

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва -2021

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

Научный руководитель:
доктор медицинских наук

Хворостов Игорь Николаевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела сочетанной травмы, анестезиологии-реанимации государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно – исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения г. Москвы
Карасева Ольга Витальевна

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии имени академика С. Я. Долецкого федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Соколов Юрий Юрьевич

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2021 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1 и на сайте организации <http://nczd.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор РАН

Винярская Ирина Валериевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Исследования, доказывающие связь локализованной хронической боли в правой подвздошной области с патологией аппендикса, немногочисленны (Сулавко Я.П., 2009; Мосин С.В., 2009; Gedam M.C., 2015; Singh S., 2017). Данное состояние может быть расценено как хронический абдоминальный синдром в правой подвздошной области (ХАСППО). Тщательно проведенное лабораторное и инструментальное обследование, с целью поиска патологии аппендикса, нередко не позволяет установить причину болевого синдрома, а консервативное лечение у части больных оказывается неэффективным. Выбор лечебной тактики при ХАСППО у детей до настоящего времени является предметом дискуссий. В большинстве случаев, диагноз устанавливается методом исключения, затем выполняется диагностическая лапароскопия и аппендэктомия (Сажин А.В., 2011; Соколов Ю.Ю. и др., 2013; Карасева О. В. и др., 2020; Коровин С.А. и др., 2019). Существует необходимость разработки протокола диагностики и лечения ХАСППО для определения индивидуальных показаний к хирургическому лечению пациентов, учитывающего значимые признаки, позволяющие верифицировать диагноз до выполнения аппендэктомии. Частота выявления, клиническая значимость, отсутствие единой терминологии и противоречивость взглядов на патогенез и трактовку клинической картины ХАСППО у детей определяют актуальность рассматриваемой проблемы для детской хирургии.

Степень научной разработанности проблемы

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 (Мосин С.В., 2009; Сулавко Я.П., 2008; Boursiani S., 2017; Leardi S., 2000). 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 (Дьяконова Е.Ю. и др., 2018; Сажин А.В. и др., 2011; Смирнов А.В. и др., 2007; Caiazzo P. et al., 2015; Nusain M. et al., 2013). 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 (Бараев Т.М. и др., 2000; Исаков Ю.Ф. и др., 2009; Панасюк А.И. и др., 2016; Kothadia J.P., 2015). Однако гистопатологические изменения в удалённых аппендиксах детей с ХАСППО не всегда укладываются в критерии хронического воспаления (Дремина Н.Н. и др., 2017; Шурыгина И.А. и др., 2018), 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 (Barroso T. et al., 2015; Borges E.L. et al., 2015; Grebeldinger S. et al., 2012). Установлено увеличение локальной экспрессии молекул сосудистой клеточной адгезии 1-го типа (VCAM-1/CD 106) на ранних стадиях острого аппендицита (Bittinger F. et al., 1998; Nachim M.Y. et al., 2006). Показано увеличение локальной экспрессии матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9) при деструктивных формах аппендицита (Medina C. et al., 2006; Solberg A. et al., 2012; Van den Steen P.E. et al., 2002). 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

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 локализацией в правой подвздошной области и острого аппендицита у детей» (патент РФ № 2 729 438 от 06.08.2020).

Теоретическая и практическая значимость

Определена последовательность диагностики и показания к хирургическому лечению детей с ХАСППО. Показана высокая эффективность хирургического лечения ХАСППО у детей, достигающая 100%. Уточнен характер морфологических и иммуногистохимических изменений в червеобразных отростках у детей с ХАСППО.

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

Клиническая часть работы проведена на основе анализа данных обследования и лечения 160 детей в возрасте от 3 до 16 лет. Учитывая цели и задачи работы, было сформировано 2 группы больных. 1 группа (n=80) включающая больных с хроническим абдоминальным синдромом с локализацией в правой подвздошной области, была разделена на подгруппы: 1А группа (основная группа; n=39) и 1Б группа (проспективная; n=41). Вторая группа (контрольная, n=80) – сформирована из больных с деструктивными формами острого аппендицита.

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

Всем пациентам выполнялась традиционная лабораторная диагностика и обзорная ультрасонография органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

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

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование удаленных червеобразных отростков проводили по стандартным методикам в лаборатории морфологии, иммуногистохимии и канцерогенеза ГБУ Волгоградский медицинский научный центр (директор центра, д.м.н., доцент Снигур Г.Л).

Катамнестические наблюдения детей основной группы проводили в сроки 3, 6 и 12 месяцев после операции.

