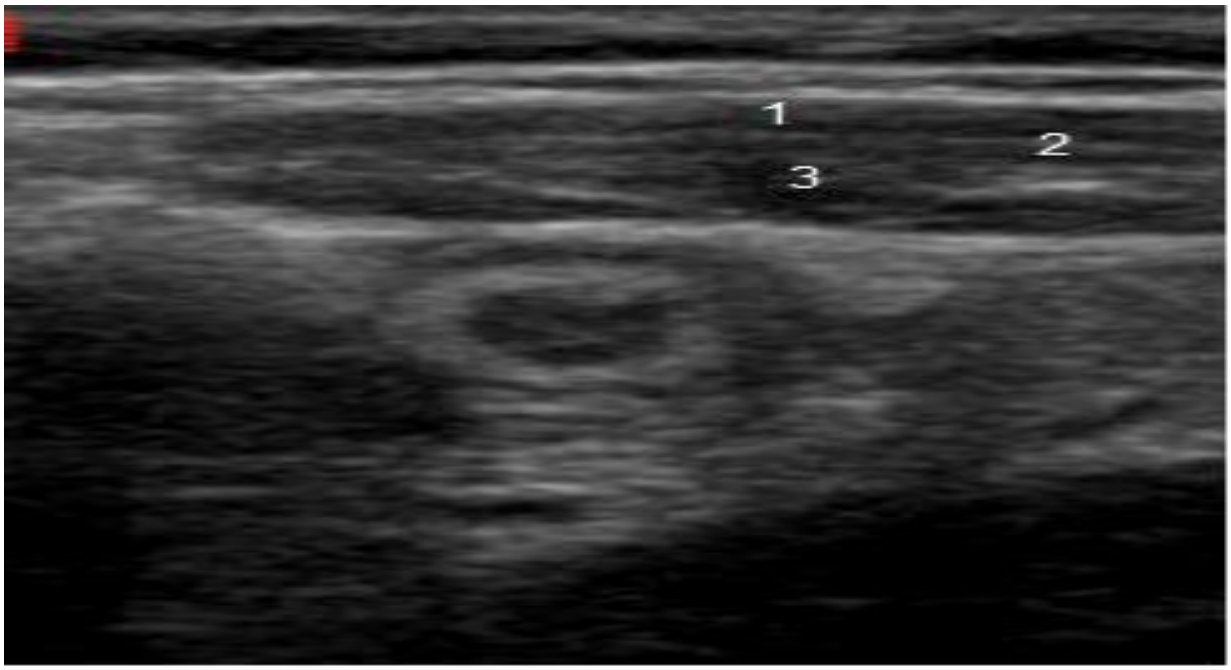


Рисунок 9 – Сонограмма больной С., с ХАСППО (поперечное сканирование): 1- неравномерная толщина подслизистого и мышечного слоев червеобразного отростка; 2 - повышение эхогенности подслизистого слоя; 3 – неравномерная толщина мышечного слоя червеобразного отростка.

Отсутствие визуализации просвета отростка обнаружено у 15,4%. больных (Рис. 10, 11).

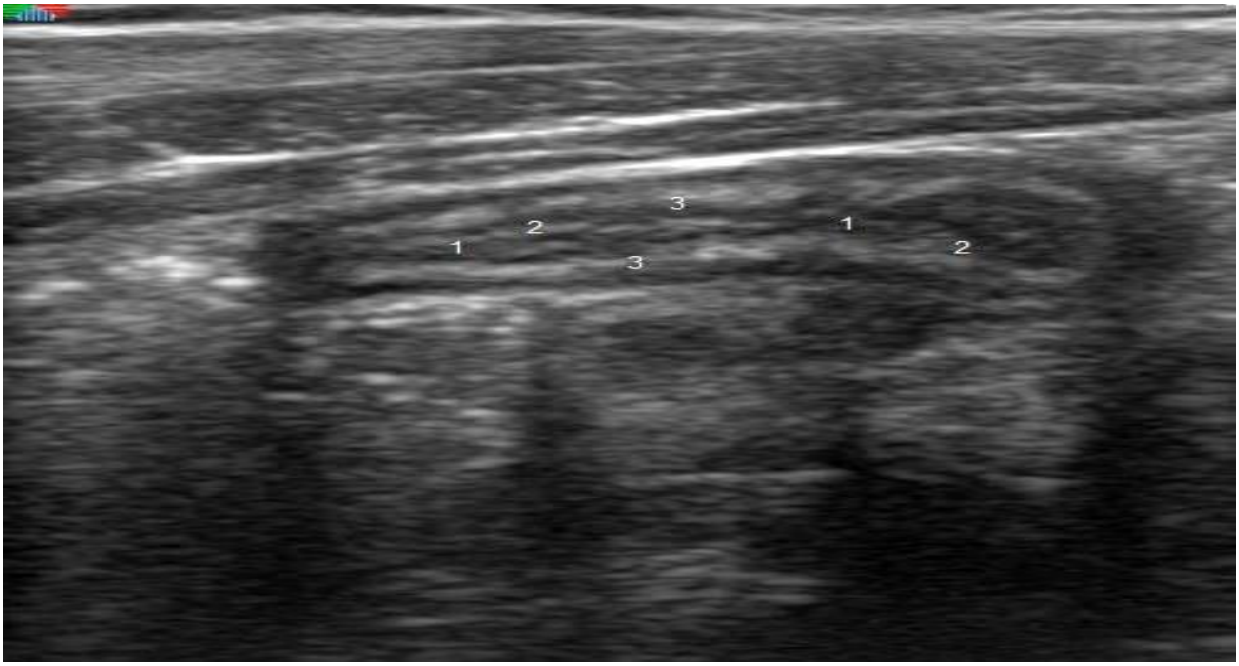


Рисунок 10 – Сонограмма больной А., с ХАСППО (продольное сканирование): 1-неравномерность просвета червеобразного отростка; 2-неоднородность структуры подслизистого и мышечного слоев; 3-неравномерность толщины стенки червеобразного отростка.

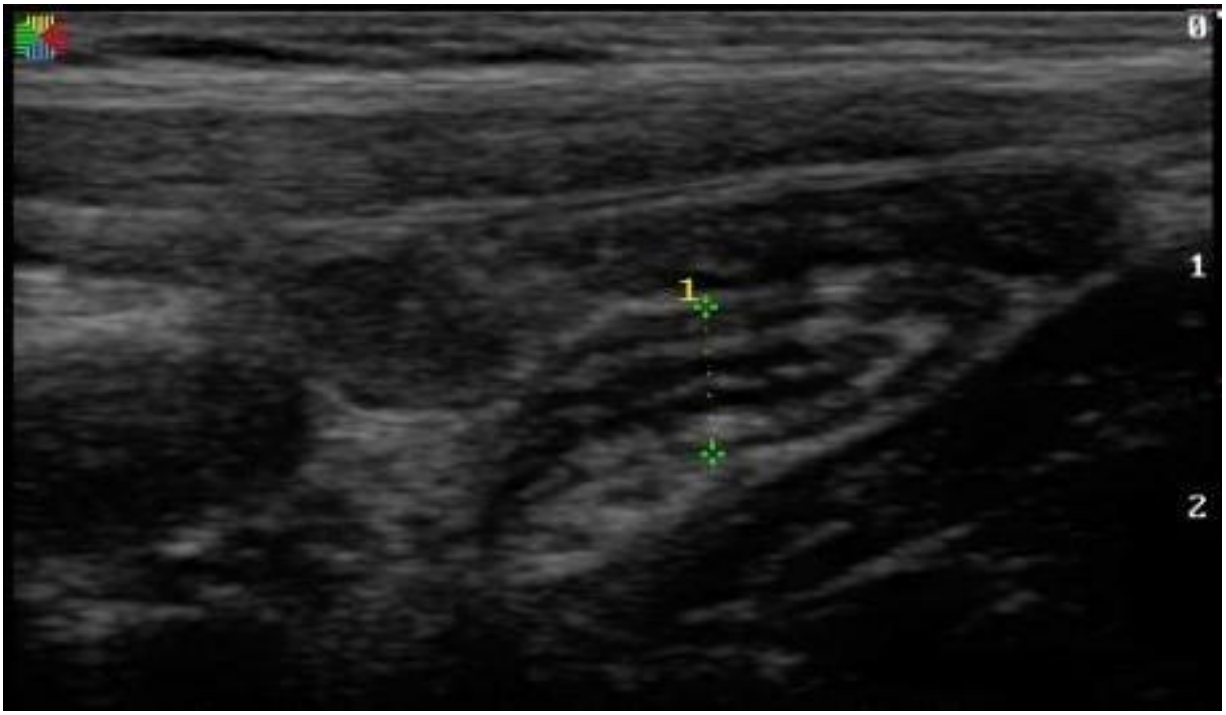


Рисунок 11 – Сонограмма больной Б., с ХАСППО (продольное сканирование): 1- отсутствие просвета, неравномерность толщины слоев червеобразного отростка.

Полученные результаты позволяют заключить, что ультразвуковая картина при ХАСППО и остром аппендиците имеют некоторые различия. Следует отметить, что отсутствие значимых УЗ изменений в обеих группах скорее свидетельствует о технических трудностях визуализации и минимальных изменениях в отростке, часто лежащих за пределами возможностей метода в случае ХАСППО.

Несмотря на обнаруженные различия между группами, проведенный ROC – анализ показал низкую специфичность и точность УЗ-технологий для определения признаков, специфичных для ХАСППО, не превышающие 35%. Таким образом, эффективность УЗИ заключается в способности провести дифференциальную диагностику с острым аппендицитом при первичном поступлении больных с ХАСППО и обнаружить другие причины болевого синдрома, не связанные с острым процессом в брюшной полости.

С целью изучения эффективности рентген-контрастного метода в диагностике хронического аппендицита был проведён сравнительный анализ результатов ирригографии с раствором бария у пациентов с подтверждённым хроническим аппендицитом и у группы пациентов без клиники ХАСППО, обследованных по поводу дискинезии кишечника. Рентгенологический признак заполнения просвета отростка контрастной массой обнаружен у 7 больных основной группы (17,9%), несколько чаще чем у пациентов без клиники ХАСППО (10,0%). Редкость этого признака не позволяет считать его значимым симптомом хронического поражения аппендикса, но он должен быть учтен при анализе всех симптомов, позволяющих предположить диагноз ХАСППО у детей.

3.2 Сравнительная оценка эффективности хирургического лечения в группах

Последние десятилетия характеризуются активным и успешным внедрением эндовидеохирургических технологий в неотложной детской хирургии [11-15, 18, 23, 39-32, 52, 63, 66-68, 70]. Подобная тенденция прослеживается в отношении неосложненного аппендицита, при котором,

как правило, отсутствуют особые технические сложности, препятствующие выполнению лапароскопической аппендэктомии (ЛА). В соответствии с планом исследования, заключительным этапом обследования с целью уточнения причин рецидивирующих болей в животе у больных контрольной группы была выбрана лапароскопия с последующей ЛА. Лапароскопия и ЛА у больных контрольной группы проводились по срочным показаниям после верификации диагноза острого аппендицита.

В общей сложности ЛА выполнена 33 больным (84,6%) основной и 60 больным (75%) контрольной групп (Рис. 12).

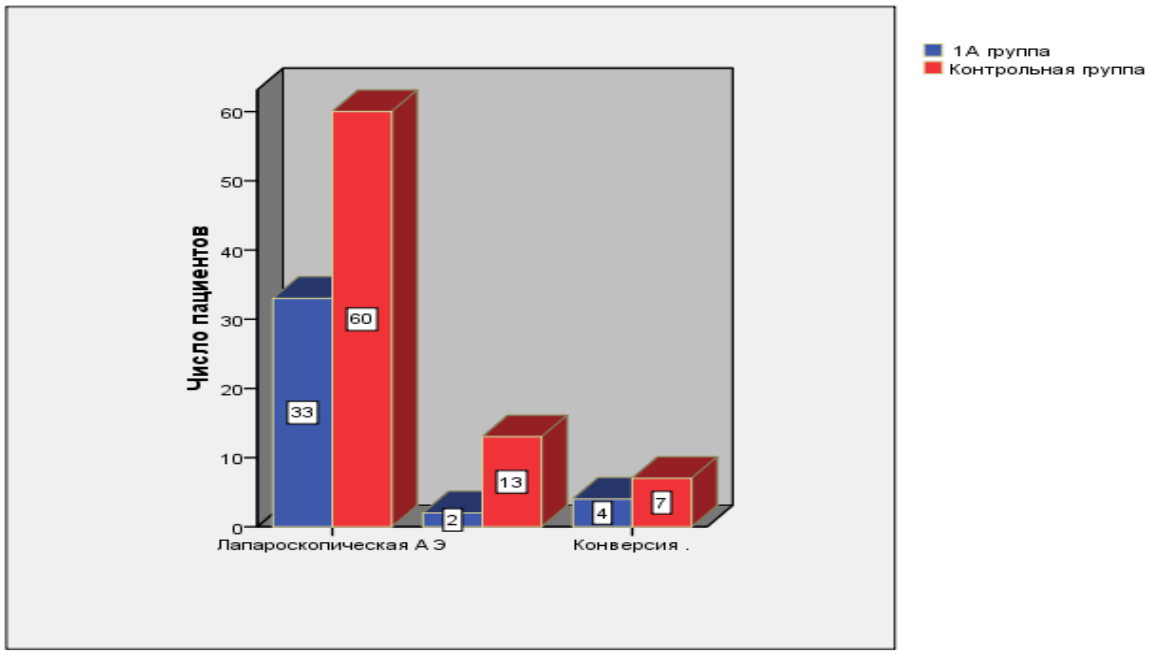


Рисунок 12 – Вид операций у больных исследуемых групп

Видеоассистированная аппендэктомия (ВА) проведена 2 больным (5,1%) основной и 13 (12,6%) контрольной группы. Частота конверсий составила 10,3% (4 больных) в основной группе и 8,8% (7 больных) в контрольной. Причиной конверсии были воспалительно-инфильтративные изменения периаппендикулярных тканей (купола слепой кишки, сальника) у больных контрольной группы. У больных основной группы необходимость конверсии возникала при технических сложностях выделения отростка с высоким риском повреждения близлежащих структур при выраженном спаечном процессе в правой подвздошной области, в меньшей степени

влияли анатомические особенности расположения отростка. Ятрогенных причин конверсии не было.

При выполнении осмотра брюшной полости у больных основной группы специфическими макроскопическими изменениями, как проявление основной патологии, считали наличие периаппендикулярных сращений, спиральный внешний вид червеобразного отростка с ригидными стенкам, выявление спаечного процесса вокруг отростка свидетельствующего о явном хроническом воспалительном процессе, а также наличие копролита в просвете отростка (Табл. 8).

Таблица 8 – Характер изменений в брюшной полости при смотровой лапароскопии в исследуемых группах

Выявленные изменения	Основная группа (n=39)		Контрольная группа (n=80)	
	Абс.	%	Абс.	%
Периаппендикулярные сращения	13	33,3	14	17,5
Копролит в просвете отростка	3	7,7	8	10,5
Гинекологическая патология	5	12,8	1	1,3
Варикозное расширение вен малого таза	5	12,8	3	3,8
Макроскопически измененный отросток	13	33,3	80	100

Обнаружение ригидности отростка связывали с прогрессирующим хроническим воспалением и склеротическими изменениями стенки, свидетельствующими о необратимости патологического процесса. Наличие копролита в просвете макроскопически неизменённого отростка оспаривается как причина хронического рецидивирующего болевого синдрома. Однако, учитывая отсутствие других изменений в брюшной полости и продолжительность болевого синдрома, подобные изменения считали патологическими. Характер выявленной сопутствующей патологии у больных основной группы не влиял на тактику лечения. Описанные

изменения были характерны для 74,3 % больных основной группы. Примерно с одинаковой частотой в группах выявлена «малая» гинекологическая патология: добавочная доля яичника в 1 случае, неизменённые гидатиды у 3 больных, рефлюкс менструальной крови в 1 случае.

У 5 больных основной (12,8%) и 3 больных (3,8%) контрольной групп в ходе осмотра выявлено варикозное расширение вен малого таза 1-2 степени, что не позволяет рассматривать данную находку как причину рецидивирующих болей в животе.

В контрольной группе макроскопические изменения, соответствующие острому аппендициту выявлены во всех случаях.

Заключительным этапом всем больным выполнена аппендэктомия лигатурным способом с соблюдением всех технологических этапов операций. Интраоперационных осложнений не было. Симультанные операции выполнялись только у больных основной группы: у 2 больных удалены неизмененные гидатиды яичников, в 1 случае была выполнена резекция дополнительной доли яичника и резекция пряди сальника у 1 больного.

В послеоперационном периоде частота послеоперационных осложнений в основной группе составила 5,1%, в контрольной 6,2% (Табл. 9).

Нагноение послеоперационной раны развилось у 2,5% больных основной и у 2,6% больных контрольной группы. Формирование послеоперационного инфильтрата, разрешившегося консервативно, встретилось у 1 больного контрольной группы (2,5%). Поздние осложнения в виде явлений спаечной кишечной непроходимости, не потребовавшие оперативного лечения, развились у 3 больных контрольной группы в сроки от 6 до 12 месяцев после операции.

Таблица 9 – Частота осложнений в группах

Характер осложнений	Основная группа (n=39)	Контрольная группа (n=80)
Нагноение послеоперационной раны	1 (2,6 %)	2 (2,5%)
Инфильтрат брюшной полости	1 (2,6 %)	-
Поздняя спаечная кишечная непроходимость	-	3 (3,8%)

Результаты морфологического исследования удалённых червеобразных отростков приведено ниже в таблице (Табл. 10).

Таблица 10 – Морфологические изменения в удаленных аппендиксах в группах

Характер патологии	Основная группа (n=39)	Контрольная группа (n=80)	Величина D (ДИ 95%)
Катаральный (простой) аппендицит	11(28,2%)	5 (6,3%)	1,98 (1,6 – 4,2)
Флегмонозный аппендицит	6 (15,4%)	43 (53,7%)	1,93 (1,9 – 2,7)
Гангренозный аппендицит	-	32 (40,0%)	
Хронический аппендицит	12 (30,8%)	-	
Лимфоидная гиперплазия	10 (25,6%)	-	

Таким образом, морфологическое изучение удаленных аппендиксов подтвердило, что решение о выполнении аппендэктомии, принятое на основании оценки результатов клинико-лабораторного и инструментального обследования было верным во всех случаях у больных контрольной группы. Микроскопические изменения в препаратах соответствовали деструктивному

аппендициту у 93,7%, простому – у 6,3% больных. В основной группе морфологическое подтверждение хронического воспаления аппендикса получено у 30,8% больных. В тоже время, в 28,2% случаев морфологические изменения соответствовали простому аппендициту, в 15,4% случаев выявлены морфологические признаки флегмонозного воспаления, у 10 больных (25,6%) описана лимфоидная гиперплазия аппендикса. Следует отметить, что на диагностическом этапе, как указано выше, нами было выявлено 4 пациента с суммой баллов по шкале Альварадо выше 6 баллов угрожаемых по развитию острого аппендицита, что подтвердилось результатами морфологического исследования в дальнейшем.

Мы считаем, что выявленные несоответствия между визуальной оценкой состояния аппендикса и морфологической картиной не являются диагностической ошибкой. Во-первых, удаление катарального (простого) аппендицита у больных основной группы в итоге привело к купированию болевого синдрома, как основного критерия успешности хирургического лечения. Во-вторых, наличие в удаленных отростках части больных основной группы флегмонозного воспаления подтверждает мнение о возможности рецидивирующего течения воспаления с переходом в острую фазу у больных с ХАСППО.

Следовательно, наш опыт позволяет не согласиться с представлениями авторов, высказывающихся за оставление визуально неизмененного отростка вследствие частого несоответствия макроскопической картины с данными морфологических исследований.

Пожалуй, самым главным результатом лечения рецидивирующего болевого синдрома в правой подвздошной области у детей, подтверждающим необходимость аппендэктомии, может считаться исчезновение болевого синдрома. При обследовании детей через 3, 6 и 12 месяцев после операции рецидив болей отмечен у 5 пациентов (12,8%). Однако интенсивность, характер и частота боли не соответствовала дооперационным параметрам. После проведения курса противоспаечной терапии болевой синдром

купирован во всех случаях. Эффективность хирургического лечения хронического абдоминального синдрома с локализацией в правой подвздошной области у детей в 1А группе составила 87,2%.

Таким образом, диагностика ХАСППО и определение показаний к оперативному лечению предполагает последовательное выполнение клинико-лабораторного, инструментально - диагностического и лечебного этапов с обязательным морфологическим подтверждением диагноза. Анализ проведенных исследований этого этапа работы даёт возможность заключить, что оперативное лечение позволяет эффективно купировать болевой синдром у детей с ХАСППО в 87,2% случаев.

3.3 Обоснование и разработка математической модели определения показаний к лечению хронического абдоминального синдрома у детей

Математическое моделирование биологических процессов на сегодняшний день представляется перспективным направлением медицины, поскольку не предполагает использование больших выборок для обобщения результатов исследования, исключает необходимость проведения экспериментов на животных и использование биологических тканей. По нашему мнению, ХАСППО идеально подходит для математического моделирования, вследствие сочетания факторов, способствующих развитию патологического процесса, сопровождающихся однотипной клинической картиной.

Математическая модель основана на выборке, состоящей из данных о 119 детей с острым аппендицитом (контрольная группа, n=80) и детей с рецидивирующими болями в животе с локализацией в правой подвздошной области (основная группа, n=39). В качестве входящих (независимых) переменных использованы клинические и лабораторные данные, а также результаты инструментальных методов обследования – всего 26 входящих переменных. Каждой из входящих и выходящей переменных было присвоено то или иное дискретное числовое значение натурального ряда в соответствии со степенью проявления переменной для каждого пациента. В качестве

выходящей (зависимой) переменной принимали исход заболевания. Выходящая переменная - исход заболевания, принимала числовые значения натурального ряда от 1 до 2: 1 – пациент с ХАСППО; 2 – пациент с острым аппендицитом.

На первом этапе для оценки влияния факторов на исход заболевания рассчитаны коэффициенты парной и множественной корреляции, характеризующие степень тесноты связи между величинами. Для оценки значимости коэффициентов корреляции привлечены процедуры проверки статистических гипотез.

Далее разработана математическая модель прогнозирования выявления ХАСППО у детей, учитывающая совместное влияние наиболее значимых и весомых факторов. Из модели исключались признаки, коррелированные между собой, и признаки, не связанные с исходом заболевания. Наименее информативные признаки из исследования были удалены. При проведении дискриминантного анализа с пошаговым добавлением показателей, улучшающих качество модели, просматривали 26 переменных с определением наиболее значимых, влияющих на различия между совокупностями. После этого включали значимую переменную в модель и переходили к следующему этапу анализа. Эти параметры выбраны в соответствии с современным уровнем комплексной клинической, лабораторной и инструментальной диагностики ХАСППО. Использование этого варианта дискриминантного анализа позволило осуществить редукцию переменных до девяти. Уменьшение количества используемых параметров не привело к снижению качества и значимости модели исхода заболевания, что свидетельствует о хорошей дискриминации и корректности предлагаемой модели.

