



**Медицински университет - Варна  
„Проф. д-р П. Стоянов”**

---

**Факултет „Медицина“**

**Катедра по обща и оперативна хирургия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационен труд за присъждане на  
образователна и научна степен „доктор“ на тема:

**РОЛЯ НА ИНФЛАМАТОРНИТЕ МАРКЕРИ  
ПРИ ДИАГНОСТИКА НА ОСТЪР  
АПЕНДИЦИТ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ**

**д-р Георги Валентинов Иванов**

Научна специалност  
„Обща Хирургия“ код 03.01.37

**Научен ръководител**  
проф. д-р Никола Колев, д.м.н.

**Официални рецензенти**  
Доц. д-р Христо Шивачев, д.м.  
Доц. д-р Красимира Калинова, д.м.

**Варна, 2018 г.**



Дисертационният труд е написан на 150 стандартни страници, от които на 22 страници са представени използваните литературни източници. Библиографската справка включва 170 заглавия, от които 3 на кирилица и 167 на латиница. Материалът е онагледен с 34 фигури, 26 таблици и 5 уравнения. Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен за защита от Катедрения съвет на Катедра обща и оперативна хирургия, Медицински университет – Варна с протокол № 46/19.02.2018г.

Дисертантът е специализант в Първа клиника по хирургия при УМБАЛ „Св. Марина” – Варна и Катедра обща и оперативна хирургия, Медицински университет – Варна.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 12.06.2018 г. от 12.00 часа в аудитория „Проф. д-р Владимир Иванов“ на УМБАЛ „Св. Марина” пред научно жури в състав:

**Председател:**

**Проф. д-р Никола Йорданов Колев, д.м.н.**

**Членове:**

**Проф. д-р Красимир Иванов, д.м.н.**

**Проф. д-р Тома Пожарлиев, д.м.н.**

**Доц. д-р Христо Шивачев, д.м.**

**Доц. д-р Красимира Калинова, д.м.**

Материалите по защитата са на разположение в Научен отдел и са публикувани в интернет страницата на МУ – Варна.

# СЪДЪРЖАНИЕ

<b>1. ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ</b>	<b>6</b>
<b>2. ВЪВЕДЕНИЕ</b>	<b>7</b>
<b>3. ЦЕЛ</b>	<b>9</b>
<b>4. ЗАДАЧИ</b>	<b>10</b>
<b>5. МАТЕРИАЛ</b>	<b>11</b>
<b>5.1. Дизайн на проучването</b>	<b>11</b>
<b>5.1.1. Литературен анализ за диагностичната стойност на актуалните лабораторни маркери на възпаление и приложимостта им в рутинната практика.</b>	<b>11</b>
<b>5.1.2. Анализ на пациентската популация</b>	<b>11</b>
<b>5.2. Демографски показатели на пациентите</b>	<b>13</b>
<b>5.3. Възрастови групи</b>	<b>14</b>
<b>5.4. Разпределение според патоанатомична диагноза</b>	<b>15</b>
<b>5.5. Анестезиологичен риск при пациентите</b>	<b>17</b>
<b>5.1. Разпределение според стойностите на хемоглобина</b>	<b>18</b>
<b>5.2. Алгоритъм за поведение при деца с коремна болка</b>	<b>19</b>
<b>6. МЕТОДИ</b>	<b>21</b>
<b>6.1. Диагностични методи</b>	<b>21</b>
<b>6.1.1. Клиничен преглед</b>	<b>21</b>
<b>6.1.2. Лабораторни методи</b>	<b>25</b>
<b>6.1.3. Образни методи</b>	<b>25</b>
<b>6.1.4. Оперативни методи</b>	<b>27</b>
<b>6.1.5. Патоморфологично изследване</b>	<b>29</b>
<b>6.2. Статистически методи</b>	<b>31</b>

<b>7. РЕЗУЛТАТИ</b>	<b>35</b>
<b>7.1.</b>	<b>Резултати от системния литературен анализ..... 35</b>
<b>7.2.</b>	<b>Диагностична стойност на лабораторните показатели.. 35</b>
<b>7.3.</b>	<b>Диагностична стойност на образните изследвания ..... 45</b>
<b>7.3.1.</b>	<b>Абдоминална ехография..... 45</b>
<b>7.3.2.</b>	<b>Компютърна томография с контраст ..... 48</b>
<b>7.4.</b>	<b>Диагностична стойност на комбинация от диагностични</b>
<b>методи</b>	<b>50</b>
<b>7.5.</b>	<b>Оперативни резултати ..... 53</b>
<b>7.6.</b>	<b>Патоморфологични резултати ..... 58</b>
<b>8. ДИСКУСИЯ</b>	<b>60</b>
<b>9. ИЗВОДИ</b>	<b>72</b>
<b>10. ПРИНОСИ</b>	<b>73</b>

## **1. ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ**

- AA – Остър апендицит (appendicitis acuta )
- NLR – неутрофили-левкоцити
- MPV – Среден обем на тромбоцитите
- ПКК – Пълна кръвна картина
- PDW – Среден обем на тромбоцитите
- RDW – Среден обем на еритроцитите
- PLR – Съотношението на тромбоцити-лимфоцити
- ROC – Стандартна крива
- TNF – Тумор-некротизиращ фактор
- IL-6 – Интерлевкин 6
- IL-1 – Интерлевкин 1
- СТ(КТ) – Компютърна томография
- СУЕ – Скорост на утаяване на еритроцитите
- ОХК – Остър хирургичен корем
- ДКК – Диференциална кръвна картина
- ПКК – Пълна кръвна картина
- CRP – С-реактивен протеин
- РСТ – Прокалцитонин
- УЗД – Ултразвукова диагностика
- ТВБ – Тазово-възпалителната болест
- НКБ – неспецифична коремна болка
- ДСО – детско спешно отделение
- PAS – pediatric appendicitis score

## 2. ВЪВЕДЕНИЕ

Острият апендицит е най-разпространеното коремно хирургическо заболяване при децата, което дава картината на остър хирургичен корем. Клиничната му проява може да бъде внезапна, персистираща или завоалирана в зависимост от разположението на апендикса. Острият апендицит е най-честата причина за спешно оперативно лечение във възрастовата група между 3 и 18 години.

В различните възрастови групи при децата диференциалната диагноза на острия апендицит варира и има своите характерни особености, предопределени от анатомо-физиологичното развитие, зрелостта на организма и имунната система.

От всички възпалителни заболявания на стомашно-чревния тракт най-голяма тежест се пада на острия апендицит, по рядко на възпаления Мекелов дивертикул и болест на Crohn. Острото възпаление на апендикса има свои характерни особености в протичането на клиничната картина във възрастовите групи от 0 до 3 и след 3-годишна възраст.

Поставянето на точна диагнозата е трудна, защото малките деца не могат да обективизират оплакванията си и са негативно настроени към изследването и манипулациите. Често има съпътстващи симптоми от страна на носоглътката и горните дихателни пътища, които замъгляват клиничната картина. Симптоматиката е разнообразна и нетипична. Болката е предимно дифузна и без точна локализация, повръщането се появява рано и често се наблюдават диарични и дизурични смущения. С напредване на процеса има тенденция към трайна хипертермия и интоксикационен синдром.

Въпреки развитието на медицината, острото начало, анатомичните особености и бързата прогресия, поставянето на навременната диагноза остър апендицит остава съществено клинично предизвикателство пред хирурга. Ето защо продължава развитието и подобряването на лабораторните маркери на възпалението.

За разлика от при възрастни, в детска възраст са ограничени възможностите за изпълняване на пълният набор от образни изследвания поради лъчевото натоварване, което се получава. Търсене на лабораторни предиктори за ранно отдиференциране на остър апендицит и поставянето на точна диагноза, с което да се намали броя на „белите“ апендектомии е цел пред съвременните хирурзи.



### **3. ЦЕЛ**

Да се оцени ролята на инфламаторните маркери при диагностика на остър апендицит в детската възраст.

## 4. ЗАДАЧИ

1. Да се извърши системен литературен анализ за диагностичната стойност на актуалните лабораторни маркери на възпаление и приложимостта им в рутинната практика.
2. Да се съпоставят лабораторните изследвания с клиничната картина при пациенти приети с диагноза остър апендицит.
3. Да се съпоставят лабораторните изследвания с интраоперативната находка при пациенти с остър апендицит.
4. Да се съпоставят лабораторните изследвания с патоморфологичната диагноза при пациенти с остър апендицит.
5. Да се анализират съвременните лабораторни маркери за диагностика на остър апендицит в детска възраст.
6. Да се изгради алгоритъм за поведение при съмнение за остър апендицит в детска възраст.

## **5. МАТЕРИАЛ**

### **5.1. Дизайн на проучването**

#### **5.1.1. Литературен анализ за диагностичната стойност на актуалните лабораторни маркери на възпаление и приложимостта им в рутинната практика.**

Проведохме систематичен преглед на литературата между януари 2000 и април 2017 г. с използване на електронните бази данни PubMed, OvidMedline, EMBASE и Google Scholar. Бяха открити 628 проучавания, при които диагностичната точност, статистическата хетерогенност и прогнозна способност на няколко от биомаркерите са с необходимата значимост. Изпитването за чувствителност и статистическия инструмент QUADAS-2 бяха използвани за оценка на надеждността на проучванията и качеството на изследването.

#### **5.1.2. Анализ на пациентската популация**

Проведено бе ретроспективно проучване, обхващащо група от 5442 деца, последователно преминали през Детско приемно спешно отделение на УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна, регистрирани с коремна болка за периода 2006 – 2017 год.

Пациентите бяха разпределение в следните групи:

- Група с оперирани пациенти с диагноза Остър апендицит (n=110, 2.1 %), с подгрупи:

- неусложнен апендицит – катарален апендицит, флегмонозен апендицит
  - усложнен апендицит – гангренозен апендицит, периапендикулерен абсцес, перитонит.
  - хроничен апендицит
- Група с пациенти, без индикации за оперативно лечение по спешност, насочени за консервативно лечение и активно проследяване (n=2493, 45.8%)
- Група с пациенти без съмнение за остър апендицит или остър хирургичен корем – 2839 (52.1%)

В групата на пациенти с извършена апендектомия се обособи допълнителна група на пациенти оперирани по лапароскопски способ. Анализираха се периперативните резултати и тези от проследяването.



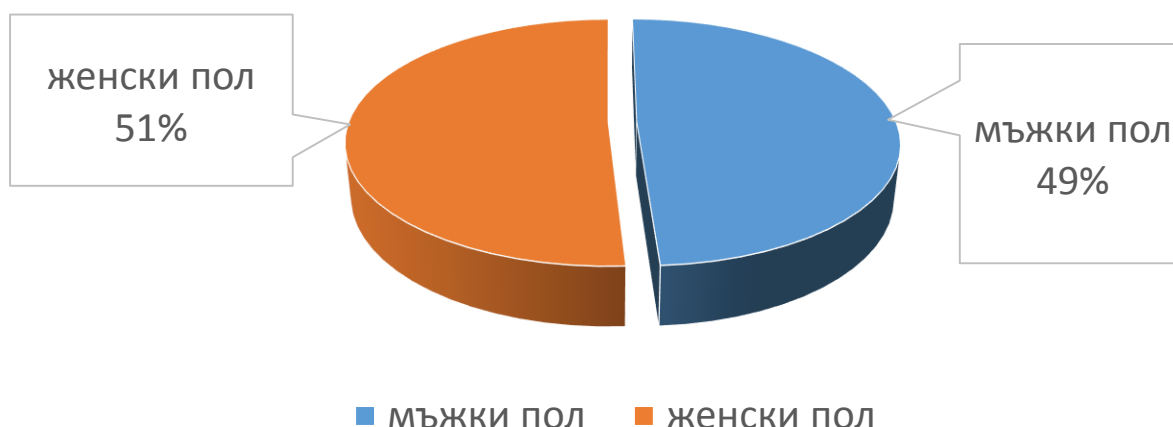
*Фигура 1.* Разпределение на пациентите според мерките, които се предприети. При 110 (2.1%) от 5442 деца е установен остър хирургичен корем и са оперирани.

## 5.2. Демографски показатели на пациентите

Общият брой на оперираните бе 110, като 54 деца са от мъжки пол, 56 деца от женски пол, съответно 49% и 51%.

Пол	Брой пациенти	Процент
Мъжки пол	n=54	49%
Женски пол	n=56	51%

*Таблица 1.* Разпределение по пол в общата група пациенти.



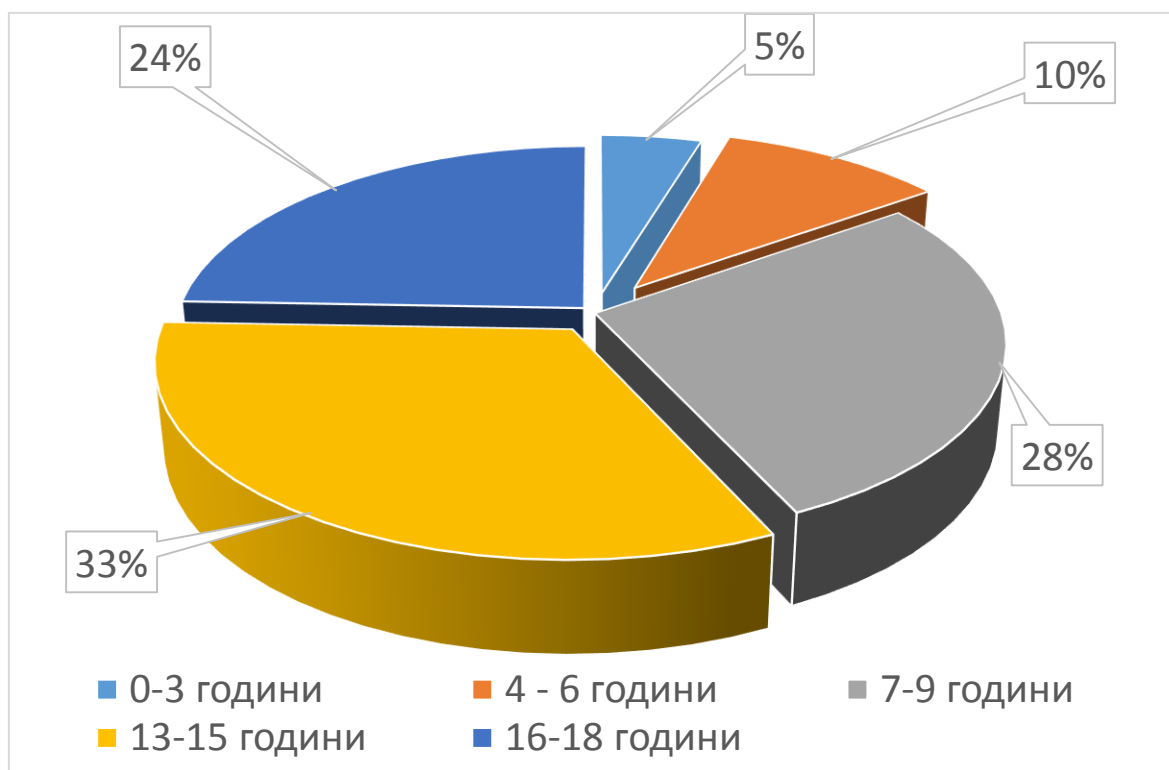
*Фигура 2.* Разпределение на пациентите по пол. Пациетите от женския превалира – 51%.

### 5.3. Възрастови групи

Оперираните пациенти бяха разделени в четири възрастови групи съобразно анатомичните и физиологичните особености. Във възрастовата група между 0 и 3 години 5 (5%) деца, между 4 и 9 години са оперирани 42 (38.1%) деца, между 10 и 15 години 37 (33.8%) деца, между 16 и 18 години 26 (23.6%).

Възрастова група	Брой (%)
<b>0-3 години</b>	5(4.5%)
<b>4 – 9 години</b>	42 (38.1%)
<b>9 – 15 години</b>	37(33.8%)
<b>16-18 години</b>	26 (23.6%)

*Таблица 2.* Разпределение на пациентите по възрастови групи. Най-голям дял от оперираните пациенти заемат тези във възрастовата група между 4 и 9 годиша възраст, следвани групата на възраст от 9 до 15 години.