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, патент 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 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.

Аппробация 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).

Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение

Результаты проведенных исследований внедрены в работу ДООЭГиТХ №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.

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».

Структура и объем работы

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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы 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.

Критерием включения в основную и проспективную группы были: 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.

Критерии исключения:

- 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 мочекаменной болезнью.

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

Методы лабораторной диагностики: общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы; общий анализ мочи (физико-химические свойства, микроскопия осадка); биохимический анализ крови (билирубин, глюкоза, мочевины, определение С-реактивного белка), определение группы крови и Rh-фактора, кардиолипидная проба (кровь на RW), длительность кровотечения и свертываемость крови.

Методы топической диагностики. 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. Прямыми признаками острого аппендицита признавали инъекцию сосудов, гиперемия, 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, гиперемия 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. ЛА выполняли лигатурным методом.

Катамнестические наблюдения детей основной группы проводили в сроки 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 жалобы на боли в животе не совпадающие с первичной локализацией;
3. Неудовлетворительный результат - отсутствие эффекта от оперативного лечения, сохранение болевого синдрома.

Гистологическое исследование удаленных червеобразных 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 данных

Статистический анализ полученных данных проведен 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 категориальных переменных методом Мак-Немара (хи-квадрат). Клиническая информативность диагностических тестов, чувствительность и специфичность параметров оценивались с помощью ROC-анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительное клиническое, лабораторное, инструментальное исследование и оценка эффективности хирургического лечения больных детей основной и контрольной групп

В основной группе преобладали девочки (n=59; 72,84%), мальчиков было (n=21, 26,2%). В контрольной группе соотношение было обратным: мальчиков - 50 (62,5%), девочек - 30 (37,5 %) (табл. 1).

Таблица 1

Общая характеристика больных

Возраст больных	1 группа				2 группа				Всего
	Мальчики		Девочки		Мальчики		Девочки		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Дошкольный (до 7 лет)	1	4,75	1	8,3	9	18	3	10	14
Младший школьный (8 – 12 лет)	11	52,3	18	26,1	26	52	14	46,6	69
Школьный (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

Основной жалобой при поступлении у 74,4% (29 больных) больных 1А группы были боли в животе продолжительностью от 6 до 12 месяцев, у 25,6 % более 1 года. Типичными клиническими симптомами были: отсутствие миграции боли (97,4%), отсутствие напряжения передней брюшной стенки (87,2%), отсутствие гипертермии > 37,5°C (74,4%), локальная болезненность в правой подвздошной области отмечена в 97,4% случаев, наличие нарушений функции желудочно-кишечного тракта в виде тошноты и рвоты встречалось у 87,2% больных. У больных контрольной группы преобладали признаки, характерные для острого процесса: миграция боли (46,3%), симптомы желудочной диспепсии в виде тошноты и рвоты после развития болевого синдрома (76,3%), локальная болезненности в правой подвздошной области (98,8%), гипертермия (60%). Проведенный анализ с построением ROC- кривой позволил определить симптомы, специфичные 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 отсутствие нейтрофильного сдвига лейкоцитарной формулы (AUC-0,75; 95% ДИ 0,68-0,8; p<0,0001).

Анализ показал несоответствие клинической картины ХАСППО у обследованных нами детей критериям острого аппендицита. 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 и определении показаний к аппендэктомии.

Для локального процесса в червеобразном отростке у больных ХАСППО были характерны следующие эхосонаографические признаки: отсутствие визуализации просвета отростка, вследствие развития склеротических процессов; истончение стенки, сопровождающееся повышением эхогенности и неоднородностью экоструктуры слизистого и подслизистого слоев; диаметр отростка, не превышающий 6 мм (рис.1).

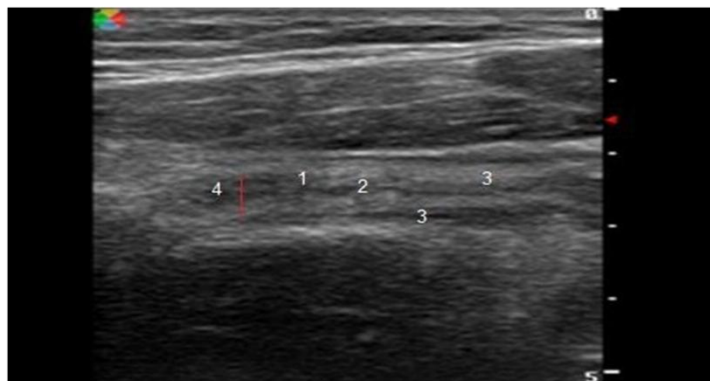


Рисунок 1. Сонограмма больного Б., с ХАСППО (продольное сканирование): 1 – неровный, сомкнутый просвет червеобразного отростка; 2 – повышение эхогенности подслизистого слоя; 3 – неравномерная толщина мышечного слоя; 4- диаметр червеобразного отростка 5 мм.