Всего в итоге для прогнозирования показаний к оперативному лечению ХАСППО детей было использовано только 10 признаков. Для всех переменных (кроме показателя «Лейкоцитоз», для которого, однако также просматривается сильная тенденция к значимости) получилось значимое

различие между обеими группами (Табл. 11), что предполагает хорошее качество математической модели. Получена математическая модель с канонической корреляцией 0,839 и значимым (p<0,001) различием дискриминантных функций указывает на высокую статистическую значимость комплексного влияния выбранных переменных на вероятность причисления больных к группам.

Таблица 11 – Критерии равенства и различий средних значений дискриминантных функций выбранных параметров

№	Выбранный критерий	Wilks' Lambda	F	P
1	Гипертермия	**0,853**	27,509	**0,001**
2	Лейкоцитоз	0,658	82,524	**0,001**
3	Нейтрофильный сдвиг	**0,702**	67,632	**0,001**
4	Возраст	**0,912**	15,283	**0,001**
5	Эффект от спазмолитиков	**0,911**	15,595	**0,001**
6	Интеркуррентная патология	**0,835**	31,412	**0,001**
7	С-реактивный белок	**0,912**	16,052	**0,001**
8	Пол	**0,890**	19,593	**0,001**
9	Интенсивность болей	**0,736**	56,978	**0,001**
10	Миграция боли	**0,739**	56,169	**0,001**

Здесь и ниже: Wilks' Lambda - статистика Уилкса, F - F-критерий, p- критерий t-Стьюдента.

Вероятность диагноза ХАСППО или острого аппендицита у больного вычисляли по формуле:

d=-1,782+X1*0,304+X2*1,72+X3*0,452+X4*0,407+X5*

0,092+X6*0,785+X7*0,008+ X8*-0,743+X9*-0,508+ X10*1,108 где:

X1 –гипертермия (1-выше 37,5^{0}C, 2- до 37,5^{0}C);

X2 – лейкоцитоз (1 –более 10x10^9, 2-менее 10x10^9);

X3 – нейтрофильный сдвиг (1- более 75%, 2 –менее75%);

X4 –возраст (1-до 7 лет, 2 – от 8-11 лет, 3 – от 11- 15 лет);

X5- эффект от спазмолитиков (0 – нет эффекта, 1 - кратковременный, 2-стойкий);

Х6 – интеркуррентная патология (0- патологии не выявлено; 1 - патология ЖКТ, 2 – заболевания мочеполовых органов, 3 – гинекологическая патология, 4 – другая, включая ОРВИ);

Х7- С- реактивный белок (мг/мл);

Х8 – пол (1 – мужской; 2 – женский)

Х9– интенсивность болей (величина в баллах);

Х10 – миграция болей (1-есть, 2 – нет).

Интерпретация результатов: прогноз пациента будет относиться к тому классу, для которого классифицированное значение уравнения, в сравнении с другим будет выше, что позволяет причислить больного к одной из групп (Рис. 13). При величине дискриминантной функции в диапазоне от 0 до 1,93 больного можно отнести к группе с ХАСППО, а при величине дискриминантной функции в диапазоне от 0 до – 0,94 у больного можно диагностировать острый аппендицит.

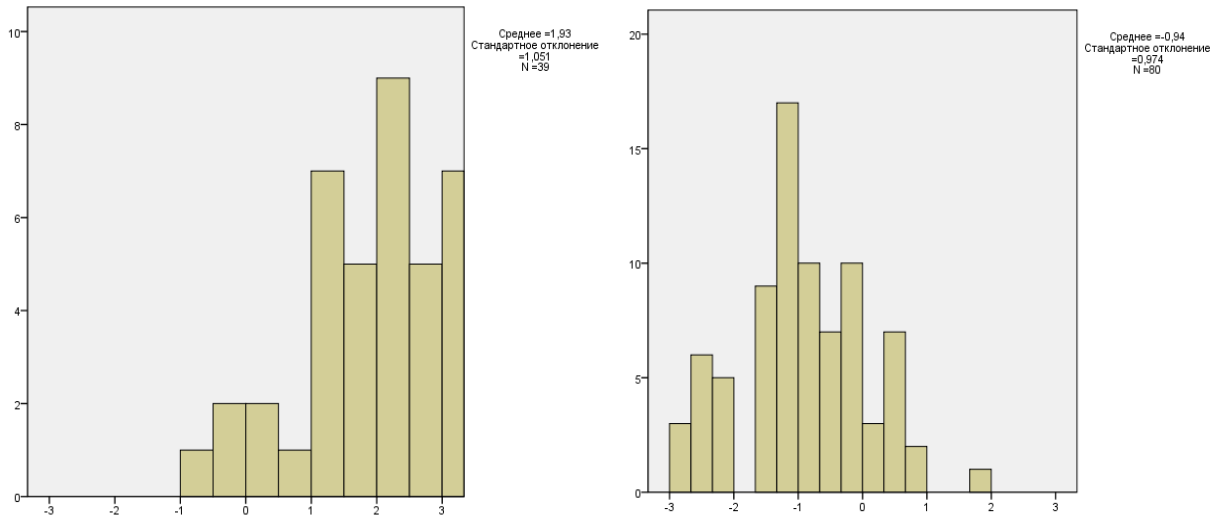


Рисунок 13 – Значения групповых центроидов и дискриминантной функции в группах.

Общая точность корректного прогноза предлагаемой модели для диагностики ХАСППО у детей составила 91,6% (Табл. 12), что можно отнести к моделям с высокой прогностической значимостью. Следует

отметить, что предлагаемая модель может быть использована у детей как для диагностики рецидивирующего болевого синдрома с локализацией в правой подвздошной области у детей ХАСППО, так и острого аппендицита.

Таблица 12 – Классификационная таблица предсказанных и наблюдаемых критериев для групп

Фактически	Прогнозируемый исход		Процент корректных предсказаний	
	Основная группа	Контрольная группа	Итого	%
Основная группа	34	5	39	87,2
Контрольная группа	5	75	80	93,8
Итого	39	80		
Общий процент	91,6%			

Дополнительно проведен анализ эффективности предлагаемой модели определения с применением нейронных сетей в программе SPSS. Способ формирования системы представлял моделирование с помощью нейросети методом многослойного перцептона с разбиением на разделы обучения и контроля. В ходе работы была создана система для анализа факторов, значимых для острого аппендицита или ХАСППО. Учитывая низкие значения ошибки суммы квадратов (0,84) и процент неверных предсказаний (2,3%), точность общего предсказания составила 97,7%.

У данного подхода есть, как минусы, так и плюсы. Учитывая относительно высокую сложность моделирования нейронных сетей, сложность в разбиении на разделы в зависимости от размера выборки, как более простой и сопоставимый по чувствительности метод прогнозирования установления диагноза ХАСППО или острого аппендицита, нами в дальнейшем использовались результаты дискриминационного анализа.

Клинический пример 1.

Девочка Н. 12 лет, поступила в отделение хирургии с жалобами на рецидивирующие боли в правой подвздошной области. Больна в течение 1,5

лет. Рассчитанная константа составила 1,76<1,93, что указывает на достаточно высокую вероятность наличия у больного хронического абдоминального синдрома с локализацией в правой подвздошной области. После исключения интеркуррентной патологии, выполнена лапароскопическая аппендэктомия в плановом порядке. При наблюдении в течение 1 года после операции жалоб на боли в правой подвздошной области не предъявляет. При морфологическом исследовании подтверждено хроническое воспаление червеобразного отростка.

Клинический пример 2.

Мальчик Б., 6 лет, поступил в отделение хирургии с жалобами на рецидивирующие боли в правой подвздошной области. Болен в течение 1 года. Рассчитанная константа составила 1,48<1,92, что указывает на достаточно высокую вероятность наличия у больного хронического абдоминального синдрома с локализацией в правой подвздошной области. После исключения интеркуррентной патологии, выполнена лапароскопическая аппендэктомия в плановом порядке. При наблюдении в течение 1,5 лет после операции жалоб на боли в правой подвздошной области не предъявляет. При морфологическом исследовании подтверждено хроническое воспаление червеобразного отростка.

Клинический пример 3.

Мальчик В., 9 лет, поступил в отделение хирургии с жалобами на рецидивирующие боли в правой подвздошной области. Жалобы на периодические боли в животе в течение последних 6 месяцев. Рассчитанная константа составила -0,01>-0,94 что указывает на достаточно высокую вероятность наличия у больного острого аппендицита. Выполнена лапароскопическая аппендэктомия по срочным показаниям. При морфологическом исследовании подтверждено острое воспаление червеобразного отростка в виде флегмонозного воспаления.

Таким образом, проведен анализ и установлены факторы, обладающие значимым влиянием на возможность предсказания причины болевого

синдрома с локализацией в правой подвздошной области у детей, что позволяет индивидуально с высокой точностью определить индивидуальные показания к хирургическому лечению ХАСППО у детей.

ГЛАВА 4. ОБОСНОВАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПОКАЗАНИЙ И РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО АБДОМИНАЛЬНОГО СИНДРОМА С ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ В ПРАВОЙ ПОДВЗДОШНОЙ ОБЛАСТИ В ПРОСПЕКТИВНОЙ ГРУППЫ

4.1 Последовательность реализации протокола диагностики ХАСППО у детей

Лечение ХАСППО с локализацией в правой подвздошной области до настоящего времени представляет собой сложную диагностическую проблему и нелегкий выбор для хирурга [42, 58, 61, 69, 76, 89, 101, 105, 127, 131, 156, 161, 179]. Клиническая картина ХАСППО не сопровождается выраженной симптоматикой, а результаты дополнительных исследований, как правило, не позволяют в большинстве случаев выявить специфические признаки патологии аппендикса, что делает трактовку в пользу хирургического лечения неубедительной [42, 76, 109, 123, 168, 173, 175]. В доступных литературных источниках нам не встретилось работ, использующих обоснованные аргументы в пользу хирургического лечения ХАСППО, несмотря на активный поиск доказательств, основанных на анализе клинических симптомов, результатах морфологического анализа и диагностической лапароскопии [6, 39, 57, 62, 69, 96, 129, 135, 171, 179]. Диагноз ХАСППО строиться методом исключения и подтверждается «post factum» результатами морфологического исследования уже после аппендэктомии, выполненной по поводу длительно сохраняющегося болевого синдрома. Причем, количество ложноположительных результатов может достигать 50% и более. Считается, что лапароскопия, как решающий метод диагностики и лечения, позволяет визуально определить наличие патологии отростка и сопутствующих изменений при тщательном обследовании брюшной полости, с целью объяснения сущности рецидивирующего болевого синдрома [39, 61, 77, 97, 99, 101, 112, 122, 140, 153, 164, 165, 169, 178]. Между тем, для определения эффективности аппендэктомии у больных с ХАСППО, необходима стратификация по

признаку наличия СРК, что позволит объективно оценить эффективность хирургического лечения.

Учитывая, что основной целью лечения ХАСППО является купирование болевого синдрома, данный раздел посвящен оценке эффективности индивидуальной тактики лечения с использованием разработанного протокола обследования и лечения ХАСППО. Протокол разработан на тщательном анализе клинических, лабораторных данных, результатов инструментальных методов обследования, данных математической модели прогнозирования показаний к оперативному лечению ХАСППО.

Для определения тактики лечения детей с ХАСППО нами предусмотрено IV этапа обследования (Рис. 14). На I этапе проводили анализ жалоб, физикальных и лабораторных данных. При несоответствии данных критериям острого аппендицита проводили УЗИ с целью выявления достоверных признаков ХАСППО. При сомнительных результатах обследования на I этапе, II этапом значимые показатели включались в математическую модель с вычислением величины дискриминантной функции, позволяющей причислить больного к той или иной группе. В случае несоответствия полученных данных после II этапов обследования критериям ХАСППО больному назначалось дополнительное инструментальное обследование для выявления интеркуррентной патологии. При обнаружении интеркуррентной патологии или признаков острого аппендицита больной исключался из исследования. При подтверждении диагноза ХАСППО на III этапе выполнялась диагностическая лапароскопия и лапароскопическая аппендэктомия. Наблюдение за больными после аппендэктомии продолжалось не менее 12 месяцев. Исчезновение болей считалось хорошим результатом лечения. При рецидиве болей в животе у больных, которым не проводилась аппендэктомия, обследование проводилось согласно разработанному протоколу. При рецидиве болей в животе у оперированных больных проводилось симптоматическое лечение и

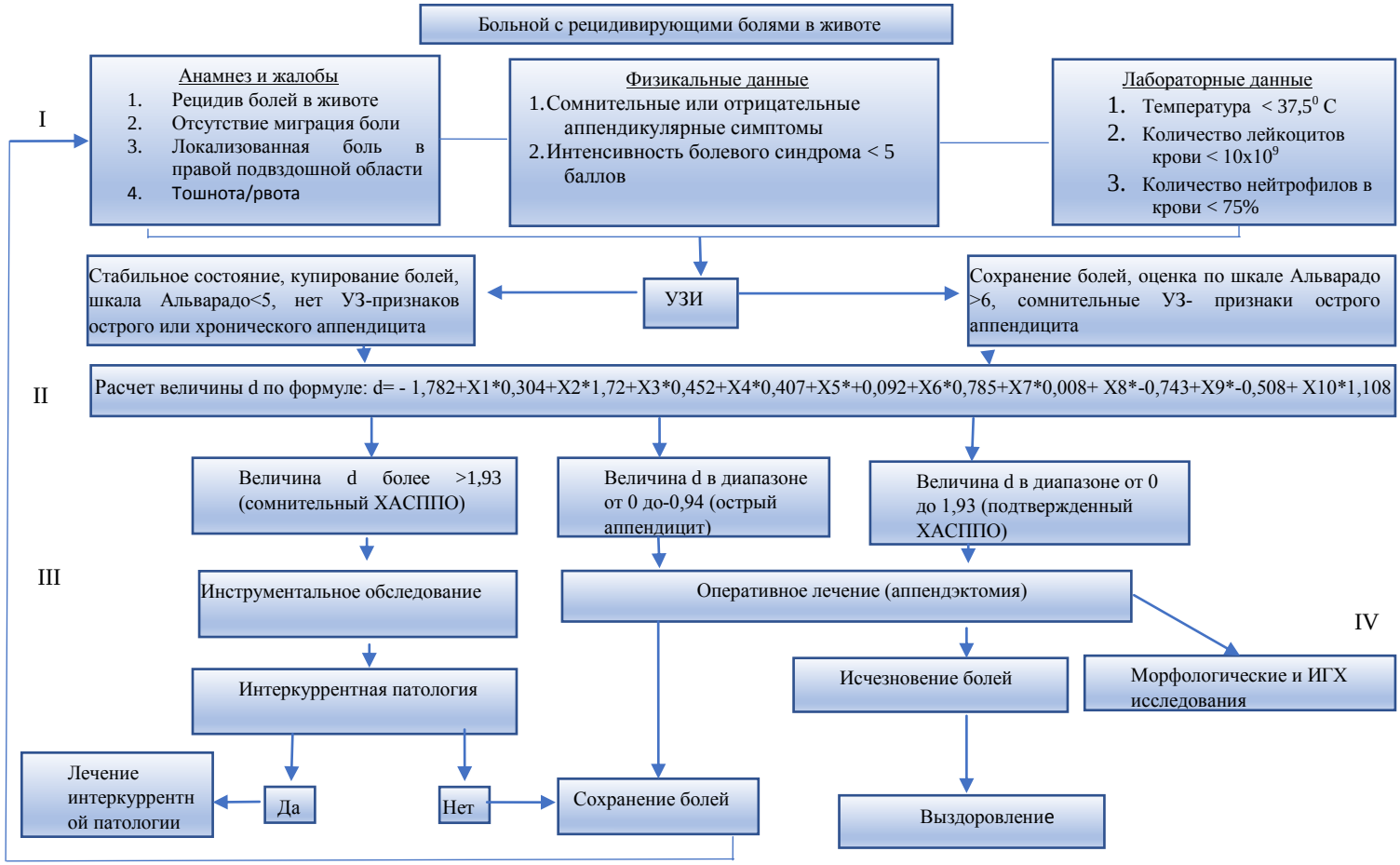


Рисунок 14 - Протокол диагностики ХАСППО у детей. Здесь и ниже: X1 –гипертермия (1-выше 37,5^{0}С, 2- до 37,5^{0}С); X2 – лейкоцитоз (1 –более 10x10^9, 2-менее 10x10^9); X3 – нейтрофильный сдвиг (1- более 75%, 2 –менее75%); X4 –возраст (1-до 7 лет, 2 – от 8-11 лет, 3 – от 11- 15 лет); X5- эффект от спазмолитиков (0 – нет эффекта, 1 - кратковременный, 2- стойкий); X6 – интеркуррентная патология (0- патологии не выявлено; 1 - патология ЖКТ, 2 – заболевания мочеполовых органов, 3 – гинекологическая патология, 4 – другая, включая ОРВИ); X7- С- реактивный белок (мг/мл);X8 – пол (1 – мужской; 2 – женский) X9– интенсивность болей (величина в баллах); X10 – миграция болей (1-есть, 2 – нет).

обследование для выявления интеркуррентной патологии. IV этап предусматривал морфологическое и иммуногистохимическое исследование удаленного отростка для объяснения причины рецидивирующих болей в животе. Схематично протокол представлен на рисунке 14.

Критериями эффективности разработанного протокола служили способность предупредить напрасные аппендэктомии, возможность дооперационной диагностики ХАСППО, снижение частоты интра- и послеоперационных осложнений как показателя эффективности лечебной тактики для соответствующей нозологической формы аппендицита.

4.2 Сравнительные результаты лечения ХАСППО в основной и проспективной группах

С целью оценки пригодности лечебно-диагностического протокола диагностики ХАСППО, проведен сравнительный анализ результатов его применения в основной (1А группа, n=39) и проспективной (1Б группа, n=41) группах, состоящих из больных, которые поступили в клинику в период с 2009 по 2019 год с рецидивирующими болями в животе.

Проведенный анализ показал, что 95,3% больных проспективной группы обращались в стационар 3 и более раз в год в связи с локализованными болями в правой подвздошной области. В основной группе 92,3% обращались в стационар до 2 раз в год (χ^2 =72,4;p<0,001). Интеркуррентная патология исключена у 90,2% больных. У 4 пациентов (9,8%) проспективной группы была выявлена интеркуррентная патология, а значения величины дискриминантной функции (d) на II этапе обследования оказались выше 1,93, в связи с чем, больные были исключены из исследования.

Средние значения шкал Альварадо и Педиатрической шкалы аппендицита составило 4,1 балла в основной и 4,2 балла в проспективной группе. При индивидуальной оценке у 9,8% (n=4) проспективной группы значение шкалы Альварадо оказалось выше 5 баллов, что позволило

выделить пациентов с сомнительными симптомами ХАСППО и угрожаемыми по выявлению острого аппендицита.

Интенсивность болевого синдрома в группах практически не отличались: в контрольной группе умеренно-сильную боль испытывали 53,8% больных, в проспективной – 48,8%. Жалобы на очень сильную боль предъявляли 46,2% больных контрольной и 48,8% проспективной групп.

Анализ клинико-лабораторных показателей у больных основной 1А и проспективной 1Б группы (Табл. 13) на I этапе лечебно-диагностического протокола не выявил значимых изменений между группами, что свидетельствует о правильном подборе пациентов и схожести изучаемых групп по показателям включения.

Таблица 13 – Частота клинических симптомов у больных исследуемых групп

Клинический признак	Основная группа (n=39)		Проспективная группа (n=41)		Показатель достоверности	
	Абс.	%	Абс.	%	χ^2	p
Миграция боли	1	2,6	1	2,4	0,001	0,97
Анорексия	22	56,4	18	43,9	1,2	0,26
Тошнота, рвота	34	87,2	38	92,7	0,6	0,41
Отсутствие напряжения брюшной стенки	34	87,2	37	90,2	0,18	0,66
Локальная болезненность	38	97,4	40	98,8	0,001	0,97
Температура >37,5^{o}C	10	25,6	8	19,5	0,4	0,51
Количество лейкоцитов крови > 10,0x10^{9}	12	30,8	11	26,8	0,15	0,69
Количество нейтрофилов крови <75%	35	89,7	39	95,1	0,8	0,36
С-реактивный белок (мг/л)	19,9±4,5		13,5±3,1		0,05	0,82
Интенсивность болей (баллы)	6,5±0,1		6,5±0,1		4,3	0,65

Назначение спазмолитиков после исключения острой хирургической патологии в процессе обследования оказалось эффективным только у одного

больного основной группы. Кратковременное улучшение отмечали 25 (64,1%) больных основной и 22 (53,6%) больных проспективной группы. Назначение спазмолитиков было неэффективным у 13 (33,3%) основной и 19 (46,3%) больных проспективной групп соответственно.

Специфических УЗ-признаков ХАСППО не обнаружено у 31,7% больных проспективной и у 53,8% в контрольной группе. Соответственно рутинное УЗ-исследование было информативным у 68,3% больных проспективной и у 46,2% больных контрольной групп – визуализированы прямые и косвенные эхосонографические признаки изменений аппендикса, характерные для ХАСППО (Табл. 14).

Таблица 14 – УЗИ изменения в группах

Показатель	Основная группа группа (n=39)		Проспективная группа группа (n=41)	
	Абс.	%	Абс.	%
Специфических признаков не выявлено	21	53,8	13	31,7
Повышение эхогенности, неоднородность эхоструктуры слизистого и/или подслизистого слоев,	9	23,1	9	21,8
Отсутствие просвета отростка	6	15,4	8	19,5
Периаппендикулярные изменения	2	5,2	9	21,8
Свободная жидкость вокруг отростка	1	2,5	2	4,8
Диаметр червеобразного отростка $\leq$6 мм	18	53,9	18	58,3

Информативными признаками были – повышение эхогенности и неоднородность структуры слизистого и подслизистого слоев, отсутствие просвета отростка. Следует отметить, что отсутствие специфических признаков изменений аппендикса при ХАСППО описывались как слабо очерченные гетерогенные изменения, которые нельзя было причислить к какому-либо поражению аппендикса.

Таким образом, на первом этапе отсутствовала возможность исключить из исследуемых групп большинство больных с неверифицированным диагнозом ХАСППО: клинико-лабораторные и УЗ-показатели большинства больных соответствовали критериям включения. В то же время, нами выделено 4 больных с сомнительными признаками ХАСППО в проспективной группе, бальная оценка которых по величине педиатрической шкалы аппендицита соответствовала критериям острого аппендицита.

На II этапе проведен расчет величины дискриминантной функции d, как показателя, позволяющего дифференцировать больных с ХАСППО. Поскольку сравнительный анализ проводился с основной группой, коррекции подверглись только показатели больных проспективной группы. Учитывая задачи нашей работы, мы сочли необходимым представить индивидуальные расчетные показатели детей проспективной группы (Табл. 15). По результатам II этапа обследования количество больных, соответствующих критериям острого аппендицита по величине дискриминантной функции, с учетом ранее выявленных 4 больных, увеличилось до 7, что потребовало исключения этих пациентов из проспективной группы и выполнения аппендэктомии по срочным показаниям.