Фигура 3. *Разпределение във възрастови групи*

#### **5.4. Разпределение според патологична диагноза**

Според патологичната диагноза оперираните деца бяха разпределени в следните групи – неусложнен апендицит, усложнен апендицит и хроничен апендицит. Пациентите с неусложнен апендицит бяха разпределени на катарален апендицит и флегмонозен апендицит. В група с усложнен апендицит бяха включени пациентите с гангренозен апендицит, апендицит с периапендикуларен абсцес и остър апендицит с перитонит. При 10 пациетна е установен хроничен апендицит.

Неусложнен апендицит		Усложнен апендицит								Хроничен	
Катарале		Флегмон		Гангренозен		Периап. абсцес		Перитонит			
N=	%	N=	%	N=	%	N=	%	N=	%	N=	%
41	37.4%	46	41.7%	5	4.5%	4	3.7%	4	3.7%	10	9%

Таблица 3. Разпределение на пациентите според патоанатомичната диагноза. Най-честата причина за операция се явява флегмонозен апендицит, след това катарален.



Фигура 4. Разпределение според патоанатомична диагноза. С най-голям дял са пациентите с флегмонозен и катарален апендицит.

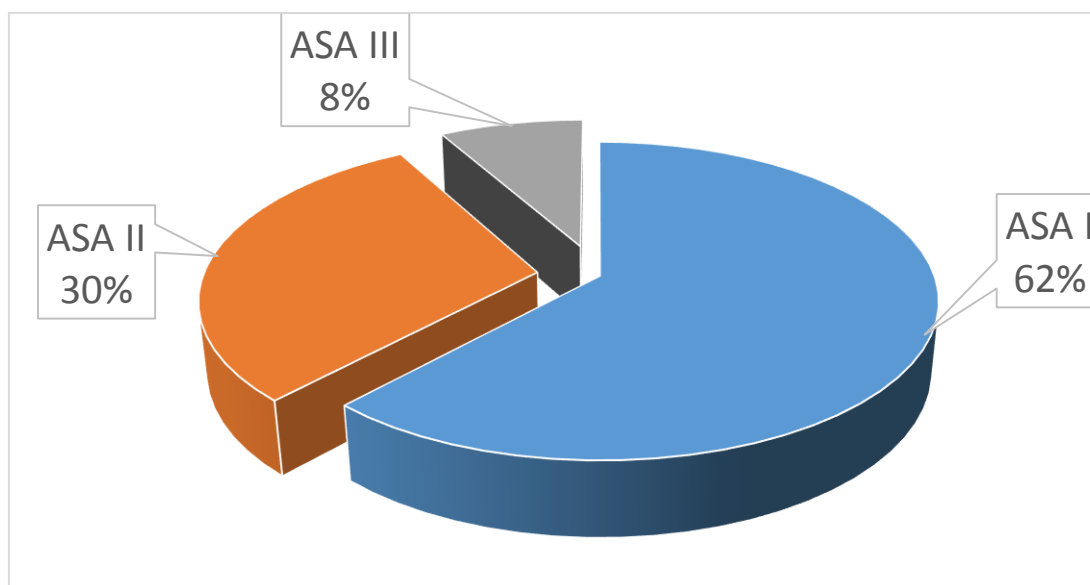


## 5.5. Анестезиологичен риск при пациентите

При подготовката за оперативно лечение всички болни бяха консултирани с анестезиолог, като риска за анестезията бе оценен според според критериите на американското сдружение на анестезиолозите (ASA). Най-често при пациентите анестезиологичния риск е ASA I – 62%.

Клас по ASA	Брой пациенти
ASA I	68 (62%)
ASA II	33 (30%)
ASA III	9 (8%)

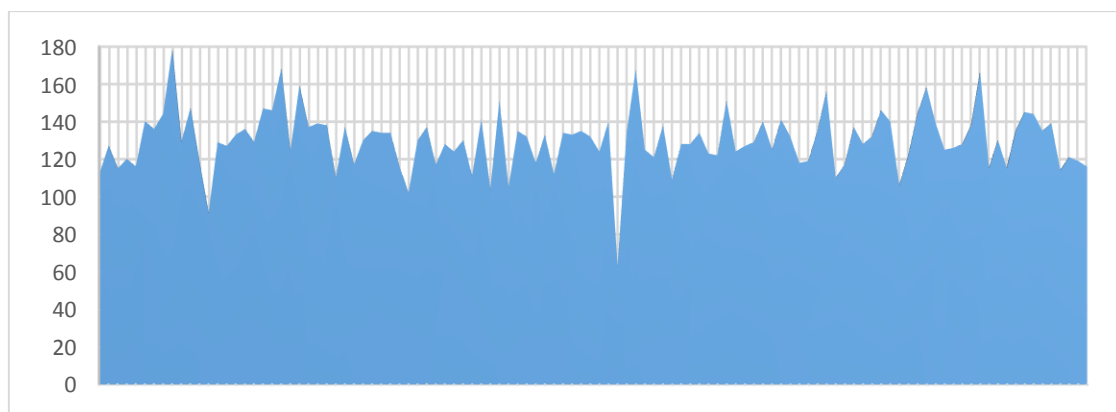
Таблица 4. Разпределение по анестезиологичен риск (ASA). Най-често анестезиологичният риск при пациентите е определен с ASA I – 62%.



Фигура 5. Разпределение по анестезиологичен риск (ASA). Най-често анестезиологичният риск при пациентите е определен с ASA I – 62%.

## 5.1. Разпределение според стойностите на хемоглобина

Разпределение по стойности на хемоглобина предоперативно. Не се наблюдава статистически значима разлика в стойностите на хемоглобина. При един пациент са регистрирани стойности от 63г/л без придружаващо хематологично заболяване.



Фигура 6. Разпределение според стойностите на хемоглобина предоперативно

## 5.2. Алгоритъм за поведение при деца с коремна болка

На база опита на клиниката, след проведено проучването в практиката бе въведен следния алгоритъм:



Фигура 7. Алгоритъм за поведение при деца с коремна болка.

Всяко дете в приемно спешно отделение, с анамнестични данни за коремна болка дежурният педиатър осъществява клиничен преглед. При суспектни данни от клиничния преглед за остър апендицит или остър хирургичен корем, дете бива консултирано с детски хирург. Взема се установения панел кръвни изследвания, включващ задължително пълна кръвна картина (ПКК), CRP и се извършва абдоминална ехография. След получаване на резултатите от проведените клинични, лабораторни и образни изследвания се поставя диагноза и се преминава към следващия етап. При наличие на сигурни данни за остър апендицит се преминава към оперативно лечение по спешност. В случаите когато не може да се докаже диагнозата остър апендицит, но от клиничния преглед има данни за

„коремно страдание“, детето се хоспитализира за активно наблюдение, консервативна терапия и преценка на състоянието в динамика. В понятието активно наблюдение се включват: проследяванена жизнени показатели – артериално налягане, сърдечна честота, температура, бъбречна функция. На 24-тия час се извършват контролни изследвания. В случаите на липса отшумяване на симптомите от проведеното лечение се извършва КТ на корем с контраст, въпреки лъчевото натоварване. Разполагайки с данните от динамичното проследяване, лабораторни, клинични и образни изследвания се взема решение за понататъчното поведение – лечебно-диагностична лапароскопия, конвенционално оперативно лечение или консервативно лечение.

## **6. МЕТОДИ**

За изпълнение на поставените задачи приложихме рутинно следните методи:

### **6.1. Диагностични методи**

Всички пациенти постъпили в ДСО на УМБАЛ „Св. Марина“ Варна с коремна болка се преглеждат от дежурния педиатър. При съмнение за остър апендицит или остър хирургичен корем се консултират с детски хирург. Пациентите със съмнение за остър апендицит бяха наблюдавани в отделение, докато болката не отшуми, за най-малко 24 часа. Всички неясни случаи бяха подложени на ултразвуково изследване (УЗД), или компютърна томография, при инсуфициентни данни от ултразвуковото изследване.

#### **6.1.1. Клиничен преглед**

Деца с коремна болка и клинични симптоми за остър хирургичен корем се консултират с детски хирург в приемно спешно отделение на УМБАЛ „Св. Марина“ Варна. Въз основа на анамнестични данни и такива от физикалния статус прегледът води към поставяне на диагноза остър хирургичен корем.

Клиничната картина на острия апендицит се определя от степента на морфологичните промени в апендикса, неговото разположение в коремната кухина, физиологичното състояние на организма и появата на усложнения. При клиничният преглед се изследват водещите оплаквания:

**Болка в корема.** Тя е постоянен признак с тлеещ характер и тенденция за постепенно засилване, обуславящо се от деструктивния възпалителен

процес. Апендикулярната болка в корема е интензивна, с внезапно настъпване, но по принцип интензитетът на болката отначало не е голям. У деца болката се появява като правило по целия корем и продължава няколко часа (6-10 часа), след което се локализира в илеоцекалната област. Обикновено болката започва от епигастриума или пъпа, много рядко от лявата хълбочна област, която след няколко часа се ограничава в дясната илиачна ямка (симптом на Kocher - болката се придвижва от епигастриума в илеоцекалната област; симптом на Kummel - болката се движи от пъпа към илеоцекалната област). По правило болката при острия апендицит не ирадира. Динамиката на болката е ценен симптом за диагнозата на острия апендицит. Класически болезнени точки и зони: точка на Mc Burney - намира се между средната и външната трета на *linea spinoumbilicalis*, точка на Lanz - намира се между латералната и средната трета на *linea spinae* - тази точка има голямо значение при деца, точка на Kummel - намира се на 1-1,5см. под и надясно от пъпа. Тя може да се изрази с афоризма на А. Луканов: "Болката се върти или обикаля корема, като най-последно си сяда на мястото - илеоцекалната област". Болката възниква предимно вечер, през нощта или в сутрешните часове, което е свързано с преобладаващото действие на блуждаещия нерв.

***Гадене и повръщане.*** Типични симптоми на острия апендицит и възникват почти винаги след болките. Честотата на повръщането може да служи като показател на формата на острия апендицит - при деструктивен апендицит повръщането е често.

***Дефекация.*** При острия апендицит се наблюдава разстройство във функциите на дигестивния тракт, проявяващо се често от запек, който при фудроаянтно протичащи форми, особено при деца, може да премине в

диарии. В деня на заболяването като правило се отбелязва липса на дефекация. Изключение има при ретроцекално и тазово разположение на апендикса, при което има чести позиви за дефекация.

**Признаци на дехидратация.** Езикът е обложен, телесната температура се повишава до 38 °С. Пулсът се участва паралелно с повишаване на температурата. При деструктивните форми пулсът не съответствува на температурата. Значение за диагнозата е разликата повече от 1 °С между ректалната и аксиларната температура.

Обективното изследване трябва да започне с оглед на корема и определяне на неговото участие в дихателния акт. Основният физикален метод за изследване при острия апендицит е палпацията на корема и отчитане на класическите болезнени точки и зони, каквито са точките на McBurney, Lanz и Kummeli. Винаги обширността на палпаторната находка е в зависимост от степента на деструктивния възпалителен процес.

**Мускулната защита.** Най-доказателният симптом за острия хирургичен корем, обусловен от острия апендицит. За доказателство на острия апендицит се използват и следните симптоми:

Симптом на **Щеткин-Блумберг** е основен болкови симптом в диагностиката на спешните коремни заболявания. Той се изследва чрез натиск в мястото на палпаторната болка в корема и рязко отпускане на палпиращата ръка. Ако в този момент болният отчете засилване на болката, симптомът е положителен, ако болката изчезне или се намали симптомът е отрицателен.

Симптом на **Ровзинг** – усещане за силна болка в областта на апендикса при натиск в левия долен отдел на корема. Натискът вляво се извършва при притискане на дебелото черво срещу перисталтиката,

въпреки, че натискът се осъществява върху цялата перитонеална площ, болката се усеща само в мястото на възпалението- долния десен квадрант на коремната област.

Симптом на **Образцов** – пациентът е в легнало положение с вдигнат десен крак до колкото му е възможно, през това време лекаря палпира корема в илео-цекалната област – появяват се съкращения на илеалната и лумбалната мускулатура и остра болка.

Симптом на **Воскресенски** – лекаря докосва дрехите на пациента, при което от движението на върховете на пръстите и дрехите се появява болка в десния хипохондриум.

Симптом на **Островски** – пациента вдига и сгъва десния си крак след това го изправя – появява се болка в илеоцекалната област.

Симптом на **Филатов** – среща се най-често при деца – силна палпаторна болка в илеоцекалната област при палпация в изправено положение.

Симптом на **Ланц** – отслабване или изчезване на кремастерния рефлекс отъясно.

Много често при деца, отколкото при възрастни, се наблюдава клиничен синдром измамливото успокоение при острия апендицит, изразяващ се по следния начин: при напредване на заболяването към края на втория и началото на третия ден настъпва успокояване на всички тревожни сигнали на острия апендицит. В такива случаи се взема решение за отлагане на диагнозата и свързаната е нея операция. На следващия ден симптомите започват да се развиват бурно, отразявайки генерализирания гнойно-фекулентен апендикуларен перитонит.



### 6.1.2. Лабораторни методи

При постъпването в ДСО се взема стандартизиран пакет кръвни изследвания, включващ пълна кръвна картина от периферна кръв и венозна кръв за изследване на биохимичните показатели – CRP(Фигура 8). Взетата кръв се обработва от автоматизирани системи за лабораторен анализ.



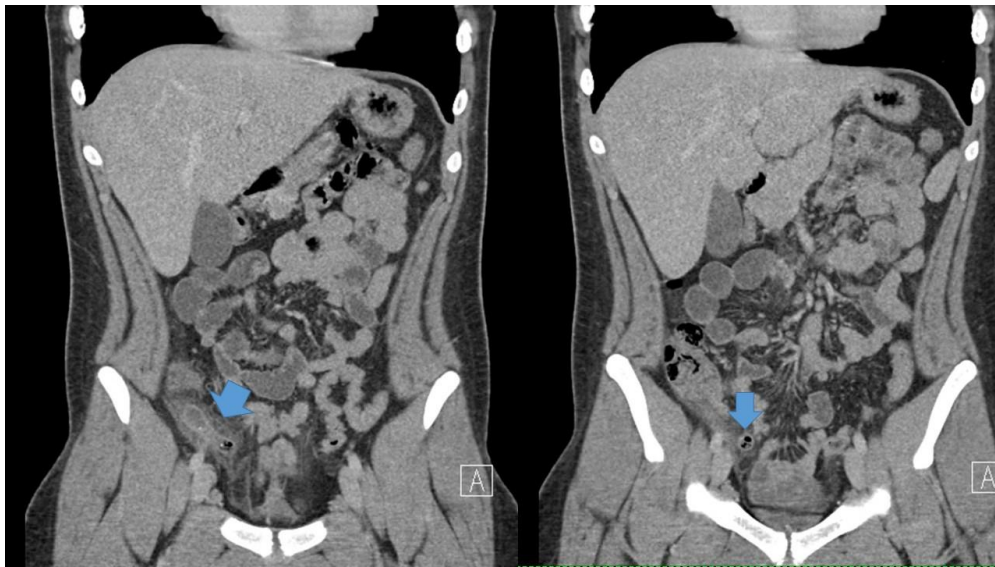
*Фигура 8.* Вземане на венозна кръв посредством затворена система с вакуумтейнер.

### 6.1.3. Образни методи

При съмнение за остър хирургичен корем извършваме абдоминална ехография за оценка на локалния статус на апендикса и общо на абдомена:

- наличие на свободна течност;
- промени в стената на апендикса;

- наличие на периапендикуларен абсцес;
- оценка на яйниците.
- При пациенти при които не са намерени достатъчни индикации за поставяна на диагноза остър хирургичен корем от:
  - клиничния преглед;
  - лабораторните изследвания;
  - абдоминалната ехография;
  - и липса на отговор от приложеното консервативно лечение;
- на 48-мия час се извършва компютърна томография на корем с контраст (*Фигура 9*).