Проведенный ROC – анализ показал низкую специфичность и точность УЗ-технологий для определения признаков, специфичных для ХАСППО, не превышающей 35%. В соответствии с планом исследования, заключительным этапом обследования с целью уточнения причин рецидивирующих болей в животе у больных основной группы проводилась диагностическая лапароскопия. В контрольной группе лапароскопия и ЛА проводилась по срочным показаниям.

При выполнении осмотра брюшной полости у больных основной группы специфическими макроскопическими изменениями червеобразного отростка (ЧО), характерными для ХАСППО считали: наличие периаппендикулярных сращений, спиральный внешний вид ЧО с ригидными стенкам, спаечный процесс вокруг отростка и наличие копролита в просвете. Обнаружение ригидности связывали с прогрессирующим хроническим воспалением и склеротическими изменениями стенки, свидетельствующими о необратимости патологического процесса (табл.2). 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. Описанные изменения были характерны для 74,3 % больных основной группы. В контрольной группе макроскопические изменения, соответствующие острому аппендициту выявлены во всех случаях. С одинаковой частотой выявлена «малая» гинекологическая патология: добавочная доля яичника в 1 случае, неизменные 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 было выявлено варикозное расширение вен малого таза 1-2 степени, что не позволяет рассматривать выявленные изменения как первопричину болей в животе.

Таблица 2

Характерные формы патологии органов брюшной полости при диагностической лапароскопии у детей

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 аппендикс	13	33,3	80	100

Заключительным этапом обследования всем больным была выполнена ЛА лигатурным способом. Интраоперационных осложнений не было. Симультанные операции выполнялись только у больных 1А группы: у 2 больных были удалены неизмененные гидатиды яичников, в 1 случае была выполнена резекция дополнительной доли яичника и резекция пряди сальника у 1 больного.

В общей сложности ЛА была выполнена 33 больным (84,6%) основной и 60 больным (75%) контрольной групп. Видеоассистированная аппендэктомия (ВА) была 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 у больных контрольной группы, выраженный спаечный процесс в правой подвздошной области, технические сложности при выделении отростка с высоким риском повреждения близлежащих структур на этапе освоения методики ЛА.

В послеоперационном периоде частота послеоперационных осложнений в группах составила 5,1% в основной, 6,2% в контрольной. 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, отмечались у 3 больных контрольной группы в сроки от 6 до 12 месяцев после операции.

Микроскопические изменения в препаратах отростков контрольной группы соответствовали деструктивному аппендициту у 93,7%, простому – у 6,3% больных. В основной группе морфологическое подтверждение хронического воспаления

аппендикса было получено у 30,8% больных, в 28,2% случаев морфологические изменения соответствовали простому аппендициту, в 15,4% случаев выявлены морфологические признаки флегмонозного воспаления, у 10 больных (25,6%) обнаружена лимфоидная гиперплазия аппендикса. 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.

При обследовании детей через 6 месяцев после операции рецидив болей был отмечен у 5 пациентов (12,8%). Однако интенсивность, характер и частота боли не соответствовали дооперационным параметрам. После проведения курса противовоспалительной терапии болевой синдром купирован во всех случаях. Эффективность хирургического лечения ХАСППО у детей в 1А группе составила 87,2%.

Обоснование и разработка математической модели определения индивидуальных показаний к лечению ХАСППО у детей.

На основании проведенного анализа нами была разработана математическая модель, основанная на выборке, состоящей из данных о 119 детей контрольной (n=80) и основной групп (n=39) с канонической корреляцией 0,839 и значимым (p<0,001) различием дискриминантных функций, что 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:

$$d = -1,782 + X_1 * 0,304 + X_2 * 1,72 + X_3 * 0,452 + X_4 * 0,407 + X_5 * 0,092 + X_6 * 0,785 + X_7 * 0,008 + X_8 * -0,743 + X_9 * -0,508 + X_{10} * 1,108 \text{ где:}$$

X₁ – гипертермия (1-выше 37,5⁰С, 2- до 37,5⁰С);

X₂ – лейкоцитоз (1 – более 10x10⁹, 2-менее 10x10⁹);

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

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 d (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 (табл. 3).