Таблица 15 – Индивидуальные характеристики больных проспективной группы

№	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X 8	X 9	X 10	**d**	Альв арадо	Предсказан ная группа
1	2	1	2	3	0	3	2	2	7	2	**2,22**	4	1Б
2	2	1	2	3	1	0	5	1	7	2	0,72	2	1Б
3	2	2	2	3	1	1	4	2	9	2	1,46	3	1Б
4	2	2	2	3	1	1	3	2	9	2	1,45	4	1Б
5	1	2	1	1	1	0	11	1	9	2	***-0,10***	6	2
6	2	2	2	2	0	1	5	2	5	2	**3,00**	4	1Б
7	2	2	2	2	1	0	5,7	2	3	2	**3,33**	6	1Б
8	1	1	1	3	1	3	9	2	8	1	***-0,01***	6	2
9	2	2	2	2	1	1	2,5	1	6	2	**3,31**	3	1Б
10	2	1	2	3	0	0	65	2	6	2	0,87	5	1Б

11	1	1	2	2	1	0	9,5	1	8	2	***-0,46***	6	2
12	1	2	2	3	1	1	4	2	8	2	1,66	4	1Б
13	2	2	2	3	1	0	3	1	6	2	**2,93**	3	1Б
14	1	2	2	2	1	1	14,3	2	7	2	1,85	5	1Б
15	2	1	2	2	1	1	59	2	9	2	***-0,23***	6	2
16	2	2	2	3	1	1	2	2	6	2	**2,97**	4	1Б
17	2	1	2	3	0	1	15	2	6	2	1,26	5	1Б
19	2	2	2	3	0	0	7,5	2	6	2	**2,13**	4	1Б
20	1	1	2	3	0	0	19,7	2	8	2	***-0,81***	6	2
21	2	2	2	3	0	0	7,6	2	7	2	1,63	3	1Б
22	2	1	2	1	0	1	15	2	7	2	***-0,06***	5	2
23	2	2	2	3	0	3	1	2	7	2	**3,93**	3	1Б
24	1	1	2	3	0	1	3	2	8	2	***-0,16***	7	2
25	2	2	2	2	0	0	35	2	6	2	**1,95**	3	1Б
26	2	2	2	3	1	1	30	2	7	2	**2,68**	6	1Б
27	2	1	2	3	1	1	46	2	7	2	1,09	3	1Б
28	2	2	2	3	0	3	8,4	2	7	2	**3,99**	7	1Б
29	1	2	1	3	0	1	5	2	7	2	1,63	4	1Б
30	1	1	2	3	0	1	42	2	6	2	1,17	6	1Б
31	2	2	2	3	1	1	7	2	5	2	**3,514**	4	1Б
32	1	1	1	3	1	3	2,5	2	7	2	1,56	5	1Б
33	2	2	2	2	1	1	1	2	6	2	**2,55**	5	1Б
34	2	1	2	2	1	1	2	2	7	2	0,33	3	1Б
35	2	2	2	2	1	1	30	2	8	2	1,77	3	1Б
36	2	1	2	3	1	0	35	2	7	2	0,22	3	1Б
37	2	2	2	3	1	0	84,9	1	6	2	**3,59**	4	1Б
38	2	2	2	3	1	0	80	1	6	1	**2,44**	6	1Б
39	1	2	2	3	0	3	2	2	9	1	1,51	5	1Б
40	2	2	2	3	0	0	6	2	5	2	**2,63**	5	1Б
41	2	2	2	2	0	0	10,5	2	6	2	1,75	5	1Б

Примечание: Х1 –гипертермия (1-выше 37,5^{0}С, 2- до 37,5^{0}С); Х2 – лейкоцитоз (1 –более 10х10^9, 2-менее 10х10^9); Х3 – нейтрофильный сдвиг (1- более 75%, 2 –менее75%); Х4 –возраст (1-до 7 лет, 2 – от 8-11 лет, 3 – от 11- 15 лет); Х5- эффект от спазмолитиков (0 – нет эффекта, 1 - кратковременный, 2- стойкий); Х6 – интеркуррентная патология (0- патологии не выявлено; 1 - патология ЖКТ, 2 – заболевания мочеполовых органов, 3 – гинекологическая патология, 4 – другая, включая ОРВИ); Х7- С- реактивный белок (мг/мл);Х8 – пол (1 – мужской; 2 – женский) Х9– интенсивность болей (величина в баллах); Х10 – миграция болей (1-есть, 2 – нет); 1Б- проспективная группа; 2 – контрольная группа

Кроме этого, в процессе обследования у 16 больных проспективной группы значения величины дискриминантной функции (d) оказались выше 1,93. Учитывая, что больные поступали в стационар не в первый раз, им было проведено инструментальное обследование с целью выявления интеркуррентной патологии. У 10 больных интеркуррентной патологии не выявлено, а рецидивирующий болевой синдром купировался. В 4 случаях

обнаружена патология ЖКТ, по поводу которой больные далее проходили лечение у гастроэнтеролога, что привело к купированию болевого синдрома. Эти больные так же были исключены из исследования. У 2 пациентов с величиной d более 1,93 при очередном инструментальном обследовании на УЗИ выявлены признаки хронического аппендицита, в связи с чем, им была выполнена ЛА. Морфологическое исследование подтвердило наличие хронического аппендицита.

Таким образом, после применения индивидуального подхода к определению показаний к хирургическому лечению ХАСППО на II этапе из исследования исключены 21 пациент.

В общем, оценка данных первых двух диагностических этапов с применением предлагаемого протокола диагностики и лечения ХАСППО позволила провести индивидуальный подход к выбору метода лечения ХАСППО, особенно в отношении несоответствия клинических, ультразвуковых и клинико-лабораторных данных.

Таким образом, на III этапе лечебная тактика основывалась на данных диагностического этапа в соответствии с разработанным протоколом. Основным способом оперативного лечения (Рис. 15) в обеих группах была лапароскопическая аппендэктомия, выполненная у 31 (79,5%) больного 1А и у 17 (85%) из 20 прооперированных больных 1Б группы.

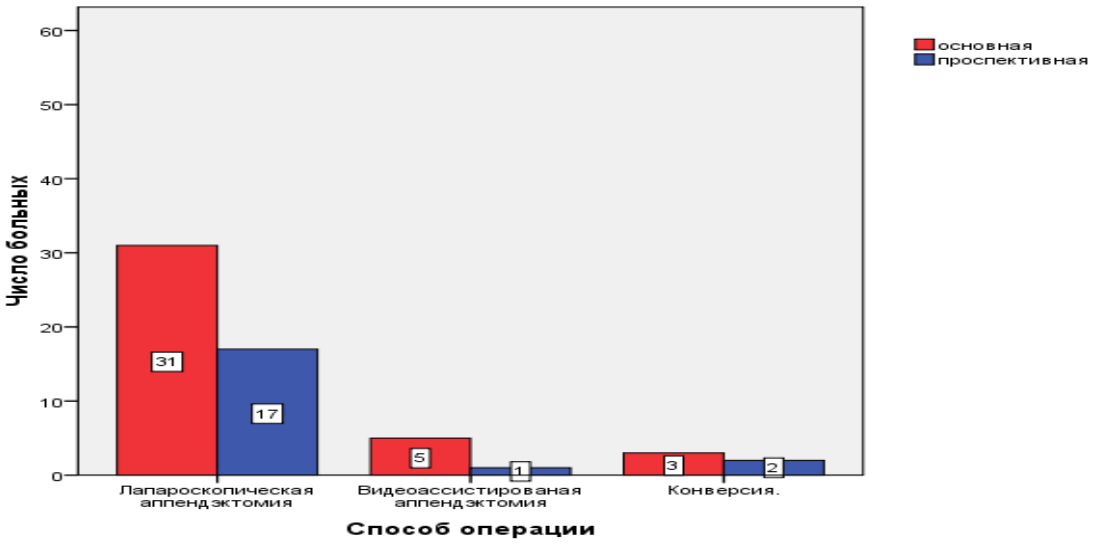


Рисунок 15 – Способы оперативного лечения больных с ХАСППО в группах

Высокая доля лапароскопических операций, ставших рутинным способом лечения ХАСППО, объясняется использованием стандартной методики лапароскопии и строгим выполнением всех этапов операции. Наряду с этим, разумный подход к возможностям эндовидеохирургической ЛА сохранялся, о чем свидетельствует показатель конверсий доступа, потребовавшийся 2 больным проспективной (5%) и 3 больным (9,6%) основной групп. Переход на открытую аппендэктомию был связан с техническими трудностями при выделении червеобразного отростка из спаечных сращений и опасностью повреждения слепой кишки. Одним из вариантов операции в этих случаях была видеоассистированная аппендэктомия, выполненная 5 (16,1%) больным в основной и 1 (2,5%) больному в проспективной группе.

При анализе данных смотровой лапароскопии в группах (Табл. 16) самым значимым результатом стало более частое выявление видимых макроскопических изменений в червеобразном отростке у 65% больных проспективной группы, против 33,3% в основной группе. Это объясняется тщательным отбором пациентов с использованием разработанного эффективного протокола лечения ХАСППО.

Таблица 16 – Характер выявленных изменений в брюшной полости при смотровой лапароскопии в исследуемых группах

Выявленные изменения	Основная группа (n=39)		Проспективная группа (n=20)	
	Абс.	%	Абс.	%
Периаппендикулярные сращения	13	33,3	4	20
Копролит в просвете отростка	3	7,7	-	-
Гинекологическая патология	5	12,8	-	-
Варикозное расширение вен малого таза	5	12,8	3	15
Макроскопически измененный отросток, соответствующий критериям ХАСППО	13	33,3	13	65

Обнаруженные малые формы гинекологической патологии у 5 больных основной группы (12,8%) и у 3 больных (15%) проспективной группы не позволяют рассматривать выявленные изменения как причину рецидивирующих болей в животе.

Характер морфологических изменений удаленных аппендиксов (Табл. 17) позволяет признать высокую эффективность предлагаемого протокола. Удалось снизить в 5,5 раз число катаральных аппендицитов, и с учетом больных с острым аппендицитом и признаками СРК, выявленных в процессе реализации разработанного протокола процент правильных дооперационных диагнозов ХАСППО, подтвержденных данными морфологического исследования, достиг 97,56%.

Таблица 17 – Морфологические изменения в удаленных аппендиксах в группах

Характер патологии	Основная группа (n=39)	Проспективная группа (n=20)	Величина D (ДИ 95%)
Катаральный (простой) аппендицит	11(28,2%)	1 (5%)	1,98 (1,6 – 4,2)
Флегмонозный аппендицит	6 (15,4%)	-	-
Лимфоидная гиперплазия	10 (25,6%)	10 (50%)	1,93 (1,9 – 0,7)
Хронический аппендицит	12 (30,8%)	9 (45%)	1,7 (2,6 – 5,1)
Итого	39	20	

Следует отметить, что на I диагностическом этапе, как указано выше, в проспективной группе нами было выявлено и прооперированно в срочном порядке 7 пациентов с суммой баллов по шкале Альварадо выше 6 баллов угрожаемых по развитию острого аппендицита, что подтвердилось результатами морфологического исследования в дальнейшем.

В основной группе на IV этапе обследования морфологическое подтверждение хронического воспаления аппендикса получено у 12 больных (30,8%), критериям лимфоидной гиперплазии соответствовали 25,6% (10

больных) удаленных аппендиксов. В 28,2% случаев выявлены морфологические признаки простого аппендицита, а в 15,4% отростков обнаружены изменения, соответствующие флегмонозному воспалению.

При морфологическом исследовании удаленных аппендиксов у больных проспективной группы на IV этапе обследования преобладающими гистологическими изменениями у 10 больных (50%) с ХАСППО была лимфоидная гиперплазия аппендикса, а у 9 больных (45%), обнаружены гистологические признаки хронического аппендицита. Лимфоидная гиперплазия аппендикса в подавляющем большинстве случаев обнаруживалась у девочек в возрасте от 11 до 15 лет, что соответствует пику развития лимфоидной ткани в подростковом возрасте.

Мы считаем, что выявленные несоответствия между визуальной оценкой состояния аппендикса во время лапароскопии и морфологической картиной удаленных аппендиксов не являются диагностической ошибкой. Во-первых, удаление катарального (простого) аппендицита у больных основной группы в итоге привело к купированию болевого синдрома, как основного критерия эффективности хирургического лечения. Кроме этого, суждение о «напрасной аппендэктомии» может быть ложным, поскольку при проведении морфологических и иммуногистохимических исследований «неизменённых» аппендиксов, могут быть выявлены изменения, позволяющие объяснить причину болевого синдрома, не обнаруживаемые рутинными гистологическими методами. Во-вторых, наличие в удаленных отростках части больных проспективной группы лимфоидной гиперплазии аппендикса подтверждает мнение о возможности рецидивирующего течения воспаления с переходом в острую фазу у больных с хроническими рецидивирующими болями в правой подвздошной области. Кроме этого, выявление лимфоидной гиперплазии не противоречит основной концепции развития болевого синдрома при ХАСППО. Следовательно, наш опыт позволяет не согласиться с представлениями авторов, высказывающихся за оставление визуально неизмененного отростка вследствие частого

несоответствия макроскопической картины с данными морфологических исследований.

При обследовании детей после операции в сроки от 3 до 12 месяцев рецидивов болевого синдрома не наблюдалось у 100% больных проспективной группы.

Таким образом, диагностическая лапароскопия при ХАСППО является научно-обоснованным хирургическим вмешательством при отсутствии симптомов острого живота и изменений лабораторных показателей, при исключении интеркуррентной патологии неинвазивными методами. Клинико-лабораторные, инструментальные и интраоперационные критерии ХАСППО, детализированные у больных основной группы, позволили достоверно и своевременно верифицировать заболевание у большинства пациентов проспективной группы. Реализация предложенного протокола в проспективной группе позволила достичь высокого показателя диагностики ХАСППО у детей, способствуя выбору оптимального варианта лечения. Непосредственные результаты применения предлагаемого лечебно-диагностического протокола свидетельствуют о возможности его использования в повседневной клинической практике. Аргументированность уточненных критериев выбора метода лечения ХАСППО доказана минимальной частотой развития послеоперационных и отсутствием интраоперационных осложнений, в том числе по причине существенного увеличения доли лапароскопических вмешательств.

Таким образом, методология протокола, направленная на диагностику ХАСППО с целью оптимального выбора способа лечения, показала свою состоятельность и продуктивность. Лечебно-диагностический протокол действий хирурга при выявлении больного с рецидивирующими болями в животе, позволяет дифференцированно определять показания к хирургическому лечению ХАСППО у детей и купировать болевой синдром у 100% больных.

Клинический пример 1

Мальчик М., 8 лет поступил 16.03.20.г. в 08.40.ч. в отделение хирургии с жалобами на обострение рецидивирующих болей в правой подвздошной области. Жалобы на периодические подобные, но менее интенсивные, боли в животе беспокоили в течение последних 9 месяцев. Принимал но-шпу – эффект кратковременный.

При поступлении состояние ребёнка средней тяжести за счёт болевого синдрома интенсивностью 7 балов. Температура $37,1^0$С. Язык слегка обложен белым налётом. Зев не гиперемирован. Пульс ритмичный 90-98 в мин. ЧДД 20-23 в мин. В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот симметричный, умеренно вздут, в правой подвздошной области отмечается локальная болезненность при пальпации, пассивное мышечное напряжение передней брюшной стенки. Симптомы Щёткина-Блюмберга, Воскресенского, Ровзинга сомнительные. Мочится свободно. Стул регулярный, последний раз в приёмном покое после очистительной клизмы без патологических примесей светло-жёлтый. Проведено лабораторное обследование: ОАК: Le-$18,9x10^9$ с нейтрофильным сдвигом влево до 82%, ЦРБ 50 мг/л. Ребёнок осмотрен педиатром – данных за ОРВИ и интеркурентную патологию не выявлено. Выполнено УЗИ брюшной полости (Рис. 16).

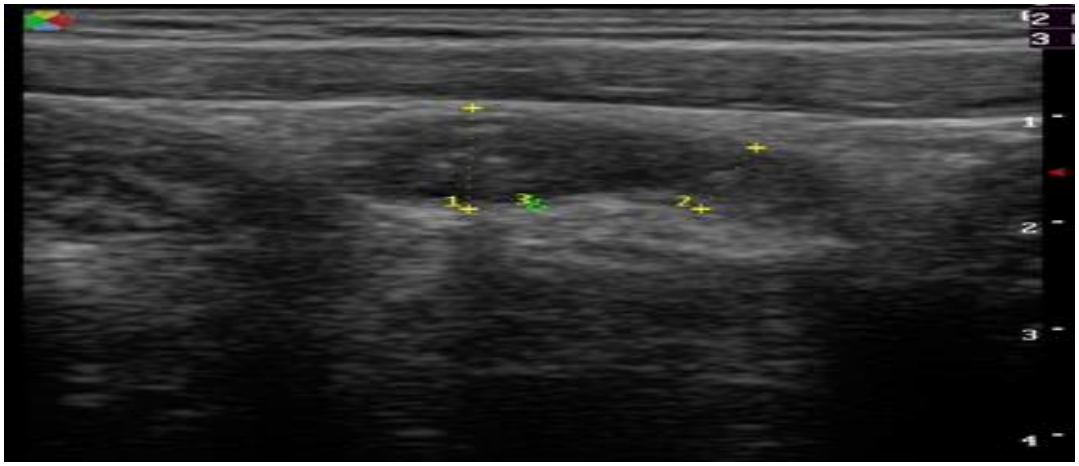


Рисунок 16 – УЗИ картина червеобразного отростка у больного с острым аппендицитом. 1 – верхушка отростка диаметром до 10 мм; 2 - диаметр червеобразного отростка в средней трети до 7-8 мм; 3 – эхоструктура сальника

Структурных изменений органов, свободной жидкости не определяется, визуализирована структура червеобразного отростка диаметром 10-11 мм в в/3, в ср/3 7-8 мм, рядом прядь инфильтрированного сальника. Больной обследован в соответствии с предлагаемым протоколом диагностики ХАСППО. Рассчитанная константа (d) составила -0,887, что указывает на высокую вероятность наличия у больного острого аппендицита. Выполнена лапароскопическая аппендэктомия по срочным показаниям (Рис. 17).



Рисунок 17 – Общий вид отростка у больного с острым флегмонозным аппендицитом.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Получал антибактериальную терапию (периоперационно 1 гр. цефтриаксона в/м), симптоматическую терапию (анальгин 0,9 мл в/м в течение 2 суток). Лабораторный и УЗ контроль проведен на 7 сутки – без патологии. Раны зажили первичным натяжением. Выписан с выздоровлением на 7 сутки. При морфологическом исследовании подтверждено острое воспаление червеобразного отростка в виде флегмонозного воспаления.

Клинический пример 2

Девочка Ц., 10 лет, поступила 05.11.15.г. в ДОЭГХ №2 с жалобами на боли в правой подвздошной области, однократную рвоту, повышение температуры до 37,1^{0}С. Принимала папаверин – эффект кратковременный. Из анамнеза выявлено, что подобные боли в животе, но без рвоты и повышения температуры, беспокоили в течение предшествующих 12 месяцев. В течение последних 12 месяцев 4 раза госпитализировалась в ДОЭГХ №2 с подозрением на «острый аппендицит». Данная госпитализация 5-я в течение года. Обследована в июне 2015 г. - при ФЭГДС выявлен поверхностный бульбит, в связи с чем, лечилась и наблюдалась у гастроэнтеролога амбулаторно. При поступлении состояние ребёнка средней тяжести за счёт болевого синдрома интенсивностью 7 баллов. Температура 36,5^{0}С. Признаков ОРВИ не выявлено. Пульс ритмичный до 82-88 в минуту, частота дыхания до 18 движений в минуту. В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот симметричный, не напряжен, мягкий. Симптомы Щёткина-Блюмберга, Воскресенского, Ровзинга сомнительные. Мочеиспускание свободное. Стул регулярный. Газы отходят. Лабораторное обследование: ОАК: Le - 9,1х10^9, нейтрофилы - 54%, ЦРБ 15 мг/л. ОАМ – без патологии. Осмотрена гинекологом – патологии не выявлено.

Проведено УЗИ брюшной полости. Визуализировать червеобразный отросток на всем протяжении не удалось, поэтому заключение о степени изменений вынесено по ультразвуковой оценке отдельных визуализируемых фрагментов (Рис. 18). При визуализации верхней трети верхушка аппендикса диаметром 6 мм, эхогенность стенок снижена, контуры ровные, четкие. Просвет сомкнут. Толщина стенок 3-4 мм. В нижней трети у основания отростка диаметр 3-4 мм, просвет так же сомкнут, эхогенность стенок незначительно снижена. Периаппендикулярно определяется эхоструктура сальника.

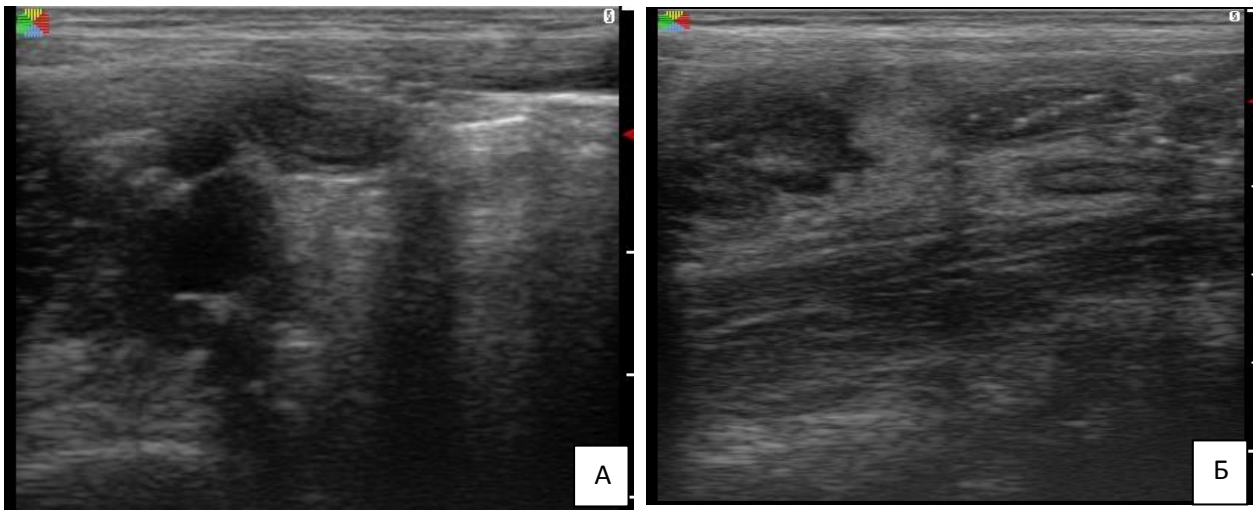


Рисунок 18 – УЗИ девочки Ц. 10 лет. Заключение: Хронический аппендицит. А - Визуализируется верхушка аппендикса диаметром 6 мм, эхогенность стенок снижена, контуры ровные, четкие. Просвет сомкнут. Толщина стенок 3-4 мм. Б - основание отростка визуализируется н/3 отростка, диаметром 3-4 мм, просвет сомкнут, эхогенность стенок незначительно снижена. Периаппендикулярно эхоструктура сальника.

Рассчитанная константа (d) составила 1,37 что подтверждает у больного ХАСППО.

Выполнена диагностическая лапароскопия (Рис. 19).