*Фигура 9.* КТ образ на възпалително променен апендикс в артериална фаза

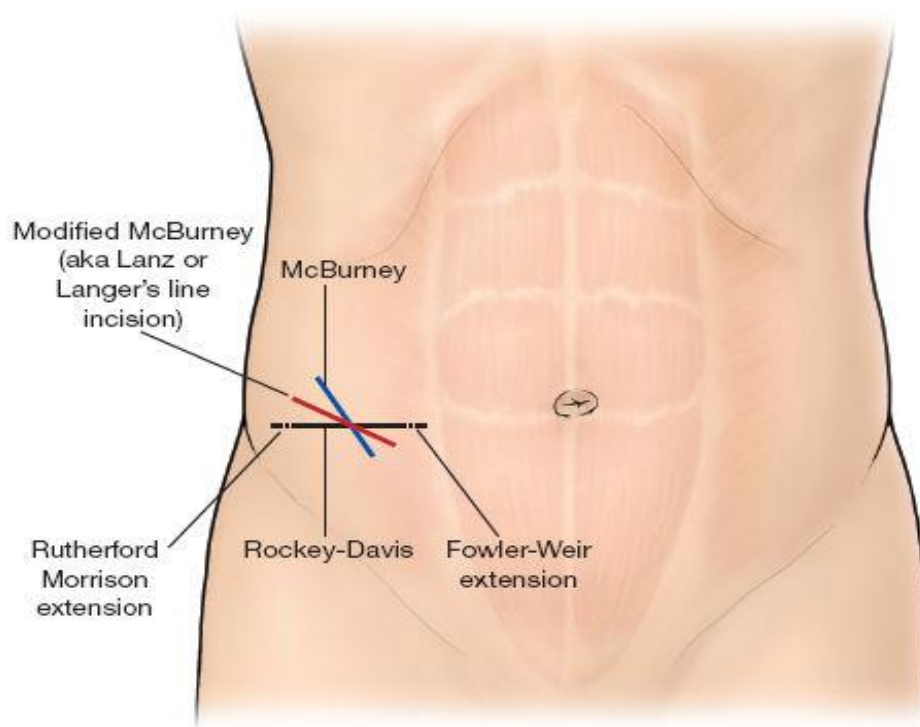
#### 6.1.4. Оперативни методи

Използвани бяха два основни метода при оперативната интервенция:

##### 6.1.4.1. Отворена (конвенционална) апендектомия

➤ От 2006 до м.01.2018г. (Фигура 11)

Отворената (конвенционална) апендектомия е класическия подход при клинични и лабораторни данни за остър апендицит. Най-честият достъп е по метода на McBurney, при което е прави кос кожен разрез през точката на McBurney, след което се разединяват тъканите докато се достигне до коремната кухина.



Фигура 10. Схема на най-често използваните оперативни достъпи за конвенционална апендектомия (47).



*Фигура 11.* Интраоперативна находка при отворена апендектомия

#### **6.1.4.2. Лапароскопска (миниинвазивна) апендектомия**

➤ **От 2014 до м.01.2018г. (Фигура 13)**



*Фигура 12.* Точки за въвеждане на портовете при лапароскопска апендектомия

При лапароскопската апендектомия се използват принципите на лапароскопската хирургия. Първият порт се въвежда под нивото на пъпа,

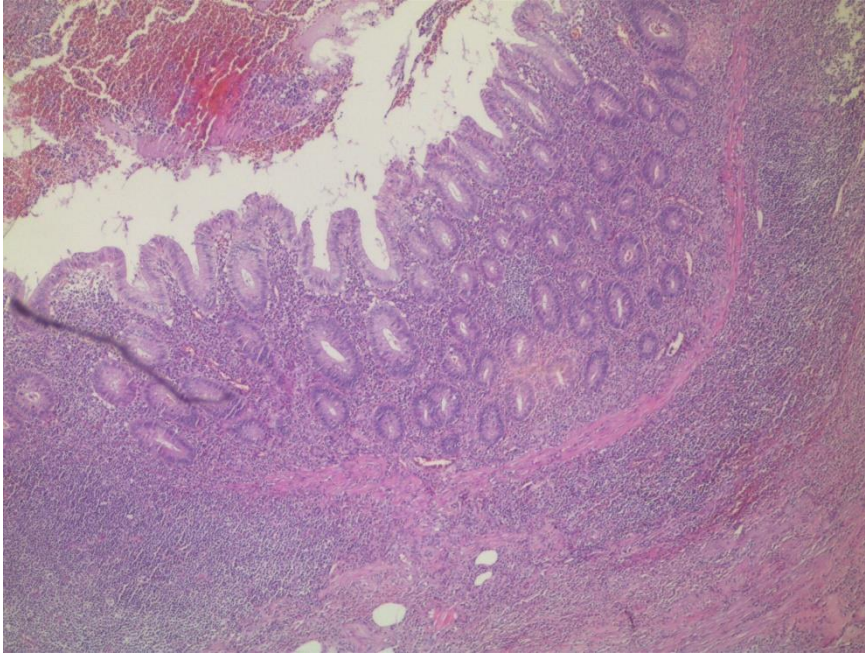
след което се създава пневмоперитонеум. За инсуфлация се използва CO<sub>2</sub>, като налягането се поддържа на 8-10 мм H<sub>2</sub>O. След създаването на пневмоперитонеума се въвеждат работните портове.



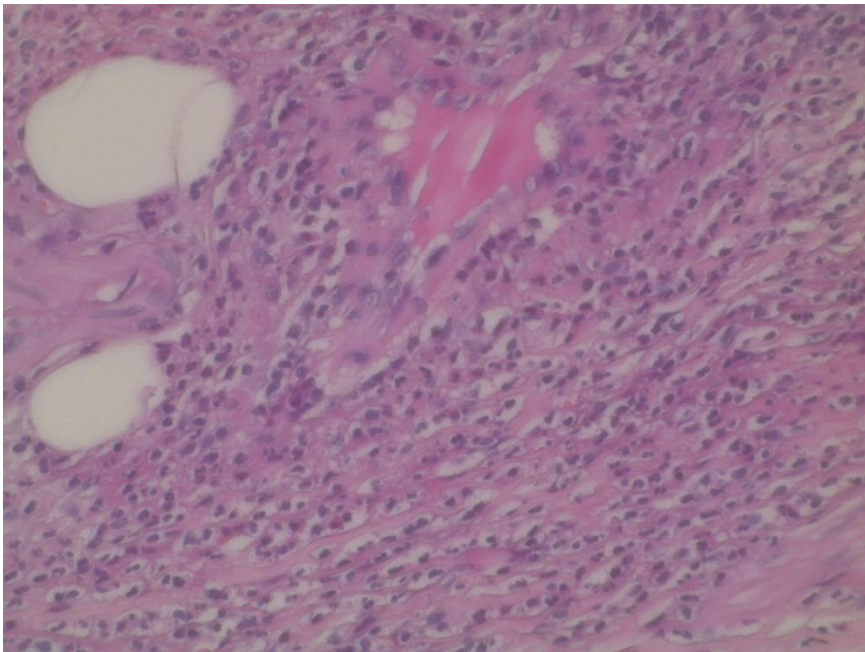
*Фигура 13.* Интраоперативен образ от лапароскопска апендектомия.

### **6.1.5. Патоморфологично изследване**

При всички оперирани пациенти бе извършена патоморфологично изследване на резектата. Като стандартна процедурата се спазват алгоритмите за фиксиране и оцветяване с хематоксилин-еозин. Задължително хистологичните препарати се изследват под микроскоп от опитен патоанатом. Медицинската диагноза е обикновено под формата на патологичен доклад, описващ хистологичните находки и мнението на патоанатома.



*Фигура 14.* Снимка на микроскопски препарат на остър апедицит (увеличение x10), оцветяване ХЕ.



*Фигура 15.* Снимка на микроскопски препарат на остър апедицит (увеличение x20), оцветяване ХЕ.

## 6.2. Статистически методи

С оглед извършване на сравнителен анализ на диагностичните методи разгледахме показателите специфичност и чувствителност поотделно за всеки метод и в комбинация при пациентите в група А и група Б. Диагностичната стойност бе определена при сравнение с патоморфологичната диагноза.

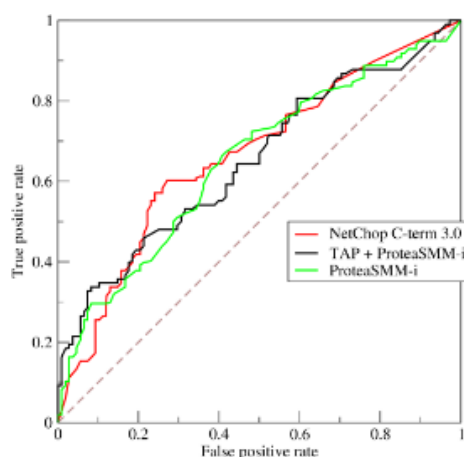
Използвани бяха статистически методи за обработка на данните, като

Софтуерната статистическа обработка получените данни бе извършена посредством IBM SPSS ver.23.1.7. Приложихме следните статистически анализи:

- Anova
- ROC- анализ

$$A = \int_{-\infty}^{\infty} \text{TPR}(T) \text{FPR}'(T) dT = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} I(T' > T) f_1(T') f_0(T) dT' dT = P(X_1 > X_0)$$

*Уравнение 1. ROC анализ*

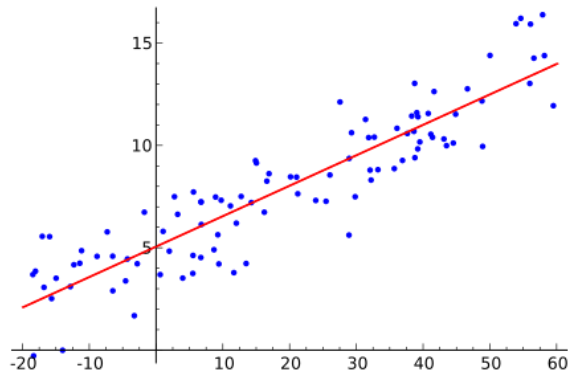


Фигура 16. Графика при обработването на данните посредством ROC-анализ.

- Логистична регресия

$$g(p(x)) = \ln\left(\frac{p(x)}{1-p(x)}\right) = \beta_0 + \beta_1 x,$$

*Уравнение 2. Логистична регресия*



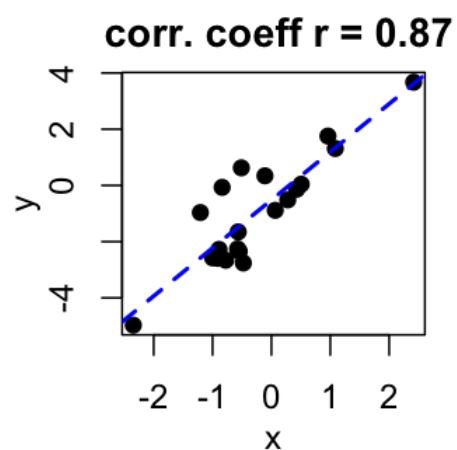
*Фигура 17.* Модел на логистична регресия, при статистическата обработка на данните.

- Корелации

$$r = \frac{n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)}{\sqrt{[n\sum x^2 - (\sum x)^2][n\sum y^2 - (\sum y)^2]}}$$

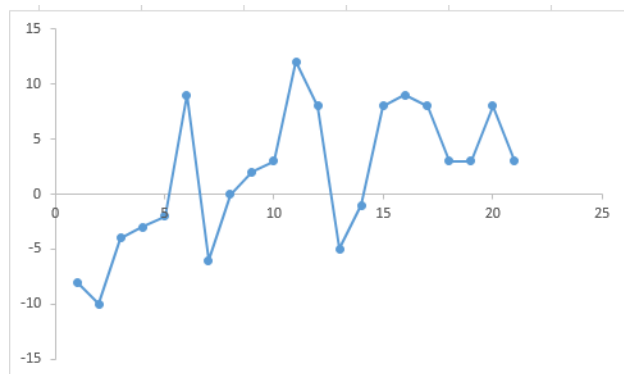
*Уравнение 3. Статистически корелации*





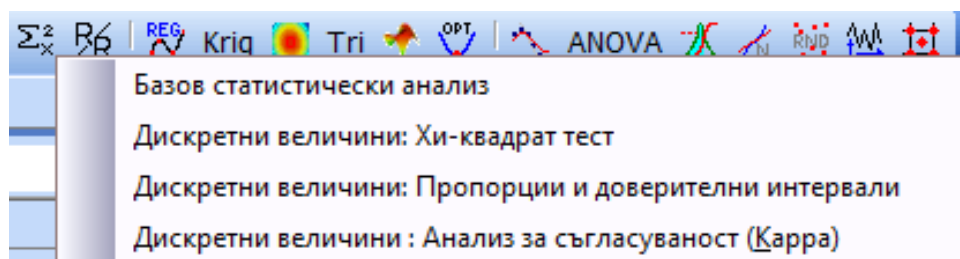
Фигура 18. Графика от използването на корелации при обработка на данните.

- QUADAS-2
- Диаграми на разсейване



Фигура 19. Диаграма на разсейването

- Карра - Анализ на съгласуваност на експертни оценки

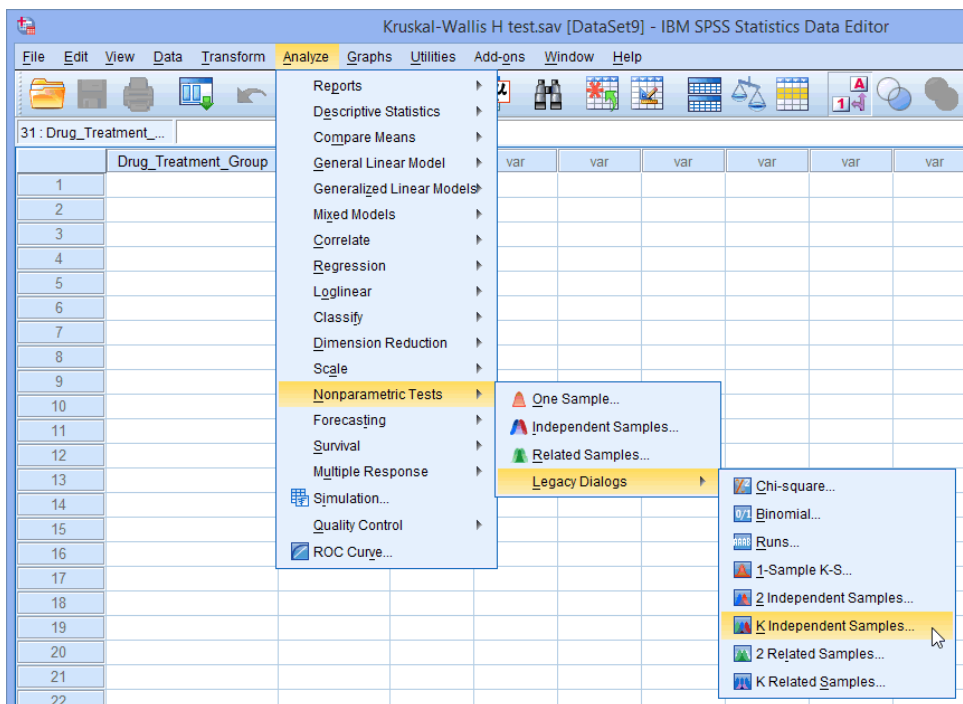


## Фигура 20. Карра - Анализ на съгласуваност на експертни оценки

- Kruskal–Wallis test

$$H = (N - 1) \frac{\sum_{i=1}^g n_i (\bar{r}_{i\cdot} - \bar{r})^2}{\sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} (r_{ij} - \bar{r})^2}$$

Уравнение 5. Kruskal-Wallis тест



Фигура 21. Kruskal-Wallis тест

## **7. РЕЗУЛТАТИ**

### **7.1. Резултати от системния литературен анализ**

Шестдесет и две проучвания отговарящи на критериите бяха включени и бяха оценени. Установи се, че традиционните биомаркери (като броя на белите кръвни клетки и CRP) имат умерена диагностична точност (0,75), но по-ниски разходи при диагностицирането на остър апендицит. Обратно, беше установено, че новите маркери (прокалцитонин, IL6, феритин) имат високи разходи, свързани с процеса, включително аналитични времена, но подобрена диагностична точност. Анализът на QUADAS-2 разкри значителни потенциални отклонения в литературата.