Таблица 3

Классификационная таблица предсказанных и наблюдаемых критериев диагностики ХАСППО у детей

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%			

Разработка и последовательность реализации протокола диагностики и лечения ХАСППО у детей

Полученные результаты легли в основу протокола диагностики и лечения ХАСППО у детей (рис.2). Разработан 4-х этапный протокол определения тактики лечения детей с ХАСППО.

На I этапе проводили анализ жалоб, физикальных и лабораторных данных. При несоответствии данных критериям острого аппендицита проводили УЗИ с целью выявления достоверных признаков ХАСППО.

II этапом рассчитывали величину дискриминантной функции, позволяющей причислить больного к группе ХАСППО или острого аппендицита. В случае несоответствия полученных данных критериям ХАСППО после II –х этапов, 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 6 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 обследование для выявления интеркуррентной патологии.

IV этап предусматривал морфологическое и иммуногистохимическое исследования удаленного ЧО у больного с ХАСППО или острым аппендицитом.

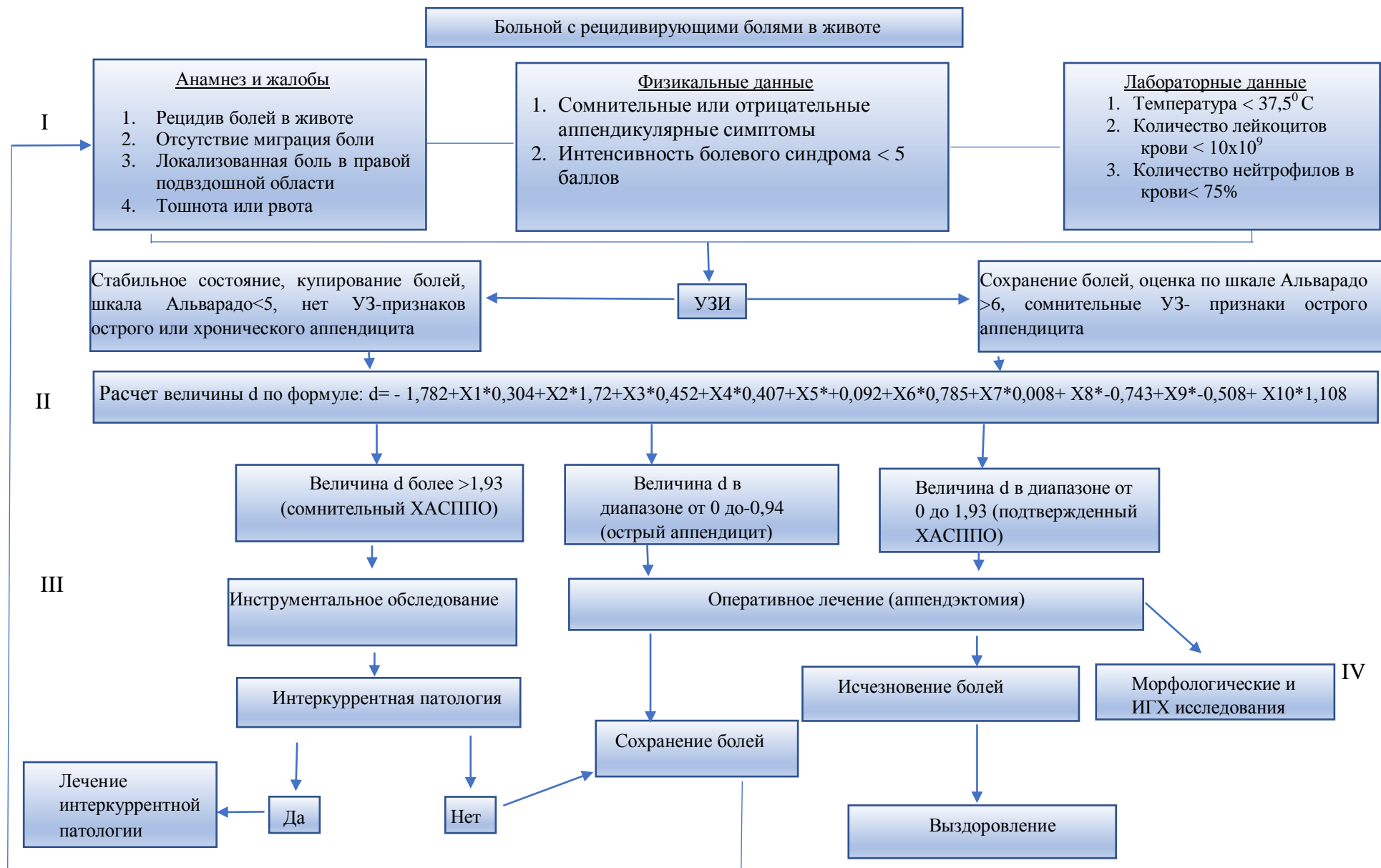


Рисунок 2. Протокол лечения ХАСППО у детей.