Рисунок 19 – Вид червеобразного отростка девочки Ц., 10 лет. Диагноз «Хронический аппендицит». А – смотровая лапароскопия, извитой червеобразный отросток в виде спирали. Б - макропрепарат удаленного отростка, в брыжейке визуализируется лимфатический узел.

При ревизии брюшной полости визуализирован извитой червеобразный отросток, деформированный плоскостными спайками. Серозный слой инъецирован сосудами, в брыжейке отростка увеличенный мезентериальный лимфоузел. Стенка червеобразного отростка плотная. Сопутствующей патологии органов брюшной полости и малого таза не выявлено. Выполнена лапароскопическая аппендэктомия.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Однократно перед операцией введено 1 гр. цефтриаксона. В послеоперационном периоде получала симптоматическую терапию (анальгин 1,0 мл в/м в течение 2 суток). Лабораторный и УЗ контроль на 7 сутки – без патологии. Раны зажили первичным натяжением. Выписана с выздоровлением на 7 сутки. При повторном осмотре через 3, 6 и 12 месяцев – жалобы не повторялись.

Морфологическое исследование: Лимфоцитарно-гистиоцитарная инфильтрация с примесью лейкоцитов, отёк, склероз стенки. Заключение: Хронический аппендицит.

4.3. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика червеобразных отростков при хроническом абдоминальном синдроме с локализацией в правой подвздошной области у детей

Совершенно очевидно, что необходимость аппендэктомии у детей с ХАСППО, помимо купирования болевого синдрома, должна подтверждаться соответствующими морфологическими находками.

Проведенные гистологические исследования позволили выявить 3 типа патологических изменений в червеобразных отростках у больных с ХАСППО.

1 тип изменений характеризовался признаками хронического воспаления (n=21) аппендикса (Рис. 20). Характерными изменениями были атрофия слизистой оболочки и фиброз стенки отростка с преобладанием умеренного нарушения кровообращения (в виде полнокровия сосудов, отека мышечного слоя, фиброза, краевого стояния эритроцитов, микротромбозов,

очаговых периваскулярных кровоизлияний) над воспалительными и деструктивными изменениями.

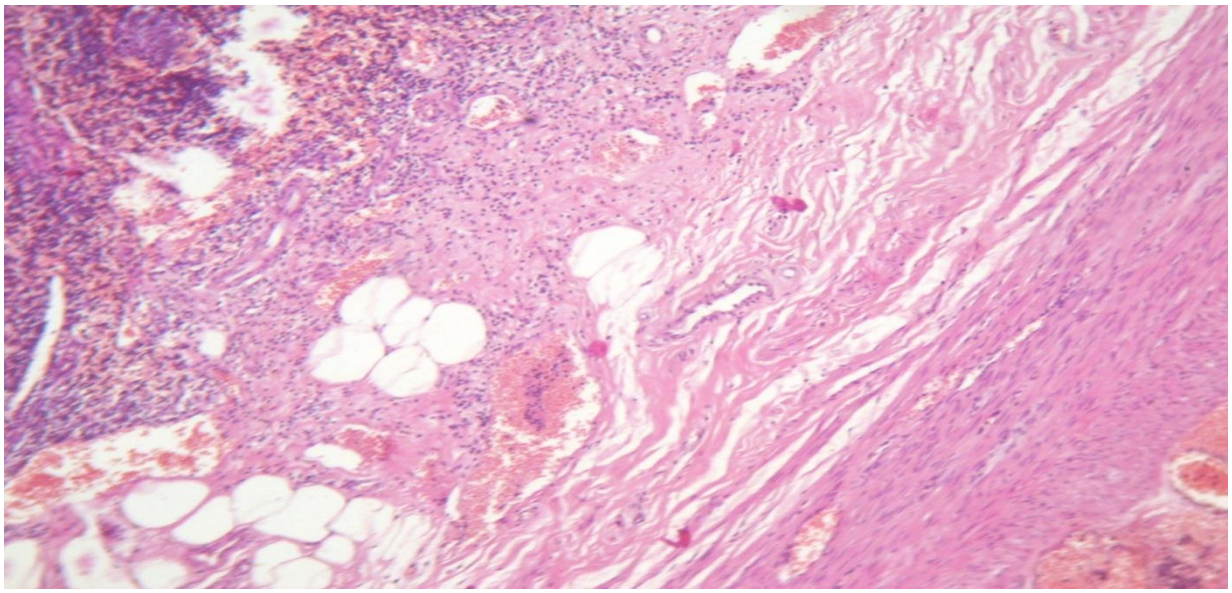


Рисунок 20 – Патогистологические изменения с признаками хронического воспаления червеобразного отростка. Начальное увеличение х100, х200.

Воспалительная лейкоцитарная инфильтрация была локализована в пределах слизистой оболочки аппендикса.

2 тип изменений - лимфоидная гиперплазия червеобразного отростка (n=20) (Рис. 21).

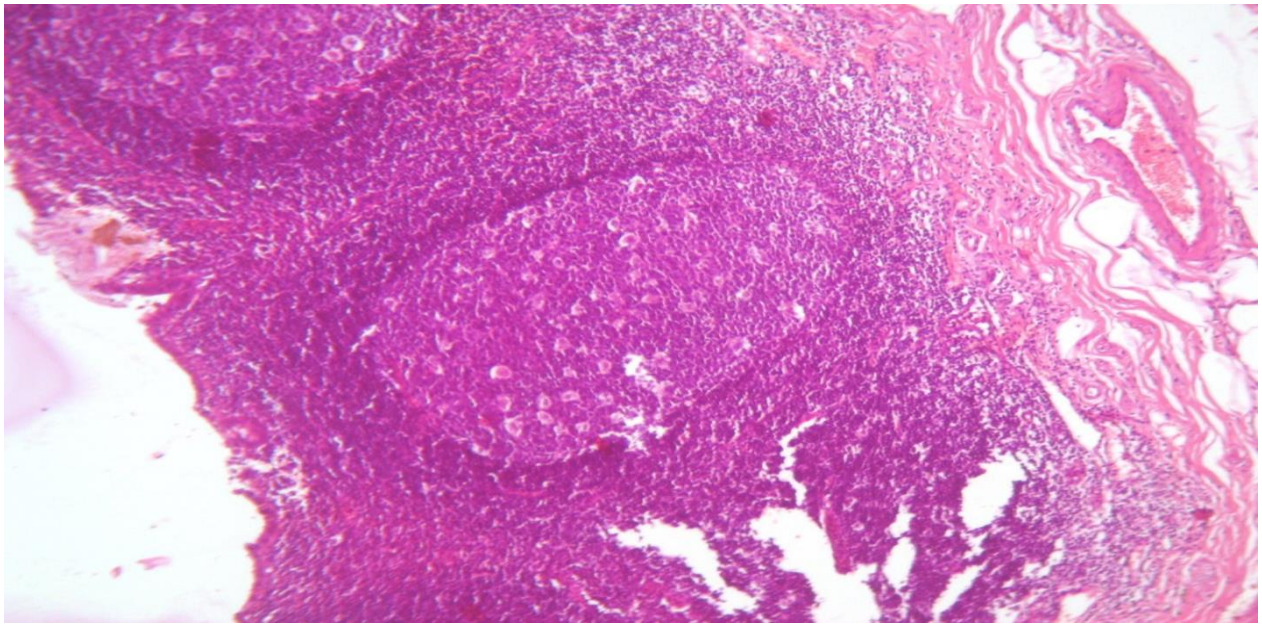


Рисунок 21 – Патогистологические изменения червеобразных отростков при лимфоидной гиперплазии аппендикса. Начальное увеличение х100, х200.

Обнаружена инфильтрация слизистой оболочки и подслизистого слоя червеобразного отростка со слущиванием покровного эпителия, появление первичных аффектов Ашоффа с высокой степенью инфильтрации лимфоидных фолликулов, гиперплазия последних, интенсивный отёк стромы соединительной ткани с выраженной фрагментацией эластических и ретикулярных волокон, расширение и полнокровие сосудов, утолщение их стенок с набуханием эпителия. В лимфатических узлах брыжейки удаленных червеобразных отростков определялись реактивные изменения в виде уменьшения числа лимфоцитов в корковом веществе с формированием центров размножения и незначительного накопления лимфоидных клеток, что соответствовало хроническому воспалительному процессу.

3 тип изменений (n=12) – катаральный (простой) аппендицит (Рис. 22). Морфологические изменения характеризовались нарушением кровообращения только в слизистой оболочке, без деструктивных и воспалительных изменений в виде субтотального некроза слизистой оболочки, и без диффузной лейкоцитарной инфильтрации других слоев стенки отростка.

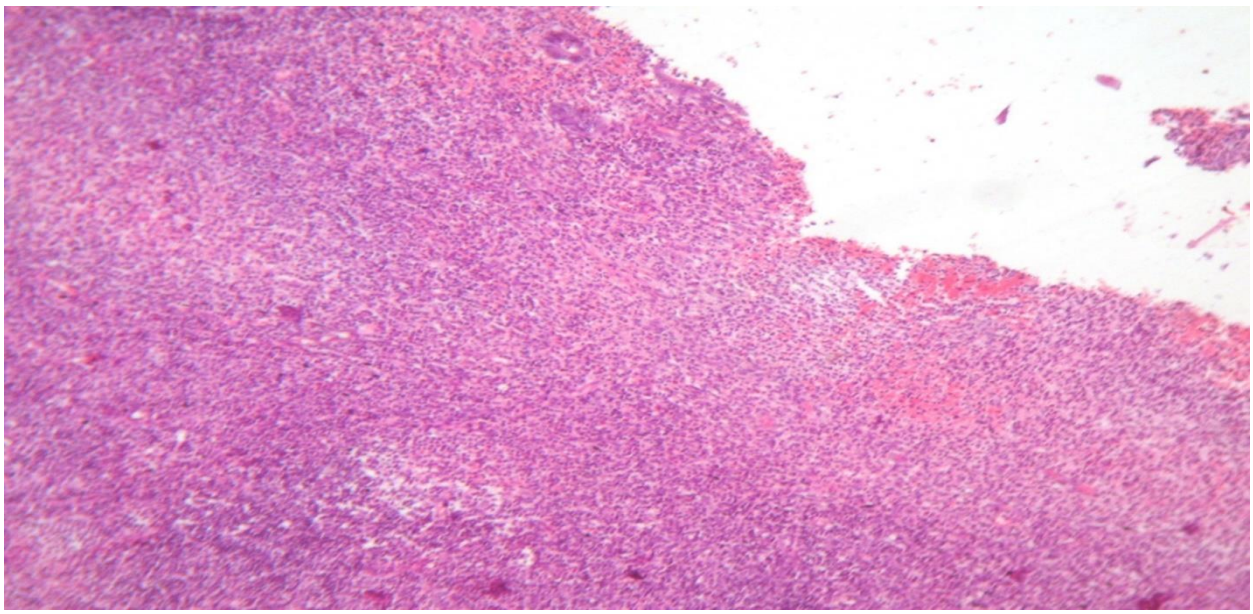


Рисунок 22 – Патогистологические изменения червеобразных отростков при катаральном аппендиците. Начальное увеличение х100, х200.

В контрольной 2 группе, то есть у пациентов с острым аппендицитом, наравне с выраженными признаками нарушения кровообращения в слизистой оболочке, определялись её деструктивные и воспалительные изменения в виде субтотального некроза, а также диффузная лейкоцитарная инфильтрация всех слоев стенки отростка с преобладанием в экссудате нейтрофильных сегментоядерных гранулоцитов.

Таким образом, морфологическая картина удаленных аппендиксов у больных ХАСППО соответствовала критериям воспалительного процесса. Обнаруженные изменения аппендикса при ХАСППО можно расценить как продолжающееся, или рецидивирующее воспаление, в конечном счете, приводящее к инволюции органа в виде его фиброза. Однако если у больных с деструктивным аппендицитом изменения характеризуются как деструктивные, то в основной и проспективной группах преобладали признаки умеренного нарушения кровообращения и фиброза. Выявленные морфологические изменения в червеобразных отростках у больных ХАСППО подтверждают необходимость оперативного лечения и не укладываются в критерии «негативной аппендэктомии». В абсолютном большинстве исследований, нами обнаружены морфологические изменения, подтверждающие хроническое воспаление червеобразного отростка, что может считаться достаточным подтверждением выбранной тактики хирургического лечения ХАСППО у детей.

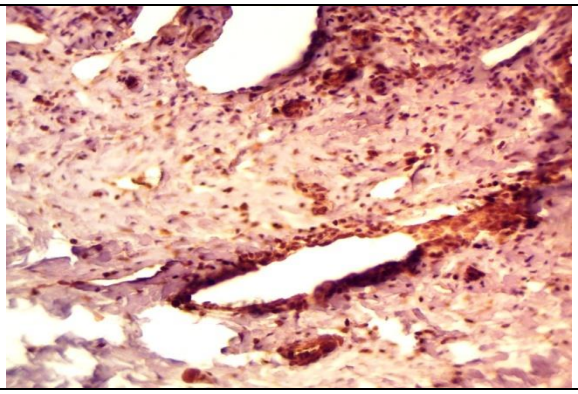
При сравнительном иммуногистохимическом изучении препаратов, удаленных червеобразных отростков у больных с подтвержденными, гистологическим исследованием, признаками катарального, хронического и острого воспаления, в группах обнаружены значимые различия экспрессии изучаемых протеинов и количества клеток. В таблице (Табл. 18) представлены усреднённые показатели экспрессии изучаемых протеинов и количества клеток в зависимости от характера выявленных морфологических изменений в червеобразном отростке.

Таблица 18 – Экспрессия антигенов в слизистой оболочке червеобразных отростков клеток в зависимости от характера выявленных морфологических изменений в червеобразном отростке

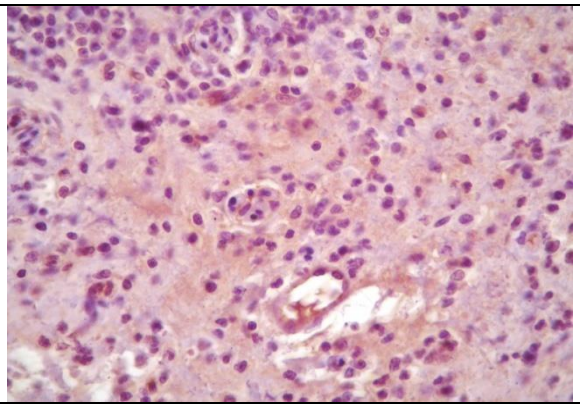
№	Характер изменений	VEGF экспрессия	VEGF кол-во клеток	VIP экспрессия	VIP кол-во клеток	MMP-9 экспрессия	MMP-9 кол-во клеток	CD-106 экспрессия	CD-106 кол-во клеток	Collagen IIIα1 экспрессия	Collagen IIIα 1 кол-во клеток
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Катаральный	1,6±0,51 (1,1-2,0)	1,6±0,5 (1,19-2,1)	1,0±0,01 (1,0-1,0)	1,1±0,3 (0,8-1,4)	2,2±0,8 (1,6-2,87)	1,1±0,3 (0,8-1,4)	2,0±0,8 (1,5-2,5)	1,1±0,3 (0,9-1,3)	1,2±0,4 (0,8-1,6)	1,6±0,7 (1,2-2,9)
2	Флегмонозный	1,5±0,51 (1,2-1,7)	1,3±0,4 (1,2-1,7)	1,3±0,5 (1,1-1,6)	1,1±0,3 (0,9-1,3)	1,1±0,4 (1,05-1,4)	1,1±0,3 (0,9-1,3)	1,06±0,4 (0,8-1,2)	1,0±0,1 (0,9-1,1)	1,3±0,5 (0,9-1,8)	1,1±0,3 (0,9-1,8)
3	Гангренозный	1,3±0,48 (0,9-1,6)	1,2±0,4 (0,9-1,64)	1,1±0,3 (0,8-1,3)	1,2±0,4 (0,8-1,5)	1,1±0,3 (0,8-1,3)	1,2±0,4 (0,8-1,5)	0,9±0,3 (0,6-1,1)	1,0±0,1 (1,0-1,0)	1,1±0,3 (0,8-1,3)	1,1±0,3 (0,8-1,3)
4	Лимфоидная трансформация	2,0±0,51 (1,7-2,2)	1,8±0,4 (1,7-2,27)	1,1±0,3 (0,9-1,3)	1,3±0,3 (0,5-2,1)	2,01±0,4 (1,9-2,3)	1,3±0,50 (1,1-1,6)	2,5±0,7 (2,1-2,8)	1,3±0,5 (1,1-1,6)	1,6±0,5 (1,3-1,8)	1,1±0,4 (1,0-1,6)
5	Хронический аппендицит	2,8±0,34 (2,6-3,05)	1,9±0,2 (1,6-2,0)	1,8±0,3 (1,62-2,05)	2,0±0,1 (1,9-2,0)	1,06±0,25 (0,9-1,5)	1,8±0,3 (1,6-2,0)	1,9±0,25 (1,8-2,0)	1,1±0,1 (0,9-1,1)	1,06±0,2 (1,0-1,3)	1,9±0,3 (1,6-2,0)
6	Норма	1,6±0,51 (1,1-2,05)	1,8±0,6 (1,1-2,05)	1,5±0,5 (1,0-1,94)	1,3±0,5 (0,9-1,8)	1,3±0,5 (0,9-1,8)	1,3±0,5 (0,9-1,8)	1,3±0,5 (0,9-1,8)	1,7±0,46 (1,3-2,1)	1,2±0,4 (0,9-1,8)	1,3±0,6 (1,0-1,8)
	P	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

Примечание: 1 - слабая экспрессия; 2 - умеренная экспрессия; 3 - выраженная экспрессия. Здесь и ниже: VEGF - фактор роста эндотелия сосудов; MMP-9 - матриксная металлопротеиназа 9 типа; CD-106 - молекула клеточной адгезии-1 типа; VIP – вазоактивный интерстициальный пептид ; Collagen III alpha 1- коллаген 3 типа альфа 1.

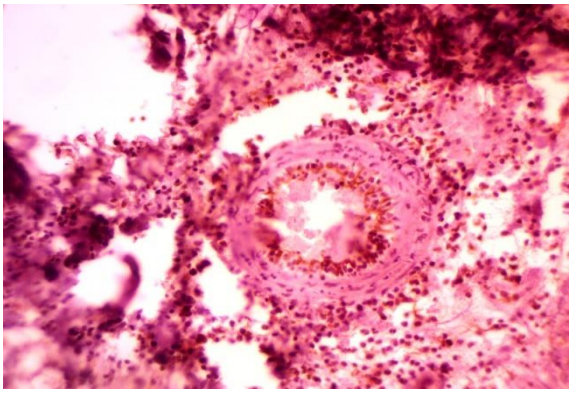
Так, у больных ХАСППО 1 типа с гистологическими критериями хронического воспаления аппендикса, выявлено достоверное ($p<0,01$) статистическое увеличение экспрессии CD-106 (VCAM-1) и количества MMP-9 позитивных клеток в сравнении с контрольной группой (Рис. 23).



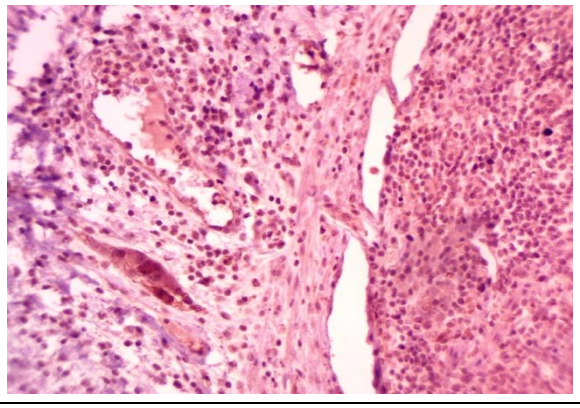
VEGF



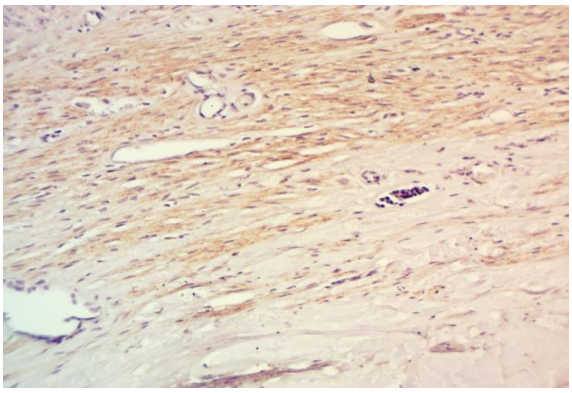
MMP-9



CD-106



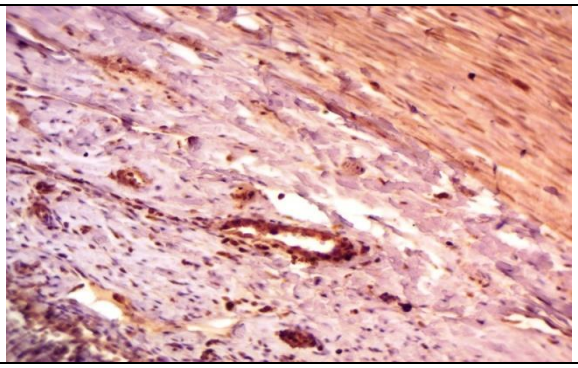
VIP



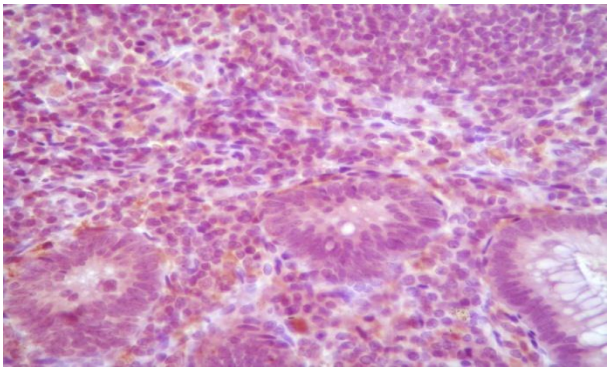
Collagen III alpha 1

Рисунок 23 – Патогистологические изменения червеобразных отростков при ХАСППО, соответствующие критериям хронического воспаления. Иммуногистохимическая реакция с первичными антителами, визуализация ДАБ с докраской гематоксилином. Начальное увеличение х100, х200.

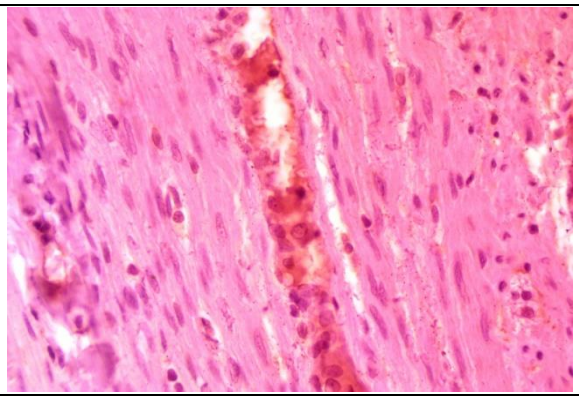
Для больных ХАСППО 2 типа с лимфоидной гиперплазией аппендикса (Рис. 24) было характерно увеличение ($p<0,01$) экспрессии и количества MMP-9, экспрессии CD-106 позитивных клеток, увеличение экспрессии Collagen IIIα1 в сочетании со снижением экспрессии и числа позитивных клеток VEGF и VIP в сравнении с таковыми показателями у больных с гистологическим подтверждением хронического воспаления в аппендиксе.