### **7.2. Диагностична стойност на лабораторните показатели**

При всички пациенти със съмнение за остър апендицит бе изследвана пълна кръвна картина – (n=2603, 100%).

При 125 пациента бяха изследвани нивата на CRP (n=125 4,8%).

Средната стойност на общия брой левкоцити в групата на оперираните пациенти с остър апендицит е 13.8 със стандартно отклонение  $\pm 4.2$ , докато при пациентите в групата на неоперираните е  $11.9 \pm 5.7$ . Средната стойност на LEU при пациентите с усложнен апендицит е  $15.9 \pm 4.2$ . Средната стойност на LEU при пациентите с хроничен апендицит е  $4.7 \pm 4.2$ . При анализирани и сравняване на стойностите LEU при отделните типове апендицит се забелязва правопрпорционално завишаване стойностите в зависимост от авансирането на възпалителния процес.

ПОКАЗАТЕЛ	ГРУПА А	Група Б	
	Оперирани пациенти	Неоперирани пациенти	
	СрС±СО	СрС±СО	p-value
LEU	13.8±4.2	11.9±5.7	0.001
CRP	52.5±75.8	5.8±83.4	0.001
Феритин	40.1 ± 6.8	24.1±7.4	0.001

*Таблица 5.* Средни стойности на изследваните лабораторни маркери за възпаление при отделните хистологични типове апендицит на оперираните пациенти в група А в сравнение с групата на неоперирани пациенти.

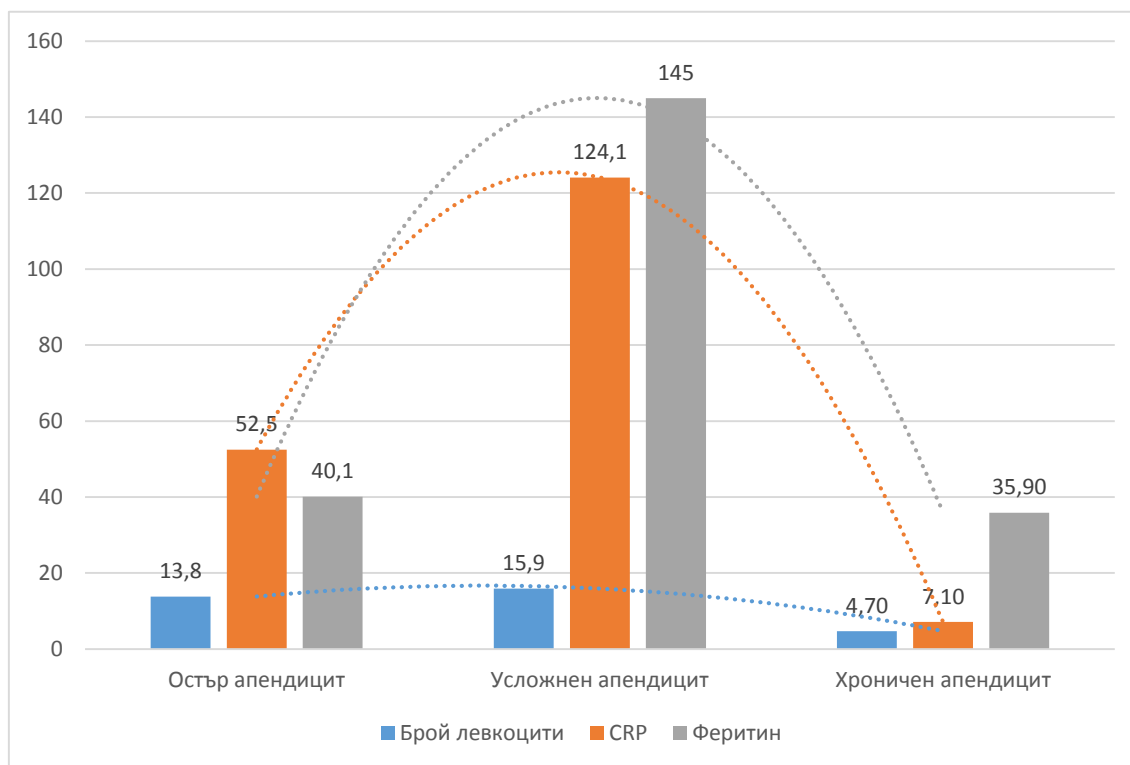
При анализ на стойностите на CRP при оперираните пациенти се установява при три деца стойности в референтните граници. Средната стойност на CRP в групата на оперираните пациенти с остър апендицит е 52.5 със стандартно отклонение  $\pm 75.8$ , докато при пациентите в групата на неоперирани е  $5.8 \pm 83.4$ . Средната стойност на CRP при пациентите с усложнен апендицит е  $124.1 \pm 118.6$ . Средната стойност на CRP при пациентите с хроничен апендицит е  $7.1 \pm 5.1$ . При анализиране и сравняване на стойностите CRP при отделните типове апендицит се забелязва правопрпорционално завишаване стойностите в зависимост от авансирането на възпалителния процес.

ПОКАЗАТЕЛ	ГРУПА А	Група Б	
	Усложнен апендицит	Неоперирани пациенти	
	CpC±CO	CpC±CO	p-value
LEU	15.9±4.2	11.9±5.7	0.001
CRP	124.1±118.6	5.8±83.4	0.001
Феритин	145±26.7	24.1±7.4	0.001

Таблица 6. Средни стойности на изследваните лабораторни маркери за възпаление при усложнен апендицит в сравнение с групата на неоперирани пациенти.

ПОКАЗАТЕЛ	ГРУПА А	Група Б	
	Хроничен апендицит	Неоперирани пациенти	
	CpC±CO	CpC±CO	p-value
LEU	4.7 ±4.2	11.9±5.7	0.001
CRP	7.1 ± 5.1	5.8±83.4	0.001
Феритин	35.9±18.9	24.1±7.4	0.001

Таблица 7. Средни стойности на изследваните лабораторни маркери за възпаление при пациенти с хроничен апендицит в сравнение с групата на неоперирани пациенти.



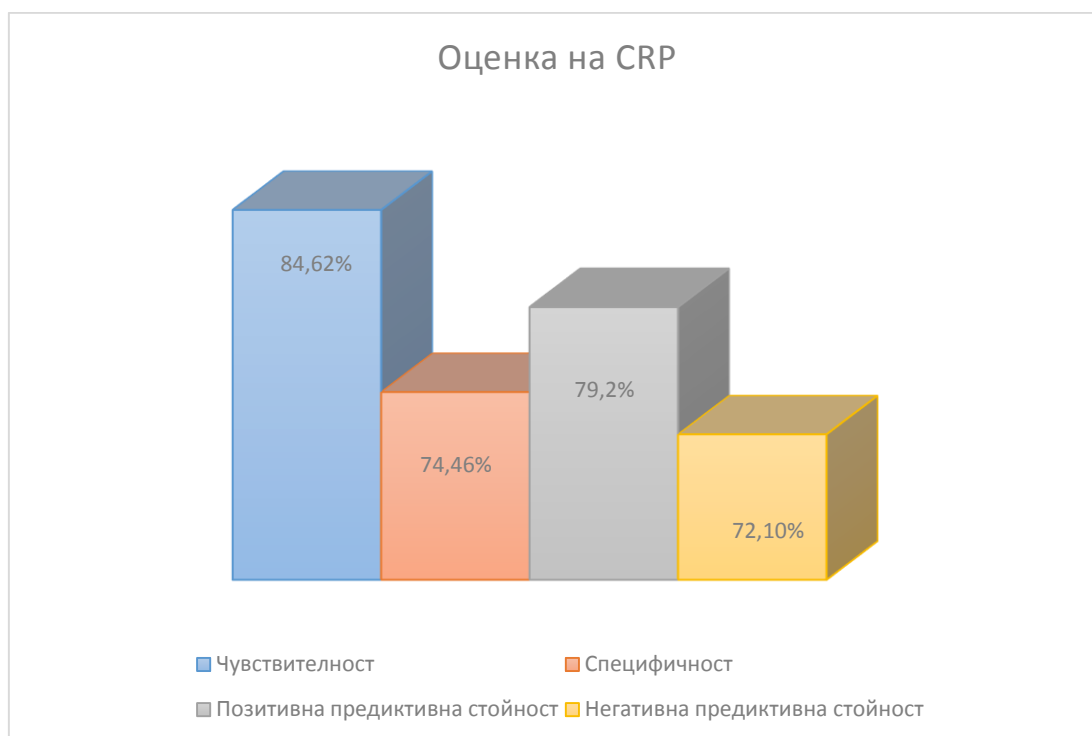
Фигура 22. Средни стойности на лабораторните изследвания при отделните форми на апендицит.

Средната стойност на нивото на феритина в групата на оперираните пациенти с остър апендицит е 40.1 със стандартно отклонение  $\pm 6.8$ , докато при пациентите в групата на неоперираните е  $24.1 \pm 7.4$ . Средната стойност на феритина при пациентите с усложнен апендицит е  $145 \pm 26.7$ . Средната стойност на феритина при пациентите с хроничен апендицит е  $35.9 \pm 18.9$ . При анализиране и сравняване на стойностите феритина при отделните типове апендицит се забелязва правопрпорционално завишаване стойностите в зависимост от авансирането на възпалителния процес. Феритин без изследван при 30 пациента (1,2%). Поради липсата на отклонения от рефернтните стойности на лабораторията и несъответствие в сравнение с литературните данни, се прецени и се преустанови рутинното му изследване.

Използвайки статистически анализ посредством специализиран софтуер IBM SPSS ver.23.1.7 бяха установени чувствителността и специфичността, както и позитивната и негативната предиктивна стойност на CRP. За значима стойност се прие наличие на CRP над  $9\mu\text{g/l}$ . Бяха установени чувствителност 84.62%, специфичност 38.46% и позитивна предиктивна стойност 87.3% и негативна предиктивна стойност 33.3%.

	При минимална стойност:	Чувствителност	Специфичност	Позитивна предиктивна стойност	Негативна предиктивна стойност
CRP (mg/L)	>9	84.62%	74.46%	79.2%	72.1%

*Таблица 8.* Чувствителност и специфичност на CRP при минимална стойност  $>9\mu\text{g/l}$ . При висока чувствителност на CRP от 84.62%, специфичността за АА е едва 38.46%. Позитивната предиктивна стойност е 87.3%, а негативната 33.3%.



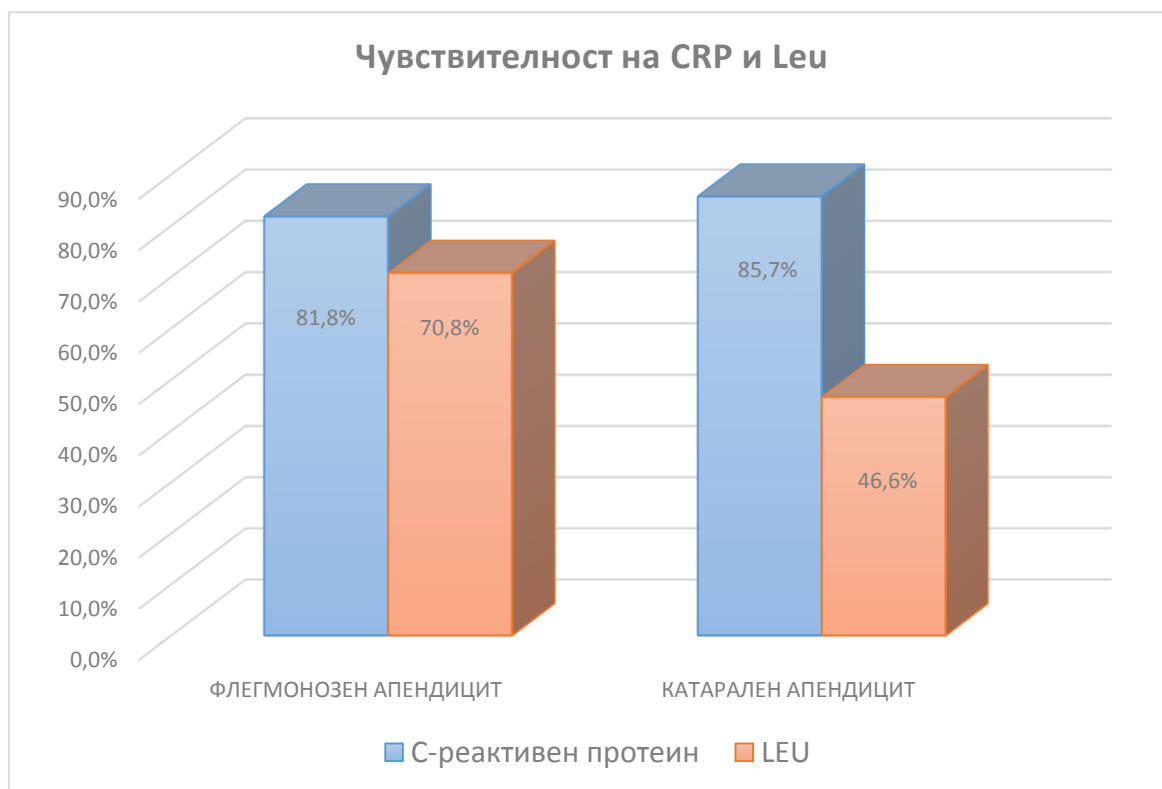
*Фигура 23.* Чувствителност и специфичност на CRP при минимална стойност  $>9\mu\text{g/l}$ .

При извършването на сравнение между чувствителност на CRP при пациентите с флегмонозен апендицит и катарален апендицит, се установява чувствителност на CRP при пациентите с флегмонозен апендицит 81.8 %, докато при пациентите с катарален апендицит е 85.7%. При сравняването на стойностите на общия брой левкоцити се установява чувствителност при флегмонозния 70.8%, а при катаралния 46.6%. Прави впечатление значително по-голята чувствителност на CRP спрямо чувствителността на LEU. По-голямата чувствителност на LEU при флегмонозния апендицит в сравнение с катаралния се обяснява с това, че при флегмонозния апендицит възпалителният процес е авансирал.



	ФЛЕГМОНОЗЕН АПЕНДИЦИТ	КАТАРАЛЕН АПЕНДИЦИТ
	Чувствителност	Чувствителност
CRP	81.8%	85.7%
LEU	70.8%	46.6 %

Таблица 9. Чувствителност на CRP и LEU сравнена между пациентите с флегмонозен апендицит и катарален апендицит.