Сравнительная оценка эффективности хирургического лечения ХАСППО в основной и проспективной группах

С целью оценки клинической эффективности лечебно-диагностического протокола диагностики ХАСППО, проведен сравнительный анализ результатов лечения больных в основной (1А группа, n=39) и проспективной (1Б группа, n=41) группах (табл. 4).

Таблица 4
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°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

Анализ клинико-лабораторных показателей I этапа лечебно-диагностического протокола не выявил значимых изменений между группами, что свидетельствует о правильном подборе пациентов и схожести изучаемых групп по показателям включения.

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.

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.

Использование предлагаемого протокола диагностики и лечения ХАСППО позволило провести индивидуальный подход к выбору метода лечения, особенно в

отношении несоответствия клинических, ультразвуковых и лабораторных данных. Так, после II этапа обследования количество больных, соответствующих критериям острого аппендицита в проспективной группе, увеличилось до 7, что потребовало их исключения из группы. У 16 больных проспективной группы значения величины дискриминантной функции (d) оказались выше 1,93. При обследовании у 10 больных интеркуррентной патологии не выявлено, а жалобы купировались самостоятельно. В 4 случаях обнаружена патология ЖКТ, по поводу которой больные переданы для лечения у гастроэнтеролога. 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 исключен 21 пациент основной группы.

На III этапе у 31 (79,5%) больного 1А и у 17 (85%) из 20 прооперированных больных 1Б группы выполнена ЛА. 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 аппендэктомия был связан с техническими трудностями при выделении ЧО 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.

При детальном изучении удаленных аппендиксов обнаружены существенные различия между группами (табл. 5).

Таблица 5
Морфологические изменения в удаленных аппендиксах

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	

В основной группе наряду с морфологическим подтверждением хронического воспаления ЧО 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% обнаружены изменения, соответствующие флегмонозному аппендициту. У больных проспективной группы преобладающими гистологическими изменениями в 50% (10 больных) была лимфоидная гиперплазия аппендикса, у 45% (9 больных) обнаружены гистологические признаки хронического аппендицита и только в одном случае (5%) признаки простого (катарального) аппендицита.

При обследовании в сроки от 3 до 6 месяцев после операции у 100% оперированных больных 1Б группы рецидивов болевого синдрома не наблюдалось.

Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика червеобразных отростков при ХАСППО у детей.

Проведенные морфологические и иммуногистохимические исследования позволили выявить 3 типа изменений в червеобразных отростках у больных с ХАСППО.

1 тип (n=21) – хроническое воспаление. 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 локализовалась в пределах слизистой оболочки аппендикса. При иммуногистохимическом исследовании обнаружено достоверное ($p < 0,01$) увеличение экспрессии CD106 (VCAM-1) и количества MMP-9 позитивных клеток (рис. 3).