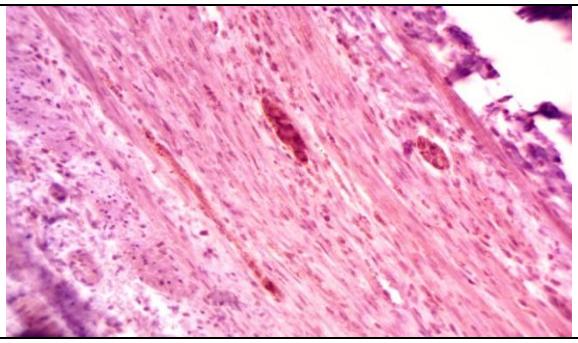
VEGF



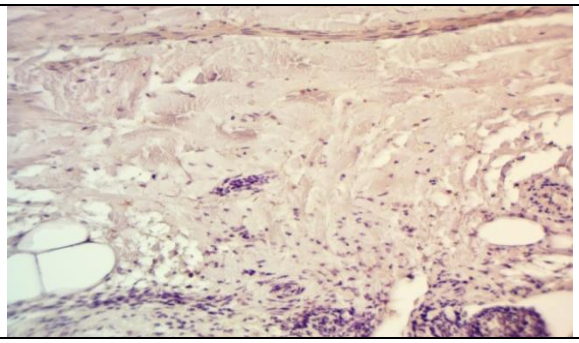
MMP-9



CD-106



VIP



Collagen III alpha 1

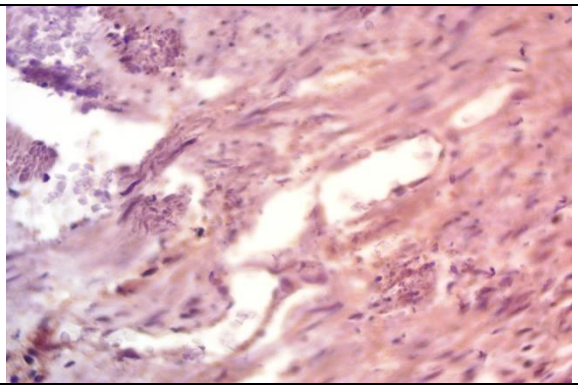
Рисунок 24 – Патогистологические изменения червеобразных отростков при лимфоидной гиперплазии. Иммуногистохимическая реакция с первичными антителами, визуализация ДАБ с докраской гематоксилином. Начальное увеличение x100, x200.

Увеличение экспрессии MMP-9 и Collagen IIIα при лимфоидной трансформации отростка ($p<0,01$) свидетельствует о развитии воспалительного процесса с ремоделированием сосудов и последующими фибротическими процессами в аппендиксе у больных ХАСППО.

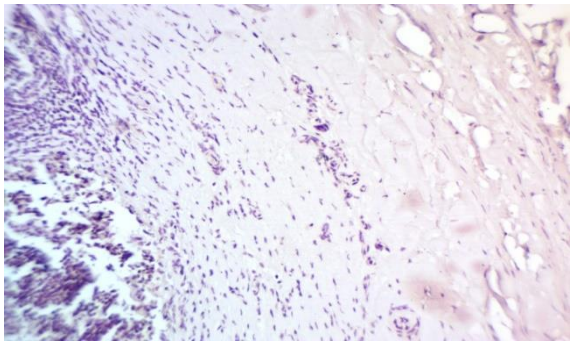
Обнаруженное увеличение ($p<0,01$) экспрессии CD-106 (VCAM-1), может объяснить менее агрессивное течение ХАСППО при преобладании хронического воспаления над острым. Это логично, поскольку данный белок экспрессируется в сосудистом эндотелии при ряде воспалительных процессов обеспечивая пролиферацию эндотелия во время ангиогенеза и является одним из способов адгезии и миграции лимфоцитов и моноцитов, но не нейтрофилов к эндотелиальным клеткам.

У больных ХАСППО 3 типа с морфологическими признаками катарального воспаления обнаружено достоверное ($p<0,01$) увеличение экспрессии и количества VEGF-позитивных клеток, что может отражать реакцию на локальную гипоксию червеобразного отростка и объясняет неоваскуляризацию в условиях хронического патологического процесса. Также в этой группе отмечено однонаправленное увеличение экспрессии MMP-9, CD-106 (VCAM-1), VIP, Collagen IIIα1, которое сопровождалось снижением количества позитивных клеток ($p<0,01$) в сравнении с контрольной группой (Рис. 25).

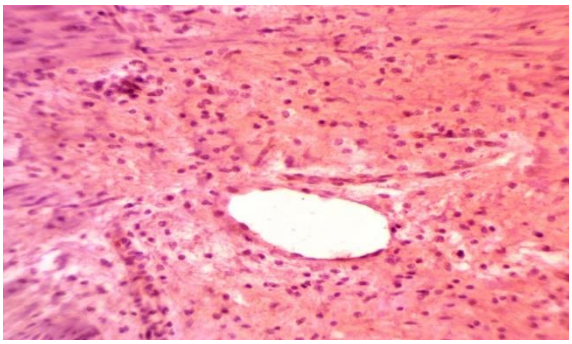
При детальной оценке иммуногистохимических характеристик удаленных червеобразных отростков с морфологическими признаками простого (катарального) аппендицита нами обнаружено 2 больных с достоверным увеличением экспрессии и числа иммунопозитивных клеток VIP, сочетающиеся с повышением числа клеток MMP-9, CD-106, что считаться проявлением НА и может объяснять болевой синдром при ХАСППО, а следовательно, не укладывается в критерии «негативной аппендэктомии».



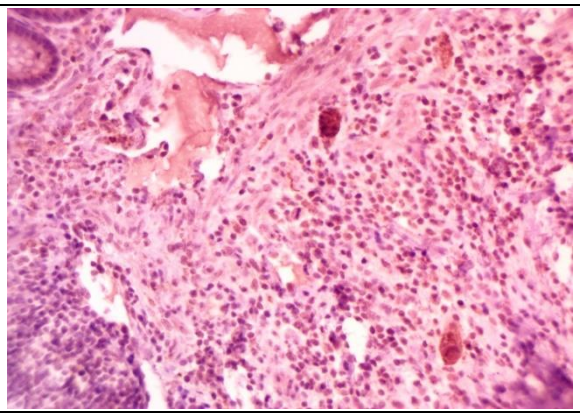
VEGF



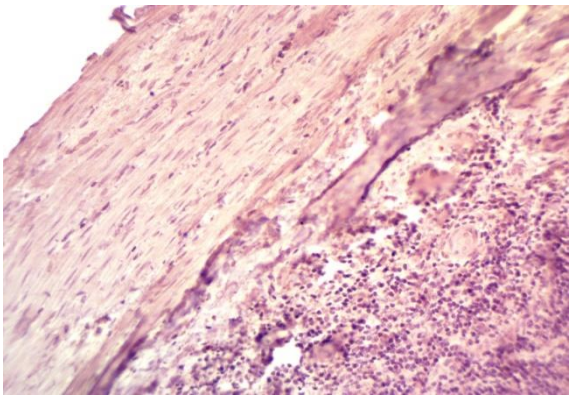
MMP-9



CD-106



VIP

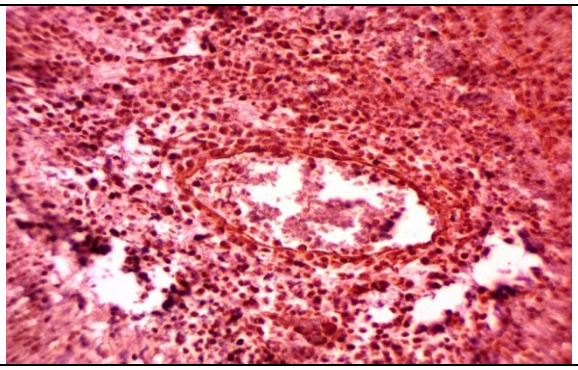


Collagen III alpha 1

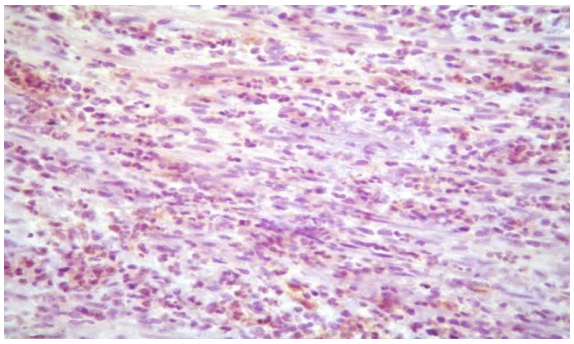
Рисунок 25 – Патогистологические характеристики катаральных червеобразных отростков. Иммуногистохимическая реакция с первичными антителами, визуализация ДАБ с докраской гематоксилином. Начальное увеличение х100, х200.

У больных 2 группы все исследуемые иммуногистохимические показатели снижались ($p<0,01$), в сравнении с неизмененными отростками в 1,5-2 раза, и в 2-3 раза ($p<0,01$), в сравнении с больными основной и проспективной групп, что может быть следствием разрушения антигенных

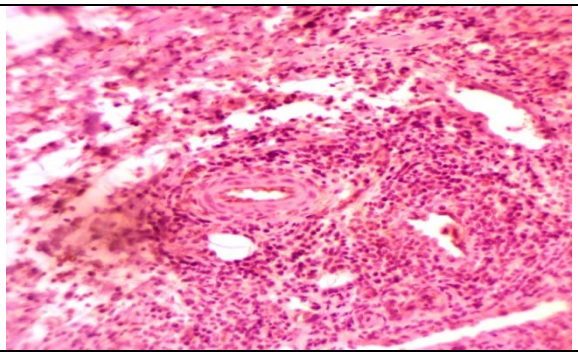
детерминант гидролитическими ферментами нейтрофильных сегментоядерных гранулоцитов в очаге активного воспаления (Рис. 26).



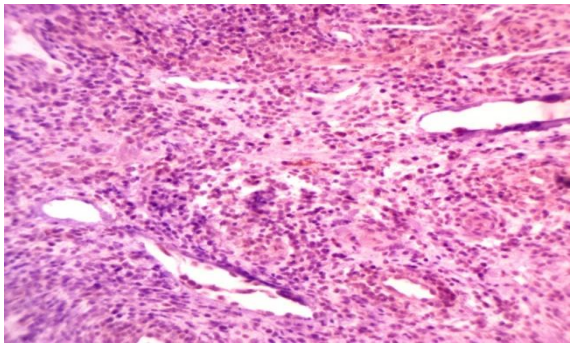
VEGF



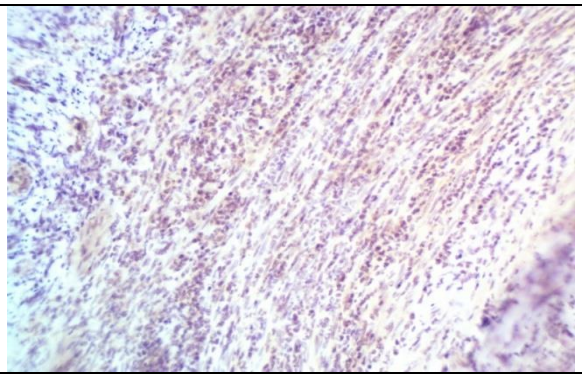
MMP-9



CD-106



VIP



Collagen III alpha 1

Рисунок 26 – Патогистологические изменения червеобразных отростков при деструктивных формах аппендицита. Иммуногистохимическая реакция с первичными антителами, визуализация ДАБ с докраской гематоксилином. Начальное увеличение х100, х200.

В этой группе отмечалась умеренная экспрессия VEGF, незначительная – VIP (преимущественно в кровеносных сосудах мышечного слоя) и

Collagen-III-alpha-1, сомнительная - MMP-9 и VIP. Все исследуемые протеины выявлялись в единичных клетках, преимущественно мышечного и серозного слоев, что могло быть обусловлено повреждением антигенных детерминант гидролитическими ферментами нейтрофильных сегментоядерных гранулоцитов в очаге активного флегмонозного воспаления, нарушением процесса фагоцитоза, разрушением клеток, что свидетельствует об усилении гидролитического расщепления фагоцитируемого материала. При подсчете количества иммунопозитивных клеток наибольшее количество клеток было MMP-9-позитивным, умеренное количествоVEGF-, VIP- и Collagen-III-alpha-1-позитивными.

Таким образом, использование иммуногистохимических методов, позволило получить новые данные о характере воспалительных изменений в червеобразном отростке у больных ХАСППО. Выявленные изменения структуры червеобразных отростков, удаленных у больных ХАСППО, не укладываются в общепринятую теорию развития деструктивных форм аппендицита, а скорее указывают на возможные аутоиммунные и сосудистые механизмы повреждения аппендикса у детей с ХАСППО, что позволяет рассматривать ХАСППО как самостоятельную нозологическую единицу.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Боли в животе – одна из самых распространенных жалоб у детей [4, 9, 12, 16, 21, 48, 60, 62, 106, 108, 130]. Диагностическая и лечебная тактика при остром абдоминальном синдроме четко регламентирована и в большинстве случаев, не вызывает затруднений [12, 21, 25, 37, 47, 88]. При хроническом абдоминальном синдроме с локализацией в правой подвздошной области у детей, даже тщательно проведенное лабораторное и инструментальное обследование, нередко, не позволяет установить причину болевого синдрома. Консервативное лечение у части больных оказывается неэффективным. Локальный болевой синдром, не соответствующий критериям острого воспаления, может трактоваться как «хронический абдоминальный синдром в правой подвздошной области» (ХАСППО), «хронический рецидивирующий болевой синдром» (ХРБС) или «хронический аппендицит» (ХА). Между тем, термин ХА является синонимом ХРБС, но без указания на перенесенный острый приступ аппендицита [35, 39, 43, 54, 62, 69, 106, 113, 120, 129, 135, 139, 158]. Соответственно различия в терминологии, отражаются на тактике лечения. Поэтому мы считаем целесообразным использовать термин ХАСППО без указания на патологию аппендикса, как причину болевого синдрома.

До настоящего времени показания к хирургическому лечению ХАСППО появляются после исключения интеркуррентной патологии, требующей консервативного лечения при сохранении болей в животе. В этой связи существует необходимость разработки протокола определения индивидуальных показаний к хирургическому лечению пациентов с ХАСППО, учитывающего наиболее значимые признаки, позволяющие верифицировать диагноз до выполнения аппендэктомии.

Ключевым вопросом эффективности хирургического лечения ХАСППО считается исчезновение болей в животе после аппендэктомии и обнаружение гистологических изменений, доказывающих связь болей в

животе с патологией аппендикса. Однако морфологические исследования не во всех случаях позволяют объяснить рецидивирующие боли в животе с патологией червеобразного отростка. Вполне вероятно, что исследование экспрессии нейромедиаторов, эндокринных и иммунных маркёров в червеобразных отростках позволит объяснить природу болевого синдрома и подтвердить необходимость аппендэктомии у больных с ХАСППО.

Для решения указанных противоречий была сформулирована цель работы: улучшить результаты хирургического лечения хронического абдоминального синдрома в правой подвздошной области у детей посредством разработки лечебно-диагностического протокола диагностики и лечения. Работа выполнена в рамках гранта Администрации Волгоградской области «Разработка и внедрение инновационных методов диагностики и лечения острых процессов в брюшной полости у детей».

Клиническая часть исследования выполнена на основе анализа результатов обследования и лечения 160 детей в возрасте от 3 до 16 лет, госпитализированных с в ДОЭГиТХ №2 ГУЗ КБСМП №7 г. Волгограда в период с сентября 2010 г. по октябрь 2019 г.

Было сформировано 2 группы больных. 1 группа была разделена на подгруппы: 1А и 1Б. 1А группа (основная группа; n=39) сформирована из больных с хроническим абдоминальным синдромом с локализацией в правой подвздошной области, лапароскопическая аппендэктомия которым выполнялась в плановом порядке после обследования и исключения сопутствующих заболеваний, вызывающих боли в животе. 1Б группа (проспективная; n=41) сформирована из больных, которым лапароскопическая аппендэктомия выполнялась в плановом порядке с использованием разработанного протокола диагностики и лечения хронического абдоминального синдрома с локализацией в правой подвздошной области. Следует отметить, что больные неоднократно госпитализировались в клинику с болями в животе для исключения острого

аппендицита, диагноз которого в процессе наблюдения и обследования не подтверждался.

Вторя группа (контрольная, n=80) – сформирована из больных с деструктивными формами острого аппендицита, лапароскопическая аппендэктомия которым проводилась по срочным показаниям.

На первом этапе работы проведено сравнительное клинико-лабораторное обследование больных основной и контрольной группы. В основной группе преобладали девочки (n=59; 72,84 %) над мальчиками (n=21, 26,2 %). В контрольной группе соотношение было обратным: мальчиков - 50 (62,5 %), девочек - 30 (37,5 %).

Типичными клиническими симптомами у больных основной группы были: отсутствие миграции боли (97,4%), отсутствие напряжения передней брюшной стенки (87,2%), отсутствие гипертермии > 37,5^{o}C (74,4%). Локальная болезненность встречалась в 97,4% наблюдений. У 87,2% больных отмечено наличие нарушений функции желудочно–кишечного тракта в виде тошноты и рвоты. Значимыми клиническим симптомами ХАСППО были: отсутствие миграции болей (AUC-0,71; 95% ДИ 0,63 – 0,79; p<0,0001), отсутствие напряжения передней брюшной стенки (AUC-0,83; 95% ДИ 0,77– 0,9; p<0,0001), отсутствие гипертермии (AUC-0,68; 95% ДИ 0,6– 0,77; p<0,0001), отсутствие лейкоцитоза (AUC-0,78; 95% ДИ 0,71– 0,86; p<0,0001) и отсутствие нейтрофильного сдвига лейкоцитарной формулы (AUC-0,75; 95% ДИ 0,68– 0,8; p<0,0001).

Практически во всех случаях у больных основной группы отсутствовали лабораторные признаки воспаления в виде лейкоцитоза и сдвига лейкоцитарной формулы. Обнаружено увеличение (p<0,001) средних значений СРБ в 1,5 раза у больных с острым аппендицитом в сравнении с основной группой. Интересно, что средние значения СРБ оказались выше нормативных значений в 4-6 раз в обеих группах, что косвенно подтверждает наличие воспалительного процесса. Однако, отсутствие

значимых корреляций с клиническими и лабораторными данными, не позволяют считать СРБ значимым маркером воспаления при ХАСППО.

Доказана низкая эффективность шкалы Альварадо (AUC-0,2; 95% ДИ 0,01 – 1,0; p<0,0001) и Педиатрической шкалы аппендицита (AUC-0,187; 95% ДИ 0,01 – 1,0; p<0,0001) в определении показаний к хирургическому лечению ХАСППО, что определяет необходимость разработки индивидуальных стратегий лечения у детей.

Таким образом, проведенный анализ клинико-лабораторного этапа свидетельствует, что возможности выявления причины болевого синдрома при ХАСППО у детей ограничены многообразием и неоднородностью клинических проявлений. Особенностью ХАСППО у детей являются неспецифичность клинических и лабораторных признаков, свидетельствующих об органической причине заболевания. Представляется, что патология аппендикса как причина для ХАСППО является диагнозом исключения и не имеет в настоящее время четких клинических симптомов.

Для повышения точности определения причины болевого синдрома при ХАСППО были использованы дополнительные методы визуализации. Общеизвестна высокая чувствительность УЗИ для диагностики острого аппендицита, достигающая 96 – 98% [21, 40, 50, 82, 107, 133]. В вопросе о диагностической значимости УЗИ в определении патологии аппендикса при ХАСППО до настоящего времени не достигнуто общего мнения [39, 91, 96, 97, 109, 128, 176].

Установлено, что эхосонографическими индикаторами локального процесса в червеобразном отростке у больных ХАСППО были: отсутствие визуализации просвета вследствие развития склеротических процессов в аппендиксе; истончение стенки, сопровождающееся повышением эхогенности, неоднородностью эхоструктуры слизистого и подслизистого слоев; диаметр отростка, не превышающий 6 мм. Такой признак, как повышение эхогенности, неоднородность эхоструктуры слизистого и

подслизистого слоев у основной группы встречался в 23 % случаев, а отсутствие визуализации просвета отростка обнаружено только у 15,4% больных. Несмотря на обнаруженные различия между группами, проведенный ROC – анализ показал низкую специфичность и точность УЗИ, не превышающей 35%, при определении изменений в червеобразном отростке, как основной причины рецидивирующих болей в животе. Таким образом, эффективность УЗИ заключается в способности выявить изменения аппендикса, характерные для ХАСППО у детей, провести дифференциальную диагностику с острым аппендицитом при первичном поступлении, обнаружить другие возможные причины болевого синдрома.

Заключительным этапом обследования с целью уточнения причин рецидивирующих болей в животе у больных контрольной группы была выбрана диагностическая лапароскопия. Лапароскопия и ЛА у больных контрольной группы проводилась по срочным показаниям после верификации диагноза острого аппендицита.

В общей сложности ЛА выполнена 33 больным (84,6%) основной и 60 больным (75%) контрольной групп. Видеоассистированная аппендэктомия (ВА) проведена 2 больным (5,1%) основной и 13 (12,6%) контрольной группы. Частота конверсий составила 10,3% (4 больных) в основной группе и 8,8% (7 больных) в контрольной. Причиной конверсии были воспалительно-инфильтративные изменения периаппендикулярных тканей (купола слепой кишки, сальника) у больных контрольной группы, выраженный спаечный процесс в правой подвздошной области, технические сложности при выделении отростка с высоким риском повреждения близлежащих структур, в меньшей степени, анатомические особенности расположения отростка у больных основной и проспективной групп. Ятрогенных причин конверсии не было.

При выполнении осмотра брюшной полости у больных основной группы специфическими макроскопическими изменениями, как проявление

патологии аппендикса, считали: наличие периаппендикулярных сращений, спиральный внешний вид червеобразного отростка с ригидными стенкам, выявление спаечного процесса вокруг отростка свидетельствующего о явном хроническом воспалительном процессе и наличие копролита в просвете отростка. Обнаружение ригидности отростка связывали с прогрессирующим хроническим воспалением и склеротическими изменениями стенки, свидетельствующими о необратимости патологического процесса. Наличие копролита в просвете макроскопически неизменённого отростка оспаривается как причина хронического рецидивирующего болевого синдрома. Однако учитывая отсутствие других изменений в брюшной полости и продолжительность болевого синдрома подобные изменения, нам кажется, следует считать патологическими, учитывая возможную обструкцию копролитом просвета с возможным повышением давления в просвете отростка как причины ХАСППО. С одинаковой частотой в группах была выявлена «малая» гинекологическая патология: добавочная доля яичника в 1 случае, неизменённые гидатиды у 3 больных, рефлюкс менструальной крови в 1 случае. Удаление «неизмененных» аппендиксов оправдано тем, что некоторые заболевания червеобразного отростка, например, НА, не сопровождаются видимыми макроскопическими изменениями и могут быть диагностированы только после гистологического исследования [73, 77, 111, 113, 139]. Поэтому, мы считаем, что аппендэктомию целесообразно выполнять если во время смотровой лапароскопии не обнаружено явной причины для абдоминального синдрома, в том числе и с стороны червеобразного отростка при наличии вышеперечисленных проявлений патологии аппендикса.