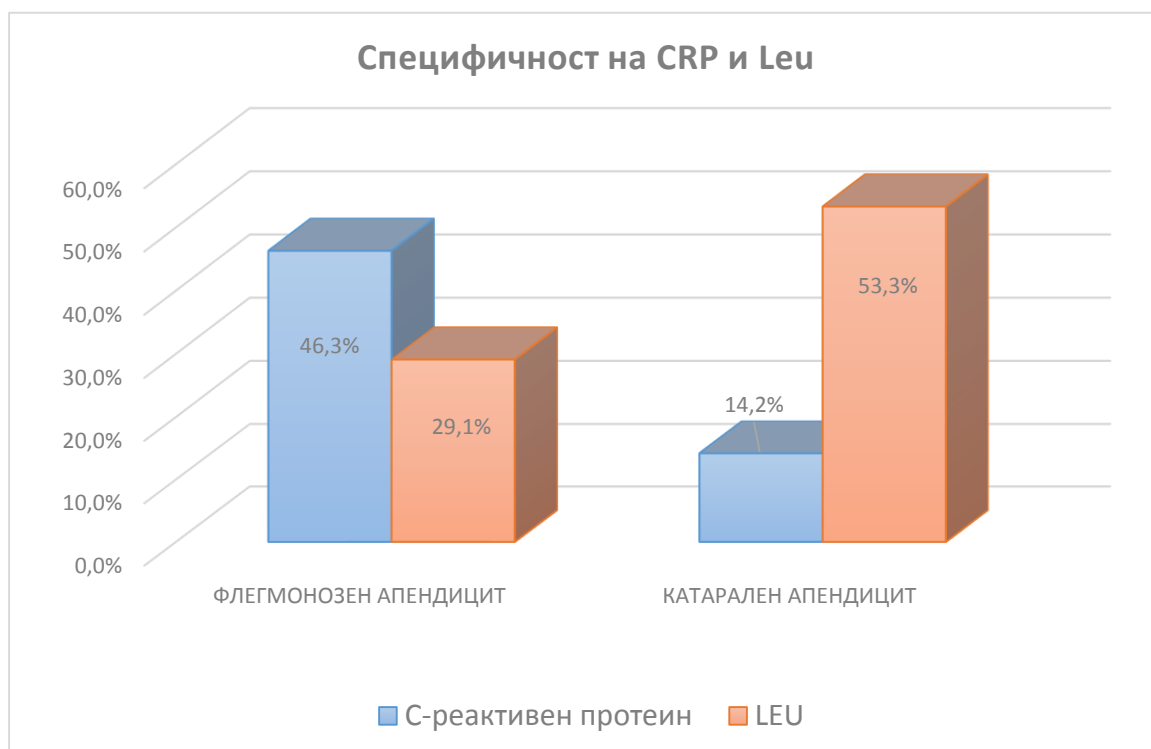


Фигура 24. Чувствителност на CRP и LEU сравнена между пациентите с флегмонозен апендицит и катарален апендицит.

При анализирането на стойностите на CRP и LEU при флегмонозен и катарален апендицит се установява специфичност на CRP 81.8% и на LEU 70.8% при флегмонозния. При катаралния апендицит се установява специфичност на CRP 14.2%, а на LEU 53.3%.

	ФЛЕГМОНОЗЕН АПЕНДИЦИТ	КАТАРАЛЕН АПЕНДИЦИТ
	Специфичност	Специфичност
CRP	46.3%	14,2%
LEU	29.1%	53.3%

Таблица 10. Специфичност на CRP и LEU сравнена между пациентите с флегмонозен апендицит и катарален апендицит.

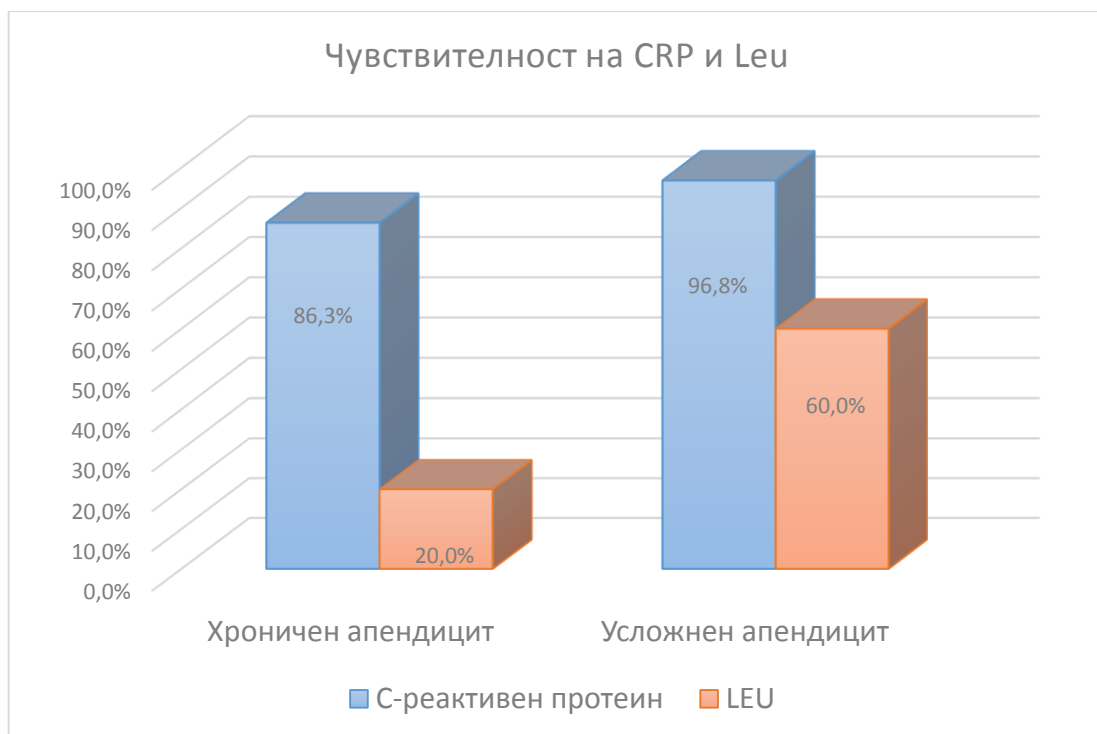


Фигура 25. Специфичност на CRP и LEU сравнена между пациентите с флегмонозен апендицит и катарален апендицит.

Чувствителността на CRP при пациентите с хроничен апендицит при анализа на събраните данни е 86.3%, докато при усложнения апендицит е 96.8%. При хроничния апендицит се установява чувствителност на LEU 20%, а при усложнения 60%.

	<b>ХРОНИЧЕН АПЕНДИЦИТ</b>	<b>УСЛОЖНЕН АПЕНДИЦИТ</b>
	Чувствителност	Чувствителност
С-реактивен протеин	86.3%	96.8%
LEU	20%	60%

Таблица 11. Чувствителност на CRP и LEU сравнени при хроничен и усложнен апендицит.

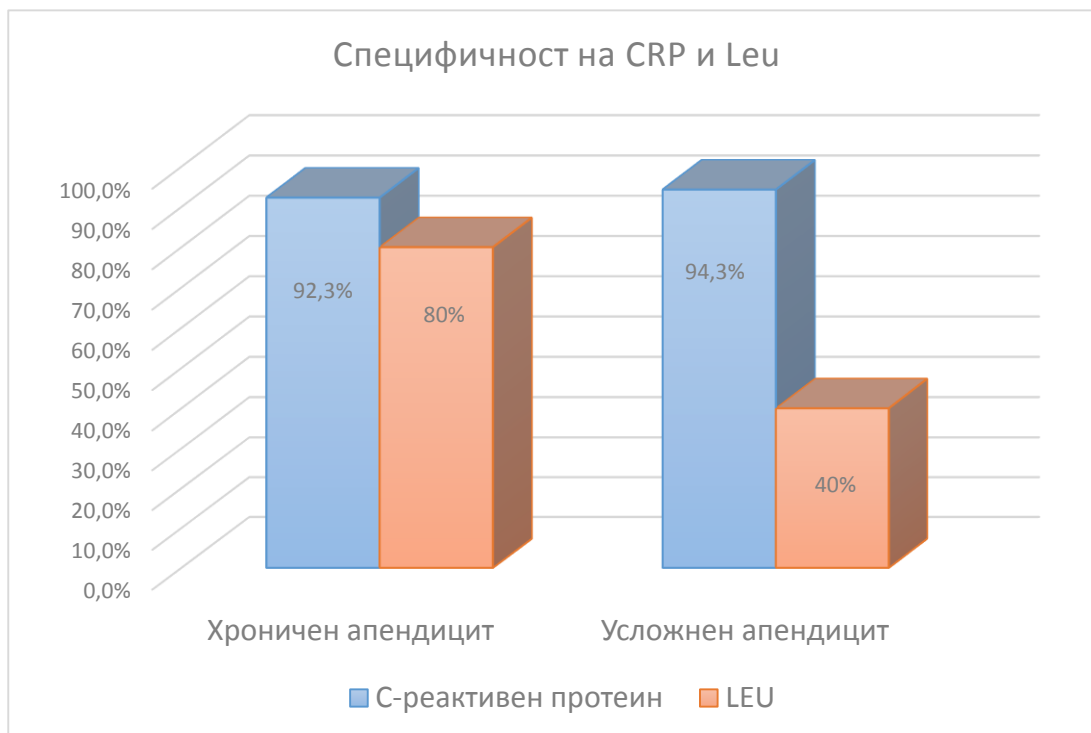


Фигура 26. Чувствителност на CRP и LEU сравнени при хроничен и усложнен апендицит.

Специфичността на CRP при хроничен апендицит е 92.3% и съответно 94.3% при усложнените форми на апендицит. Специфичността на LEU при хроничен апендицит е 80%, а при усложнените форми 40%.

	<b>ХРОНИЧЕН АПЕНДИЦИТ</b>	<b>УСЛОЖНЕН АПЕНДИЦИТ</b>
	Специфичност	Специфичност
С-реактивен протеин	92.3%	94.3%
Брой левкоцити	80%	40%

Таблица 12. Специфичност на CRP и LEU сравнени при хроничен и усложнен апендицит.



Фигура 27. Специфичност на CRP и LEU сравнени при хроничен и усложнен апендицит.

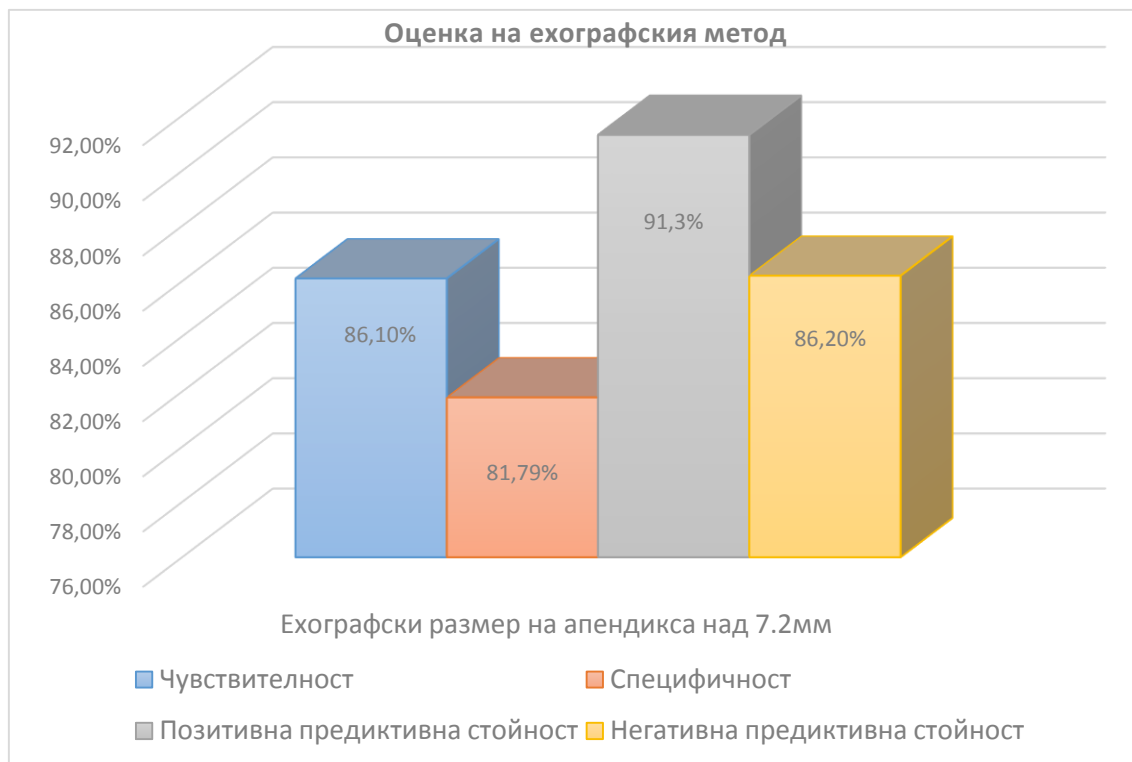
## 7.3. Диагностична стойност на образните изследвания

### 7.3.1. Абдоминална ехография

При 94 пациента е извършена абдоминална ехография. За сигурен белег на наличие на остър апендицит се приема диаметър на апендикса над 7.2 мм. При такъв минимален диаметър на апендикса чувствителността на ехографията е 59.49%, а специфичността е 71.79%. При статистическата обработка на данните се установи позитивна предиктивна стойност на ехографията – 91,3% и негативна предиктивна стойност – 26.2%.

	При минимална стойност:	Чувствителност	Специфичност	Позитивна предиктивна стойност	Негативна предиктивна стойност
Ехографски размер на апендикса	>7.2 мм	86.1%	81.79%	91.3%	86.2%

*Таблица 13.* Чувствителност и специфичност на ехографската оценка при остър апендицит и минимален диаметър на апендикса 7.2 мм.



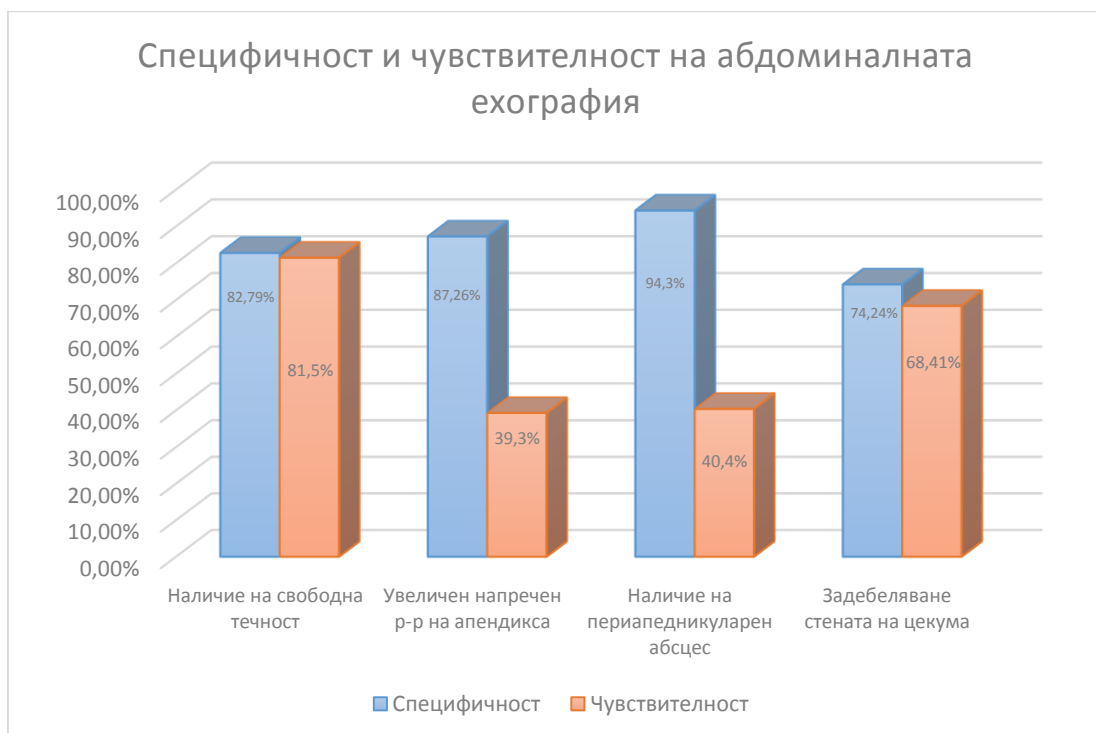
*Фигура 28.* Чувствителност и специфичност на ехографската оценка при остър апендицит и минимален диаметър на апендикса 7.2 мм.

По време на извършването на абдоминалната ехография се търсят индиректни белези на възпаление в перитонеалната кухина – наличие на свободна течност, увеличен напречен размер на апендикса, наличие на периапендикуларен абсцес, задебелена стена на цекума. След статистическата обработка на данните се установи, че наличие на свободна течност от извършена ехография има специфичност 82.7% и чувствителност 81.5%, наличие на увеличен напречен размер на апендикса носи специфичност 87.26% и чувствителност 39.3%, наличие на периапендикуларен абсцес дава на ехографията специфичност 94.31% и чувствителност 40.4%. При ехографски данни за задебеляване стената на цекума се установява специфичност 74.24% и чувствителност 68.41%. При прилагането на абдоминалната ехография, чувствителността на метода се

ограничава от опита на образния диагностик в насоченото изследване, както и от анатомични особености възпрепятстващи адекватното изобразяване на коремните органи.

ПОКАЗАТЕЛ	СПЕЦИФИЧНОСТ	ЧУВСТВИТЕЛНОСТ	P-VALUE
Наличие на свободна течност	82.79%	81.5%	0.001
Увеличен напречен р-р на апендикса	87.26%	60.3 %	0.001
Наличие на периапедникуларен абсцес	94.31%	40.4%	0.001
Задебеляване стената на цекума	74.24%	68.41%	0.001

Таблица 14. Специфичност и чувствителност на абдоминалната ехография за индиректни белези на остър апендицит



Фигура 29. Специфичност и чувствителност на абдоминалната ехография за индиректни белези на остър апендицит

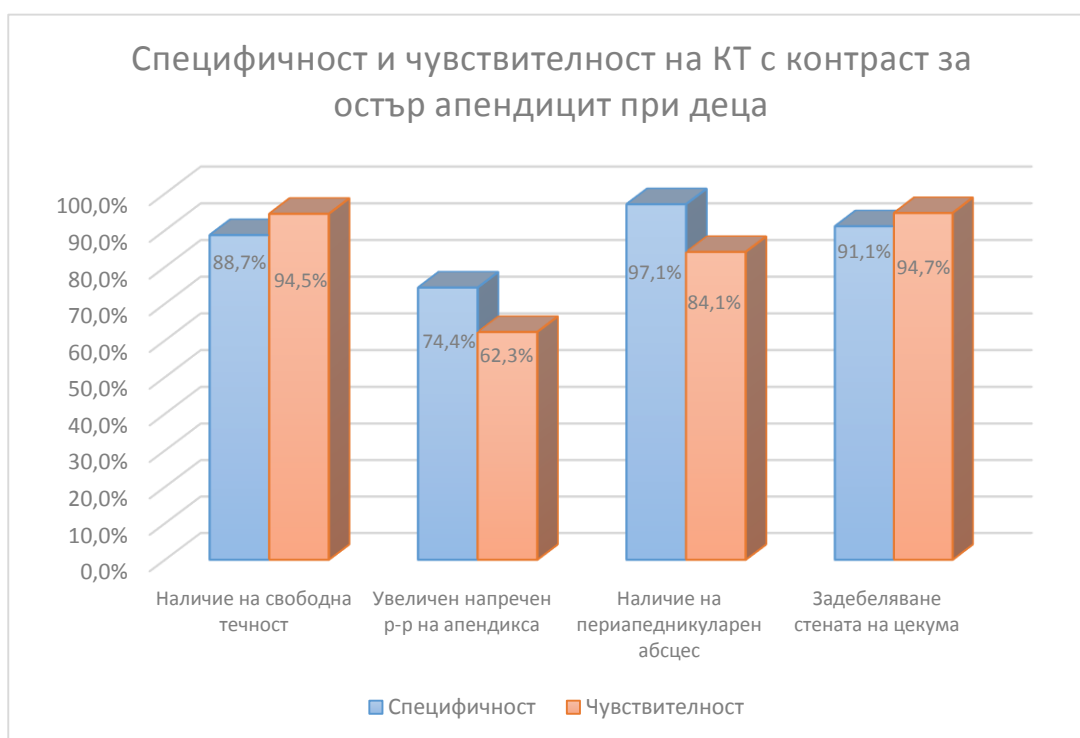
### **7.3.2. Компютърна томография с контраст**

При 10 пациента бе извършена компютърна томография с интравенозен контраст при индикации – недобро повлияване от консервативната терапия при пациентите хоспитализирани за активно наблюдение, липса на категоричност в останалите изследвания, прогресивно покачване на инфламаторните лабораторни маркери без установима патологична находка от ехографско изследване. При извършването на КТ се проследява за наличие на свободна течност в коремната кухина, увеличен напречен размер на апендикса, наличие на периапендикуларен абсцес или задебеляване на стената на цекума. Индиректен белег за възпаление в коремната кухина е стрираност на мастната тъкан, но поради анатомични особености и недобре изразеност на мастната тъкан в детската възраст този белег се оказва непроложим в рутинната практика. При статистическия анализ на данните се установява, че наличието на свободна течност установено с КТ има специфичност 88.7% и чувствителност 94.5%, Увеличения напречен размер на апендикса има специфичност 74.4% и чувствителност 62.3%, Наличието на периапендикуларен абсцес има специфичност 97.1% и чувствителност 84.1%. Задебеляването на стената на цекума носи специфичност 91.1% и чувствителност 94.7%.



ПОКАЗАТЕЛ	СПЕЦИФИЧНОСТ	ЧУВСТВИТЕЛНОСТ
Наличие на свободна течност	88.7%	94.5%
Увеличен напречен р-р на апендикса	74.4%	62.3 %
Наличие на периапедникуларен абсцес	97.1%	84.1%
Задебеляване стената на цекума	91.1%	94.7%

Таблица 15. Специфичност и чувствителност на КТ с контраст по отношение на белезите на острия апендицит при деца.



Фигура 30. Специфичност и чувствителност на КТ с контраст по отношение на белезите на острия апендицит при деца

#### 7.4. Диагностична стойност на комбинация от диагностични методи

Използването на отделните лабораторни методи поотделно имат недостатъчна чувствителност и специфичност. Ето защо се налага използването им в комбинация помежду им, както и в комбинация с образни изследвания. При прилагане на статистически анализ на данните се установява, че при прилагане на клиничен преглед и общ брой левкоцити чувствителността е 83.2%, а специфичността е 59.5%.

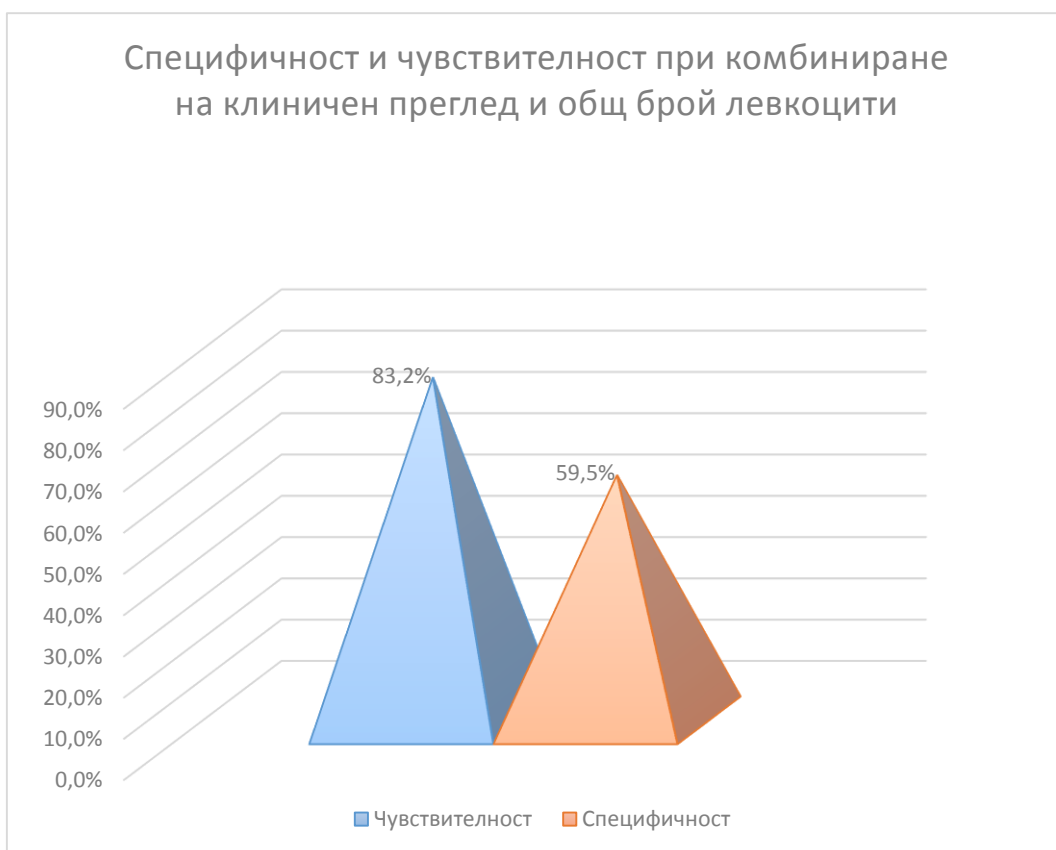


Таблица 16. При съчетаването на два или три метода чувствителността и специфичността нарастват значимо.

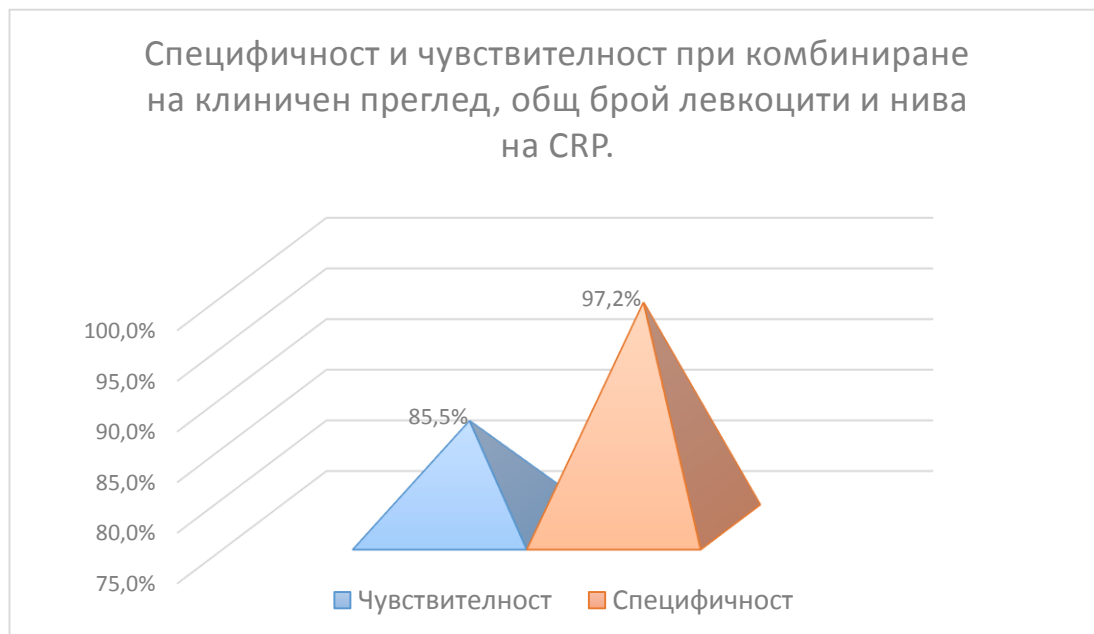
Клиника + Левк	
Чувствителност	Специфичност
83.2%	59.5%

Таблица 17. Специфичност и чувствителност при комбиниране на клиничен преглед и общ брой левкоцити.

При комбинирането на данни от клиничен преглед с общ брой левкоцити и CRP чувствителността е по-висока – 85.5%, а специфичността е значително по-висока от използването само на клиничен преглед с общ брой левкоцити, достигайки 97.2%.

Клиника + Левк + CRP	
Чувствителност	Специфичност
85.5%	97.2%

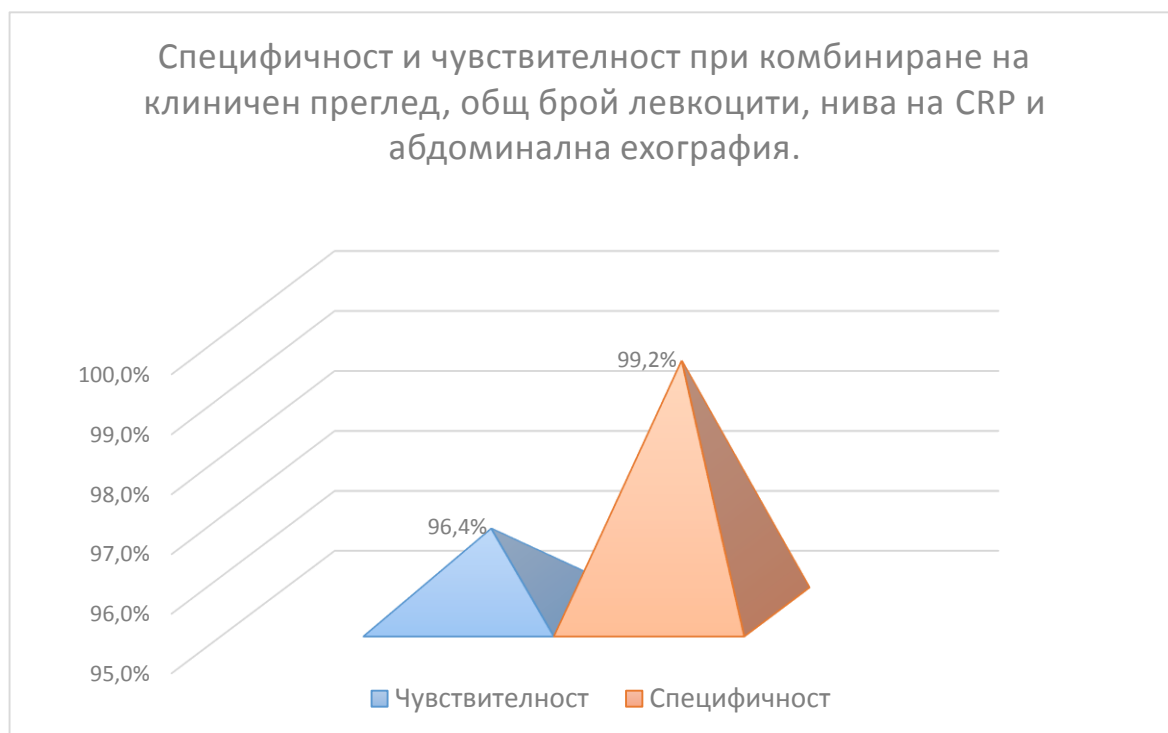
Таблица 18. Специфичност и чувствителност при комбиниране на клиничен преглед, общ брой левкоцити и нива на CRP. При съчетаването на два или три метода чувствителността и специфичността нарастват значително.



*Фигура 31.* Специфичност и чувствителност при комбиниране на клиничен преглед, общ брой левкоцити и нива на CRP

Клиника + Левк + CRP + Ехография	
Чувствителност	Специфичност
96.4%	99.2%

Таблица 19. Специфичност и чувствителност при комбиниране на клиничен преглед, общ брой левкоцити, нива на CRP и абдоминална ехография.



*Фигура 32.* Специфичност и чувствителност при комбиниране на клиничен преглед, общ брой левкоцити, нива на CRP и абдоминална ехография.

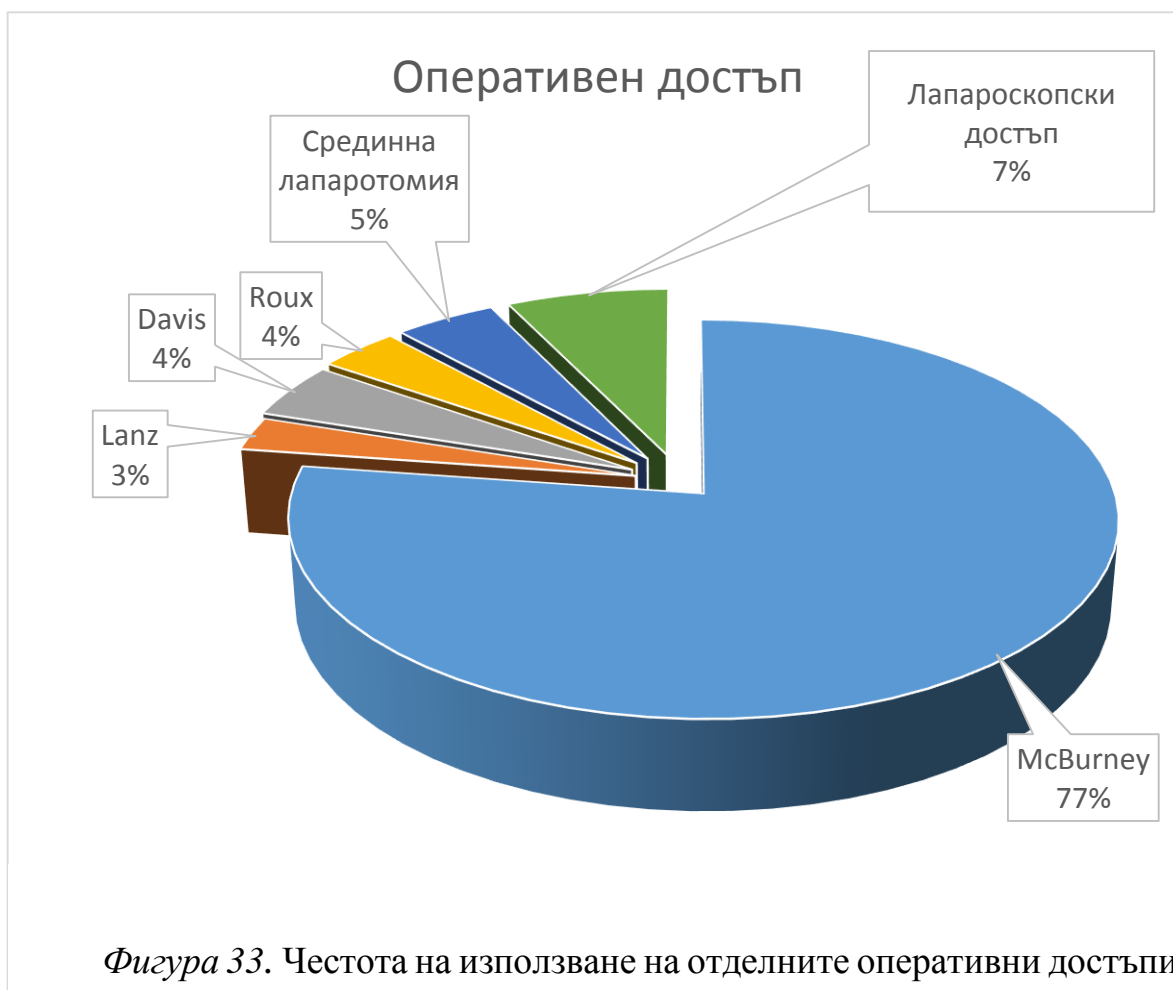
При съчетаването на данните от клиничен преглед, общ брой левкоцити, нива на CRP и резултат от абдоминална ехография има чувствителност 96.4% и специфичност 99.2%.

## 7.5. Оперативни резултати

При извършването на апендектомия при пациентите в проучването са използвани следните оперативни достъпи: лапаротомия по Mc Burney (85 случая, 77.3%), лапаротомия по Lanz (3 случая, 2.7%), лапаротомия по Davis (5 случая, 4.5%), лапаротомия по Roux (4 случая, 3.6%), срединна лапаротомия (5 случая, 4.5%) или лапароскопски достъп (8 случая, 7.3%).

Оперативен достъп	БРОЙ	ПРОЦЕНТ
McBurney	85	77.4%
Lanz	3	2.7%
Davis	5	4.5%
Roux	4	3.6%
Срединна лапаротомия	5	4.5%
Лапароскопски достъп	8	7.3%

Таблица 20. Честота на използване на отделните оперативни достъпи при извършването на апендектомия.



Фигура 33. Честота на използване на отделните оперативни достъпи при извършването на апендектомия.

При статистическата обработка на данните от оперираните пациенти, се съпоставиха резултатите между пациентите при които има извършена конвенционална (отворена) апендектомия и тези при които има извършена лапароскопска апендектомия. Групата на пациентите с отворена апендектомия включва 98 пациента, а групата на пациентите с лапароскопска холецистектомия 12. Като специфичен случай се момиче, при което въпреки извършените клинични, образни и лабораторни данни, не можа се отхвърли или потвърди наличието на остър апендицит, поради което се премина към „най-тежката артилерия“ – диагностично-терапевтична лапароскопия. По време на лапароскопията апендикса се намери без белези на възпаление, не се установи свободна течност интраперитонеално. Възползвайки се от пълните възможности за оглед при лапароскопията се установи киста на десния яйчник, която след интраоперативен консулт с АГ специалист се фенестрира. При друг подобен случай, се установи мезентериален лимфаденит, без апендицит.

	Отворена апендектомия		Лапароскопска апендектомия		Общо	
	Брой	%	Брой	%	Брой	%
Катарален апендицит	40	36,4%	5	4,5%	45	40,9%
Флегмонозен апендицит	44	40,0%	3	2,7%	47	42,7%
Гангренозен апендицит	10	9,1%	3	2,7%	13	11,8%
Хроничен апендицит	4	3,6%	1	0,9%	5	4,5%
Мезентериален лимфаденит	0	0	1		1	
Яйчникова киста	0	0	1		1	

Таблица 21. Резултати от анализа на данните от проведени операции със съпоставяне на резултатите между отворения и лапароскопски достъп.

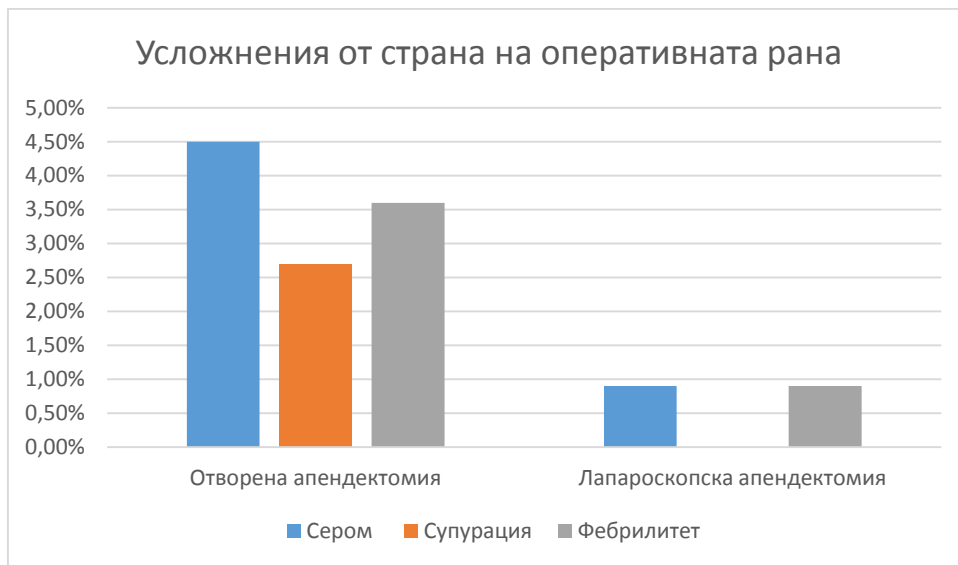
При сравняване на сравняване на отворената и лапароскопската апендектомия при групата оперирани пациенти, се установява че при отворената апендектомия средно оперативно време е 40 минути със средно отклонение от 25 минути, докато при лапароскопските операции средната продължителност е била 50 минути със стандартно отклонение 20 минути. По отношение на болничния престой при пациентите с отворена апендектомия е бил три дни  $\pm 1$  ден, докато при децата при които е била извършена лапароскопска апендектомия средният болничен престои е 2.8 дни  $\pm 1$  ден. По отношение на усложнения от страна на оперативната рана се обособиха четири групи. Най-честото усложнение е сером на раната, като



се установява при пет пациента от групата подложени на отворена апендектомия и при един пациент от групата на лапароскопската апендектомия. Друго усложнение от страна на раната е супурацията. Супурация е установена при три пациента от групата подложени на отворена апендектомия, докато при пациентите с лапароскопска апендектомия няма нито веднъж. Фебрилитет в следоперативния период е установен при четири деца от групата с отворена операция, докато в групата с лапароскопска се установява едва при едно от децата. Резултатите от лапароскопската апендектомия са съпоставими с тези на конвенционалната апендектомия, като в някои от показателите имат превес.

	Отворена апендектомия		Лапароскопска апендектомия	
<b>Оперативно време</b>	40 ±25 мин		50 ±20 мин	
<b>Болничен престой</b>	3 ±1 ден		2,8 ±1	
<b>Използване на обезболяване</b>	1 ден		1 ден	
<b>Вид и честота на усложнения</b>				
<b>сером на раната</b>	5	4,5%	1	0,9%
<b>супурация на раната</b>	3	2,7%	0	0,0%
<b>фебрилитет</b>	4	3,6%	1	0,9%

*Таблица 22.* Сравнителна таблица на резултатите между отворена апендектомия и конвенционална (отворена) апендектомия.



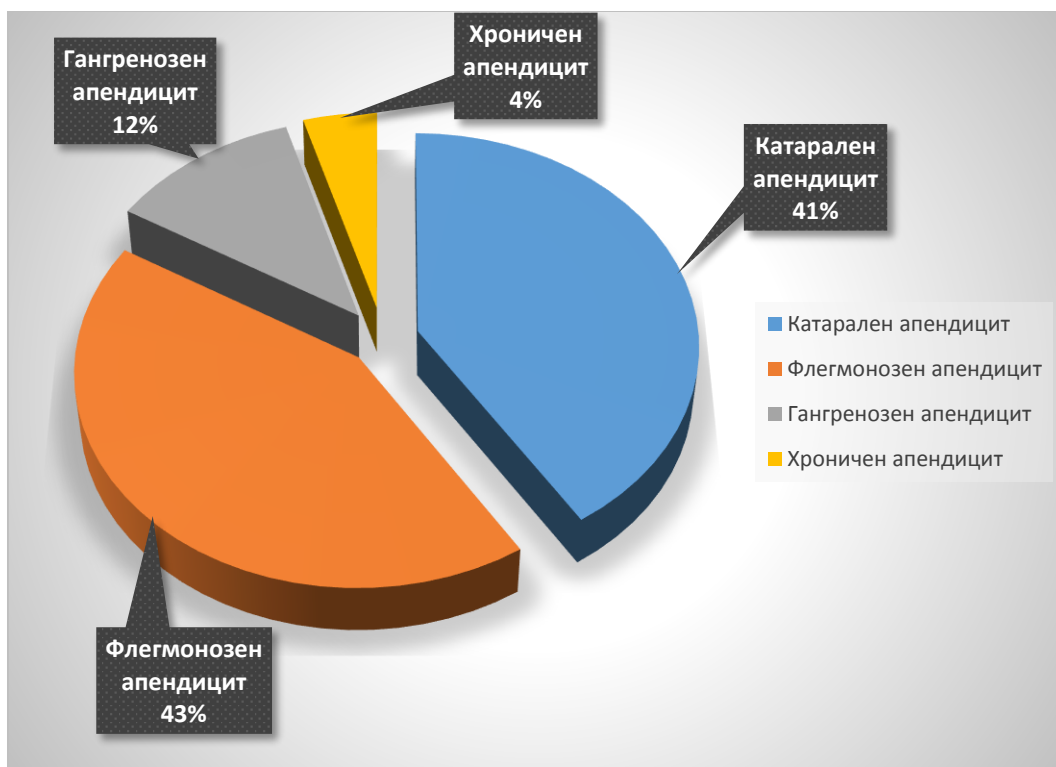
*Таблица 23.* Сравнение на честотата на следоперативни усложнения при отворена и лапароскопска апендектомия.

## **7.6. Патоморфологични резултати**

При всички оперирани пациенти на резектатът бе извършена патоморфологична диагностика. Въз основа на резултатите от патоморфологичната диагноза се обособиха четири групи: катарален апендицит, флегмонозен апендицит, гангренозен апендицит и хроничен апендицит. При 45(40.9%) пациента е установен катарален апендицит, при 47 (42.8%) флегмонозен, при 13(11.8%) пациента гангренозен и при 5 (4.5%) пациента патоанатомичната диагноза е хроничен апендицит. В детската възраст възпалителните процеси, изключително бързо, в рамките на часове, авансират.

Патоморфологична диагноза	Брой
Катарален апендицит	45 (40.9%)
Флегмонозен апендицит	47 (42.7%)
Гангренозен апендицит	13 (11.8%)
Хроничен апендицит	5 (4.6%)

Таблица 24. Разпределение на патоморфологичните диагнози на острия апендицит по честота. С почти еднакви дялове са катаралния и флегмонозния апендицит.



Фигура 34. Разпределение на патоморфологичните диагнози на острия апендицит по честота. С почти еднакви дялове са катаралния и флегмонозния апендицит.

## 8. ДИСКУСИЯ

Апендицитът е една от най-често срещаните патологии в детска възраст, които налагат спешно оперативно лечение. Диагностиката се базира на анамнезата, клиниката и физикалния преглед(1). Приблизително една трета от случаите протичат с атипична клинична картина. Поставянето на диагнозата е изключително трудно, особено в детска възраст. Използването на компютърна томография и ехография може само да намали броя на излишните апендектомии. Поради по-слабо изразената мастна тъкан в детска възраст отдиференцирането на апендикса от червата е по-трудно. Чувствителността на компютърната томография при възрастни е приблизително 94-97%, докато при деца има относително по-ниска диагностична стойност 50%. Освен това извърщването на КТ при деца налага приложението на обща анестезия, децата биват изложени на действието на радиация и е по-голям шанса за развитие на алергична реакция към контрастната материя(3). Това налага по-подробното изследване на маркерите на възпалението с цел по-точното поставяне на диагнозата. Напоследък се използват все повече маркери на възпалението за потвърждаване на диагнозата „остър апендицит”. Най-сигурните лабораторни маркери все още са левкоцитозата и повишаването на С-реактивния протеин. При острия апендицит обструкцията на лумена на апендикса води до намаляване на кръвния ток и мукозна деструкция. След това в този участък настъпва бактериална пролиферация и левкоцитоза. Миграцията на левкоцитите предизвиква повишаване на цитокините, представител на които е С – реактивния протеин. CRP е острофазов протеин на възпалението, който се синтезира от хепатоцитите, и за първи път е

описан от Тилет и Францис през 1930 година(116). Стойностите на CRP се повишават 4-6 часа след остра тъканна деструкция, като възпалителен отговор, и се удвоява на всеки 8 часа, като достига своя пик приблизително на 36-50 час. Плазменият му полуживот е само 4-7 часа. И поради тази причина концентрацията му в кръвта спада постепенно. Ето защо при пациенти, при които симптомите се проявяват след по-малко от 12 часа, нивото на CRP има относително ниска чувствителност(98). При 20% от случаите на остър апендицит в детска възраст броя на левкоцитите може да остане в норма. Други изследвания сочат, че нивото на левкоцитите не е особено чувствително и специфично, особено в случаите, когато липсва остър апендицит, или острия апендицит е усложнен. Въпреки това е доказано, че използването изключително на CRP или в комбинация с нивото на левкоцитите е ефективен метод за диференциране на острия от усложнения апендицит. Също така други изследвания сочат, че при само 7 от 100 пациенти с хистотологично потвърден остър апендицит нивото на CRP и левкоцитите са били в норма(29). Въпреки това в нашето проучване установихме статистическата достоверна стойност на левкоцитите и CRP, които се покачват в зависимост от тежестта на заболяването ( $p < 0.001$  и за двете). В много проучвания е установено, че повишаването на левкоцитите е ранен белег за възпаление на апендикса, докато повишеното ниво на CRP е индикатор за прогресията на апендицита. CRP има най-висока диагностична стойност при усложнения апендицит (AUC:0.887). В следствие на което нивото на CRP трябва да се проверява рутинно в практиката, в случаите когато първоначално е поставена диагнозата остър апендицит(29).

Индивидуално, когато всеки от показателите LEU, NEUT% и CRP е в референтни граници, съответно 4.5%, 10,7% и 5,3% от пациентите са били с диагноза апендицит. Въпреки това, когато всичките три маркера са били в норма, нито един от пациентите не е бил диагностициран с остър апендицит. Поради това, когато всичките три маркера са в норма може на 100% да бъде изключена диагнозата остър апендицит. Отрицателната предиктивна стойност е 100% и коефициента за съотношение е 0 . Комбинацията от тези три маркера има идеална отрицателна предиктивна стойност. Те имат ниска специфичност само 24,7% и ниска положителна предиктивна стойност 38,8%. Това ограничава силно тяхното приложение като самостоятелни предиктори при апендицит(157,160).

На базата на логистичния регресионен анализ от първоначалните 41 променливи, само 6 потенциални предиктори покриха критериите, за да могат да бъдат използвани за „сурова оценка“. Стойността на предикторите и съответно тяхното тегло бяха превърнати в точки(160).

Трите диагностични зони могат да бъдат използвани за категоризиране на пациентските в групи с ниска, междинна и висока вероятност, групата „ниска вероятност“ (всички резултати под 1,5) има чувствителност от 98,2% и отрицателна предиктивна стойност 98,8% за апендицит и отрицателно съотношение вероятност от 0.02: 167. 44,8% от пациентите са категоризирани в тази група. Сред 263 пациенти без апендицит, 166 (63%) са правилно класифицирани в групата „малка вероятност“. Въпреки това има един грешно класифициран пациент в категориата „ниска вероятност“. Този пациент е бил с апендицит, въпреки нормалните стойности и на трите маркера. В групата с висок риск влизат пациенти с резултат над 5 , които със сигурност имат остър апендицит. Тази прагова стойност има висока

специфичност 99,6% с 94,4% положителна предиктивна стойност в полза на диагнозата апендицит. В рамките на групата с голяма вероятност правилно биват диагностицирани 17 пациента с остър или усложнен апендицит. Но в тази група попадна пациентка с яйчникова патология и по този начин броя на извършените апандектомии спадна с 5.5%(162). Независимо от проучването тази пациентка е получил необходимата ѝ хирургична интервенция. Групата с междинна вероятност се състои от 176 пациенти (47,2%). При тях диагнозата отхвърляне на остър апендицит срещу острия апендицит е 54.2% и 45.8%. Дескриминационната способност на оценката не е толкова важна в тази група и поради тази причина има нужда от допълнителни изследвания, при което се започва с ехография(31). Използвайки новооткритата CAS, авторите успяват да отделят 63% от пациентите без апендицит, класифицирайки го в групата с ниска вероятност. Тази възможност надминава диагностичната стойност на PAS критерия, дори и в случаите, когато PAS се стандартизира(168,170,171,172). Това демонстрира потенциала на CAS, която точно може да изключи диагнозата остър апендицит и да намали броя на пациентите, които се нуждаят от образни изследвания или наблюдение в болнични условия. Въпреки това предиктивната стойност на CAS във високорисковите групи е подобна като тази на PAS(173,174,175). Проучването на Yu et al. е първото,което изследва използването на комбинация от три лабораторни маркера на възпалението (LEU, CRP и неутрофили). Целта му е да подобри диагностичната точност за остър апендицит в детска възраст. Също така това е първото проучване, което обединява тези три маркера в единна клинична система за оценка. Според системни анализи и метанализи на Yu et al., CRP има добрата

отдиференцираща способност, следван от LEU и определено с превес над прокалцитонина. (69,72) Shogilev et al. за първи път навеждат в литературата, че използването в комбинация на повече от един лабораторни маркери може значително да повиши тяхната диагностична стойност(162). В проучване има само един пациент с нормални стойности и на трите маркера, но с потвърден апендицит. При апендицита това явление може да се обясни със стойностите на CRP, които са време-зависими. При острия апендицит LEU и броя на неутрофилите имат най-голяма дискриминативна стойност на 24тия час от появата на болката, докато стойността на CRP е по-достовверен маркер между 24тия и 48мия час(69). Това говори в полза на динамиката и еволюцията на възпалителния процес при апендицита. (10)

Разделянето на три групи спрямо вероятността значително подобри точността на нашата система за оценяване. Подобни становища са отразени в други проучвания относно валидирането на оценката на PAS. (175,173)

Според препоръките на Goldman et al. при PAS по-малко от 2 може да се изключи остър апендицит, а при стойност над 7 има предиктивен характер. (14)

От извършени 8 негативни („бели“) апендектомии, въпреки че 7 от тях е можело да се класифицират в групата с междинен риск, ако беше приложен CAS метода за оценка. В този случай те биха били подложени на предоперативна образна диагностика и по този начин би се спестила ненужа операция. Чувствителността на ехграфията при диагностика на апендицита е 84%. Компютърна томография се използва само в случаите, кога ехографски не се визуализира апендикса или кога ехографската находка е двусмислена. Според концепцията ALARA (толкова ниско, колкото е разумно и достъпно) относно дозирането на радиацията, с цел минимализиране на риска, е създаден протокол относно използването на



ехография и компютърна томография. (3) Превъзходството на нашия метод за оценка се крие в лекотата, с която се изпълнява. Той съчетава само 4 клинични и 3 лабораторни предиктора. Предикторите, които се използват за „сурова оценка“ обективно отразяват възпалителния процес в апендикса. В проучване се установява, че вариабилности като мигрираща болка, отказ от храна и гадене нямат диагностична стойност. Това може да бъде свързано с факта, че не винаги майчиният език на много от децата е различен от официалният за страната. Освен това превода на различни езици може да е от родителите или пациенти. Точната оценка на степента на възпаление при острия гангренозен и флегмонозен апендицит се осъществява посредством проследяване на количеството на липополизахарид свързващ протеин. Нивото на липополизахарид свързващия протеин е сигнификантно завишено в случаите на остър гангренозен апендицит. Нормализирането на стойностите на липополизахарид свързващия протеин е малко по-бавно. Стойностите на IL – 6 се нормализират по-бързо в сравнение с тези на липополизахарид свързващия протеин. В случаите на катарален и флегмонозен апендицит, без перитонеално дразнене има засичане на кривите на IL – 6 и липополизахарид свързващия протеин, в смисъл че долната ниска крива на първия се пресича с горната висока крива на втория. Това явление е валидно само при остър катарален и флегмонозен апендицит. Разликата между двете хистопатологични форми базира на нормалните стойности на възпалителните маркери, а отношението им е едно и също и при острия катарален апендицит и флегмонозния. При гангренозните форми, сигнификантно се увеличава стойността на липополизахарид свързващия протеин, както и тези на IL – 6. Редица случаи бяха определени като

гангренозни, с нормални стойност на липополизахарид свързващия протеин, при които хистопатологичния резултат показва флегмонозно възпаление, въпреки че разкъсванията по време на операцията предполагаха гангренозно възпаление. Липополизахарид свързващия протеин представлява най-точния маркер на възпалението, който подчертава и корелира с хистопатологичния резултат ( кодиращ елемент на възпалението, макроскопски и микроскопски ). Повишаването на стойностите на липополизахарид свързващия протеин не се повлиява от постоперативната антибиотична терапия случаите на катарален и флегмонозен апендицит с относително ниски стойности на липополизахарид свързващия протеин. В първите 72 часа след операцията стойностите му се нормализират. В редица проучвания в детска възраст маркери като IL8, IL10, гранулоцити, колонстимулиращ фактор, интерферон гама, интрацелуларна адхезионна молекула 1 и матриксна металопротеиназа – 9, се използват за диференциалната диагноза на коремната болка. Все още при поставянето на диагнозата апендицит се използват нови маркери като прокалцитонин, чието преимущество пред LEU и CRP не е все още доказано. (18,19) В литературата се цитира равнопоставеността между физикалната находка и лабораторните тестове. За оценка на диагностичната стойност на нивото на LEU и CRP трябва да се вземат под внимание интервала между проявата на коремната болка и анализа на тези параметри. CRP има приемливо висока позитивна предиктивна стойност и може да бъде използван при диагностиката на острия апендицит. Въпреки оскъдната си диагностична стойност при остър апендицит, прокалцитонина може да се използва при диагнозата на усложнения остър апендицит. При пациентите с повишени стойност на

прокалцитонин може допълнително да се приложат образни методи за диагностика, с цел предоперативно изключване на усложнен остър апендицит. Бъдещите проучвания трябва да се фокусират над изследване на повече от един маркери, или върху клиничната диагностична оценка(167). Включвайки информацията предоставена от биомаркерите може да се подобри точността на диагнозата при пациенти суспектни за остър апендицит и по този начин да се подобри резултата от лечението. Въпреки, че метанализите все още не са удобен метод за обобщаване на данните от диагностични тестове, авторите смятат че убединяването на мерките за диагностична точност и откриването на източника на хетерогенност и анализ на подгрупите може да предостави ценна информация както на лекарите така и на изследователите относно по-добри налични проучвания. И трите маркера имат неприемливо ниска чувствителност и негативна преиктивна стойност и не могат да бъдат използвани като диагностичен метод. CRP има приемлива позитивна предиктивна стойност и може да послужи при диагнозата на острия апендицит. Макар че прокалцитонина не е полезен при диагностиката на острия апендицит, той има висока позитивна предиктивна стойност (9-53 до 18-40) за отдиференциране на усложнения остър апендицит, поради тази причина той може да бъде много ценен диагностичен метод. Превъзходството на CRP над прокалцитонин при диагностиката на неусложнен остър апендицит може да се обясни с широкия спектър на инфекциозни и неинфекциозни причинители на остър апендицит. Острия апендицит с неинфекциозна етиология се причинява от обструкция на апендикуларния лумен в следствие на което се предизвиква локално възпаление. Етиологията на обструкцията на лумена включва хиперплазия на регионалните лимфни възли, запек, фекаломи или тумори. Що се отнася

до инфекциозната етиология роля имат както бактериални така и вирусни патогени. Независимо от тригерния момент се смята, че локалния възпалителен процес води до тъканна некроза с флегмон, гангрена или перфорация(91,92). Вторичната бактериална инфекция с чревни патогени може да доведе до деструкция на апендикуларнта тъкан, което може да обясни по-голямата точност на прокалцитонина за отдиференциране на усложнения остър апендицит. Предишни метаанализи показват, че CRP има по-точна диагностична стойност при перфоративен апендицит (AUROC 0·87, 95 per cent c.i. 0·74 to 1·01) от колкото при другите видове остър апендицит (AUROC 0·75, 0·66 to 0·85). Предполагаема е по-добрата диагностична стойност на прокалцитонин (AUROC 0·94, 0·91 to 0·96)) пред CRP при диагностиката на усложнения остър апендицит. Точното отдиференциране на неусложнения от усложнения остър апендицит е много важно, защото лечението на двете заболявания драстично се различава(23,25,44,46).

Спешната апендектомия остава крайъгълния камък при лечението на неусложнения остър апендицит(1). Специфичен клиничен случай е дете от женски пол на 14г, при което нямаше убедителни данни за повлияване от консервативната терапия. От извършените контролните клинични, лабораторни и образни изследвания, не бе възможно да се отхвърли или потвърди категорични диагнозата остър апендицит. След обсъждане на лекарски колегиум се взе решение и се премина към „тежката артилерия“ - извършване на диагностично-терапевтична лапароскопия. Интраоперативно се установи, че се касае за киста на десния яйчник и апендикс без белези на възпаление. Чрез използването на лапароскопията като диагностичен метод се предотврати ненужно премахване на

апендикса. При усложнения апендицит възпалението може да промени анатомията. Наскоро голямо рандомизирано проучване унаглеждава колко е важно оперативното лечение при неусложнения остър апендицит. Въпреки това голяма част от пациентите в групата, в която не са били оперирани са били успешно излекувани само с антибиотична терапия, без последващи усложнения. Това доказва, че антибиотичната терапия е подходяща алтернатива при пациенти клинично суспектни за апендицит. Изследването на прокалцитонин в комбинация с клиничните вариации се използва за успешно избиране на емпирична антибиотична терапия за лечение на инфекции на долните дихателни пътища и системни инфекции. Ето защо би било интересно да се разбере дали прокалцитонина би могъл да ни помогне да селектираме пациентите, които могат да не бъдат лекувани оперативно, особено тези при които вече се развиват усложнения(108,109,162). Трябва да бъдат взети под внимание силните и слабите страни на това проучване. Едно от главните предимства е вероятното съотношение, което е докладвано в допълнение към чувствителността, специфичността и AUROC оценката. Вероятното съотношение има по-малък шанс да се промени с разпространението на болестта и позволява на хирурга да сравни различни изследвания и да калкулира вероятността за разпространение на заболяването(164,167). Голям недостатък на представените анализи са ограничения брой на включените проучвания. Пет от седем от проучванията са използвали стария хемилуминисцентен прокалцитонинов тест (LUMItest; Brahms Diagnostica), а две дори са използвали PCT-Q. LUMI-теста има функционална чувствителност (20 % коефициент на вариация) от 0.5 ng/ml. Стойности по-малки от 0.5 ng/ml, които са от голямо клинично значение за

апендицита, могат да не са достатъчно прецизни(162). Острия апендицит е по-скоро локално от колкото системно възпалително заболяване и високата чувствителност на лабораторния анализ може да подобри значително диагностиката(29). В бъдещите проучвания трябва да се използва по-чувствителен прокалцитонин тест с функционална чувствителност под 0.06 ng/ml. в допълнение, въпреки че при всички проучвания се съобщава, че кръвните тестове са извършени, не се споменава интервалът между проявата на симптомите и изследването на кръвта. Известно е, че нивата на биомаркерите намаляват в течение на времето. От друга страна, се наблюдава значима хетерогенност сред проучвания, изследващи CRP и тези, които изследват прокалцитонина в условията на усложнен апендицит(30,69). Основната причина за тази хетерогенност вариациите в стойностите на CRP в различните проучвания. На трето място, проучването не предоставя информация за допълнителната стойност на измерванията на биомаркерите, което вече постигнато чрез клинични променливи, или от това дали измерването на биомаркерите може да промени лечението на апендицита. На тези въпроси може да се отговори посредством добре контролирано проучване. В заключение да се приеме, че използването на прокалцитонин има по-добър дискриминационен капацитет в сравнение с CRP при напредналия апендицит се обосновава на индиректни непреки сравнения. Това се основава на предположението за хомогенност на населението, което е малко вероятно да се изпълни в проучвания от различни институции върху различни клинични случаи. Само две проучвания при настоящото преразглеждане са извършили паралелно сравнение на диагностичната точност на CRP и прокалцитонин при усложнен остър апендицит, което обаче не достатъчно за да се извърши

сравнителен мета анализ(108). За това в бъдеще са необходими проучвания насочени към ролята на прокалцитонина при диагностиката на усложнен остър апендицит, в сравнение с другите маркери на възпалението.

## 9. ИЗВОДИ

1. Данните от литературния анализ сочат като приложими в рутинната практика CRP и ПКК.
2. Сравнителният анализ на лабораторните изследвания с клиничната картина установи по-висока чувствителност на С-реактивния протеин при отдиференциране на пациенти с остър апендицит в сравнение с нивата на левкоцитите и феритина.
3. Съпоставянето на лабораторните изследвания с интраоперативната находка при пациенти с остър хирургичен корем от апендикуларен произход, показва правопрпорционална зависимост на стойността на CRP с авансирането на възпалителния процес.
4. Нивата на CRP има статистически значима корелация с прогресията на острия апендицит от патоанатомичната диагноза, като са по-високи при усложнените форми на острия апендицит.
5. Инфламаторният комплекс CRP-ехография, е статически значимо по-чувствителен и специфичен за остър апендицит, в сравнение с другите лабораторни показатели в комбинация с ехография и помежду им.
6. С използването на създадения диагностичен комплекс и приложението на алгоритми за клинично поведение се намалява на честотата на nihilozни апендектомии при деца.



## 10. ПРИНОСИ

- Извършен подробен литературен анализ относно приложимостта в рутинната практика на CRP, при деца с остър апендицит.
- Получени са собствени резултати за диференциално диагностичната стойност на CRP при деца с остър апендицит.
- Извършено е съпоставяне на стойностите на CRP с интраоперативната находка при деца с остър апендицит.
- Извършена е съпоставка на CRP с патологоморфологичната диагноза при деца с остър апендицит.
- Оценена е клиничната стойност на диагностичния комплекс CRP-ехография в сравнение с други диагностични комплекси.
- Създадени са алгоритми за поведение в клиничната практика при деца с остър апендицит.
- Въведен е алгоритъм за клинично поведение, намаляващ нихилозни апендектомии при деца.