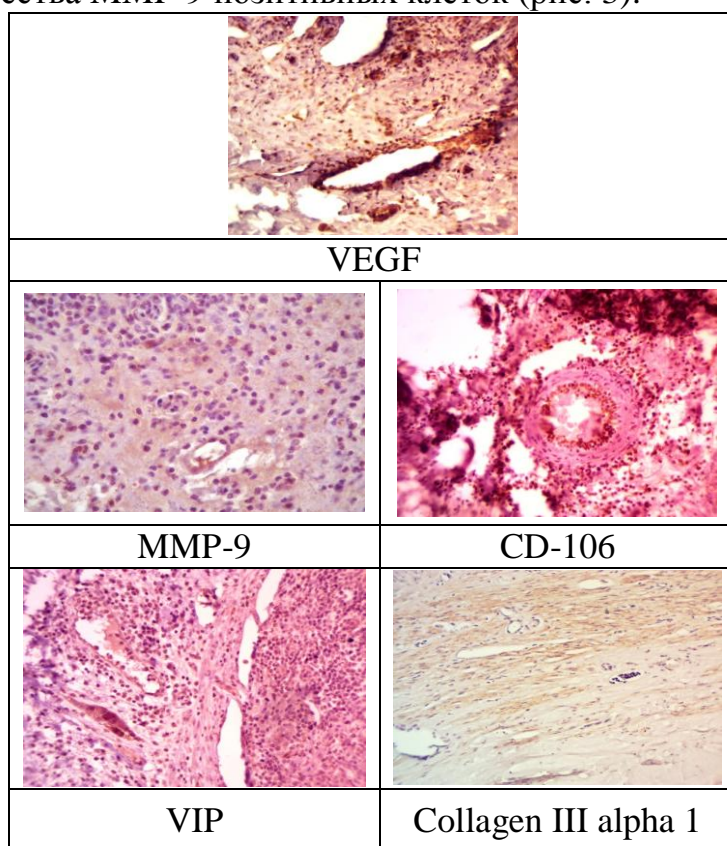


Рисунок 3. Патогистологические изменения червеобразных отростков при ХАСППО, соответствующие критериям хронического воспаления. Иммуногистохимическая реакция с первичными антителами, визуализация ДАБ с докраской гематоксилином. Начальное увеличение x100, x200.

2 тип (n=20) - лимфоидная гиперплазия ЧО. Морфологические изменения характеризовались инфильтрацией слизистой и подслизистой оболочки ЧО со слущиванием покровного эпителия, появление первичных аффектов Ашоффа с высокой степенью инфильтрации лимфоидных фолликулов, гиперплазией последних, интенсивным отеком стромы соединительной ткани с фрагментацией эластических и ретикулярных волокон, расширением и полнокровием сосудов, утолщением их стенок с набуханием эпителия. В лимфатических узлах брыжейки 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*. Иммунологические изменения характеризовались увеличением ($p<0,01$) экспрессии и количества MMP-9, экспрессии CD-106 позитивных клеток, увеличением экспрессии Collagen III α 1 в сочетании со снижением экспрессии и числа позитивных VEGF и VIP клеток (рис. 4). Обнаруженное увеличение ($p<0,01$) экспрессии CD-106 (VCAM-1) может объяснить менее агрессивное течение ХАСППО с преобладанием хронического воспаления над острым. Увеличение экспрессии MMP-9 и Collagen III α 1 при лимфоидной трансформации отростка ($p<0,01$) свидетельствует о развитии воспалительного процесса с ремоделированием сосудов с последующими фибротическими процессами в аппендиксе у больных ХАСППО.

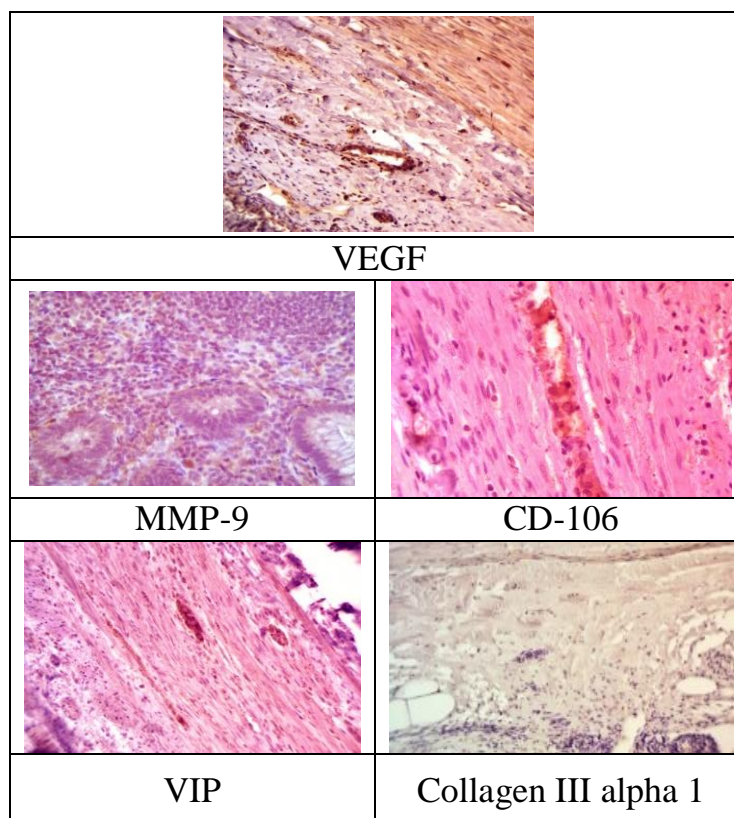


Рисунок 4. Патогистологическая характеристика червеобразных отростков при лимфоидной гиперплазии. Иммуногистохимическая реакция с первичными антителами, визуализация ДАБ с докраской гематоксилином. Начальное увеличение x100, x200.