У 5 больных основной (12,8%) и 3 больных (3,8%) контрольной групп в ходе осмотра выявлено варикозное расширение вен малого таза 1-2 степени, что не позволяет рассматривать выявленные изменения как причину рецидивирующих болей в животе.

Заключительным этапом всем больным выполнена аппендэктомия лигатурным способом с соблюдением всех технологических этапов операций. Интраоперационных осложнений не было. Симультанные операции выполнялись только у больных основной группы: у 2 больных удалены неизмененные гидатиды яичников, в 1 случае была выполнена резекция дополнительной доли яичника, резекция пряди сальника у 1 больного.

В основной группе морфологическое подтверждение хронического воспаления аппендикса получено у 56,4% больных. В тоже время, в 28,2% случаев морфологические изменения соответствовали катаральному (простому) аппендициту, а в 15,4% случаев выявлены морфологические признаки флегмонозного воспаления. Мы считаем, что выявленные несоответствия между визуальной оценкой состояния аппендикса и морфологической картиной не являются диагностической ошибкой. Во-первых, удаление катарального (простого) аппендицита у больных основной группы в итоге привело к купированию болевого синдрома, что является основным критерием эффективности хирургического лечения. Во-вторых, наличие в удаленных отростках части больных основной группы флегмонозного воспаления, подтверждает мнение о возможности рецидивирующего течения воспаления с переходом в острую фазу у больных с хроническими рецидивирующими болями в правой подвздошной области.

Следовательно, наш опыт позволяет не согласиться с представлениями авторов, высказывающихся за оставление визуально-неизмененного отростка вследствие частого несоответствия макроскопической картины с данными морфологических исследований [5, 9, 46, 107, 119, 168, 172].

При обследовании детей через 3, 6 и 12 месяцев после операции рецидив болей отмечен у 5 пациентов (12,8%). Однако интенсивность, характер и частота боли не соответствовала дооперационным параметрам. Эффективность хирургического лечение хронического абдоминального

синдрома с локализацией в правой подвздошной области у детей 1 А группы составила 87,2%.

Таким образом, диагностика ХАСППО и определение показаний к оперативному лечению предполагает последовательное выполнение клинико-лабораторного, инструментально-диагностического и лечебного этапов с обязательным морфологическим подтверждением диагноза. Анализ проведенных исследований этого этапа работы позволяет заключить, что оперативное лечение позволяет эффективно купировать болевой синдром у детей ХАСППО в 87,2% случаев. Полученные результаты сопоставимы с данными других авторов, которыми показана эффективность купирования болевого синдрома достигающая 87 -100% от общего числа больных [6, 39, 43, 59, 69, 122, 129, 137, 153, 156, 165, 169, 171, 179].

Далее разработана математическая модель прогнозирования выявления ХАСППО у детей учитывающая совместное влияние наиболее значимых и весомых факторов. Полученная математическая модель с канонической корреляцией 0,839 и значимым ($p<0,001$) различием дискриминантных функций указывает на высокую статистическую значимость комплексного влияния выбранных переменных на вероятность причисления больных к группам.

Вероятность диагноза ХАСППО или острого аппендицита у больного вычисляли по формуле:

d= -1,782+ X1*0,304+ X2*1,72+ X3*0,452+ X4*0,407+ X5* 0,092+ X6*0,785+ X7*0,008+ X8*-0,743+ X9*-0,508+ X10*1,108 где:

X1 –гипертермия (1-выше $37,5^0$C, 2- до $37,5^0$C);

X2 – лейкоцитоз (1 –более $10x10^9$, 2-менее $10x10^9$);

X3 – нейтрофильный сдвиг (1- более 75%, 2 –менее75%);

X4 –возраст (1-до 7 лет, 2 – от 8-11 лет, 3 – от 11- 15 лет);

X5- эффект от спазмолитиков (0 – нет эффекта, 1 - кратковременный, 2-стойкий);

X6 – интеркуррентная патология (0- патологии не выявлено; 1 - патология ЖКТ, 2 – заболевания мочеполовых органов, 3 – гинекологическая патология, 4 – другая, включая ОРВИ);

X7- С-реактивный белок (мг/мл);

X8 – пол (1 – мужской; 2 – женский)

X9– интенсивность болей (величина в баллах);

X10 – миграция болей (1-есть, 2 – нет).

При величине дискриминантной функции в диапазоне от 0 до 1,93 больного можно отнести к группе с ХАСППО, а при величине дискриминантной функции в диапазоне от 0 до – 0,94 у больного можно диагностировать острый аппендицит.

Общая точность корректного прогноза предлагаемой модели для диагностики ХАСППО у детей составила 91,6%, что можно отнести к моделям с высокой прогностической значимостью. Следует отметить, что предлагаемая модель при рецидивирующем болевом синдроме с локализацией в правой подвздошной области может быть использована у детей для диагностики как ХАСППО, так и острого аппендицита.

Таким образом, проведен анализ и установлены факторы, обладающие значимым влиянием на возможность предсказания причины болевого синдрома с локализацией в правой подвздошной области у детей, что позволяет индивидуально с высокой точностью определить показания к хирургическому лечению ХАСППО у конкретного ребёнка.

В доступных литературных источниках нам не встретилось работ, использующих обоснованные аргументы в пользу хирургического лечения ХАСППО, несмотря на активный поиск доказательств, основанных на анализе клинических симптомов, результатах морфологического анализа и диагностической лапароскопии. Диагноз строиться методом исключения на основании различных технологий, основным из которых считается УЗИ червеобразного отростка, и подтверждается «post factum» результатами

морфологического исследования уже после аппендэктомии, выполненной по поводу длительно сохраняющегося болевого синдрома с локализацией в правой подвздошной области [6, 39, 43, 59, 69, 122, 129, 137, 153, 156, 165, 169, 171, 179]. Причем, количество ложноположительных результатов может достигать 50% и более.

С целью оценки пригодности лечебно-диагностического протокола диагностики ХАСППО, проведен сравнительный анализ результатов его применения в основной (1А группа, n=39) и проспективной (1Б группа, n=41) группах, состоящих из больных, которые поступили в клинику в период с 2009 по 2019 год с рецидивирующими болями в животе.

Рутинное УЗ-исследование было информативным у 68,3% больных в проспективной группе и у 46,2% больных в основной группе. У них визуализированы прямые и косвенные эхосонографические признаки изменений аппендикса, характерные для ХАСППО, описанные ранее. Оценка данных первых двух диагностических этапов с применением предлагаемого протокола диагностики и лечения ХАСППО позволила провести индивидуальный подход к выбору метода лечения ХАСППО, особенно в отношении несоответствия клинических, ультразвуковых и клинико-лабораторных данных.

Лечебная тактика основывалась на данных диагностического этапа в соответствии с разработанным протоколом. Основным способом оперативного лечения в обеих группах была лапароскопическая аппендэктомия, выполненная у 31 (79,5%) больного основной и только у 17 (85%) больных проспективной групп. Следует отметить, что использование предлагаемого протокола диагностики и лечения ХАСППО у детей позволило исключить из проспективной группы 21 пациента с рецидивирующими болями в животе. По результатам II этапа обследования количество больных, соответствующих критериям острого аппендицита в проспективной группе по величине дискриминантной функции, с учетом

ранее выявленных 4 больных увеличилось до 7, что потребовало исключения этих пациентов из группы и выполнения аппендэктомии по срочным показаниям. Кроме этого, в процессе обследования у 16 больных проспективной группы значения величины дискриминантной функции (d) оказались выше 1,93. Учитывая, что больные поступали в стационар не в первый раз, им было проведено инструментальное обследование с целью выявления интеркуррентной патологии. У 10 больных интеркуррентной патологии не выявлено, а рецидивирующий болевой синдром купировался. В 4 случаях обнаружена патология ЖКТ, по поводу которой больные далее проходили лечение у гастроэнтеролога, что привело к купированию болевого синдрома. Эти больные так же были исключены из исследования. Ещё у 2 пациентов с величиной d более 1,93 при инструментальном обследовании на УЗИ выявлены признаки хронического аппендицита, в связи с чем, им была выполнена диагностическая лапароскопия, выявлены признаки хронического аппендицита, выполнена ЛА. Морфологическое исследование подтвердило диагноз.

Высокая доля лапароскопических операций, ставших рутинным способом лечения ХАСППО, объясняется использованием стандартной методики лапароскопии и строгим выполнением всех этапов операции. Наряду с этим, разумный подход к возможностям эндовидеохирургической ЛА сохранялся, о чем свидетельствует показатель конверсии доступа, потребовавшейся 2 больным проспективной (5%) и 3 больным (9,6%) основной групп. Переход на открытую аппендэктомию был связан с техническими трудностями при выделении червеобразного отростка из спаечных сращений и опасностью повреждения слепой кишки. Одним из вариантов операции в этих случаях была видеоассистированная аппендэктомия, выполненная 5 (16,1%) больным основной и 1 больному (2,5%) проспективной групп. В общем, оценка данных первых двух диагностических этапов с применением предлагаемого протокола

диагностики и лечения ХАСППО позволила провести индивидуальный подход к выбору метода лечения ХАСППО, особенно в отношении несоответствия клинических, ультразвуковых и клинико-лабораторных данных. Подобный подход в лечении больных ХАСППО нам не встретился в доступных источниках.

При детальном изучении удаленных аппендиксов обнаружены существенные различия. В основной группе наряду с морфологическим подтверждением хронического воспаления червеобразного отростка у 12 больных (30,8%), критериям лимфоидной гиперплазии соответствовали 25,6% (10 больных) удаленных аппендиксов. В 28,2% случаев выявлены морфологические признаки простого аппендицита, а в 15,4% отростков обнаружены изменения, соответствующие флегмонозному воспалению. Напротив, у больных проспективной группы преобладающими гистологическими изменениями у 10 больных (50%) с ХАСППО была лимфоидная гиперплазия аппендикса, а у 9 больных (45%), обнаружены гистологические признаки хронического аппендицита и только в одном случае (5%) признаки простого (катарального) аппендицита. Характер морфологических изменений удаленных червеобразных отростков позволяет признать высокую эффективность предлагаемого протокола. Удалось снизить в 5,5 раз число катаральных аппендицитов, и с учетом больных с острым аппендицитом и признаками СРК, выявленных в процессе реализации разработанного протокола процент правильных дооперационных диагнозов ХАСППО, подтвержденных данными морфологического исследования, достиг 97,56%.

При обследовании детей после операции в сроки 3, 6 и 12 месяцев рецидивов болевого синдрома не наблюдалось у 100% больных проспективной группы.

Проведенные гистологические исследования позволили выявить 3 типа патологических изменений в червеобразных отростках у больных с ХАСППО.

1 тип изменений характеризовался признаками хронического воспаления (n=20) аппендикса. Характерными изменениями были атрофия слизистой оболочки и фиброз стенки отростка с преобладанием умеренного нарушения кровообращения (в виде полнокровия сосудов, отека мышечного слоя, фиброза, краевого стояния эритроцитов, микротромбозов, очаговых периваскулярных кровоизлияний) над воспалительными и деструктивными изменениями. Воспалительная лейкоцитарная инфильтрация была локализована в пределах слизистой оболочки аппендикса.

2 тип изменений - лимфоидная гиперплазия червеобразного отростка (n=20). Обнаружена инфильтрация слизистой оболочки и подслизистого слоя червеобразного отростка со слущиванием покровного эпителия, появлением первичных аффектов Ашоффа с высокой степенью инфильтрации лимфоидных фолликулов, гиперплазией последних, интенсивным отеком стромы соединительной ткани с выраженной фрагментацией эластических и ретикулярных волокон, расширением и полнокровием сосудов, утолщением их стенок с набуханием эпителия. В лимфатических узлах, брыжейки удаленных червеобразных отростков, определялись реактивные изменения в виде уменьшения числа лимфоцитов в корковом веществе с формированием центров размножения и незначительного накопления лимфоидных клеток, что соответствовало хроническому воспалительному процессу.

3 тип изменений (n=11) – катаральный (простой) аппендицит. Морфологические изменения характеризовались нарушением кровообращения только в слизистой оболочке, без деструктивных и воспалительных изменений, выявленных в червеобразных отростках удалённых у пациентов 2 группы, то есть с острым аппендицитом.

Таким образом, морфологическая картина удаленных аппендиксов у больных ХАСППО в основной и в проспективной группе, в большинстве случаев, характеризовалась преобладанием признаков умеренного нарушения кровообращения и фиброза, то есть соответствовала критериям хронического воспалительного процесса. Обнаруженные изменения можно расценить как продолжающееся, или рецидивирующее воспаление, в конечном счете, приводящее к инволюции органа в виде его фиброза. В абсолютном большинстве препаратов, нами обнаружены данные морфологические изменения, которые не укладываются в критерии «негативной аппендэктомии», следовательно, подтверждают необходимость оперативного лечения. Это может считаться достаточным подтверждением адекватности выбранной тактики хирургического лечения ХАСППО у детей. Чаще всего удалению подлежали отростки, фиксированные спайками, с измененной формой и положительным симптомом карандаша, свидетельствующим о ригидности отростка. Данный признак классифицировался нами как проявление фиброзных изменений в аппендиксе.

Кроме того хочется отметить, что удаление червеобразного отростка с признаками катарального (простого) аппендицита у больного проспективной группы в итоге привело к купированию болевого синдрома, что является основным критерием эффективности хирургического лечения. К тому же, суждение о «напрасной аппендэктомии» при удалении катарального аппендицита может быть ложным, поскольку при проведении морфологических и иммуногистохимических исследований «неизменённых» аппендиксов, могут быть выявлены изменения, позволяющие объяснить причину болевого синдрома, не обнаруживаемые рутинными гистологическими методами. Следовательно, наш опыт позволяет не согласиться с представлениями авторов, высказывающихся за оставление визуально-неизмененного отростка вследствие частого несоответствия макроскопической картины с данными морфологических исследований.

Наличие в удаленных отростках у значительной части больных проспективной группы лимфоидной гиперплазии аппендикса подтверждает мнение о возможности рецидивирующего течения воспаления с переходом в острую фазу у больных с хроническими рецидивирующими болями в правой подвздошной области. Кроме этого выявление лимфоидной гиперплазии не противоречит основной концепции развития болевого синдрома при ХАСППО.

При иммуногистохимической оценке препаратов у больных 1 группы в червеобразных отростках обнаружена высокая интенсивность экспрессии практически всех изучаемых белков по сравнению с больными контрольной 2 группой, что может считаться проявлением всего спектра сложного механизма воспалительного ответа при хроническом процессе, в конечном счете, приводящего к фиброзной инволюции аппендикса.

Так у больных ХАСППО с 1 и 2 типом морфологических изменений отмечено увеличение экспрессии и числа CD-106 (VCAM-1) в сосудистом эндотелии аппендикса. Это является проявлением адгезии и миграции лимфоцитов и моноцитов, но не нейтрофилов к эндотелиальным клеткам, обеспечивая пролиферацию эндотелия во время ангиогенеза, и объясняет менее агрессивное течение ХАСППО с преобладанием хронического воспаления над острым.

В нашем исследовании отмечено увеличение количества клеток и интенсивности экспрессии Collagen III alpha 1 у больных с 2 типом хронического воспаления аппендикса. Известно, что Collagen III alpha 1 синтезируется на ранних стадиях заживления ран, но по мере созревания рубца его синтез сокращается и постепенно увеличивается синтез коллагена типа I. На наш взгляд это отражает однонаправленность воспалительных изменений и механизмов склерозирования в условиях хронического воспаления на фоне лимфоидной гиперплазии.

Обнаруженные изменения в виде лимфоидной гиперплазии червеобразного отростка у больных ХАСППО с морфологическими изменениями 2 типа заслуживают особого внимания. Лимфоидная гиперплазия, как самостоятельная нозологическая единица была впервые описана хирургами и патологами в начале 20 века [91, 101, 176]. Согласно современному представлению, сочетание лимфоидной гиперплазии с острым воспалением червеобразного отростка маловероятно. Более того, морфологические исследования не выявляют признаков острого воспаления у больных с лимфоидной гиперплазией. В МКБ-10 лимфоидная гиперплазия аппендикса (К 38.0) отнесена к отдельной нозологической форме, ввиду схожести клинических проявлений с острым или хроническим аппендицитом, как один из возможных этиологических факторов развития острого воспаления червеобразного отростка. Считается, что лимфоидная гиперплазия является физиологическим ответом на вирусное воспаление, проявляющееся мезаденитом [49, 57, 62, 69, 91, 102, 107]. Однако в нашем исследовании все больные с неспецифическим мезаденитом были исключены из исследования, что позволяет в данных случаях рассматривать лимфоидную гиперплазию как проявление именно ХАСППО. При иммуногистохимическом исследовании удаленных отростков с признаками лимфоидной гиперплазии нами выявлены существенные отличия от деструктивных, катаральных и хронических форм. Для данного типа морфологических изменений аппендикса было характерно увеличение ($p<0,01$) и экспрессии, и количества позитивных клеток MMP-9, увеличение экспрессии CD-106, увеличение экспрессии Collagen IIIα1 в сочетании со снижением и экспрессии, и числа позитивных клеток VEGF и VIP в сравнении с таковыми показателями у больных ХАСППО 1 типа.

Значительное увеличение экспрессии MMP-9 в подслизистом и слизистом слоях, вероятно, обусловлено рецидивирующим воспалительным

процессом у этого типа больных, приводящим к формированию фиброзных изменений в отростке.

У больных с 3 типом морфологических изменений при ХАСППО отмечено преимущественное увеличение экспрессии и количества VEGF-позитивных клеток, что обычно считается проявлением процесса неоваскуляризации, а следовательно отражает реакцию в удаленных червеобразных отростках на локальную гипоксию в условиях хронического патологического процесса, ведущего в итоге к формированию фиброзных изменений в отростке. Обнаруженные изменения в виде полнокровия сосудов также свидетельствуют о наличии гипоксии, как превалирующего фактора ХАСППО в этой группе пациентов.

Основываясь на результатах нашего исследования, можно предположить, что высокая экспрессия VIP у больных с 3 типом гистологических изменений объясняет неэффективность попыток консервативного лечения пациентов ХАСППО с сохранением болевого синдрома, что может быть веским аргументом в пользу оперативного лечения. Сторонники нейроиммунной теории воспаления аппендикса указывают на тот факт, что при проведении иммуногистохимических исследований отростков, удаленных у больных с рецидивирующими болями в животе, при морфологическом подтверждении катарального аппендицита, обнаруживают повышенную экспрессию нейромедиатров, в том числе VIP [92, 95, 106, 111, 114, 120, 139, 142, 158, 175]. В нашем случае обнаружено только 2 больных (1 больной в проспективной и 1 больной в основной группе), удовлетворяющие критериям НА, которым была выполнена аппендэктомия с морфологическим подтверждением катарального аппендицита.

Таким образом, обнаруженные в ходе работы изменения структуры червеобразных отростков, удаленных у больных ХАСППО, не укладываются в общепринятую теорию развития деструктивных форм аппендицита.

Выявленные иммуногистохимические изменения указывают на возможные аутоиммунные и сосудистые механизмы повреждения аппендикса у детей с ХАСППО, что позволяет рассматривать этот синдром как самостоятельную нозологическую единицу.

ВЫВОДЫ

1. Диагноз хронического абдоминального синдрома с локализацией в правой подвздошной области у детей не имеет четких клинических и лабораторных симптомов, что определяет необходимость последовательного выполнения клинико-лабораторного, инструментально-диагностического и лечебного этапов обследования.

2. Разработанный протокол диагностики и лечения детей с хроническим абдоминальным синдромом с локализацией в правой подвздошной области, учитывающий клинические и лабораторные показатели, ультразвуковые признаки изменений червеобразного отростка, включающий математическую модель с определением (в баллах) лейкоцитоза, гипертермии, нейтрофильного сдвига, возраста больного, эффекта от спазмолитиков, наличия или отсутствия интеркуррентной патологии, концентрацию С-реактивного белка в плазме крови, пол больного, интенсивность болевого синдрома и миграцию боли позволяет индивидуально определять показания к хирургическому или консервативному лечению.

3. Использование разработанного протокола диагностики и лечения детей с хроническим абдоминальным синдромом позволяет эффективно купировать болевой синдром у всех больных и уменьшить число катаральных форм аппендицита до 5% у детей проспективной группы.

4. Гистологические и иммуногистохимические изменения аппендикса у детей с хроническим абдоминальным синдромом с локализацией в правой подвздошной области характеризуются 3 типами изменений. 1 тип-«хроническое воспаление» червеобразного отростка характеризуется увеличением экспрессии сосудистой молекулы клеточной адгезии-1 типа (CD-106 / VCAM-1) и количества позитивных клеток матриксной металлопротеиназы 9 типа (MMP-9). 2 тип-«лимфоидная гиперплазия» червеобразного отростка характеризуется увеличением и экспрессии и количества позитивных клеток матриксной металлопротеиназы 9 типа

(ММР-9) и сосудистой молекулы клеточной адгезии-1 типа (CD-106 / VCAM-1), увеличением экспрессии коллагена типа III альфа-1 (Collagen IIIα1), и в тоже время снижением и экспрессии и числа позитивных клеток, экспрессирующих фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и вазоактивный интестинальный пептид (VIP). 3 тип – «катаральное воспаление» червеобразного отростка характеризуется увеличением экспрессии, но снижением количества позитивных клеток матриксной металлопротеиназы 9 типа (ММР-9), сосудистой молекулы клеточной адгезии-1 типа (CD-106 / VCAM-1), вазоактивного интестинального пептида (VIP), коллагена типа III альфа-1 (Collagen IIIα1).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения качества диагностики и определения показаний к хирургическому лечению хронического рецидивирующего болевого синдрома с локализацией в правой подвздошной области следует использовать разработанный лечебно-диагностический протокол действий хирурга при выявлении больного с рецидивирующими болями в животе.

2. Сохранение локального рецидивирующего болевого синдрома в правой подвздошной области без признаков острого аппендицита, отсутствие интеркуррентной патологии при тщательном обследовании, неэффективность консервативного лечения, специфические ультразвуковые признаки хронического воспаления червеобразного отростка в виде неровного, сомкнутого просвета, повышения эхогенности подслизистого слоя, неравномерная толщина мышечного слоя аппендикса, изменение величины дискриминантной функции в диапазоне от 0 до 1,93 могут считаться подтверждением диагноза и являются показанием к хирургическому лечению в объеме диагностической лапароскопии, которая является заключительным этапом обследования.

3. При выявлении достоверных макроскопических признаков хронического аппендицита при лапароскопии (спаечный процесс с вовлечением отростка, его пальпаторная ригидность, пальпируемые каловые камни, атрофия отростка) показана аппендэктомия. Если во время смотровой лапароскопии не обнаружено явной причины для абдоминального синдрома, в том числе и с стороны червеобразного отростка, аппендэктомия так же обоснована, так как некоторые заболевания червеобразного отростка, например, нейрогенная аппендикопатия, не сопровождаются видимыми макроскопическими изменениями и могут быть диагностированы только после гистологического или иммуногистохимического исследования.