3 тип (n=12) – катаральное воспаление. 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, выявленных в ЧО удалённых у пациентов 2 группы, то есть с острым аппендицитом. Иммунологические изменения характеризовались увеличением ($p < 0,01$) экспрессии и количества VEGF-позитивных клеток, что может отражать реакцию на локальную гипоксию червеобразного отростка и объясняет неоваскуляризацию в условиях *хронического патологического процесса*. Также отмечено что однонаправленное увеличение экспрессии MMP-9, CD-106 (VCAM-1), VIP, Collagen III α 1 сопровождалось снижением количества позитивных клеток ($p < 0,01$) в сравнении с контрольной группой (рис. 5). При детальной оценке иммуногистохимических маркеров в этой морфологической группе нами обнаружено 2 больных с достоверным увеличением экспрессии, и числа иммунопозитивных клеток VIP, сочетающееся с повышением MMP-9, CD-106, что может считаться проявлением нейрогенной аппендикопатии и не укладывается в критерии «негативной аппендэктомии».

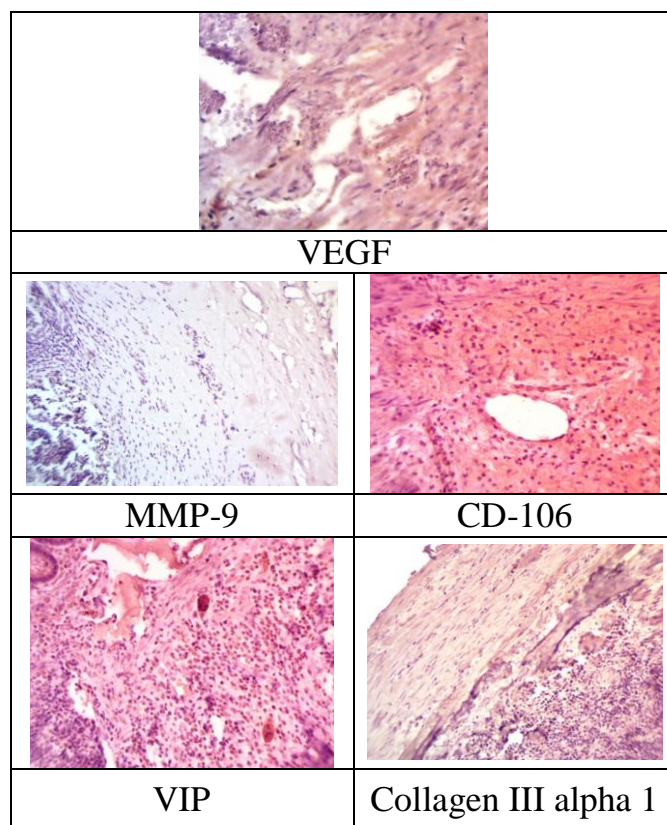


Рисунок 5. Патогистологическая характеристика катаральных червеобразных отростков. Иммуногистохимическая реакция с первичными антителами, визуализация ДАБ с докраской гематоксилином. Начальное увеличение $\times 100$, $\times 200$.

У больных 2 группы 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. Отмечалась умеренная экспрессия VEGF, незначительная для VIP (преимущественно в кровеносных сосудах мышечного слоя) и Collagen-III-alpha-1, сомнительная для MMP-9. При подсчете количества иммунопозитивных клеток наибольшее количество клеток было MMP-9-позитивным, умеренное количество VEGF-, VIP и Collagen-III-alpha-1-позитивными.

Таким образом, морфологическая картина удаленных ЧО у больных ХАСППО соответствовала критериям *хронического воспалительного процесса*. Обнаруженные морфологические и иммуногистохимические изменения ЧО 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 острым 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 укладывается в критерии «негативной аппендэктомии». В абсолютном большинстве исследований, нами обнаружены морфологические изменения, подтверждающие хроническое воспаление ЧО, что может считаться достаточным подтверждением адекватности выбранной тактики хирургического лечения ХАСППО у детей.

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 (ММР-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 III α 1), 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 III α 1).

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, повышение 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 работ, опубликованных по теме диссертации

1. Хворостов, И.Н. Хронический абдоминальный синдром с локализацией в правой подвздошной области у детей: хирургические аспекты / И.Н. Хворостов, А.Г. Сеницын // Российский педиатрический журнал. - 2020. - Т. 23. - № 3. - С. 198-203.
2. Хворостов, И.Н. Современная терминология, патогенез, диагностика и лечение хронического абдоминального синдрома у детей / И.Н. Хворостов, А.Г. Сеницын, Г.А. Копань [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2020. - № 2 (74). - С. 178-181.
3. Хворостов, И.Н. Математическая модель определения индивидуальных показаний к хирургическому лечению хронического абдоминального синдрома с локализацией в правой подвздошной области у детей / И.Н. Хворостов, А.Г. Сеницын, Д.А. Андреев [и др.] // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. - 2020. - № 1. - С. 173-174.
4. Хворостов, И.Н. Обоснование хирургического лечения хронического абдоминального синдрома с локализацией в правой подвздошной области у детей / И.Н. Хворостов, А.Г. Сеницын, Д.А. Андреев [и др.] // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. - 2020. - № 1. - С. 174-175.
5. Khvorostov, I.N. Clinical, morphological and immunohistochemical justification on the surgical treatment of chronic appendicitis in children / I.N. Khvorostov, A.G. Sinitsyn, G.L. Snigur [et al.] // Journal of Pediatric Surgical Specialties. - 2018. - Vol. 12 № 1-2. - P. 51-52.
6. Хворостов, И.Н. Иммунопатологические аспекты хронического абдоминального синдрома с локализацией в правой подвздошной области у детей / И.Н. Хворостов, А.Г. Сеницын, Г.Л. Снигур // В сборнике: Инновационные технологии в медицине детского возраста Северо-Кавказского Федерального Округа. - 2017. - С. 98-101.
7. **Хворостов, И.Н. Клинико-морфологические основания для оперативного лечения хронического абдоминального синдрома у детей / И.Н. Хворостов, А.Г. Сеницын, Г.Л. Снигур // Российский педиатрический журнал. - 2017. - Т. 20, № 5. - С. 270-276.**
8. Хворостов, И.Н. Результаты хирургического лечения хронического рецидивирующего абдоминального синдрома у детей с локализацией в правой подвздошной области / И.Н. Хворостов, А.Г. Сеницын, Г.А. Копань // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. - 2017. - № 5. - С. 214-215.
9. Сеницын, А.Г. Прогностическое значение шкал острого аппендицита у детей с хроническим абдоминальным синдромом с локализацией в правой подвздошной области / А.Г. Сеницын // В сборнике: Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. Материалы 74-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием. Под редакцией В.И. Петрова. - 2016. - С. 128-129.
10. **Хворостов, И.Н. Сравнительная клинико-морфологическая характеристика хронического абдоминального синдрома с локализацией в правой подвздошной области у детей / И.Н. Хворостов, А.Г. Сеницын, Г.Л. Снигур [и др.] // Вестник**

Волгоградского государственного медицинского университета. - 2015. - № 4 (56). - С. 89-94.

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

12. Патент на изобретение РФ № 2729438, 06.08.2020, Хворостов И.Н., Сеницын А.Г., Снигур Г.Л., Сурин С.С. Способ диагностики хронического абдоминального синдрома с локализацией в правой подвздошной области и острого аппендицита у детей. // Патент на изобретение РФ № 2 729 438 от 06.08.2020, Бюл. № 22, 2 с.

13. База данных РФ № 2020620994, 17.06.2020, Хворостов И.Н., Сеницын А.Г., Снигур Г.Л., Сурин С.С. Индивидуальные показания к хирургическому лечению хронического абдоминального синдрома с локализацией в правой подвздошной области у детей. // Свидетельство о регистрации базы данных РФ № 2020620994 от 17.06.20, Бюл. № 6, 1с.

Список сокращений

ВА	- видеоассистированная аппендэктомия
ВАШ	- визуально-аналоговая шкала
ЛА	- лапароскопическая аппендэктомия
ММП	- матриксная металлопротеиназа
ММП-9	- матриксная металлопротеиназа 9 типа
ММП-2	- матриксная металлопротеиназа 2 типа
ПАШ	- педиатрическая аппендикулярная шкала
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ХАСППО	- хронический абдоминальный синдром в правой подвздошной области
ЧО	- червеобразный отросток
ЦРБ	- С-реактивный белок
VEGF	- фактор роста эндотелия сосудов
VIP	- вазоактивный интестинальный пептид
VCAM-1 / CD-106	- сосудистая молекула клеточной адгезии-1
Collagen-III-alpha-1	- коллаген типа III, альфа-1
SP	- нейропептид субстанция Р