4. Эффективность аппендэктомии у больных хроническим абдоминальным синдромом в правой подвздошной области необходимо оценивать по

положительному клиническому эффекту в виде купирования абдоминального рецидивирующего синдрома с локализацией в правой подвздошной области и по данным гистологических и иммуногистохимических исследований, позволяющих определять тип изменений структуры удалённого червеобразного отростка для подтверждения воспалительной природы заболевания.

Список литературы

1. Адамян, Л.В. Гинекологическая патология у детей и подростков как причина как причина абдоминального синдрома / Л.В. Адамян, Т.М. Глыбина, Е.С. Богданова [и др.]. // Пробл. репродукции. - 2011. - № 1. - С. 28-35.

2. Акперов, И.А. Мукоцеле аппендикса / И.А. Акперов, Ю.А. Бутенко // Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире: материалы VIII науч.-практ. конф., г. Санкт-Петербург, 11 марта 2015 г. – СПб., 2015. – Том 3. – С. 17–22.

3. Алиев, С.А. Спорные вопросы хирургической тактики при аппендикулярных инфильтратах и абсцессах / С.А. Алиев // Хирургия 1997. - № 4. – С. 48—54.

4. Бараев, Т.М. По поводу статьи Я.П. Кулика и С.Н. Поколюхина «Время делать выбор «профилактическая или лечебная аппендэктомия» / Т.М. Бараев // Хирургия. 2000. - № 9. - С. 62-63.

5. Бараев, Т.М. Роль лапароскопии в реализации сберегательной тактики при остром аппендиците / Т.М. Бараев // Эндоскоп. хирургия. — 2000. - № 3. - С. 8-10.

6. Волобуев, Н.Н. Клинико-морфологические параллели при хроническом аппендиците / Н.Н. Волобуев, А.И. Шпилевой, Э.Н. Волобуева [и др.]. // Клин. хир. - 1991. - № 2. – С. 26—27.

7. Джумабаев, Э.С. Острый катаральный аппендицит: нужна ли аппендэктомия? / Э.С. Джумабаев, О.А. Ахлиддинов // Хирургия. - 2004. -№ 2. - С. 69-72.

8. Долецкий, С.Я. Осложнённый аппендицит у детей / С.Я. Долецкий, В.Е. Щетинин, А.В. Арапова. — Л.: Медицина. - 1982. — 190 с.

9. Дронов, А.Ф. Гипердиагностика острого аппендицита у детей / А.Ф. Дронов // Хирургия. – 1999. – № 11. – С. 16-19.

10. Дронов, А.Ф. Эндоскопическая хирургия у детей / А.Ф. Дронов, И.В. Поддубный, В.И. Котлобовский. - М.: ГЭОТАР-Медиа.- 2009.- 231 с.

11. Дронов, А.Ф. Видеолапароскопические операции в неотложной детской хирургии / А.Ф. Дронов, И.В. Поддубный, К.А. Дедов [и др.]. // Детская хирургия. – 2000. - № 4. – С. 15-17.

12. Дьяконова, Е.Ю. Клинико-экономическая эффективность лапароскопических операций в неотложной абдоминальной хирургии у детей / Е.Ю. Дьяконова, И.В. Киргизов, И.В. Поддубный [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2018. – Т. 21. - № 3. – С. 182-187.

13. Дьяконова, Е.Ю. Лапароскопическая хирургия при острой гинекологической патологии у девочек / Е.Ю. Дьяконова, И.В. Поддубный, Т.М. Глыбина [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2018. – Т. 21. - № 4. – С. 196-202.

14. Дьяконова, Е.Ю. Лапароскопические операции в неотложной детской абдоминальной хирургии / Е.Ю. Дьяконова, А.Ю. Разумовский, А.Б. Алхасов [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15. - № 1. – С. 9-19.

15. Дьяконова, Е.Ю. Лапароскопические операции в неотложной детской абдоминальной хирургии: диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук: 14.01.19 / Дьяконова Елена Юрьевна. - М.:, 2018. – 287 с.

16. Дьяконова, Е.Ю. Острая кишечная инфекция как маска острого аппендицита у детей / Е.Ю. Дьяконова, И.В. Поддубный, Л.С. Намазова-Баранова [и др.]. // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13. - № 1. – С. 51–53. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: doi: 10.15690/pf.v13i1.1515

17. Еланский, Н.Н. Хирургические болезни / Н.Н. Еланский. – М.: Медицина. - 1964. – 652 с.

18. Жестков, К.Г. Эндоскопическая хирургия наиболее распространенных неотложных хирургических заболеваний / К.Г. Жестков, О.В. Воскресенский, Б.В. Барский // Хирургия. - 2004. - № 2. - С. 53-61.

19. Исаков, Ю.Ф. Детская хирургия: национальное руководство / Ю.Ф. Исаков, А.Ф. Дронов. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2009. - 1168 с.

20. Калитеевский, П.Ф. Болезни червеобразного отростка: монография / П.Ф. Калитеевский. – М.: Медицина. - 1970. – 204 с.

21. Каминский, М.Н. Сравнительная оценка и оптимизация клинико-соноскопических диагностических шкал острого аппендицита: диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.01.17 / Каминский Максим Николаевич. – Хабаровск, 2017. – 149 с.

22. Карасёва, О.В. Абсцедирующие формы аппендикулярного перитонита у детей: диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук: 14.00.35 / Карасёва Ольга Витальевна. - М.:, 2006. – 269 с.

23. Карасёва, О.В. Лечение аппендикулярного перитонита у детей / О.В. Карасёва, Л.М. Рошаль, А.В. Брянцев [и др.]. // Детская хирургия. – 2007. - № 3. – С. 23-27.

24. Киясов, А.П. Современные технологии морфологических исследований. Методическое пособие для студентов, аспирантов и врачей-патологов / А.П. Киясов. - Казань. – 2001. – 38 с.

25. Клинические рекомендации МЗ РФ. Острый аппендициту детей. / под ред. М.А. Голованёв, А.Ф. Дронов, И.В. Поддубный [и др.]. - М: Российская ассоциация детских хирургов. - 2016. - 28 с.

26. Колесов, В.И. Острый аппендицит: монография / В.И. Колесов. - Л.: Медгиз.– 1959. – 292 с.

27. Коржевский, Д.Э. Основы гистологической техники / Д.Э. Коржевский, А.В. Гиляров. – СПб.: СпецЛит. - 2005. – 95 с.

28. Коржевский, Д.Э. Краткое изложение основ гистологической техники для врачей и лаборантов-гистологов / Д.Э. Коржевский. – Санкт-Петербург. - 2005. – 48с.

29. Коровин, С.А. Лапароскопические вмешательства у детей с осложнённым аппендицитом / С.А. Коровин, А.В. Дзядчик, Е.В. Дворовенко [и др.] // Медицинский совет. - 2018. - № 17. - С. 232-236.

30. Коровин, С.А. Лапароскопические технологии в группе больных с острой ишемией органов брюшной полости / С.А. Коровин, А.В. Дзядчик, С.В. Стоногин, М.К. Акопян, Ю.Ю. Соколов // Детская хирургия. - 2019. – Т. 23. - № 1S2. - С. 35.

31. Коровин, С.А. Лапароскопия при лечении детей с острым аппендицитом и перитонитом / С.А. Коровин, Ю.Ю. Соколов // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19. - № 22. – С. 1396-1398.

32. Коровин, С.А. Персонифицированные подходы хирургического лечения детей с гнойно-воспалительными заболеваниями органов брюшной полости / С.А. Коровин, А.В. Дзядчик, М.К. Акопян, Ю.Ю. Соколов // Детская хирургия. - 2020. – Т. 24. - № S1. - С. 46.

33. Костенко, Н.В. Современные проблемы диагностики и лечения аппендицита и его осложнений / Н.В. Костенко, А.Г. Разувайлова // Астраханский мед. журнал. – 2014. – Т. 9. - № 2. – С. 8–14.

34. Кригер, А.Г. Острый аппендицит / А.Г. Кригер, А.В. Федоров, П.К. Воскресенский. - М.: Медпрактика. - 2002. - 244 с.

35. Кузин, М.И. Хирургические болезни: учебник / под. ред. М.И. Кузина. 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2015. – 992 с.

36. Курыгин, А.А. Заболевание червеобразного отростка слепой кишки: монография / А.А. Курыгин, С.Ф. Багненко, Г.И. Синенченко. - СПб: изд. А.Н. Индиенко. - 2005. – 260 с.

37. Магомедова, С.М. Ультразвуковая диагностика и лечебная тактика при остром аппендиците с атипично расположенным червеобразными отростком (клиническое исследование) : автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.027 / Магомедова Саадат Магомедовна. - Махачкала, 2007. - 15 с.

38. Мантулина, Л.А. Клинико-морфологическая характеристика структуры червеобразного отростка в норме, при остром и хроническом аппендиците : автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.027 / Мантулина Лилия Алексеевна. – Воронеж, 1995. – 24 с.

39. Мосин, С.В. Лапароскопическая диагностика и лечение хронического аппендицита : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Мосин Сергей Валерьевич. - М., 2009. – 25 с.

40. Ольхова, Е.Б. Ультразвуковая диагностика перекрута сальника у ребёнка (клиническое наблюдение) / Е.Б. Ольхова, Ю.Ю. Соколов, М.А. Шувалов [и др.] // Радиология – практика. – 2016. - № 4 (58). – С. 73-78.

41. Осипова, Н.А. Современное состояние науки о боли. Острые и хронические болевые синдромы / Н.А. Осипова, В.В. Никода // Анестезиология и реаниматология. – М. 2003. - № 5. – С. 4-9.

42. Павленко, А.Ю. Болевой синдром: патофизиологические механизмы развития и методы воздействия на этапах оказания медицинской помощи / А.Ю. Павленко, А.А. Хижняк // Медицина неотложных состояний. – Киев. 2006. - № 1 (2). – С. 29-39.

43. Панасюк, А.И. Хронический аппендицит. Определение понятия, диагностика и лечение / Панасюк А.И., Шурыгина И.А., Быргазов Р.О. [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2016. – № 3. – С. 74–78.

44. Петров, С. В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / под. ред. С.В. Петрова и Н.Т. Райхлина. 3-е изд., доп. и перераб. – Казань: изд. «Титул». - 2004. – 456 с.

45. Покровский, В.И. Энциклопедический словарь медицинских терминов / под ред. В.И. Покровского. – 2-е изд. – М.: Медицина. -2001. – С. 960.

46. Пронин, В.А. Патология червеобразного отростка и аппендэктомия / В.А. Пронин, В.В. Бойко. – Харьков: СІМ. - 2007. – 271 с.

47. Прудков М.И. Неотложная хирургия: Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи населению Уральского федерального округа / под ред. М.И. Прудкова. – Екатеринбург: Артикул. - 2013. – 88 с.

48. Пыков, М.И. Ультразвуковая диагностика мезаденита у детей / М.И. Пыков, Ю.Ю. Соколов, В.В. Балашов [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2012. - № 6. – С. 49-55.

49. Пыков, М.И. Ультразвуковая оценка состояния лимфатических узлов брюшной полости у детей в норме и при остром абдоминальном синдроме / М.И. Пыков, Ю.Ю. Соколов, В.В. Балашов [и др.] // Детская больница. – 2013. - № 1 (51). – С. 28-37.

50. Разумовский, А.Ю. Детская хирургия. Краткая версия национального руководства / под ред. А.Ю. Разумовского ; отв.ред. А.Ф. Дронов. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016. – 784 с.

51. Романова Е.А. Лабораторные экспресс тесты как метод дифференциальной диагностики в неотложной хирургии на догоспитальном этапе у детей / Е.А. Романова, Е.Ю. Дьяконова, Л.С. Намазова-Баранова [и др.] //Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62. - № 4. – С. 237.

52. Рошаль, Л.М. К вопросу классификации острого аппендицита и его осложнений / Л.М. Рошаль, О.В. Карасева // Российский педиатрический журнал. - 2006. - № 2. - С. 34–38.

53. Русаков, В.И. Основы частной хирургии. Т. 1. / В.И. Русаков. – Ростов н/Д.: изд. Ростовск. ун-та. - 1975. – 481 с.

54. Русаков, В.И. Современные представления о патогенезе аппендицита: обзор литературы / В.И. Русаков, А.И. Поляк, С.В. Перескоков // Хирургия. – 1990. - № 3. – С. 118—124.

55. Русанов, А.А. Аппендицит / А.А. Русанов. – Л.: Медицина. - 1979. – 176 с.

56. Савельев, В.С. Клиническая хирургия: национальное руководство: в 3-х т. Т. 1,2,3 / под ред. В.С. Савельева, А.И. Кириенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2010.

57. Сажин, А.В. Клинико-морфологические аспекты хронического аппендицита / А.В. Сажин, С.В. Мосин // Журнал «Хирургия» им. Н.И. Пирогова. – 2007. – № 12. – С. 59-64.

58. Сажин, А.В. Эпидемиологические аспекты хронического аппендицита / А.В. Сажин, С.В. Мосин, А.А. Коджоглян [и др.] // Журнал «Хирургия» им. Н.И. Пирогова. – 2011. - № 4. – С. 4-8.

59. Сажин, А.В. Принципы дифференцированного подхода к диагностике и лечению больных с подозрением на хронический аппендицит / А.В. Сажин, С.В. Мосин, А.А. Коджоглян [и др.] // Журнал «Хирургия» им. Н.И. Пирогова. – 2011. - № 5. – С. 32-38.

60. Сибирская, Е.В. Острый живот в практике детского гинеколога / Е.В. Сибирская, Л.В. Адамян, Е.А. Богданова [и др.] // Репродукт. здоровье детей и подростков. - 2013. - № 4. - С. 75-76.

61. Смирнов, А.Н. О правомочности диагноза «хронический аппендицит» у детей / А.Н. Смирнов, А.Ф. Дронов, И.В. Поддубный [и др.] // Детская хирургия. – 2005. - №4. – С. 24-27.

62. Смирнов, А.Н. Хронический аппендицит как первопричина длительных рецидивирующих болей в животе у детей / А.Н. Смирнов, А.Ф. Дронов, И.В. Поддубный [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2007. –Т. 6. - № 1. – С. 24-28.

63. Соколов, Ю.Ю. Первый опыт лапароскопических трансумбиликальных мультипортовых операций у детей / Ю.Ю. Соколов, Д.В. Донской, Г.Т. Туманян [и др.] // Детская хирургия. – 2011. - № 5. – С. 45-46.

64. Соколов, Ю.Ю. Редкие клинические наблюдения инородных тел червеобразного отростка у детей. / Ю.Ю. Соколов, С.А. Коровин, С.В. Стоногин [и др.] // Детская хирургия. – 2012. - № 1. - С. 52-53.

65. Соколов, Ю.Ю. Вариант классификации острого аппендицита и перитонита у детей / Ю.Ю. Соколов, С.А. Коровин // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. - 2013. - Т. 3. - № 1. - С. 28-31.

66. Соколов, Ю.Ю. Лапароскопия у детей с острой ишемией органов брюшной полости / Ю.Ю. Соколов, С.А. Коровин, А.В. Дзядчик // Учёные записки Орловского государственного университета. Серия: Естественные, технические и медицинские науки. – 2014. – Т. 2. - № 7. – С. 110-111.

67. Соколов, Ю.Ю. Хирургические вмешательства у детей с интраабдоминальными лимфангиомами / Ю.Ю. Соколов, Д.В. Донской, А.В. Вилесов [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. - 2014. - Т. 4. - № 1. - С. 20-24.

68. Соколов, Ю.Ю. Эффективность лапароскопии у детей с острым аппендицитом и перитонитом / Ю.Ю. Соколов, С.А. Коровин, Ю.Н. Недумов // Детская больница. - 2013. - № 2. - С. 29-33.

69. Сулавко, Я.П. Обоснование диагноза «хронический аппендицит» у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.35 / Сулавко Яков Павлович. - М., 2008. – 22 с.

70. Тимошин, А.Д. Малоинвазивные вмешательства в абдоминальной хирургии: монография / Тимошин А.Д., Шестаков А.Л., Юрасов А.В. - М: Триада-Х. - 2003. – 216 с.

71. Фёдоров, В.Д. Современные представления о классификации перитонита и системах оценки тяжести состояния больных / В.Д. Фёдоров, В.К. Гостищев, А.С. Ерломов [и др.] // Хирургия. - 2000. - №4. – С. 58–62.

72. Хворостов, И.Н. Клинико-морфологическое основание для оперативного лечения хронического абдоминального синдрома у детей / И.Н. Хворостов, А.Г. Синицын, Г.Л. Снигур // Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т. 20. - № 5. – С. 270-276.

73. Хворостов, И.Н. Результаты хирургического лечения хронического рецидивирующего абдоминального синдрома у детей с локализацией в правой подвздошной области / И.Н. Хворостов, А.Г. Синицын, Г.А. Копань // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2017. - № S. – С. 214-215.

74. Хворостов, И.Н. Сравнительная клинико-морфологическая характеристика хронического абдоминального синдрома с локализацией в правой подвздошной области у детей / И.Н. Хворостов, А.Г. Синицын, Г.Л. Снигур [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2015. – Т. 56. - № 4 . – С. 89-94.

75. Хворостов, И.Н. Клинико-морфологическая характеристика хронического абдоминального синдрома с локализацией в правой подвздошной области у детей / И.Н. Хворостов, А.Г. Синицын // Практическая медицина. – 2012. – Т. 63. - № 7-2. – С. 118.

76. Хоха, Р.Н. Рецидивирующие боли в животе у детей / Р.Н. Хоха // Журнал ГГМУ. – 2005. – № 3. – С. 47–53.

77. Чугунов, И.А. Лапароскопическая аппендэктомия при хроническом аппендиците / И.А. Чугунов, А.В. Сирота, В.В. Бойцов [и др.] // Эндоскоп. Хирургия. - 2007. - №1. - С. 103.

78. Шаряков, Д.Е. Значение молекулы адгезии VCAM-1 при внегоспитальных пневмониях / Д.Е. Шаряков, В.М. Семенов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2011. - №4. – С. 54 - 58.

79. Шатобалов, В.К. Аппендицит: этиология, патогенез, классификация, а также варианты его рецидивирующего и хронического течения / В.К. Шатобалов // Журнал «Хирургия» им. Н.И. Пирогова (Москва). – 2013. - № 4. – С. 87-91.

80. Шевченко, Ю.Л. Частная хирургия: учебник для мед. вузов; в 2-х т. Т. 1, 2. / под ред. Ю.Л. Шевченко. – СПб: СпецЛит. - 2000.

81. Юдин, А.Л. Мукоцеле червеобразного отростка / А.Л. Юдин, Р.А. Щетинин, Н.И. Афанасьева [и др.] // Медицинская визуализация. - 2015. - №4. – С. 68-78.

82. Юдин, Я.Б. Острый аппендицит у детей / Я.Б. Юдин, Ю.Д. Прокопенко, К.К. Фёдоров [и др.] – М.: Медицина. - 1998. – 255 с.

83. Ярцев, П.А. Лапароскопия в диагностике и лечении острого аппендицита / П.А. Ярцев, А.С. Ермолов, Г.В. Пахомова // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2010. - № 4. – С. 21-25.

84. Allred, D. C. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis / D.C. Allred, J.M. Harvey, M. Berardo [et al.] // Mod. Pathol. – 1998. – N. 11. – P. 155-68.

85. Alvarado, A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis / A. Alvarado // Ann. Emerg. Med. – 1986. – Vol. 15(5). – P. 557–564.

86. Alvarado-Aparicio, A. Laparoscopic appendectomy: surgical technique and literature review / A. Alvarado-Aparicio, M. Moreno-Portillo, F. Pereira-Graterol // Chir. - 2003. - Vol. 71 (6). - P.442-448.

87. Andersson, R.E. Short-term complications and long-term morbidity of laparoscopic and open appendicectomy in a national cohort / R.E. Andersson // Br. J. Surg. – 2014. – Vol. 101(9). – P. 1135-42.

88. Andiran, F. Chronic Recurrent Appendicitis in Children: An Insidious and Neglected Cause of Surgical Abdomen / F. Andiran, S. Dayi, M. Caydere, H. Ustun // Turk. J. Med. Sci. – 2002. – Vol. 32. – P. 351-354.

89. Apley, J. Recurrent abdominal pain: A field survey of 1000 school children / J. Apley, N. Naish // Arch. Dis. Child. – 1958. – Vol. 33. – P. 165-170.

90. Arrington, D. Incidental mucocele of the appendix in a 15-year-old girl / D. Arrington, B. Jewett, S. Sterner [et al.] // Pediatr. Emerg. Care. – 2014. – Vol. 30. - N. 8. – P. 555–557.

91. Aydin, S. Acute appendicitis or lymphoid hyperplasia / S. Aydin [et al.] // Canadian Association of Radiologists Journal. – 2019. – Vol. 70. – P. 354-360.

92. Barroso, T.V.V. Assesment of the Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP) in Morphologically Normal Appendices Removed from Patients with Clinical Diagnosis of Acute Appendicitis / T.V.V. Barroso, P.G.O. Sales, A. Petroianu // Emerg. Med. (Los Angel). - 2015. – Vol. 5. – P. 256. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: doi:10.4172/2165-7548.1000256

93. Bittinger, F. Differential expression of celladhesion molecules in inflamed appendix: correlation with clinical stage / F. Bittinger [et al.] // J. Pathol. – 1998. - Vol. 186. – P. 422–428.

94. Borges, E.L. Effects of vasoactive intestinal polypeptide microinjected into the nucleus tractussolitarius on jejunal glucose absorption in rats / E.L. Borges, A.D. Machado, A.S. Haibara [et al.] // AutonNeurosci. – 2015. – Vol. 107. – P. 111-113.

95. Bouchard, S. Expression of neuropeptides in normal and abnormal appendices / S. Bouchard, P. Russo, A.P. Radu [et al.] // J. Pediatr.Surg. – 2001. - Vol. 36. – P. 1222-1226.

96. Boursiani, C. Atypical or Non typical appendicitis in children Chronic or Acute? The Role of Ultrasound. A Case Report Appendicitis in Children. / C. Boursiani, G. Charalampoulos, T. Boursianis [et al.] // SM J. Pediatr. Surg. – 2017. – Vol. 3(3). – P. 1046.

97. Caiazzo, P. The role of laparoscopy in recurrent right lower quadrant pain in children / P. Caiazzo, M. Esposito, G. Del Vecchio [et al.] // Ann. Ital. Chir. – 2015. – Vol. 86. - N. 1. – P. 42–45.

98. Carter, J.E. Surgical treatment for chronic pelvic pain / J.E. Carter // JSLS. – 1998. – Vol. 2 (2). – P. 129—139.

99. Chao, K. Diagnostic laparoscopy for chronic right iliac fossa pain: a pilot study / K. Chao, S. Farrell, P. Kerdemelidis [et al.] // Australian and new zealand journal of surgery. – 1997. – Vol. 67 (11). – P. 789—791.

100. Checkoff, J.L. Chronic inflammatory appendiceal conditions that mimic acute appendicitis on helical CT / J.L. Checkoff, R.J. Wechsler, L.N. Nazarian // American Journal of Roentgenology. – 2002. – Vol. 179 (3). – P. 731—734.

101. Chichom Mefire, A. Clinical, Ultrasonographic, and Pathologic Characteristics of Patients with Chronic Right-lower-quadrant Abdominal Pain that May Benefit from Appendectomy / A. Chichom Mefire, R. Tchounzou, P.M. Kuwong [et al.] // World J. Surg. – 2011. – Vol. 35. – N. 4. – P. 723–730. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: DOI 10.1007/s00268-011-0980-3

102. Crabbe, M.M. Recurrent and chronic appendicitis / M.M. Crabbe, S.H. Norwood, H.D. Robertson [et al.] // Surg. Gynecol. Obstet. – 1986. – Vol. 163. – P. 11–13.

103. Dabbs, D. J. Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Applications / D.J. Dabbs. - 4th Edition. Elsevier. -2014. – 933 p.

104. Davies, M.J. The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selectin in human atherosclerosis / M.J. Davies, J.L. Gordon, A.J. Gearing [et al.] // J. Pathol. – 1993. – Vol. 171. – P. 223-229.

105. Di Lorenzo C., Chronic Abdominal Pain In Children: A Technical Report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition / C. Di Lorenzo [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. - 2005. - Vol. 40 (3). – P. 249–261. [Электронный ресурс]. – Режим доступа:DOI: 10.1097/01.MPG.0000154661.39488.AC

106. Di Sebastiano, P. Neuroimmune appendicitis / P. Di Sebastiano, T. Fink, F.F. di Mola [et al.] // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 461-466.

107. Drake, F.T. Progress in the diagnosis of appendicitis: a report from Washington State's Surgical Care and Outcomes Assessment Program / F.T. Drake, M.G. Florence, M.G. Johnson [et al.] // Ann. Surg. - 2012. – Vol. 256. – P. 586-594.

108. Drossman, D.A. Rome II: The Functional Gastrointestinal Disorders: Diagnosis, Pathophysiology and Treatment: A Multinational Consensus / D.A. Drossman, E. Corazziari, N.J. Talley [et al.] (eds): Degnon Associates, McLean. – 2000. - P. 551-4.

109. Fatih, A. Chronic recurrent appendicitis in children: an insidious and neglected cause of surgical abdomen / A. Fatih, D. Sabriye, A. Muzaffer [et al.] // Turk. J. Med. Sci. – 2002. – N. 32. – P. 351–354.

110. Ferrara, N. VEGF-A: a critical regulator of blood vessel growth / N. Ferrara // Eur. Cytokine Netw. – 2009. - N. 20(4). – P. 158-63.

111. Franke, C. Neurogenic appendicopathy: a clinical disease entity? / C. Franke, C.D. Gerharz, H. Böhner [et al.] // Int. J. Colorectal Dis. – 2002. – Vol. 17. – P. 185-191.

112. Gedam, M.C. Role of elective laparoscopic appendicectomy in chronic right lower quadrant pain: a prospective & interventional study / M.C. Gedam [et al.] // Int. Surg. J. – 2015. – Vol. 2(2). – P. 200-203.

113. Grebeldinger, S. Neurogenic appendicopathy in pediatric patients: A clinical and histopathological entity / S. Grebeldinger, B. Radojcic, I. Meljnikov [et al.] // Journal of Society for development in new net environment in B&H. – 2012. –Vol. 6. N. 3. – P. 950-961

114. Güller, U. Neurogenic appendicopathy: a frequent, almost unknown disease picture. Evaluation of 816 appendices and review of the literature / U. Güller, D. Oertli, L. Terracciano [et. Al.] // Chirurg. – 2001. – Vol. 72. – P. 684-689.

115. Giuliano, V. Chronic appendicitis ‘‘syndrome’’ manifested by an appendicolith and thickened appendix presenting as chronic right lower abdominal pain in adults / V. Giuliano [et al.] // Emerg. Radiol. – 2006. – Vol. 12(3). – P. 96–98.

116. Hachim, M.Y. The role of the cytokines and cell-adhesion molecules on the immunopathology of acute appendicitis / M.Y. Hachim, A.-R.H. Ahmed // Saudi Med. J. – 2006. - Vol. 27 (12). – P. 1815-1821.

117. Halder, S.K. An Indian female presenting with appendicular diverticulitis: a case report and review of the literature / S.K. Halder, I. Khan // Cases Journ. – 2009. – N. 2. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: doi: 10.4076/1757-1626-2-8074.

118. Han, H. Appendiceal Crohn's disease clinically presenting as acute appendicitis / H. Han, H. Kim, A. Rehman [et al.] // World J. Clin. Cases. – 2014. – Vol. 2. - N. 12. – P. 888–892.

119. Hirano, E.S. Not complicated acute appendicitis in adults: clinical or surgical treatment? // E.S. Hirano, B.M. Pereira, J.M. Bustorff-Silva [et al.] // Rev Col Bras Cir. – 2012. – Vol.39. – P. 159-164.

120. Höfler, H. Neurogenic appendicopathy - a common disorder, seldom diagnosed / H. Höfler // Langenbecks Arch. Chir. – 1980. – Vol. 351. – P. 171-178.

121. Humes, D.J. Clinical Presentation of Acute Appendicitis: Clinical Signs—Laboratory Findings—Clinical Scores, Alvarado Score and Derivate Scores / D.J. Humes, J. Simpson // Medical Radiology. Diagnostic Imaging. – 2011. – P. 13-21. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: DOI: 10.1007/174_2011_211, @ Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011

122. Husain, M. Role of diagnostic laparoscopy in chronic and recurrent abdominal pain / M. Husain, P.K. Sachan, S. Khan [et al.] // Trop. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 34. - N. 3. – P. 170–173.

123. Kager, L.M. Chronic recurrent appendicitis: a contradiction in terms? / L.M. Kager, W.A. Bemelman, B.A. Bastiaansen // Ned. Tijdschr. Geneeskd. – 2015. – N. 159. – Abstr. A9127.

124. Khan, M.N. The role of white cell count and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis / M.N. Khan, E. Davie, K. Irshad // J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad. – 2004. – Vol. 16. – P. 17–19.

125. Khandelwal, A. Imaging of acute abdomen in pregnancy / A. Khandelwal, N. Fasih, A. Kielar // RadiolClin. North. Am. – 2013. – Vol.51. – P. 1005-1022.

126. Konan, A. Scoring systems in the diagnosis of acute appendicitis in the elderly / A. Konan, M. Hayran, Y.A. Kılıç [et al.] // Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. – 2011. – Vol. 17(5) – P. 396-400.

127. Kothadia, J.P. Chronic appendicitis: uncommon cause of chronic abdominal pain / J.P. Kothadia, S. Katz, L. Ginzburg // Therap. Adv. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 8. - N. 3. – P. 160–162.

128. Kwon, L.M. Ultrasound features of secondary appendicitis in pediatric patients / L.M. Kwon, K. Lee, S.K. Min // Ultrasonography. – 2018. - Jul;37(3). – P. 233-243.

129. Leardi, S. Recurrent abdominal pain and «chronic appendicitis» / S. Leardi, S. Delmonaco, T. Ventura [et al.] // Minerva Chir. – 2000. - Vol. 55 (1—2). – P. 39-44.

130. Leung, A.K.C. Recurrent abdominal pain in children / A.K.C. Leung, J.-F. Lemay, C.C. Barker // Canadian Journal of Diagnosis. – 2002. – Vol. 5. – P. 68-78.

131. Leung, A.K. Recurrent abdominal pain in childhood / A.K. Leung, B.E. Wong, H.Y. Cho [et al.] // Singapore Paediatr. J. – 1996. – Vol. 38. – P. 44-8.

132. Lintula, H. Diagnostic score in acute appendicitis. Validation of a diagnostic score (Lintula score) for adults with suspected appendicitis / H. Lintula, H. Kokki, J. Pulkkinen [et al.] // Langenbecks Arch. Surg. – 2010. – Vol. 395. – P. 495-500.

133. Maconi, G. Ultrasound of the Gastrointestinal Tract / G. Maconi, G. Bianchi Porro, A.L. Baert // Springer. – 2007. – Vol. 3. –P. 10.

134. Maharjan, S. An uncommon case of chronic tubercular appendicitis / S. Maharjan // Case Rep. in Pathol. – 2015. – Article ID 534838. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: doi: 10.1155/2015/534838.

135. Mattei, P. Chronic and recurrent appendicitis are uncommon entities often misdiagnosed / P. Mattei, J.E. Sola, C.J. Yeo // J. Am. Coll. Surg. - 1994. – Vol. 178. – P. 385–389.

136. Medina, C. Matrix metalloproteinase-9 modulates intestinal injury in rats with transmural colitis / C. Medina, A. Santana, M.C. Paz [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2006. – Vol. 79. – P. 954–962.

137. Mussack, T. Chronic appendicitis as an independent clinical entity / T. Mussack, S. Schmidbauer, A. Nerlich [et al.] // Chirurg. – 2002. – Vol. 73 (7). – P. 710—715.

138. Nwokoma, N.J. Appendicitis in Children. Appendicitis - A Collection of Essays from Around the World / Dr. Anthony Lander (Ed.). – 2012. – 226 p. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.intechopen.com/books/appendicitis-a-collection-of-essays-from-around-the-world/appendicitis-inchildren

139. Olsen, B.S. Neurogenous hyperplasia leading to appendiceal obliteration: an immunohistochemical study of 237 cases / B.S. Olsen, S. Holck // Histopathology. – 1987. – Vol. 11. – P. 843-849.

140. Panchalingam, L. Elective laparoscopic apendicectomy for chronic right iliac fossa pain in Children / L. Panchalingam, C. Driver, A.A. Mahomed // Journal of laparoendoscopic and advanced surgical techniques. – 2005. – Vol. 15. – P.186-189.

141. Parikh, K. Terminal ileal adhesions - an entity needing to be recognised and treated in recurrent abdominal pain (RAP) / K. Parikh // J. Pediatr. Neonatal Care. - 2016. – Vol. 5(1). [Электронный ресурс]. – Режим доступа: DOI: 10.15406/jpnc.2016.05.00167

142. Partecke, L.I. Appendicopathy - a clinical and diagnostic dilemma / L.I. Partecke, A. Thiele, F. Schmidt-Wankel [et al.] // Int. J. Colorectal Dis. – 2013. – Vol. 28. – P. 1081 – 1089.

143. Peker, K. A case of chronic appendicitis / K. Peker, K. Kılıç // Kafkas J. Med. Sci. – 2012. – № 2 (2). – P. 78–80.

144. Petroianu, A. Importance of the new radiographic sign of fecal loading in the cecum in the presence of acute appendicitis in comparison with other inflammatory

diseases of the right abdomen / A. Petroianu, L.R. Alberti // Eur. J. Int. Med. – 2008. – Vol. 19. – P. 22-26.

145. Petroianu, A. Comparative incidence of acute appendicitis in a mixed population, related to skin color / A. Petroianu, J.E. Oliveira-Neto, L.R. Alberti // ArqGastroenterol. – 2004. – Vol. 41. – P. 24-26.

146. Petroianu, A. Acute appendicitis In: Columbus NG. Acute abdomen / A. Petroianu // Ed. Nova publishers Ltd. London. – 2010.- P. 518-531.

147. Petroianu, A. Acute appendicitis / A. Petroianu // SaludiCiencia. – 2013. – Vol. 20(2). – P. 292-5

148. Petroianu, A. Fecal loading in the cecum as a new radiological sign of acute appendicitis / A. Petroianu, L.R. Alberti, R.I. Zac // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11. – P. 4230-4232.

149. Pruekprasert, P. Accuracy in diagnosis of acute appendicitis by comparing serum C-reactive protein measurements, Alvarado score and clinical impression of surgeons / P. Pruekprasert, T. Maipang, A. Geater [et al.] // J. Med. Assoc. Thai. – 2004 – Vol. 87(3). – P. 296-303.

150. Ramsaransing, A.S. A case of chronic appendicopathy caused by parasitic infection / A.S. Ramsaransing, R.R. Postema, J.L. Simons // Case Rep. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 4. - N. 3. – P. 397–398.

151. Rao, P. The computed tomography appearance of recurrent and chronic appendicitis / P. Rao, J. Rhea, R. Novelline [et al.] // Am. J. Emerg. Med. – 1998. – Vol. 16. – P. 26-33.

152. Riedel, H.H. Pelviscopy within the scope of differential gynecologic-surgical diagnosis. Endometriosis-chronic appendicitis / H.H. Riedel, C. Emmert // Zentralbl Chir. – 1998. – Vol. 123 (4). – P. 50-52.

153. Roumen, R.M. Randomized clinical trial evaluating elective laparoscopic appendicectomy for chronic right lower-quadrant pain / R.M. Roumen, R.P. Groenendijk, C.E. Sloots [et al.] // Br. J. Surg. – 2008. – Vol. 95(2). – P. 169–174.

154. Rubér, M. Different cytokine profiles in patients with a history of gangrenous or phlegmonous appendicitis / M. Rubér, A. Berg, C. Ekerfelt [et al.] // Clinical and Experimental Immunology. – 2006. – Vol. 143. – P. 117–124.

155. Sadot, E. Acute appendicitis in the twenty-first century: should we modify the management protocol? / E. Sadot, N. Wasserberg, R. Shapiro [et al.] // J. Gastrointest.Surg. – 2013. – Vol. 17. – P. 1462-1470.

156. Safaei, M. Recurrent abdominal pain and chronic appendicitis / M. Safaei, L. Moeinei, M. Rasti // J. Res. Med. Sci. – 2004. – N. 1. – P. 11–14.

157. Sengupta, A. White cell count and C-reactive protein measurement in patients with possible appendicitis / A. Sengupta, G. Bax, S. Paterson-Brown // Ann.R.Coll.Surg. Engl. – 2009. – Vol. 91(2). – P. 113-5.

158. Sesia, S.B. Neurogenic appendicopathy: clinical, macroscopic, and histopathological presentation in pediatric patients / S.B. Sesia, J. Mayr, E. Bruder [et al.] // Eur. J. PediatrSurg. – 2013. – Vol. 23. – P. 238-242. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: DOI: 10.1055/s-0032-1333119

159. Shah, S.S. Chronic appendicitis: an often forgotten cause of recurrent abdominal pain / S.S. Shah, R.R. Gaffney, T.M. Dykes [et al.] // Am. J. Med. – 2013. – Vol. 126. - N. 1. – P. e7–e8.

160. Sierakowski, K. Unusual presentation of a familiar pathology: chronic appendicitis / K. Sierakowski, A. Pattichis, P. Russell [et al.] // BMJ Case Rep. – 2016. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: doi: 10.1136/bcr-2015-212485.

161. Singh, S. Is elective appendicectomy is a valuable option in children, with chronic undiagnosed right lower abdominal pain? A prospective study / S. Singh [et al.] // Int. Surg. J. – 2017. - Vol. 4(1). – P. 385-389.

162. Singh, J. P. Role of the faecolith in modern-day appendicitis / J. P. Singh, J. G. Mariadason // Ann R CollSurgEngl. – 2013. – Vol. 95. – P. 48 -51.

163. Solberg, A. Local and Systemic Expressions of MMP-9, TIMP-1 and PAI-1 in Patients Undergoing Surgery for Clinically Suspected Appendicitis / A. Solberg,

L. Holmdahl, P. Falk [et al.] // Eur. Surg. Res. – 2012. – Vol. 48(2). – P. 99-105. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: DOI: 10.1159/000337031

164. Stringel, G. Laparoscopy in the Management of Children with Chronic Recurrent Abdominal Pain / G. Stringel, S.H. Berezin, H.E. Bostwick [et al.] // JSLS. – 1999. – Vol. 3(3). – P. 215-9.

165. Stylianos, S. Laparoscopy for diagnosis and treatment of recurrent abdominal pain in children / S. Stylianos, J.E. Stein, L.M. Flanigan [et al.] // Journal of Pediatric Surgery. – 1996. – Vol. 31(8). – P. 1158-1160.

166. Svensson, J.F. A review of conservative treatment of acute appendicitis / J.F. Svensson, N.J. Hall, S. Eaton, A. Pierro, T. Wester / Eur. J. Pediatr.Surg. – 2012.- Vol. 22. – P. 185-194.

167. Talukder, D.B. Modified Alvarado Scoring System in the Diagnosis of Acute Appendicitis / D.B. Talukder // JAFMC Bangladesh. – 2009. – Vol. 5(1). – P. 18-20.

168. Teh, S.H. Should an appendix that looks 'normal' be removed at diagnostic laparoscopy for acute right iliac fossa pain? / S.H. Teh, S. O'Ceallaigh, J.G. Mckeon [et al.] // Eur. J. Surg. – 2000. – Vol. 166(5). – P. 388-389.

169. Teli, B. Role of elective laparoscopic appendectomy for chronic right lower quadrant pain / B. Teli, N. Ravishankar, S. Harish [et al.] // Indian J. Surg. – 2013. – Vol. 75. - N. 5. – P. 352–355.

170. Van den Steen, P.E. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). Review / P.E. Van den Steen, B. Dubois, I. Nelissen [et al.] // Crit Rev Biochem Mol Biol. – 2002. – Vol. 37(6). – P. 375-536. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://dx.doi.org/10.1080/10409230290771546

171. Van Rossem, C.C. Laparoscopic appendectomy for chronic right lower quadrant abdominal pain / C.C. Van Rossem, K. Treskes, D.L. Loeza [et al.] // Int. J. Colorectal Dis. – 2014. – Vol. 29. - N. 10. – P. 1199–1202.

172. Varadhan, K.K. Safety and efficacy of antibiotics compared with appendicectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: meta-analysis of randomised controlled trials / K.K. Varadhan, K.R. Neal, D.N. Lobo // BMJ. – 2012. – Vol. 344. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: doi: https://doi.org/10.1136/bmj.e2156

173. Whorwell, P.J. The continuing dilemma of chronic appendicitis / P.J. Whorwell // Therap. Adv. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 8. - N. 3. – P. 112–113.

174. Weihe, E. The tachykininneuroimmune connection in inflammatory pain / E. Weihe, D. Nohr, S. Müller [et al.] // Ann N Y AcadSci – 1991. – Vol. 632. – P. 283-295.

175. Xiong, S. Neuronal hypertrophy in acute appendicitis / S. Xiong, P. Puri, L. Nemeth [et al.] // Arch Pathol Lab Med. – 2000. – Vol. 124. – P.1429-1433.

176. Xu, Y. Lymphoid Hyperplasia of the Appendix: A Potential Pitfall in the Sonographic Diagnosis of Appendicitis / Y. Xu [et al.] // American Journal of Roentgenology. – 2016. – Vol. 206. – P. 189–194. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://dx.doi.org/10.2214/AJR.15.14846

177. Yilmaz, M. Unusual histopathological findings in appendectomy specimens from patients with suspected acute appendicitis / M. Yilmaz, S. Akbulut, K. Kutluturk [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19. – P. 4015-4022.

178. Yong, J.L. A comparative study of routine laparoscopic versus open appendectomy / J.L. Yong, W.L. Law, C.Y. Lo [et al.] // JSLS. – 2006. – Vol. 10(2). – P. 188–192.

179. Zampieri, N. Recurrent abdominal pain in young pre-menarchal female: clinical and surgical observations / N. Zampieri, C. Zamboni, M. Corroppolo [et al.] // Pediatr. Surg. Int. – 2008. – Vol. 24. – P. 277–281. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://dx.doi.org/10.1007/s00383-007-2063-y

180. Zampieri, N. Recurrent abdominal pain due to buckshots in the appendix / N. Zampieri, V. Zuin, A. Ottolenghi [et al.] // Acta Pædiatrica. – 2008. – Vol. 97. –

P. 983–987. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00794.x

181. Zubieta-O'Farrill, G. Appendiceal diverticulum associated with chronic appendicitis / G. Zubieta-O'Farrill, J. Raúl Guerra-Mora, A. Gudiño-Cháve A. [et al.] // Int. J. Surg. Case Rep. – 2014. – Vol. 5. - N. 12. – P. 961–963.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

ДОБРОВОЛЬНОЕ ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ РОДИТЕЛЕЙ РЕБЕНКА НА УЧАСТИЕ В НАУЧНОМ ИССЛЕДОВАНИИ «Клинико-морфологическое обоснование тактики хирургического лечения хронического абдоминального синдрома в правой подвздошной области у детей».

Я,_____,

(Ф.И.О., заполняется рукой родителя)

отец_____

(Ф.И.О. ребенка, заполняется рукой родителя)

Я,_____

(Ф.И.О., заполняется рукой родителя)

мать_____

(Ф.И.О. ребенка, заполняется рукой родителя)

выражаю добровольное согласие на участие моего ребенка в научном исследовании «Клинико-морфологическое обоснование тактики хирургического лечения хронического абдоминального синдрома в правой подвздошной области у детей».

Врачом, _____, проводящим исследование, мне была предоставлена информация о том, что данное исследование проводится с целью повышения эффективности лечении детей с хроническим абдоминальным синдромом в правой подвздошной области на основании использовании высокоточных современных методов диагностики. Так же мне была предоставлена информация об ожидаемом результате проводимого обследования и лечения и потенциальной возможности возникновения осложнений. У меня было время подумать о возможном участие моего ребенка в исследовании.

Я согласен (согласна) сотрудничать с лечащим врачом и объективно сообщать ему о результатах лечения, атак же, обо всех необычных ощущениях и жалобах моего ребенка, возникших в процессе обследования и лечения.

Я ознакомлен(а) с тем, что в любой момент исследования имею право отказаться от дальнейшего в нем моего ребенка без объяснения причин, и это не повлечет изменения отношения к ребенку со стороны лечащего врача.

Я не оплачиваю никаких лабораторных анализов и тестов, входящих в стандарт обследования при моем заболевании. Я не получаю оплаты за участие моего ребенка в исследовании.

Я разрешаю моему врачу делать видеозаписи, связанные с лечебным процессом моего и использовать полученные данные для научных и образовательных целей.

Я осведомлен о том, что имя и адрес моего ребенка будут храниться в тайне, и могут быть выданы только представителям государственных контролирующих органов, аудита и этического комитета.

Отец участника научного исследования_____

(подпись дата)

Мать участника научного исследования _____

(подпись дата

Врач-исследователь _____

(подпись, дата)

ПРИЛОЖЕНИЕ 2



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2729438

СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО АБДОМИНАЛЬНОГО СИНДРОМА С ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ В ПРАВОЙ ПОДВЗДОШНОЙ ОБЛАСТИ И ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА У ДЕТЕЙ

Патентообладатель: ***Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Волгоградский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации ФГБОУ ВО ВолгГМИ МЗ РФ (RU)***

Авторы: ***см. на обороте***

Заявка № **2019145578**
Приоритет изобретения **30 декабря 2019 г.**
Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **06 августа 2020 г.**
Срок действия исключительного права на изобретение истекает **30 декабря 2039 г.**

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2020620994

Индивидуальные показания к хирургическому лечению хронического абдоминального синдрома с локализацией в правой подвздошной области у детей

Правообладатель: ***Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России) (RU)***

Авторы: ***Хворостов Игорь Николаевич (RU),***
Синицын Алексей Геннадиевич (RU)



Заявка № **2020620822**
Дата поступления **26 мая 2020 г.**
Дата государственной регистрации
в Реестре баз данных ***17 июня 2020 г.***

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев