

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

*На правах рукописи*

**ЛУЦЕВА ОКСАНА АЛЕКСЕЕВНА**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ  
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА  
И ПОЧЕЧНОЙ КОЛИКИ**

14.01.17 – хирургия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

Заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук, профессор  
**Зурнаджьянц Виктор Ардоваздович**

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, доцент  
**Кчибеков Элдар Абдурагимович**

Астрахань – 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	13
1.1. Проблема дифференциальной диагностики острого аппендицита ...	13
1.2. Современные возможности методов инструментальной и лабораторной диагностики в решении проблемы дифференциальной диагностики острого аппендицита .....	21
1.3. Современное состояние проблемы биомаркеров воспалительных процессов в желудочно-кишечном тракте и их возможности для диагностики острого аппендицита .....	25
1.4. Современное состояние проблемы биомаркеров воспалительных процессов в мочевыводящих путях и их возможности для диагностики урологической патологии .....	33
<b>ГЛАВА 2. ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА И ПОЧЕЧНОЙ КОЛИКИ</b> ....	40
<b>ГЛАВА 3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	45
3.1. Клиническая характеристика обследованных больных .....	45
3.2. Методы инструментального и лабораторного исследования .....	49
3.3. Статистические методы исследования .....	52
<b>РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> .....	54
<b>ГЛАВА 4. ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ФЕРМЕНТНОГО СПЕКТРА И УРОВНЕЙ ЛФ и ЛИПОКАЛИНА В КРОВИ, МОЧЕ И ФЕКАЛИЯХ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ АППЕНДИЦИТОМ И СИНДРОМОМ ПОЧЕЧНОЙ КОЛИКИ</b> .....	54
4.1. Ферментный спектр и уровни специфических биомаркеров в крови, моче и фекалиях у больных с острым аппендицитом при поступлении ...	54
4.2. Ферментный спектр и уровни специфических биомаркеров в крови, моче и фекалиях у больных, поступивших с синдромом почечной колики	59
4.3. Поиск диагностически значимых различий в крови, моче и фекалиях у больных с острым аппендицитом и синдромом почечной колики .....	64
4.4. ROC-анализ диагностической чувствительности и специфичности тестов на отобранные биомаркеры тестов в крови, моче и фекалиях у больных с острым аппендицитом и синдромом почечной колики .....	86

4.5. Результаты применения двойного теста на лактоферрин при неясной клинической картине острого аппендицита .....	97
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	103
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	109
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	110
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	111
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	112

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы**

Острый аппендицит (ОА) по частоте занимает первое место среди острых хирургических заболеваний органов брюшной полости [24, 30, 45, 63, 72, 84, 109, 115, 117, 122, 124, 126, 127, 128, 136]. При этом диагноз ОА в больницах ниже областного уровня чаще всего основывается на анализе клинической картины и стандартных показателях лабораторных исследований [10, 14, 64, 160].

Однако клиническая картина ОА отличается большим разнообразием вариантов, что иногда весьма затрудняет правильную и своевременную диагностику и тактику лечения этого заболевания [32, 82, 86, 105, 117, 126, 127, 128, 129, 143, 164, 165, 168, 232]. Поэтому, несмотря на внедрение в клиническую практику современных методов обследования, повышающих эффективность диагностики ОА, в целом качественного улучшения диагностики этого заболевания не произошло [60, 94, 150, 168, 169].

Удельный вес диагностических ошибок остается высоким, и составляет от 20,8 до 39,4% на догоспитальном этапе и от 7,8 до 29,6 % – в хирургических стационарах [22, 24, 51, 134, 232]. Причем, намного чаще приходится сталкиваться с гипердиагностикой, чем с гиподиагностикой: по статистическим данным из-за боязни пропустить ОА в 10-20% случаев хирургами удаляется неизменный отросток [35, 84, 124, 160, 167, 232].

Таким образом, поиск доступных объективных методов повышения эффективности диагностики ОА имеет важное практическое значение для ургентной медицины.

### **Степень разработанности темы**

Несмотря на существенный прогресс медицины до настоящего времени в арсенале практического врача нет критериев, обладающих стопроцентной чувствительностью к ОА. Истинная диагностическая ценность многих аппендикулярных симптомов невелика [163, 232].

Для повышения эффективности диагностики ОА свыше тридцати лет в мировой хирургической практике используется интегральная шкала диагностики ОА Alvarado [182], включающая подсчет баллов 8 клинических и лабораторных признаков и определение по их сумме индекса острого аппендицита. Однако даже при ее использовании неоправданные аппендэктомии выполняются в 14,3-17,5% [13, 85, 108, 124; 170, 172].

Применение для диагностики компьютерной томографии (КТ) и ультразвукового исследования (УЗИ) снижает долю необоснованных аппендэктомий, но и в этом случае они составляют 3-8% [54, 107, 123, 141, 142, 173, 174, 175]. Полезность рутинного УЗИ червеобразного отростка в настоящее время дискутируется [135, 183]. Основными недостатками КТ и УЗИ считают существенную зависимость результатов от квалификации специалиста и наличие соответствующего оборудования в стационаре [123, 183].

Значительно снизить число «необоснованных» аппендэктомий позволяют современные лапароскопические методики [2, 11, 12, 33, 83, 84, 152, 153, 130, 131, 132, 133, 161, 179], однако их применение ограничено анатомо-топографическими особенностями расположения червеобразного отростка, наличием рубцов после ранее перенесенных полостных операций [119, 131, 132, 153].

Для подтверждения или исключения диагноза ОА в хирургической клинике любого звена, в том числе и в сельских лечебных учреждениях наиболее доступным и подходящим дополнением к клинико-инструментальным методам могут стать прикроватные экспресс-тесты на специфические биомаркеры, характерные для ОА или для заболевания с которым приходится дифференцировать ОА. Такие экспресс-тесты на диагностически значимые органоспецифических белки и ферменты, проводимые методом иммуноферментного анализа (ИФА), благодаря доступности и скорости метода, нашли сегодня широкое применение в различных областях медицины для диагностики различных патологических процессов [157, 155, 184, 192, 231]. Применение ИФА специфиче-

ских белковых маркеров в крови и других биологических жидкостях хирургических больных открывает перед хирургами новые возможности в диагностике [46, 47, 48, 70, 78, 80, 81, 91, 96, 97, 110, 162, 151, 233].

С помощью биохимических экспресс-тестов на специфические сывороточные биомаркеры на сегодняшний день уже достаточно достоверно можно отдифференцировать ОА от ранней трубной беременности, острого панкреатита, острого холецистита. Однако, аналогичные достоверные тесты для дифференциальной диагностики ОА и синдрома почечной колики (СПК) не разработаны [93, 150, 232]. Их разработка тем более важна, так как ОА протекает под маской СПК достаточно часто (в 16-18% случаев) [126; 136; 223, 232].

В последние годы при острой и хронической патологии почек в крови и моче активно исследуются диагностические возможности специфического белка NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, он же – липокалин 2) [17, 203, 204], а для диагностики воспалительного процесса в кишечнике интенсивно исследуются фекальные маркеры [100, 112, 180, 187, 193, 223].

Все вышеуказанное свидетельствует о том, что широкие диагностические возможности специфических биохимических тестов для дифференциальной диагностики ОА и СПК до настоящего времени остаются неразработанными и не используются в достаточном объеме.

### **Цель исследования**

Улучшение диагностики острого аппендицита путем разработки и внедрения иммуноферментных экспресс-тестов.

### **Задачи исследования**

1. Изучить особенности ферментного спектра и специфических биомаркеров в крови, моче и фекалиях у больных с различными формами острого аппендицита.

2. Изучить особенности ферментного спектра и специфических биомаркеров в крови, моче и фекалиях у больных, поступивших с синдромом почечной колики различной этиологии.

3. Отобрать диагностически значимые биомаркеры для дифференциальной диагностики острого аппендицита и правосторонней почечной колики.

4. На основе отобранных биомаркеров разработать и внедрить в клиническую практику способ дифференциальной диагностики острого аппендицита и правосторонней почечной колики.

### **Научная новизна исследования**

1. Впервые комплексно в трех биологических средах (сыворотка крови, моча и каловая эмульсия) у пациентов с ОА и СПК исследованы уровни диагностически значимых ферментов, кишечного (КЩФ) изофермента щелочной фосфатазы, лактоферрина (ЛФ) и липокалина.

2. Впервые для дифференциальной диагностики ОА и СПК проведено исследование кала на кишечный изофермент щелочной фосфатазы (КЩФ).

3. Впервые установлено, что наиболее информативными тестами для дифференциальной диагностики острого аппендицита и почечной колики в сыворотке крови являются КЩФ и НАГ, в моче – липокалин, а в фекалиях – ЛФ и КЩФ, а наиболее технически и экономически доступным – только тест на ЛФ.

4. Разработан новый двойной тест на ЛФ в моче и фекалиях для дифференциальной диагностики ОА и СПК (патент РФ на изобретение №2684727 от 28.02.19).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Показателем воспалительного процесса в аппендиксе, в том числе и на фоне ОА, являются повышенные уровни фекальных белков, устойчивых к перевариванию в кишечнике: лактоферрина и тонкокишечного изофермента щелочной фосфатазы.

Эффективным и доступным тестом для дифференциальной диагностики острого аппендицита и почечной колики является двойной тест на лактоферрин: выявление у пациента с неясной клиникой ОА методом ИФА ЛФ в фекалиях при отсутствии ЛФ в моче свидетельствует в пользу диагноза «Острый аппендицит» с вероятностью более 99,9%.

При неясной клинической картине ОА и СПК в дополнение к существующим общепринятым критериям дифференциальной диагностики АО предлагается определять одновременно в кале и моче поступившего пациента концентрации лактоферрина и по их отношению – исключать ту или иную нозологическую форму.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой проведенного исследования послужило системное применение методов научного познания. Сбор данных и обработку полученных результатов диссертант проводил в соответствии с разработанным дизайном исследования. В работе использовались клинические, экспериментальные, инструментальные, лабораторные, иммуноферментные и статистические методы. Исследование соответствовало принципам и правилам доказательной медицины.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У больных с клинической картиной неосложненного ОА достоверно повышенными биомаркерами в крови являются уровни ЩФ за счет изофермента КЩФ, в моче у больных с ОА достоверных изменений по сравнению со здоровыми людьми не обнаружено, а в фекалиях у них наблюдается повышенное содержание ЩФ и КЩФ, а также ЛФ.

2. У урологических больных, поступивших экстренно с СПК, по сравнению с донорами достоверно повышены: в крови – нейтральная альфа-глюкозидаза (НАГ), ЛФ и липокалин, в моче – ферменты НАГ, а также липока-

лин и ЛФ, а в кале достоверных изменений по сравнению с контролем не обнаружено.

3. Информативными тестами для дифференциальной диагностики ОА и СПК в сыворотке крови являются КЩФ и НАГ, в моче – липокалин, а в фекалиях – ЛФ и КЩФ. Самым эффективным тестом для дифференциальной диагностики ОА и СПК является тест на ЛФ: выявление у пациента с неясной клиникой ОА методом ИФА ЛФ в фекалиях при отсутствии ЛФ в моче свидетельствует в пользу диагноза ОА с вероятностью более 99,9%. Тест на ЛФ доступен для внедрения в хирургическую клинику любого уровня.

### **Степень достоверности и апробация результатов работы**

Достоверность результатов проведенного исследования подтверждается достаточным объемом выполненных исследований, использованием строгих критериев включения и исключения при формировании групп сравнения, применением современных методов диагностики и статистического анализа.

Материалы диссертационного исследования докладывались на Международной научно-практической конференции «Modern achievements of science and technology: world experience and practice» (Буеа, Камерун, 2015), на X и XI международных научно-практических конференциях «Достижения фундаментальных наук в решении актуальных проблем медицины» (Астрахань, 2015, 2018), на V Съезде хирургов Юга России с международным участием (Ростов-на-Дону, 2017), на Национальном хирургическом Конгрессе совместно с XX юбилейным съездом РОЭХ (Москва, 2017), на Международном научном Конгрессе «Медицинские и биологические науки: достижения и перспективы» (Дар-эс-Салам, Танзания, 2018), на Всероссийской конференции с международным участием «Научная школа по актуальным проблемам плановой и экстренной хирургии» (Геленджик, 2018), на общероссийского хирургического Форуме-2018 с международным участием (Москва, 2018), на XIV Конгрессе Международной ассоциации морфологов (МАМ) «Морфогенез и структурные преобразования органов и

тканей в норме и при воздействии антропогенных факторов. Экология и здоровье населения» (Астрахань, 2018), на III Международной конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2018), на IV Всероссийской конференции молодых ученых: «Современные проблемы хирургии и хирургической онкологии» (Москва, 2019).

Апробация диссертации проведена на межкафедральной конференции кафедр детской хирургии, госпитальной хирургии, факультетской хирургии, общей хирургии с курсом последипломного образования, оперативной хирургии с топографической анатомией, хирургических болезней педиатрического факультета, хирургических болезней стоматологического факультета, онкологии, биологической химии ФГБОУ ВО Астраханского ГМУ Минздрава России и врачей НУЗ «Отделенческая больница на ст. Астрахань-1 АО «РЖД», ГБУЗ АО «Городской клинической больницы №3 им. С.М. Кирова», ГБУЗ АО «Александро-Мариинской областной клинической больницы» г. Астрахани.

### **Внедрение результатов исследования.**

Полученные в процессе исследования результаты предложены в виде практических рекомендаций и внедрены в работу хирургических отделений НУЗ «Отделенческая больница на ст. Астрахань-1 АО «РЖД», ГБУЗ АО «Городская клиническая больница №3 им. С.М.Кирова» г. Астрахани и ГБУЗ АО «Александро-Мариинской областной клинической больницы». Материалы диссертации используются в лекционном материале и на практических занятиях на кафедрах: общей хирургии с курсом последипломного образования и факультетской хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, 5 из которых в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для диссертаций, из них

2 работы в журналах, цитируемых в SCOPUS, разработано одно учебно-методическое пособие, получен патент на изобретение.

### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, проведен поиск и анализ литературы, сформулирована цель и задачи исследования, определена методология исследования. Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в получении первичных данных, формировании групп сравнения, проведении исследований. Автором лично проведена математическая обработка, статистический анализ и оценка полученных результатов. Автор непосредственно участвовала в написании глав диссертационной работы, в подготовке научных статей, неоднократно представляла результаты исследования на съездах и конференциях. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на 137 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя.

Список литературы включает 236 источников, из которых 179 работ – отечественных и 67 – иностранных авторов. Работа иллюстрирована 28 рисунками, 21 таблицей, 5 клиническими примерами.

Диссертация выполнена в рамках комплексных тем НИР «Система диагностики, прогнозирование и лечение осложнений при острой хирургической патологии органов брюшной полости», номер государственной регистрации 114070770020 и «Белки-маркеры в диагностике и прогнозировании неотложной хирургической и акушерской патологии», номер государственной регистрации АААА-А16-116071210049-4 в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО Астраханского ГМУ Минздрава России.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.17 - хирургия по нескольким областям исследований: п. 1. «Изучение причин, механизмов развития и распространенности хирургических заболеваний», и п. 2. «Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний».

# ГЛАВА 1

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Проблема дифференциальной диагностики острого аппендицита

Острый аппендицит (ОА) – это наиболее часто встречающееся заболевание, которое занимает первое место среди острых хирургических заболеваний органов брюшной полости [24, 30, 45, 63, 72, 84, 109, 115, 117, 122, 124, 126, 127, 128, 136]. Заболеваемость ОА составляет 4-6 случаев на 1000 населения. В течение своей жизни шанс перенести ОА имеют 6% жителей земли [8, 14, 29, 77, 156].

По целому ряду других причин, в частности, в зависимости от физиологического состояния пациента, возраста и индивидуальных особенностей локализации и строения червеобразного отростка и распространенности воспалительного процесса в нем, клиническая картина ОА имеет большое количество различных вариантов, что в ряде случаев весьма затрудняет правильную и своевременную диагностику и тактику лечения этого заболевания [14, 22, 24, 25, 31, 35, 82, 86, 90, 105, 117, 126, 127, 128, 129, 143, 159, 164, 165, 168, 232].

Поэтому, летальность при ОА на протяжении последних 20 лет практически не изменилась, оставаясь в пределах 0,05-0,11%, а диагностические ошибки при этом заболевании встречаются в 12-31% случаев [22, 37, 25, 29, 30, 32, 42, 43, 63, 82, 86, 127, 128, 134, 143, 156, 159, 164, 168, 169].

Особенно у больных пожилого и старческого возраста клиническая картина ОА выражена умеренно или слабо, она не отражает патологоанатомические изменения в червеобразном отростке, боли у этого контингента больных часто носят разлитой характер и редко четко локализируются в правой подвздошной области. Из-за пониженной иммунореактивности организма не всегда наблюдается выраженный лейкоцитоз в крови даже при тяжелых формах аппендицита. Все это затрудняет диагностику ОА у пожилых и старых больных. Поэтому весьма опасно недооценивать слабо выраженные симптомы острого аппендицита, что как следствие приводит к запоздалому оперативному лечению

на фоне далеко зашедших деструктивных явлениях в аппендиксе [31, 86, 90, 136, 143].

Для ОА в пожилом и старческом возрасте характерно раннее развитие деструктивных изменений в червеобразном отростке и склонность к тромбообразованию. Частота деструктивных форм ОА у пожилых больных составляет 32% и выше, по сравнению с 15-17% у лиц молодого и зрелого возраста, чаще у этой возрастной группы развивается разлитой перитонит [28, 32, 88, 104, 185]. Это обусловлено атеросклеротическим изменением сосудов, снижением общего и местного иммунитета, атрофией сальника. Летальность у больных до 60 лет – 0,08%, 60-69 лет – 3,8%, 70-79 – 4,6%, 80 лет и старше – 30%. [1, 24, 45, 56, 51; 63, 109].

Неясная клиническая картина без лейкоцитоза и при нормальной температуре наблюдается у 69,5% таких больных и у 2,3% от числа оперированных. Только у 36,6% больных пожилого и старческого возраста встречается характерное начало и типичная локализация болей. Симптом Ровзинга выявляется у 25% больных; Ситковского – у 22%; Щеткина-Блюмберга у 5,9%; мышечный дефанс у 7,8% [65, 160, 167]. Тяжесть состояния пациентов также не всегда эквивалентна характеру и степени выраженности патологического процесса в брюшной полости, что, как следствие, приводит к диагностическим ошибкам, а нередко – к выбору неправильной лечебной тактики [45, 49, 59, 65, 109, 117, 176, 186, 210].

Важной диагностической проблемой в абдоминальной хирургии является дифференциальная диагностика патологических процессов, протекающих под «маской» острого аппендицита [63; 67, 68, 69, 75, 94, 95, 111, 165, 201, 232].

Существующие возможности лабораторных и инструментальных экспресс-методик не во всех случаях позволяют обнаруживать у этих больных пневмонию, острую патологию правой почки, сосудистую патологию и другие процессы, с клинической симптоматикой, имитирующей ОА [90, 113, 119]. Все

эти патологические процессы порой могут выявляться уже во время лапаротомии, иногда напрасной.

Определенную проблему дифференциальная диагностика патологических процессов, симулирующих ОА представляет прежде всего для начинающих хирургов [34, 129, 136, 139].

С некоторыми состояниями, симулирующими острый аппендицит, не возникает диагностических проблем при достаточно строгом выполнении требований современных стандартов диагностики и лечения, для других еще пока не разработано приемов со 100% дифференциально-диагностической эффективностью [34, 141, 143, 145, 146, 154].

Острый аппендицит, из-за чрезвычайной variability расположения аппендикса и из-за нередкого отсутствия специфической симптоматики требует дифференциальной диагностики почти со всеми острыми заболеваниями органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

**Правосторонняя почечная колика**, для нее, как правило, характерно начало не с тупых, а с интенсивных острых болей, локализующихся в правой поясничной или правой подвздошной области. Нередко боли сопровождаются рвотой, носящей рефлекторный характер. Для типичных случаях характерны боли, иррадиирующие в правое бедро, пах, половые органы. Боли, как правило, сопровождаются учащенным мочеиспусканием. Аналогичные дизурические явления встречаются и при ОА, если воспаленный аппендикс расположен в тесном соприкосновении с правой почкой, мочеточником или мочевым пузырем, но в этом случае дизурические расстройства менее выражены [6, 15, 93].

В дифференциальной диагностике ОА чрезвычайно важную роль играет анамнез: обычно для аппендицита не характерны очень сильные приступообразные боли с иррадиацией как при почечной колике. Кроме того, как правило, при физикальном обследовании больного с почечной коликой не выявляется ни интенсивная болезненность в животе, ни симптомы раздражения брюшины, хотя у больного выражены сильные субъективные болевые ощущения [6, 9].

Диагностическое значение в этом случае приобретает лабораторное исследование мочи и при возможности – срочная экскреторная урография или хромоцистоскопия. Макроскопически имеет диагностическое значение интенсивно-красная окраска мочи (макрогематурия), или микроскопия мочевого осадка, которая почти всегда при ПК обнаруживает множество свежих эритроцитов (микрогематурия). Если на фоне описанного выше болевого синдрома при урографии или хромоцистоскопии обнаруживаются еще и нарушения пассажа мочи по одному из мочеточников, то это тем более считается патогномичным признаком для почечной колики. Полезным методом для диагностики почечной колики остается обычная обзорная рентгенография мочевых путей, позволяющая иногда заметить тень рентгеноконтрастного конкремента. Еще большую диагностическую ценность имеет УЗИ, позволяющее обнаружить конкременты в проекции правого мочеточника или увеличенные размеры правой почки [140].

**Правосторонний пиелит (пиелонефрит)** в плане дифференциальной диагностики с ОА является более трудной задачей, чем почечная колика. Для подострого начала заболевания характерны тупые распирающие боли в пояснично-подвздошной или мезогастральной области. В начале заболевания может не быть рвоты и дизурии. Температура резко повышается (до 39°C и выше) только спустя 1-2 дня. Во всех случаях важную роль играет анамнез заболевания, потому что пиелит чаще всего является следствием нарушенного мочеотделения на фоне мочекаменной болезни, беременности, аденомы простаты и других причин.

Даже признаки явной гнойной интоксикации могут не сопровождаться резкой болезненностью при пальпации живота и симптомами раздражения брюшины. Однако, следует обратить внимание на тот факт, что для пиелита нередко характерны болезненность в мезогастральной и/или подвздошной области, сопровождающиеся положительным симптомом Образцова.

Для дифференциальной диагностики с ОА и почечной колики, и пиелита важную роль играет исследование мочи, которое при пиелонефрите может выявить пиурию [5, 125, 147, 171]. При пиелонефрите обзорная и контрастная урография имеют меньшее значение, чем при почечной колике: Несмотря на то, что урография нередко может выявить у больного одно- или двустороннюю пиелозктазию, гораздо проще и эффективней ее можно диагностировать при УЗИ [3].

Клиническая диагностика ОА традиционно является определяющей среди диагностических методов. Однако истинная ценность многих «специфических» аппендикулярных симптомов невелика [4, 163, 232].

Результаты общеклинических лабораторных исследований вообще не имеют ничего общего со специфичностью связанной с ОА [138]. Известные способы лабораторной диагностики, основанные на определении степени интоксикации больного по различным индексам (лейкоцитарный индекс интоксикации Я.Я. Кальф-Калифа (1941), малоинформативны в отношении дифференциальной диагностики ОА и СПК или пиелита [57]. Соответственно и уровень лейкоцитоза не может представлять никакого практического значения для диагностики ОА и тем более предполагать его форму [36].

Для повышения эффективности диагностики ОА свыше тридцати лет в мировой хирургической практике используется интегральная шкала диагностики ОА Alvarado [182]. Она включает определение индекса острого аппендицита (ИОА) путем подсчета суммы баллов 8 признаков: 1) миграция боли, 2) отсутствие аппетита,

- 3) рвота (тошнота), 4) болезненность в правой подвздошной области,
- 5) положительный симптом Щеткина-Блюмберга, 6) повышение температуры тела, 7) лейкоцитоз, 8) смещение лейкоформулы влево.

Точность диагностики по шкале Альварадо не превышает 82,7-90,0%, а доля аппендэктомий с сомнительными изменениями в червеобразном отростке при ее использовании снижается 14,3-17,5%. Недостатком шкалы Альварадо

является то, что она базируется исключительно на клинико-лабораторных признаках. Баллы, собранные для индекса острого аппендицита (ИОА) при сомнительном ОА нередко показывали значения «ОА маловероятен». Поэтому в диапазоне 5-7 баллов, соответствующих значению «ОА вероятен», чувствительность шкалы составляет всего 58-88%. Предложены модификации шкалы, в которые включены дополнительные методы исследования [108, 170, 172, 208].

Шкала Альварато считается наиболее изученной на данный момент шкалой оценки вероятности ОА. Доказано, что "истинность" оценки вероятности ОА по шкале Альварато зависит от порогового значения: оценки менее 5 баллов "исключает" аппендицит с чувствительностью 99% (ДИ 97-99%) и специфичностью 43% (36-51%), в то время как чувствительность результата оценки 5-7 баллов составляет 82% (76-86%) при специфичности 81% (76-85 %).

В настоящее время разработана и описаны в Клинических рекомендациях РФ 4 шкалы диагностики ОА [115, 117]: шкала Альварато (Alvarado), шкала AIRS (Appendicitis Inflammatory Response Score), шкала RIPASA (Raja Isteri Pengiran Anak Saleha Appendicitis) и шкала AAS (Adult Appendicitis Score). Чувствительность и специфичность указанных шкал обратно пропорциональны – они достаточно чувствительны для исключения заболевания (например, при результате по шкале Альварато менее 5), но недостаточно специфичны для абсолютного подтверждения ОА [13, 108; 115, 117, 172].

В ФГБОУ ВО ММА им. И.М. Сеченова разработана и внедрена в клиническую практику так называемая Alvarado-модифицированная диагностическая шкала ОА. Ключевым отличием их методики является обязательное выполнение УЗИ червеобразного отростка при значении индекса шкалы «ОА вероятен». Модифицированная шкала имела чувствительность 87,0%, специфичность 96,7%, точность 94,0%, прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов 89,2% [108, 170, 172].

У детей разработана и нашла применение шкала диагностики ОА, основанная на расчете клинического индекса ОА путем суммирования баллов шести

симптомов: 1) тошнота (2 балла), 2) особенности проявления локальной боли в правом нижнем квадранте живота (2 балла), 3) миграция боли (1 балл), 4) затрудненная ходьба (1 балл), 5) симптом раздражения брюшины или боль при перкуссии (2 балла) и 6) количество нейтрофилов более  $6,75 \times 10^3/\text{мл}$  (6 баллов). Пациенты с индексом менее 5 имели низкую вероятность развития ОА. Чувствительность шкалы составляла 96,3% [35, 108, 116, 172].

В Брунейском RIPAS Hospital разработали свою оригинальную шкалу диагностики острого аппендицита [208]. В ней учитывали половую принадлежность пациента, его возраст, длительность заболевания, клинико-лабораторные признаки, такие как боль в правой подвздошной области, миграция боли, тошнота, рвота, локальный дефанс, перитонеальные знаки, симптом Ровзинга, лихорадка, лейкоцитоз, изменения в анализе мочи. Чувствительность этой шкалы составляла 97,0%, специфичность 82,0% и точность 92,0%. «Необоснованные» аппендэктомии при этом выполнены в 19,4% случаев, а предсказанный показатель аппендэктомий с сомнительными изменениями в червеобразном отростке – 13,5%.

Существует **дифференцированный лечебно-диагностический алгоритм**, основанный на определении ИОА по шкале, в которой значения признаков подсчитаны в баллах в зависимости от их «весовой» значимости и округлены до целого [53, 55].

В этой шкале (алгоритме) учитывается лейкоцитоз (уровень лейкоцитов более  $8,8 \cdot 10^9/\text{л}$ ) дает 1 балл; ЛИИ (по Кальф-Калифу) – более 1,6-2 балла; концентрация сывороточного СРБ – 5 мг/л и более – 2 балла; температура тела в  $37,0^\circ\text{C}$  и выше оценивалась в 10 баллов; симптом Кохера-Волковича оценивался в 10 баллов; симптом Щеткина – 2 балла; локальный дефанс – 7 баллов; наличие двух и более аппендикулярных симптомов – 7 баллов.

Результаты оценивались по данной шкале ИОА следующим образом: при ИОА до 16 баллов включительно – «ОА маловероятен», при ИОА 17-29 баллов – «ОА вероятен», при ИОА 30 баллов и выше – «У больного ОА». Характери-

стики шкалы: чувствительность – 95,0%, специфичность – 100%, общая точность – 97,5%, ложноотрицательный ответ – 5,0%, ложноположительный ответ – 0%, положительная предсказанная ценность – 95,2%. Данная шкала применима в учреждениях с различным лечебно-диагностическим потенциалом [57, 58].

В случае значения ИОА «ОА вероятен» показана обязательная госпитализация с активным наблюдением и выполнением УЗИ червеобразного отростка. Если сонографические признаки ОА при УЗИ отсутствуют или невозможно выполнить УЗИ аппендикса, показано динамическое наблюдение с повторным определением значения ИОА через каждые 2 часа.

Нарастание значения ИОА или сохраняющееся сомнение в диагнозе являются показанием к видеолапароскопии. При значении ИОА «У больного ОА» целесообразно выполнить диагностическую лапароскопию с трансформацией в лечебную при подтверждении диагноза.

## **1.2. Современные возможности методов инструментальной и лабораторной диагностики в решении проблемы дифференциальной диагностики острого аппендицита**

Эффективность рутинного **УЗИ червеобразного отростка** в настоящее время дискутируется [40, 52, 54, 98, 107, 141, 173, 175, 209]. К неоспоримым преимуществам метода УЗИ следует отнести неинвазивность, доступность, отсутствие лучевой нагрузки на пациента и персонал, и как следствие возможность проводить исследование неоднократно в динамике. Чувствительность рутинного УЗИ обычно составляет 80,7-95,6%, специфичность 47,0-99,1%, общая точность 71,0-98,0% [16, 19, 73, 107, 173, 183, 123, 142].

Однако даже заключении УЗИ в пользу ОА неизменный аппендикс удаляется в 6,7% случаев. Поэтому максимальную информативность метод УЗИ обеспечивает при осложненном течении ОА.

Для проведения УЗИ обычно применяют линейные и конвексные датчики 3,5-10 МГц. К сонографическим признакам ОА относятся: слепозаканчивающаяся тубулярная структура в точке максимальной болезненности с

наружным диаметром более 6 мм, аперистальтичная и не поддающаяся компрессии, с гиперемией стенки на начальных стадиях воспаления при цветном доплеровском УЗИ, толщиной стенки более 2 мм, часто содержит каловый камень. В поперечном сканировании трубчатая структура напоминает «мишень», «кокарду», а толщина стромального компонента стенки червеобразного отростка имеет размер 1,5 мм и более [16, 40, 107, 173].

Ультраструктуры червеобразного отростка при сонографии дифференцируются лучше, чем при КТ, и это позволяет прогнозировать форму ОА дооперационно. Основным недостатком метода УЗИ считается существенная зависимость результатов исследования от квалификации специалиста [4, 16, 23, 175, 183].

Повышению информативности УЗИ способствует применение цветного доплеровского и энергетического картирования кровотока.

**Рентгенологический метод** исследования при ОА имеет вспомогательное значение [123, 174]. Косвенные признаки аппендицита при обзорной рентгенографии живота наблюдаются менее чем в половине случаев. К ним относятся: тени аппендиколитов, наблюдаемые у детей в 20-33,0%, а у взрослых – в 10,0% случаев; изолированное растяжение терминальных петель подвздошной кишки с уровнями жидкости. Наличие газа в червеобразном отростке может быть обнаружен не только у больных ОА, но и у здоровых людей.

Точность **компьютерной томографии (КТ)** в диагностике ОА значительно превышает возможности обзорной рентгенографии и составляет 94-100%, однако даже после КТ аппендэктомии с сомнительными изменениями в червеобразном отростке выполняются в 3-8% случаев [73, 123, 142]. Общеизвестна целесообразность проведения КТ при осложненном ОА и в сомнительных случаях ОА, однако полезность рутинной КТ активно дискутируется. Существует мнение, что метод достоверно не снижает частоту «необоснованной» аппендэктомии [225].

Современные методы дополнительной диагностики, являются дорогостоящими инструментальными и лабораторными исследованиями и требуют не только наличия специальной аппаратуры, но и участия высококлассных специалистов.

Важнейшим инструментальным методом в затруднительных случаях дифференциального диагноза при острой патологии органов брюшной полости является **диагностическая лапароскопия**, которая получает распространение на всё большее число хирургических стационаров [2, 33, 41, 83, 130, 131, 132, 153, 11, 12, 161, 179, 224]. Лапароскопическое исследование проводится с таким расчетом, чтобы в случае необходимости можно было тотчас же перейти к экстренной операции, в том числе к **лапароскопической аппендэктомии**. Поэтому лапароскопию целесообразно проводить под общей анестезией.

Современные лапароскопические методики позволяют значительно снизить число подобных аппендэктомий при сомнительных изменениях в червеобразном отростке [2, 11, 12, 27, 83, 120, 131, 132, 133, 152, 153, 161, 176, 177].

Видеолапароскопия – это достаточно эффективный метод, однако он относится к инвазивным процедурам. Лапароскопия, выполняемая под местной анестезией считается малоинформативной [2, 83, 89, 144].

В современной литературе достаточно хорошо описаны все аспекты лапароскопической диагностики ОА. Точность этого метода высока и составляет 92,0-95,8%, чувствительности – 92,0-98,7%, а специфичность – 91,1%. На сегодняшний день диагностическая лапароскопия считается окончательным вердиктом в диагностике ОА, когда возможности всех остальных неинвазивных методов исчерпаны, но остаются сомнения в правильности диагноза [2, 11, 12, 33, 83, 130, 131, 132, 153, 161, 179], Важнейшим преимуществом лапароскопии является ее легкая трансформация из диагностической процедуры в лечебное оперативное пособие. Кроме того, только видеолапароскопия позволяет провести полноценную ревизию брюшной полости.

Диагностические ошибки при видеолапароскопии наблюдаются всего в 1,7-3,0% случаев, однако в 6,6-8,5% случаев исследование малоинформативно из-за анатомических особенностей [2,33, 83, 130, 131, 132, 144, 153].

При затруднении верификации катарального аппендицита рекомендуется динамическая лапароскопия. В большинстве клиник за счет видеолапароскопии значительно снизилась частота диагностических ошибок.

Кроме того, что диагностическая лапароскопия позволяет снизить удельный вес аппендэктомий по поводу катарального аппендицита, она статистически достоверно приводит к уменьшению количества гнойно-септических осложнений, что дает ощутимый экономический эффект.

Таким образом, современное состояние проблемы диагностики острого аппендицита сводятся к следующим основным положениям:

- диагностические критерии ОА полиморфны, не существует ни одного специфического признака ОА;
- наблюдается устойчивый тренд к снижению агрессивности хирургической тактики за счет внедрения дополнительных методов исследования;
- большинство перспективных методов диагностики ОА остаются в рамках теории;
- диагностические ошибки приводят как к «необоснованной» операции, так и к запоздалому оказанию хирургической помощи.

В последнее время появились сообщения о новых разработках для неинвазивной дифференциальной диагностики патоморфологических форм острого аппендицита: отдельные авторы предлагают использовать теплотрию [19] глубинную микроволновую радиотермографию (РТМ-диагностику), основанную на измерении интенсивности собственного электромагнитного излучения внутренних органов и тканей больного в диапазоне сверхвысоких частот, которая пропорциональна температуре тканей [50, 51], совершенствуются методы лапароскопической диагностики. Результаты этих исследований в комплексе с общеклиническими и лабораторными методами должны позволить с большей

достоверностью определять патоморфологические изменения в червеобразном отростке [44].

Однако решение вопроса целесообразности оперативных вмешательств по-прежнему остаётся сложным и проблематичным. Поэтому, разработка и внедрение в клиническую практику методов, позволяющих верифицировать или исключить острый процесс в червеобразном отростке в сложных случаях дифференциальной диагностики острого аппендицита являются актуальной задачей.

### **1.3. Современное состояние проблемы биомаркеров воспалительных процессов в желудочно-кишечном тракте и их возможности для диагностики острого аппендицита**

На сегодняшний день в дополнение к УЗИ и КТ с помощью биохимических экспресс-тестов уже достаточно легко можно дифференцировать острый аппендицит от ранней трубной беременности, исключить начальные стадии острого панкреатита. Однако, аналогичные достоверные тесты для дифференциальной диагностики ОА и синдрома почечной колики (СПК) не разработаны [70, 150, 232]. Их разработка тем более важна, так как ОА протекает под маской СПК достаточно часто (в 16-18% случаев) [126; 136; 223, 232].

Имеющийся на сегодняшний день в арсенале уролога мощный набор инструментальных методов и лабораторных биохимических показателей мочи, эффективный для диагностики и мониторинга почечной патологии, по-прежнему не позволяет уверенно диагностировать ОА под маской СПК [74, 150, 223, 232].

Вместе с тем, в клинической лабораторной экспресс-диагностике давно и успешно применяют органоспецифические индикаторные ферменты и белки, например изоферменты ЛДГ [102, 106], сердечные тропонины Т и I, миоглобин – для диагностики острого инфаркта миокарда, амилаза – при панкреатитах, нейроспецифические белки: белок S-100, нейронспецифическая енолаза (NSE) и основной белок миелина (ОБМ) – в неврологии и нейрохирургии [106].

Так при остром инфаркте миокарда возрастает активность сывороточной креатинкиназы, АсАТ, ЛДГ и оксibuтиратдегидрогеназы [106], при вирусном гепатите в сыворотке крови значительно увеличивается активность АлАТ и АсАТ, сорбитолдегидрогеназы (СДГ), глютаматдегидрогеназы и других ферментов, при массивном повреждении мышц (краш-синдроме) – активность креатинкиназы ММ и ЛДГ, а при повреждении мозга – изофермента креатинкиназы ВВ. Наибольшее количество диагностических цитолитических ферментов выявляется при повреждении печени, являющейся основной «фабрикой» по биосинтезу белков и ферментов для организма. Однако, большинство индикаторных белков и ферментов присутствуют одновременно в нескольких органах и не являются истинно органоспецифическими [102, 114].

Развитие высокочувствительных методов иммуноферментного анализа, привело к обнаружению целого спектра потенциально органоспецифических белков и ферментов [155, 157, 184, 192, 231], некоторые из которых открывают новые возможности перед хирургами [46, 47, 48, 70, 78, 79, 80, 81, 91, 96, 97, 110, 151, 162, 233].

В последние годы для диагностики воспалительного процесса в кишечнике интенсивно исследуются фекальные маркеры [100, 112, 180, 187, 188, 193].

Из анализа литературы перспективными биомаркерами для дифференциальной диагностики ОА и СПК нам показались некоторые изоферменты щелочной фосфатазы (ЩФ), лактоферрин (ЛФ), белки семейства липокалинов, все – устойчивые к перевариванию в кишечнике [121] и выявляемые не только в крови, но и в фекалиях, и на описании которых остановимся поподробнее.

**Щелочная фосфатаза и ее изоферменты.** По литературным данным, наиболее высокое содержание ЩФ обнаружено в органах с всасывающей или секреторной поверхностью, то есть: в слизистой тонкого кишечника, в извитых канальцах почек, желчных канальцах и синусоидах печени, наружной поверхности синцитиотрофобластов плаценты [7, 148].

В организме человека обнаружены три важнейших типа щелочных фосфатаз (ЩФ): две тканеспецифических ЩФ – плацентарная ЩФ (ПЩФ) и тонкокишечная (ТКЩФ, КЩФ) и один изофермент ЩФ тканенеспецифический (ТНЩФ) – почечно-печеночно-костная ЩФ (таблица 1). Эти три основных класса ЩФ различаются между собой по отношению к ингибированию аминокислотами, мочевиной, ЭДТА, стабильностью к инактивации при нагревании до 56-65°C, а также по электрофоретической подвижности и антигенной структуре [7, 71, 148, 206].

Таблица 1.

**Отношение изоферментов ЩФ человека к ингибиторам и термообработке**

Ингибирование	ПЩФ	КЩФ	ТНЩФ
Ингибирование теплом 65°C, 30 мин	–	+	+
L-гомоаргинин 5 ммоль/л	+	–	+
L-фенилаланин 5 ммоль/л	+	+	–
Левамизол 0,02 ммоль/л	–	–	+

**Тонкокишечная щелочная фосфатаза (ТКЩФ, КЩФ).** На молекулярном уровне кишечная изоформа фермента на 86,5% аналогична плацентарной ЩФ и только на 56,6% похожа на изофермент щелочной фосфатазы из печени/кости/почек [7, 71, 216].

Функция кишечной щелочной фосфатазы изучена недостаточно. Есть данные, что при диете с высоким содержанием жиров общий уровень сывороточной ЩФ повышается именно за счёт кишечной формы фермента [216]. Установлено, что кишечная ЩФ способна обезвреживать бактериальные липополисахариды и защищать организм от вторжения бактерий через слизистый барьер кишечника [202]. Авторы исследования предположили, что снижение биосинтеза кишечной ЩФ при голодании организма является одним из ключевых факторов дисфункции слизистого барьера, наблюдаемой у критически больных пациентов.

Повышение активности кишечной ЩФ свидетельствует об острой кишечной непроходимости (ОКН). Наибольшая активность КЩФ в сыворотке

крови выявляются у лиц с неспецифическим язвенным колитом (НЯК), бактериальными кишечными инфекциями, региональным илеитом. Повышенные величины активности интестинальной фосфатазы наблюдают не только у пациентов с заболеваниями кишечника, но и у лиц с I и III группой крови после приема пищи. Одновременное определение общей ЩФ и интестинальной ЩФ в некоторых клинических случаях может помочь установить локализацию патологического процесса, вызывающего повышение активности ЩФ.

Исследование активности КЩФ используется также в дифференциальной диагностике поздней стадии ОКН и эндотоксикоза некишечной этиологии, когда ведущими в клинической картине являются не столько местные признаки непроходимости, сколько метаболические проявления тяжелого эндотоксикоза [7, 71, 216, 227].

**Лактоферрин (ЛФ)** – это железосодержащий белок, который синтезируется в нейтрофилах и макрофагах, прежде всего локально в местах их наибольшего скопления и при формировании защитного барьера [66]. Основные функции ЛФ – это блокирование реакций комплемента, изменение функциональной активности нейтрофилов, бактериостатическое и бактерицидное действие [197, 205, 234], за что ЛФ причисляют к факторам неспецифической защиты и белкам острой фазы (БОФ).

Предполагается, что при ряде патологических состояний ЛФ принимает участие в формировании синдрома повреждения эндотелия и агрегации тромбоцитов. ЛФ изменяет поверхностное натяжение на клеточных мембранах и силы отталкивания между клетками. Биологическая роль этого эффекта ЛФ заключается в удержании нейтрофилов в воспалительном очаге. Установлено, что диагностическая и прогностическая ценность тестов на ЛФ повышается, если сопоставляются уровни ЛФ в различных биологических жидкостях с сывороточными уровнями ЛФ [76].

Так как чрезмерно длительная персистенция нейтрофильной фазы приводит к угрозе гнойного расплавления ткани и развитию абсцессов, предполагает-

ся. что высокий уровень ЛФ поддерживает смену фаз клеточного цикла в очаге острого воспаления и замедляет смену полиморфно-ядерных лейкоцитов на популяцию моноцитов-макрофагов [76]. Кроме того, что ЛФ является высокочувствительным маркером любого воспалительного процесса [46, 48, 76, 78], у него обнаружена функция регуляции активности остеобластов [194].

При воспалении из нейтрофильных гранул высвобождается и выбрасывается в кровяное русло количества ЛФ возросшие в десятки раз [118].

Уровень ЛФ в плазме и сыворотке крови взрослых людей в норме находится в диапазоне от 400 до 1000 нг/мл и особенно высоко поднимается при гнойно-септических процессах [48, 149], сепсисе [166], пневмониях [76], панкреатите [46, 47, 78], анемии [106], при онкологических процессах в организме [76].

ЛФ является одним из неспецифических универсальных маркеров рака. Повышенные уровни ЛФ в крови обнаружены у больных с такими злокачественными новообразованиями, как лимфогранулематоз и лимфосаркома (увеличение сывороточной концентрации ЛФ в 2-20 раз), лейкоз, рак молочной железы, яичников, пищевода, желудка, кишечника (уровень ЛФ увеличивается в 2 раза и более). Диагностическая значимость теста на ЛФ существенно возрастает при его повторном определении (мониторинге), а также при одновременном определении других опухолевых маркеров [76].

Исследования, посвященные ЛФ, показывают, что с его помощью можно эффективно дифференцировать воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) с функциональными заболеваниями кишечника. S. Buderus и соавт. [189] наблюдали 5 пациентов с БК в процессе лечения инфликсимабом и показали, что уровень фекального ЛФ снижается по мере достижения клинической ремиссии [99, 198, 207, 215].

Доказана ценность фекального ЛФ в дифференциальной диагностике воспалительного и невоспалительного поражения кишечника, однако, ряд авторов считает, что необходимы дополнительные исследования для уточнения его

возможностей для прогнозирования рецидива воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) [112, 215, 217].

В 2007 г. проведено исследование фекального ЛФ как маркера неспецифического язвенного колита (ЯК) [181]. Анализы кала взяты у 66 пациентов с ЯК, у 20 здоровых лиц. Концентрация ЛФ у пациентов с ЯК составила в среднем  $61,6 \pm 4,8$  мкг/г, что значительно выше, чем у здоровых людей ( $3,0 \pm 0,5$  мкг/г;  $p \leq 0,01$ ). Авторы делают вывод, что с помощью этого биомаркера можно оценивать степень активности воспаления при ЯК [180, 181, 215].

Диагностическое значение ЛФ мочи для дифференциальной диагностики острого аппендицита и почечной колики не исследовалось.

Концентрация ЛФ в крови также имеет четкую корреляцию со степенью выраженности воспалительного процесса при некоторых вирусных инфекциях, что, возможно, объясняется запуском ответных иммунных механизмов при данных процессах. Особенность ЛФ заключается в том, что повышение его концентрации происходит не только локально в очаге воспаления, но и во всех биологических жидкостях. Поэтому, для оценки степени воспалительных процессов широко используется определение концентрации ЛФ не только в крови, но и в перитонеальном экссудате, слезе, слюне и т.п. [46, 76, 78, 106].

Таким образом, несмотря на то, что исследования ЛФ ведутся еще со второй половины прошлого века, во всем мире продолжают изучение его новых свойств и диагностических возможностей, благодаря чему исследования ЛФ сохраняют свою актуальность и сегодня.

К перспективным методам скрининга и контроля активности ВЗК относятся неинвазивные способы, основанные на определении в кале не только лактоферрина, но и других белков кальпротектина (КП), кальгранулина С и пируваткиназы типа М2 (ПК-М2), используемых в настоящее время в качестве предикторов рецидивов язвенного колита и болезни Крона [18, 112, 190, 191, 195, 196, 211, 212, 213, 214, 220, 222, 226, 228, 229, 236].

**S100A12 (кальгранулин С)** относится к семейству протеинов S100. В отличие от других биомаркеров, S100A12 выделяется кишечным эпителием под влиянием гранулоцитов. Подобно кальпротектину и лактоферрину, кальгранулин С относится к белкам острой фазы и обладает антимикробными свойствами [235]. Данные проведенных исследований не однозначны: некоторые из них показали более высокую чувствительность кальгранулина С для дифференциальной диагностики ВЗК, СРК, вирусных и бактериальных колитов, другие не подтвердили его преимуществ [215, 230].

**ПК-М2 (пируваткиназа типа М2).** ПК-М2 – это димер изоформы гликолитического фермента пируваткиназы, который вырабатывается опухолевыми клетками и применяется в качестве онкомаркера для ранней диагностики предраковых заболеваний и рака толстой кишки. Немногочисленными исследованиями выявлено повышение уровня ПК-М2 в кале (3,7-4 U/g) у 100% пациентов с ВЗК, связанное с активностью воспаления. По данным разных авторов, чувствительность данного метода колеблется от 67 до 87,7%, а специфичность – от 62,9 до 88% [233].

Значение маркеров воспаления в кишечнике (ЛФ, кальпротектин, кальгранулин С, ПК-М2) для диагностики у больных с патологией кишечника еще предстоит оценить [99, 207].

На сегодняшний день отсутствуют способы специфической диагностики острого аппендицита, основанные на определении концентрации лактоферрина в фекалиях. Однако налажено коммерческое производство экспресс-тестов (в том числе и в России) на фекальный ЛФ для диагностики хронического воспалительного процесса в кишечнике.

Ведутся попытки получения диагностических антител к органоспецифическим антигенам различных отделов ЖКТ, которые пока не приблизились к клинической реализации в качестве достоверного специфического индикатора острого аппендицита.

#### **1.4. Современное состояние проблемы биомаркеров воспалительных процессов в мочевыводящих путях и их возможности для диагностики урологической патологии**

На сегодняшний день для диагностики урологической патологии предложен длинный ряд биомолекул, экскретируемых с мочой и позволяющих диагностировать острое или хроническое повреждение почек на самых ранних стадиях. К таким макромолекулам относятся интерлейкин-18 (ИЛ-18), молекула почечного повреждения-1, нейтрофил-желатиназа-ассоциированный липокалин (neutrophilgelatinase-associated lipocalin, NGAL или липокалин-2), молекула почечного повреждения-1 (KIM-1), цистатин С,  $\beta$ 2-микроглобулин, а также ферменты, локализующиеся в щеточной кайме проксимальных канальцев [158, 192, 199, 221].

Определение в моче современных специфических маркеров повреждения почек с целью дифференциальной диагностики острого аппендицита и правосторонней почечной колики является дорогостоящим методом, требующим специального оборудования (биохимических анализаторов), наборов реагентов и обученного персонала. Поэтому остается недоступным для большинства лечебных учреждений [20].

В отличие от анализа крови, дифференциальную диагностику правосторонней почечной патологии, протекающей под маской острого аппендицита, облегчает анализ мочи. В норме путем клубочковой фильтрации из плазмы в мочу экскретируются ферменты и белки с молекулярной массой до 60 килодальтон (кДа). К таким ферментам относятся лизоцим, амилаза, липаза, пепсиноген, трипсиноген, рибонуклеаза, урокиназа и др. [171, 200].

Профильтровавшиеся в первичную мочу низкомолекулярные ферменты практически полностью реабсорбируются в проксимальных извитых канальцах, поэтому обнаружение этих ферментов в моче может сигнализировать о поражении тубулярного отдела нефрона. Если увеличивается проницаемость самой базальной мембраны клубочков, то в мочу начинают проникать ферменты с

молекулярной массой более 70 кДа, например холинэстераза плазмы крови. Молекулярную массу этого фермента составляет 440 кДа и он не синтезируется клетками почечных канальцев, поэтому данный фермент может служить маркером повреждения гломерулярного аппарата нефрона [171].

Основным естественным поставщиком ферментов в мочу являются клетки проксимальных канальцев нефрона, составляющие около 42% массы почечной ткани. В эпителии проксимальных канальцев локализуется более 30 ферментов, происходящие из лизосом и мембран краевой щеточной каемки. В соответствии с классификацией U. Burchardt [171], основные диагностически значимые ферменты тубулярного эпителия нефрона можно разделить в зависимости от внутриклеточной локализации на три группы: ферменты краевой щелочной каемки, лизосомальные ферменты и ферменты цитозоля [171].

Ферменты краевой щелочной каемки связаны непосредственно с мембраной щеточной каемки эпителия, причем прочность их связи у различных ферментов отличается. Аланинаминопептидаза (ААП), которая участвует в аминокислотном обмене, располагается наиболее поверхностно в цитоплазматической мембране. Базальная экскреция ААП с мочой может наблюдаться в физиологических условиях и обусловлена простым «смыванием» фермента током мочи. Другой фермент щеточной каемки – гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) выполняет важную роль в обмене клеточного глутатиона и также как ААП располагается на люминальной поверхности клеток тубулярного эпителия, но связан с ядром мультиферментного комплекса [158, 171].

При заболеваниях почек изучение ферментов мочи имеет более важное диагностическое значение, чем определение их в сыворотке крови [171].

Из крупных ферментов, не фильтрующихся в мочу, диагностическое значение в крови имеет альдолаза (АЛД). При пиелонефрите активность сывороточной АЛД в 2 раза выше, чем у здоровых.

Повреждение паренхиматозного органа любой этиологии, в том числе и почки, вызывает системную воспалительную реакцию и острофазовый ответ,

сопровождающиеся метаболическим взрывом в печени и неспецифической гиперферментемией [171]. Еще большая неопределенность с интерпретацией гиперферментемии возникает в случае взаимно отягощенного гепато-ренального синдрома [60, 61, 62].

Среди ферментов почечного происхождения, обнаруживаемых в моче вызывает интерес исследователей **нейтральная  $\alpha$ -глюкозидаза (НАГ)**, связанная с метаболическими процессами в петле Генле и в клетках эпителия проксимальных канальцев, но отсутствующая в других морфологических образованиях почки (например, в клубочках) [87]. Однако, из-за низкой активности НАГ в сыворотке крови и сложности лабораторного определения этого фермента вопрос о связи сывороточной НАГ с дисфункцией почек в научной литературе отражен крайне слабо.

Почки имеют широкий спектр ферментов, присущих всем активно функционирующим тканям. Вместе с тем, они синтезируют свои «органоспецифические» ферменты, определение которых в крови при заболевании почек может иметь диагностическое значение.

К таким специфическим ферментам можно отнести глицин-амидотрансферазу (обнаруживаемую кроме почек еще и в поджелудочной железе).

**Желатиназа** (матриксная металлопротеиназа-9, MMP-9) представляет собой секретируемый фермент, который регулирует состав межклеточного матрикса. Другое название этого фермента – нейтрофильная коллагеназа IV типа (neutrophil type IV collagenase). Ее основной субстрат желатин (денатурированный коллаген). MMP-9 продуцируется некоторыми типами клеток, в том числе кератиноцитами, моноцитами, тканевыми макрофагами, полиморфно-ядерными лейкоцитами и различными злокачественными клетками. MMP-9 гидролизуют только коллаген базальных мембран (коллаген IV типа) и, тем самым, обеспечивают пенетрацию базальной мембраны.

**Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin, липокалин 2)**. Впервые NGAL был об-

наружен во вторичных гранулах активированных нейтрофилов человека. Название оказалось не очень удачным, так как NGAL синтезируется не только нейтрофилами, но и другими типами клеток в самых различных органах [17, 203, 204].

По химическому строению NGAL относится к белкам семейства липокалинов. Липокалины – это секретируемые в кровь и другие биологические жидкости белки, которые способны связывать сидерофоры – небольшие гидрофобные железопереносящие белки. Сидерофоры образуют с липокалином макромолекулярный комплекс, присоединяясь к специфическим углублениям в структуре липокалина («карману»). Это позволяет отнести NGAL и другие липокалины к транспортным белкам. Кроме того, многие липокалины несут участки связывания со специфическими рецепторами клеточной поверхности.

О важной роли NGAL в процессах апоптоза и адаптации деградирующих тканей свидетельствуют факты повышенного синтеза этого липокалина в поврежденных тканях и клетках злокачественных опухолей.

Многие факты свидетельствуют о том, что NGAL можно причислять к белкам острой фазы (БОФ) воспаления. Основные доказанные функции этого липокалина следующие: стимуляция пролиферации у поврежденных клеток, прежде всего, эпителиальных и защита от бактериальной инфекции, так как этот белок обладает бактериостатическим действием.

Первые сведения о NGAL как индикаторе патологии почек появилось еще в 1989 г. [17], то есть намного раньше, чем NGAL был обнаружен в активированных нейтрофилах и получил свое сложное наименование [17]. Naase-Fielitz A. с соавторами в 2009 году [204] обнаружили резкое увеличение концентрации этого белка в клетках проксимальных канальцев в процессе реперфузии ишемизированной почки. Позднее повышение уровня NGAL в почках, подтвердилось в эксперименте по моделированию токсического повреждения почки [219]. Последующие многочисленные рандомизированные клинические исследования и

эксперименты на лабораторных животных подтвердили взаимосвязь ренального повреждения с высоким уровнем в плазме крови, почках и моче [203, 204].

При этом, если сывороточная концентрация NGAL при повреждении ренальных канальцев повышается в 7-16 раз, то концентрация этого липокалина в моче увеличивается в 25-1000 раз! [17].

На сегодняшний день адаптогенная роль NGAL в обеспечении выживания поврежденных клеток ренального эпителия изучена на молекулярном уровне: в ответ на стимуляцию NGAL сидерофорами происходит усиление его биосинтеза. Активированный NGAL не только стимулирует пролиферацию и дальнейшую дифференциацию клеток ренального эпителия, но и участвует в превращении неэпителиальных клеток в эпителиальные [17].

Следует напомнить, что активный синтез NGAL, вызывающий подъем сывороточных концентраций этого белка, может происходить не только в почках, но и в печени, легких, нейтрофилах, макрофагах и других клетках иммунной системы.

NGAL в крови, как небольшой белок с молекулярной массой 22-25 кДа свободно фильтруется клубочками и в дальнейшем почти полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах по механизму эндоцитоза, поэтому инъекции животным экзогенного NGAL приводят к его накоплению в проксимальных канальцах, но не к выделению его с мочой. NGAL, который обнаруживается в моче, «ренальный», синтезируется в тонких восходящих окончаниях петли Генле и в собирательных трубочках нефрона [17].

Все эти открытия привели к созданию диагностического метода определения NGAL для ранней диагностики тубулярных повреждений почки.

**Сывороточный цистатин С** – это низкомолекулярный эндогенный ингибитор цистеиновых протеиназ. Цистатин С как индикатор дисфункции почек, в отличие от креатинина, является практически идеальным показателем, так как его концентрация в крови не связана с характером питания, массой тела, полом, возрастом [221].

**Молекула-1 поражения почек (Kidney injury molecule-1, KIM-1)** – это мембранный белок, присутствующий в здоровой почечной паренхиме в небольших количествах. При острых ишемических или нефротоксических повреждениях почки концентрация KIM-1 значительно возрастает, в основном за счет его усиленного биосинтеза клетками проксимальных почечных канальцев. Подобно NGAL и цистатину С, определение KIM-1 в моче является ранним неинвазивным предиктором острого ренального повреждения [158, 192].

Некоторые органоспецифические белки почек (NGAL, цистатин С) нашли мировое признание и уже включены в последнюю версию (2014 год) Стандартов диагностики почечной колики [17].

В последние годы в качестве биомаркеров повреждения почек интенсивно исследуются **аутоантитела к антигенам почечной ткани**.

Наибольшую известность и диагностическое применение из них получили **анти-LKM** (антитела к микросомальной фракции печени и почек, Antibodies to Liver/Kidney Microsome, anti-liver-kidney microsomal, aLKM) – это аутоантитела, направленные против ферментов гепатоцитов и эпителия почечных канальцев. Свое название (от англ.) они получили благодаря тому, что способны взаимодействовать с ферментами микросомальной системы окисления печени и почек.

Антитела к микросомальному антигену печени и почек (LKM – от англ. anti-liver kidney microsomal) представляют собой гетерогенную группу аутоантител, которая на основании их антигенов-мишеней (ферментов микросомальной системы окисления) делится на 3 подтипа: анти-LKM-1, -2 и -3, в зависимости от антигена-мишени.

Антитела к LKM-1 – это антитела к микросомальному антигену (цитохрому P450) печени и почек с мол. массой 50 кДа, который больше известен как основной диагностический маркер аутоиммунного гепатита 2 типа. Анти-LKM – это антитела к цитохромоксидаза CYP 2C9. Анти-LKM-3 – это антитела против фермента УДФ-глюкуронилтрансферазы-1. обнаружены и другие анти-

LKM антитела, в частности к митохондриальным цитохромоксидазам CYP 1A2 и CYP 2A6.

Исследование анти-LKM проводится в основном для дифференциальной диагностики аутоиммунных заболеваний печени, но не почки. Несмотря на то, что анти-LKM взаимодействуют с микросомальной фракцией антигенов почек, реального значения для диагностики патологии почек эти антитела не имеют.

Из ферментов клеток канальцевого эпителия в качестве индикаторов дисфункции почек тестировались  $\beta$ -глюкуронидаза, кислая фосфатаза,  $\beta$ -галактозидаза, лизоцим и другие. Наибольший интерес вызвал фермент N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидаза ( $\beta$ -гексоаминидаза,  $\beta$ -НАГ). Впервые этот фермент был использован в качестве индикатора канальцевых повреждений при исследовании нефротоксического эффекта аминогликозидов, для которых лизоцимы тубулярного эпителия являются органеллами-мишенями [87].

К цитозольным (цитоплазматическим) ферментам относятся  $\alpha$ -глюкозидаза, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), глутатион-S-трансфераза и др. Цитозольные ферменты экскретируются с мочой даже при незначительных структурных повреждениях клеточных мембран тубулярного эпителия. Для оценки их жизнеспособности в качестве индикатора предложено определение активности ЛДГ в моче.

Щелочная фосфатаза (ЩФ) залегает в плазматической мембране клеток щеточной каемки глубже, чем другие ферменты, поэтому экскретируется с мочой только при более выраженных повреждениях канальцев. Кроме перечисленных ферментов, в мембране щеточной каемки присутствуют потенциально диагностически значимые ферменты нейтральная  $\beta$ -глюкозидаза, трегалаза и сериновая протеаза дипептидилпептидаза IV. Однако наибольший интерес для разработки диагностических тестов для диагностики поражения почек представляет нейтральная  $\alpha$ -глюкозидаза (НАГ), имеющая исключительно почечное происхождение [87].

## **ГЛАВА 2. ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНО-ФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА И ПОЧЕЧНОЙ КОЛИКИ**

Появление высокочувствительных иммунохимических методов анализа антигенов позволило открыть ряд новых органоспецифических белков и ферментов [101, 155, 157, 192]. В этой связи у хирургов возникла идея включения в программу дифференциальной диагностики острого аппендицита иммунохимических тестов на органоспецифические антигены легких, желчного пузыря, почки [46, 47, 48, 70, 78, 91, 92, 151, 155, 157, 192].

Почему выбрана проблема дифференциальной диагностики ОА именно от СПК? Основанием для выбора данной темы исследования послужили статистические данные, свидетельствующие о том, что необходимость дифференциальной диагностики ОА, протекающего под маской СПК, встречается в хирургической практике достаточно часто (в 16-18%) случаев [45, 93, 109, 117, 150, 232].

Второй причиной выбора данной темы нашего исследования стали результаты анализа литературы, показавшие, что наиболее реально в сегодняшних условиях дифференциальная диагностика ОА от правосторонней почечной колики, чем от других заболеваний, симулирующих клинику ОА (правосторонней пневмонии, острой хирургической патологии различных отделов ЖКТ): наибольший прогресс в обнаружении специфических индикаторов органной патологии наметился в урологии, чего не наблюдается в пульмонологии или гастроэнтерологии. То есть, для диагностики различной урологической патологии уже существуют биомаркеры, а задачей сегодняшнего дня остается только отбор и определение их ценности для дифференциальной диагностики ОА и СПК, в то время как поиск органоспецифических антигенов легких или отдельных отделов ЖКТ – это огромная самостоятельная работа, требующая колоссального объема исследований большого коллектива клиницистов, экспериментаторов и биохимиков. Поэтому мы в нашей работе ограничились поиском биохимиче-

ских маркеров, позволяющих дифференцировать только острый аппендицит и острую патологию почек.

Очевидным решением проблемы дифференциальной диагностики ОА и СПК могли бы быть результаты анализа мочи. Однако, существующий на сегодня арсенал инструментальных средств и лабораторных маркеров для исследования мочи не позволяет уверенно диагностировать или исключать ОА на фоне СПК [45, 109, 117], а установление диагноза СПК современными методами уринодиагностики не проясняет ситуацию с подтверждением или снятием диагноза ОА.

Таким образом, проблема разработки достоверных взаимоисключающих критериев дифференциальной диагностики ОА и СПК остается нерешенной.

Почему выбрана тема дифференциальной диагностики ОА от СПК именно с помощью специфических биохимических тестов? Анализ использованной в обзоре литературы показал, что до настоящего времени, несмотря на применение современных инструментальных методов (КТ, УЗИ), диагностических шкал ОА, дифференциальная диагностика острого аппендицита и почечной колики представляет определенную проблему, а в арсенале практического врача нет критериев, обладающих стопроцентной эффективностью для дифференциальной диагностики ОА и СПК.

Для хирургической клиники любого звена наиболее доступным и подходящим дополнением к клинико-инструментальным методам представляются биохимические индикаторы. Преимуществом биомаркеров является легкость их трансформации в экспресс-тесты (в идеале – в форме иммунохроматографических тест-полосок).

С помощью биохимических экспресс-тестов на специфические сывороточные биомаркеры на сегодняшний день с высокой степенью достоверности можно отдифференцировать ОА от ранней трубной беременности, острого панкреатита, острого холецистита. Однако, аналогичные достоверные тесты для

дифференциальной диагностики ОА и синдрома почечной колики (СПК) не разработаны [100, 150, 223, 232].

Все вышеуказанное свидетельствует о том, что на фоне всесторонних и глубоких изысканий в этой области широкие диагностические возможности специфических биохимических тестов для дифференциальной диагностики ОА и СПК до настоящего времени не используются в достаточном объеме.

Учитывая накопившийся в литературе фактический материал, наиболее близкой к решению представляется хирургическая проблема дифференциальной диагностики острого аппендицита и правосторонней почечной колики с помощью специфических биохимических тестов.

Целесообразность применения биохимических маркеров для дифференциальной диагностики сложных случаев острого аппендицита обосновывают следующие основные моменты: 1) доступность, простота выполнения ИФА и невысокая стоимость; 2) экспрессность получения результатов тестов; 3) неинвазивность анализа – в случаях использования в качестве биоматериала кала и мочи; 4) развитие биохимии постоянно расширяет спектр и чувствительность тестов на органоспецифические маркерные белки и возможности их применения в абдоминальной хирургии; 5) специфичность иммуноферментных методов анализа маркерных белков в отличие от инструментальных методов приближается к 100%, поскольку по своей природе происходит из уникальной специфичности реакции антиген-антитело.

Выбор в качестве индиктора острого аппендицита фекального лактоферрина объясняется тем, что любой острый воспалительный процесс в кишечнике сопровождается не только общим лейкоцитозом, но и локальным увеличением их содержания в очаге воспаления в кишечнике, в том числе и в воспаленном червеобразном отростке. Однако, подсчет лейкоцитов в фекалиях не несет диагностической информации из-за их лизиса клеток крови протеолитическими ферментами кишечной микрофлоры при транзите по толстой кишке. Поэтому мы обратили свой взгляд на белок лактоферрин, концентрация которого тесно

коррелирует с числом лейкоцитов в крови [76], поскольку источником сывороточного лактоферрина и являются лейкоциты [76]. Кроме того, лактоферрин является белком очень устойчивым к протеолизу, поэтому благодаря своей стабильности в фекалиях применяется в тесте на фекальный лактоферрин для дифференциальной диагностики хронических воспалительных и невоспалительных заболеваний кишечника (таких как, неспецифический язвенный колит и болезнь Крона или в качестве онкомаркера для ранней диагностики колоректального рака) [76].

Учитывая, что у известного фермента щелочной фосфатазы (ЩФ) существует специфическая кишечная изоформа (КЩФ), представляются перспективными исследования диагностической ценности КЩФ при различных заболеваниях ЖКТ и неотложной абдоминальной патологии.

Кишечная или интестинальная ЩФ (КЩФ) синтезируется в основном слизистой тонкого кишечника [216]. Молекула КЩФ похожа на 86,5-90% на плацентарную изоформу ЩФ, и только на 56% – на остальные изоферменты ЩФ печёчно-почечно-костного типа [148]. Повышение активности КЩФ в сыворотке крови обнаружено у лиц с неспецифическим язвенным колитом, региональным илеитом, кишечными бактериальными инфекциями [202]. Исследования диагностической ценности определения активности КЩФ в сыворотках крови и в фекалиях при неотложной абдоминальной хирургической патологии в литературе не описано.

Высокая вероятность правильного диагноза у пациентов с острыми хирургическими заболеваниями ЖКТ, в том числе при ОА, обеспечивается точным исполнением Клинических рекомендаций РФ и стандартов диагностики и оказания медицинской помощи данной группе пациентов [63, 127, 128; 45, 109, 117]. При сохраняющихся сомнениях в правильности диагноза выполняются более сложные инструментальные исследования и подключаются врачи смежных специальностей [160]. В случае невозможности решения данной проблемы с помощью общепринятых современных инструментальных методов на помощь

может прийти постоянно расширяющийся арсенал современных биомаркеров [150, 218, 223].

Вместе с тем возможности специфических биомаркеров в диагностике неотложной абдоминальной хирургической патологии еще до конца не раскрыты, а поиск кандидатов в новые биомаркеры воспалительного поражения кишечника сохраняет свою актуальность.

## ГЛАВА 3

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной главе дается общая характеристика больных, описаны общие принципы организации исследования, методы лабораторного анализа и статистической обработки полученных экспериментальных данных.

#### 3.1 . Клиническая характеристика обследованных больных

Дизайн исследования включал 3 этапа: 1-й этап клинического поиска биохимических различий с нормой в сыворотках крови, моче и фекалиях больных с острым аппендицитом и поступивших на лечение с синдромом почечной колики, 2-й этап отбора значимых биохимических различий между группами больных с острым аппендицитом и урологических больных, поступивших с синдромом почечной колики и разработка тестов для их дифференциальной диагностики и 3-й этап оценки диагностической эффективности разработанных тестов, их апробации, патентования и клинического внедрения.

На первом этапе работы были сформированы три группы пациентов.

Основную первую группу составили 62 больных с острым аппендицитом в возрасте от 18 до 76 лет (средний возраст  $45,3 \pm 1,7$  года), в том числе 17 больных с гистологически подтвержденным катаральным, 31 – с флегмонозным и 14 – с гангренозным аппендицитом.

Вторую группу сравнения составили 30 пациентов в возрасте от 18 до 69 лет (средний возраст  $39,4 \pm 5,5$  года), доставленных в приемное отделение бригадой скорой помощи с диагнозом «Правосторонняя почечная колика» и болевым синдромом на фоне следующих установленных позднее урологических заболеваний: 17 больных, поступивших с синдромом почечной колики на фоне мочекаменной болезни (МКБ), 10 больных с острым пиелонефритом (ОПн) и 3 пациента с синдромом почечной колики на фоне нефроптоза (Нп).

Для соблюдения условий сравнительного анализа и обеспечения достоверности результатов были разработаны и использованы следующие критерии:

*Критерии включения больных в исследование:*

- больные обоих полов без ограничения по возрасту, поступившие в экстренном порядке с направительным диагнозом «Острый аппендицит»;
- больные обоих полов без ограничения по возрасту, поступившие в экстренном порядке с синдромом почечной колики и направительным диагнозом «Острый пиелонефрит» или «Почечная колика»;
- Письменное согласие пациента на участие в исследовании;
- Наличие от пациента кала и мочи для анализа.

*Критерии исключения пациентов из исследования:*

- пациенты с явными признаками распространенного перитонита, подлежащие экстренному оперативному вмешательству (лапаротомии);
- острая кишечная непроходимость;
- обильные желудочно-кишечные кровотечения;
- рак толстой или прямой кишки в анамнезе;
- острая кишечная инфекция;
- обильная диаррея неинфекционной природы;
- инфекционно-токсический шок;
- тяжелые хронические декомпенсированные заболевания;
- беременность, осложненная, гестозом тяжелой степени.

Распределение обследованных больных с острым аппендицитом по возрасту и полу представлено в таблице 2.

Для сопоставления полученных результатов с нормой была сформирована контрольная группа из 16 человек (табл. 4), у которых исследованы образцы крови, мочи и кала. Группа включала 6 физически здоровых студентов-волонтеров Астраханского ГМУ в возрасте 18-24 года и 10 доноров обоего пола в возрасте от 25 до 56 лет, согласившихся в день сдачи крови одновременно сдать на исследование кал и мочу. От каждого донора и волонтера, также как и от большинства пациентов, участвовавших в данном исследовании, получено информированное согласие на участие в обследовании.

**Распределение больных острым аппендицитом по форме острого аппендицита, возрасту и полу**

Форма острого аппендицита	Возраст (лет)				Пол	
	18-30	31-33	34-55	56-66	М	Ж
Катаральный (n=17)	5	5	4	3	7	10
Флегмонозный (n=31)	11	8	5	7	16	15
Гангренозный (n=14)	5	3	2	4	6	8
Всего (n=62)	21	16	11	14	29	33

На третьем завершающем этапе работы с целью апробации и оценки диагностической эффективности разработанного теста для дифференциальной диагностики ОА и СПК из числа экстренных больных включенных в исследование постепенно формировалась третья группа больных с неясной клинической картиной ОА. (НКК ОА).

В период с 2017 по 2019 г. в приемных отделениях трех дежурных больниц г. Астрахани были обследованы 22 больных, у 15 из которых подтвердился ОА (11 больных с катаральным ОА и 4 больных с флегмонозным с аномальным ретроцекальным расположением червеобразного отростка), а у 7 снят диагноз ОА и 6 больным выставлен диагноз – СПК. (1 с МКБ и 5 с острым пиелитом). 1 пациентке с направительным диагнозом «Острый аппендицит» не подтвердились ни ОА, ни МКБ. Дальнейшее лечение эта пациентка проходила в гинекологическом отделении.

Больные первой, второй и третьей групп обследовались и лечились в хирургическом и урологическом отделениях НУЗ «Отделенческая больница на ст. Астрахань-1 АО «РЖД», ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» и ГБУЗ АО «Городская клиническая больница №3» г. Астрахани. Летальных исходов в группе обследованных пациентов не было.

Клиническое обследование больных осуществлялось с помощью стандартных клинических, лабораторных и биохимических методов обследования, необходимые в хирургии: оценки анамнеза, физикальных данных, по показани-

ям рентгенографии и УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, ЭГДФС, МСКТ. Для уточнения диагноза по показаниям выполнялась восходящая урография или диагностическая лапароскопия.

У большинства отобранных для исследования пациентов в анамнезе хронических заболеваний не отмечалось, 5 пациентов пожилого возраста страдали сахарным диабетом 2-го типа, 8 пациентов – ишемической болезнью сердца, 2 – хроническим бронхитом.

Структура всех 114 обследованных больных из трех групп и 16 здоровых лиц представлена в таблице 3.

Таблица 3.

### Распределение всех обследованных больных по полу

Нозология	Число больных	М	Ж
<b>1. О. аппендицит, в том числе:</b>	<b>62</b>	<b>29</b>	<b>33</b>
О. аппендицит катаральный	17	7	10
О. аппендицит флегмонозный	31	16	15
О. аппендицит гангренозный	14	6	8
<b>2. Почечная колика, на фоне:</b>	<b>30</b>	<b>14</b>	<b>16</b>
о. пиелонефрита	10	3	7
нефролитиаза	17	11	6
нефроптоза	3	–	3
<b>3. Неясная клиническая картина, впоследствии:</b>	<b>22</b>	<b>9</b>	<b>13</b>
О. аппендицит катаральный	4	2	2
О. аппендицит флегмонозный	11	4	7
СПК (нефролитиаз)	1	1	–
СПК (о. пиелонефрит)	5	2	3
ОА(-) СПК(-) (о. сальпингит)	1	–	1
<b>Здоровые (контроль)</b>	<b>16</b>	<b>11</b>	<b>5</b>
<b>Всего:</b>	<b>130</b>	<b>63</b>	<b>67</b>

Дополнительно к комплексу консультаций, клинических, лабораторных и биохимических методов обследования все больные последней группы с неясной клинической картиной острого аппендицита сдавали кал и мочу на разработанный автором дифференциально-диагностический двойной тест.

Общее количество образцов сыворотки крови, мочи и кала от 124 больных и 16 здоровых лиц составило 368 образцов. У пациентов из группы НКК ОА для анализа забирались только образцы кала и мочи.

Таблица 4

**Распределение соматически здоровых пациентов контрольной группы в зависимости от пола и возраста**

Пол	Возраст (лет)				Количество обследованных
	18-24	25-35	36-45	46-56	
Мужчины	6	1	3	1	11
Женщины	–	–	2	3	5
Итого:	6	1	5	4	16

**3.2. Методы инструментального и лабораторного исследования**

Использовались обзорная рентгеноскопия и рентгенография грудной клетки, брюшной полости, контрастное рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта. Исследования выполнялись на рентгеновских аппаратах PHILLIPS MEDIO 65-CR-H, Prestilix 1600-X (с DRS), APELEM (с DRS) и проводились по стандартным общепринятым методикам.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) являлось основным диагностическим методом и выполнялось в динамике у каждого больного. Оно позволяло определять признаки заболеваний органов брюшной полости и его осложнений. Исследования выполнялись на аппаратах ACCUVIX XQ, Aloka-500, Apogee 3500, Logiq 500, Logiq 700, Siemens Omnia, Esactae-Idea-4 по стандартным общепринятым методикам с электронными датчиками на 3,5 и 7,5 МГц.

Комплексное лабораторное обследование включало: общий анализ крови, мочи, определение гематокрита, лейкоцитарной формулы, Hb, СОЭ, биохимические исследования крови, такие как определение креатинина, билирубина, глюкозы, общего белка и белковых фракций.

Кровь для приготовления сыворотки получали пункцией кубитальной вены в вакутайнеры. Сыворотку крови отделяли от форменных элементов путем

центрифугирования при 3000 об/мин в течение 10 мин в первые 2 часа после взятия крови и немедленно отправлялись в лабораторию для анализа. В некоторых случаях сыворотки крови, также как образцы мочи или каловой эмульсии разливались по аликвотам в маркированные пробирки Эппендорфа по 0,5 мл и без добавления консерванта до исследования хранились в замороженном виде при температуре  $-18^{\circ}\text{C}$ .

Объектом лабораторного исследования явились 368 образцов сыворотки крови, мочи и кала, полученных от больных с острым аппендицитом и пациентов контрольных групп и групп сравнения (табл. 5).

Таблица 5

**Перечень и объем использованного в работе клинического материала**

<b>№</b>	<b>Биологический материал</b>	<b>Число образцов</b>
<b>1.</b>	<b>Сыворотка крови больных:</b>	<b>108</b>
	О. аппендицит (n=62)	62
	Почечная колика (n=30)	30
	Здоровые (контроль)	16
<b>2.</b>	<b>Моча:</b>	<b>130</b>
	О. аппендицит (n=62)	62
	Почечная колика (n=30)	30
	Неясная клиническая картина при поступлении (n=22)	22
	Здоровые (контроль)	16
<b>3.</b>	<b>Фекалии:</b>	<b>130</b>
	О. аппендицит (n=62)	62
	Почечная колика (n=30)	30
	Неясная клиническая картина при поступлении (n=22)	22
	Здоровые (контроль)	16
	<b>Всего образцов:</b>	<b>368</b>

Фекальную эмульсию для иммуноферментного анализа (ИФА) готовили *ex tempore* после забора кала у поступившего пациента следующим способом: 0,1 граммом оформленного кала или 0,1 миллилитром жидких фекалий заполняли наконечник шприца и разводили во 100 раз десятью миллилитрами ампулированного физиологического раствора в 10 или 20-граммовом шприце. Содержимое шприца перемешивали до образования однородной эмульсии. Необходимый исходный объем кала (0,1 г или 0,1 мл) полностью соответствует

внутреннему объему наконечника шприца. Полученные 1% фекальные экстракты в течение 3-х часов использовались для анализа на лактоферрин, ферменты или для повторного исследования подвергались замораживанию в пластиковых микропробирках Эппендорфа.

Образцы сывороток и другого биоматериала тестировались на общую концентрацию белка, активность ферментов АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТП, ЩФ и ее интестинального изоферментов (КЩФ), лизоцима (ЛЗЦ), уровни острофазовых белков липокалина (NGAL) и лактоферрина (ЛФ) с использованием коммерческих наборов и тест-систем для иммунохимического анализа, разработанных на кафедре биохимии Астраханского медуниверситета.

Измерение ферментативной активности в биопробах больных выполнены в клиничко-диагностической лаборатории Федерального Центра сердечно-сосудистой хирургии (зав. лаб. – к.м.н. Петрова О.В.) на автоматическом биохимическом многоканальном анализаторе «Microlab» с использованием стандартных наборов («Vitalab», Нидерланды) в соответствии с рекомендациями производителя.

Активность изоферментов ЩФ определяли по методике определения общей ЩФ на автоматическом биохимическом анализаторе после предварительной пробоподготовки: для определения активности КЩФ нами разработан способ включающий добавление ко всем жидким образцам L-гомоаргинина до конечной концентрации 5 ммоль/л, являющегося специфическим ингибитором всех изоферментов ЩФ кроме КЩФ (табл. 1).

Активность лизоцима (ЛЗЦ) в биологическом материале определяли колориметрическим микрометодом [103] путем измерения оптической плотности в образцах с тест-культурой микрококка.

Активность нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы (НАГ) в образцах забуференной (рН 6,5) сыворотки оценивали модифицированным косвенным методом И.С. Лукомской и соавт [87] по нарастанию концентрации глюкозы ( $\Delta$  ммоль/л) в присутствии добавленного до конечной концентрации 1% субстрата мальтозы.

Концентрации ЛФ определяли с помощью набора реагентов для ИФА Лактоферрин – стрип ЗАО «Вектор-Бест» г. Новосибирск, чувствительность метода 20 нг/мл (2 МЕ/мл). На заключительных этапах работы ЛФ в фекалиях определяли иммунохроматографическим экспресс-тестом «РЭД лактоферрин» ООО «Российская Экспресс-Диагностика» г. Москва.

Количественное определение маркера повреждения почки липокалина-2 (NGAL) проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на стандартных 96-луночных планшетах «Human Lipocalin-2/NGAL ELISA» («BioVendor Laboratory Medicine Inc.», Чехия). Чувствительность метода 1 нг/мл.

Экстренный иммуноферментный анализ биопроб проводился *ex tempore* дежурным врачом-лаборантом в клинической лаборатории дежурной больницы, а все отсроченные измерения концентрации специфических белков методом ИФА выполнены лаборанткой отдела иммунологии ФГБУ «НИИ Лепры» Минздрава России (г. Астрахань) Ю.А. Турасовой.

### **3.3. Статистические методы исследования**

Для статистической обработки результатов исследования и построения графиков применяли лицензионные пакеты программ статистического анализа «STATISTICA» версии 6.1 (StatSoft. Inc.) и Excel-2003 (Microsoft).

Цифровые данные представлены в форме среднего значения ( $M$ ), стандартной ошибки среднего ( $m$ ), объема выборки ( $n$ ). Оценку нормальности распределений проводили с использованием коэффициентов асимметрии и эксцесса. При отсутствии нормального распределения цифровые данные представлялись в виде медианы ( $Me$ ) и межквартильного интервала ( $Q_{25}-Q_{75}$ ).

С целью определения достоверности различий между сравниваемыми группами показателей использовали критерий U Вилкоксона-Манна-Уитни. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,01$  [21, 26, 38]. Для оценки связей исследуемых явлений применяли корреляционный анализ (модуль Basic Statistics and Tables STATISTICA 6.0), сила связей оценивалась по величине ко-

коэффициента корреляции: сильная – при  $r = 0,7$  и более, средняя - при  $r = 0,3 - 0,7$ , слабая – при  $r = 0,3$  и менее. Направленность связей оценивалась по знаку коэффициентов корреляций [40, 96, 119].

В соответствии с критериями ВОЗ для оценки диагностической информативности полученных значений определяли чувствительность и специфичность с помощью ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) с использованием пакета Deductor Studio Pro версии 5.2. Чувствительность (Sensitivity) определялась как доля истинно положительных результатов диагностического теста при наличии патологии, специфичность (Specificity) – как доля истинно отрицательных результатов диагностического теста при отсутствии патологии. Диагностическая эффективность тестов оценивали путем расчета площади под ROC-кривой – AUC (Area Under Curve) [39, 178].

# РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## ГЛАВА 4

### ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ФЕРМЕНТНОГО СПЕКТРА И УРОВНЕЙ ЛФ и ЛИПОКАЛИНА В КРОВИ, МОЧЕ И ФЕКАЛИЯХ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ АППЕНДИЦИТОМ И СИНДРОМОМ ПОЧЕЧНОЙ КОЛИКИ

В данной главе представлены результаты одномоментного изучения особенностей ферментного спектра в крови, моче и фекалиях у больных, поступивших в клинику с острым аппендицитом или синдромом почечной колики. Паралельно с ферментами и изоферментами в данной главе приводятся результаты изучения в трех биологических средах уровней специфических белковых маркеров, относящихся к белкам острой фазы (ЛФ и липокалин), в различной степени отражающих характер воспаления и деструкции в различных отделах кишечника или мочевыделительной системы.

#### **4.1. Ферментный спектр и уровни специфических биомаркеров в крови, моче и фекалиях у больных с острым аппендицитом при поступлении**

По результатам оперативного лечения ретроспективно 62 пациента с ОА (табл. 6-8) были распределены на следующие подгруппы: 17 больных – с катаральным ОА (ОАк), 31 – с флегмонозным ОА (ОАф) и 14 – с гангренозным ОА (ОАг).

Контрольной группой являлись образцы сывороток крови (табл. 6), мочи (табл. 7) и кала (табл. 8) 16 соматически здоровых студентов-волонтеров и доноров, согласившихся на параллельное исследование кала и мочи.

Результаты определения активности семи ферментов и двух изоферментов в крови у пациентов с ОА представлены в таблице 6.

Как видно из таблицы 6, у пациентов с острым катаральным аппендицитом (подгруппа ОАк) достоверно повышены только ЛДГ и КЩФ (табл. 6). У

пациентов с острым флегмонозным аппендицитом (подгруппа ОАф), также как у пациентов с острым гангренозным аппендицитом (подгруппа ОАг) достоверно повышены всех ферменты кроме НАГ (табл. 6).

Таблица 6

**Активности исследованных ферментов в сыворотке крови у пациентов с острым аппендицитом различной степени тяжести при поступлении**

Фермент	Активность фермента в МЕ/л ( $M \pm m$ ) и в % к контролю Ме (Q25–Q75)			
	Контроль n=16	ОАк n=17	ОАф n=31	ОАг n=14
<b>АЛТ</b>	19,6±2,75 100%	26,0±2,80 133%	32,7±1,89* 167%	52,9±6,55* 270%
<b>АСТ</b>	20,0±3,82 100%	40,4±5,93* 202%	60,1±5,93* 301%	67,2±7,94* 336%
<b>ЛДГ</b>	193±21,7 100%	306±47,7* 158%	309±23,0* 160%	473±59,7* 245%
<b>ГГТП</b>	3,9±0,31 100%	4,8±0,57 123%	8,2±0,51* 210%	9,9±1,05* 254%
<b>ЩФ</b>	105,0±8,59 100% 104 (86,5-123,25)	197,2±12,01* 150% 195 (164-223)	296,4±17,64* 282% 305 (244,5–354)	367,3±30,57* 350% 367 (340,25–440,5)
изоформа <b>КЩФ</b>	1,9±0,21 100% 2 (1–2)	3,7±0,39* 191% 4 (2–5)	5,2±0,32* 268% 5 (4,5–6)	6,8±0,59* 350% 7 (6–8)
<b>НАГ</b> ммоль/л	4,4±0,53 100%	5,2±0,62 118%	6,0±0,48 136%	5,7±0,79 130%
<b>ЛЗЦ</b>	1,60±0,14 100%	1,76±0,23 110%	3,57±0,20* 223%	3,44±0,56* 215%

Примечание: \* – достоверные различия ( $p < 0,01$ ) с контрольной группой

При исследовании мочи здоровых людей на автоматическом анализаторе установлено, что в ней отсутствуют печеночные ферменты АЛТ, АСТ, ГГТП, но обнаружена ферментативная активность ЛДГ и ЩФ за счет почечного изофермента, так как изофермент КЩФ анализатором не обнаружен. Кроме того, в их моче колориметрическим методом (стр. 53) обнаружены НАГ и ЛЗЦ.

В моче пациентов с ОА также не обнаружено печеночных ферментов АЛТ, АСТ, ГГТП и КЩФ, поэтому в таблице 7 представлены результаты определения активности только четырех ферментов.

Как видно из таблицы 7, достоверное ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем повышение всех четырех ферментов характерно для пациентов с острым гангренозным аппендицитом (подгруппа ОАг). Наоборот, у пациентов с острым катаральным аппендицитом (подгруппа ОАк) активность ни одного из обнаруженных ферментов мочи достоверно не отличалась от их активности в контрольной группе (табл. 7). У пациентов с острым флегмонозным аппендицитом (подгруппа ОАф) в моче достоверно повышены три из четырех ферментов: ЩФ, НАГ и ЛЗЦ (табл. 7).

Таблица 7

**Активности исследованных ферментов в моче у пациентов с острым аппендицитом различной степени тяжести при поступлении**

Фермент	Активность фермента в МЕ/100 мл ( $M \pm m$ ) и в % к контролю $M_e$ (Q25–Q75)			
	Контроль n=16	ОАк n=17	ОАф n=31	ОАг n=14
<b>ЛДГ</b>	2,4±0,43 100% 2 (1–5)	2,0±0,30 83% 2 (1–4)	2,6±0,18 108% 2,5 (1–3)	3,7±0,51* 154% 4 (2–6)
<b>ЩФ</b>	4,8±0,51 100% 5 (4–5,25)	5,2±0,63 108% 5 (3–7)	8,3±0,75* 173% 8 (5–11,5)	10,7±1,17* 223% 11 (9,25–11,75)
<b>НАГ</b> ммоль/л	1,3±0,25 100% 1 (1–2)	1,5±0,31 115% 1 (1–2)	2,2±0,18* 169% 2 (2–3)	3,6±0,54* 277% 3,5 (3–4,75)
<b>ЛЗЦ</b>	0,13±0,09 100% 0 (0–0)	0,29±0,039 24% 0 (0–0)	0,32±0,097 29% 0 (0–1)	0,43±0,137 43% 0 (0–1)

Примечание: \* – достоверные различия ( $p < 0,01$ ) с контрольной группой

Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышение уровня общей ЩФ в моче при флегмонозном и гангренозном ОА связано с активацией

неспецифической печеночно-почечной изоформы данного фермента, так как КЩФ в моче отсутствует.

При исследовании фекалий пациентов с ОА и контрольной группы волонтеров и доноров в их пробах, также как и в их образцах мочи, не обнаружено печеночных ферментов АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТП, поэтому в таблице 8 представлены результаты определения активности трех ферментов НАГ, ЛЗЦ и ЩФ с изоферментом КЩФ.

Результаты определения их активности в фекальной эмульсии у пациентов с ОА в пересчете на грамм каловых масс представлены в таблице 9.

Таблица 8

**Активности исследованных ферментов в фекальной эмульсии у пациентов с острым аппендицитом различной степени тяжести при поступлении**

Фермент	Активность фермента в МЕ/г кала ( $M \pm m$ ) и в % к контролю или частота обнаружения в % Me (Q25–Q75)			
	Контроль n=16	ОАк n=17	ОАф n=31	ОАг n=14
<b>ЩФ</b>	360±45 100% 364 (329,25–451)	510±59* 142% 511 (371–629)	620±48* 172% 620 (481–696)	850±120* 236% 808,5 (532–1115,25)
<b>Изоформа КЩФ</b>	3,2±0,39 100% 3 (2–4)	16,4±1,24* 183% 16 (14–20)	26,5±1,92* 186% 26 (19,5–34)	27,9±3,20* 226% 27 (22,75–31,75)
<b>НАГ ммоль/л</b>	0	0	0	0,1±0,08 14% 0 (0–0)
<b>ЛЗЦ</b>	0,19±0,10 19% 0 (0–0)	0,71±0,114* 71% 1 (0–1)	1,87±0,211* 84% 2 (1–2,5)	2,71±0,339* 93% 3 (2–3)

Примечание: \* – достоверные различия ( $p < 0,01$ ) с контрольной группой

Как видно из таблицы 8, в каловых массах пациентов с ОА любой степени тяжести по сравнению с контролем наблюдается достоверное ( $p < 0,01$ ) повышение ферментов ЩФ, КЩФ и ЛЗЦ. Средние уровни фермента НАГ (табл.

8) или не выявляются при катаральном и флегмонозном ОА или недостоверно повышены за счет единичных случаев обнаружения НАГ у пациентов с острым гангренозным аппендицитом (подгруппа ОАг).

Касаясь результатов измерения активности КЩФ, следует сказать, что она определялась в фекальной эмульсии аналогично определению активности общей ЩФ, но с предварительной обработкой специфическим ингибитором.

Известно, что до 95% активности общей ЩФ сыворотки имеет печеночное и костное происхождение. Однако в фекалиях из-за лабильности и бактериальной деградации костного и печеночного изоферментов при транзите по кишечнику их определение не производится. Более устойчивой является кишечная изоформа ЩФ, синтезируемая клетками слизистой оболочки кишечника.

Кроме ферментов мы определяли в трех биологических средах специфические белковые маркеры ЛФ и NGA.

Результаты определения концентрации ЛФ и липокалина в крови у пациентов с ОА представлены в таблице 9.

Таблица 9

**Концентрации ЛФ и липокалина в сыворотке крови у пациентов с острым аппендицитом различной степени тяжести при поступлении**

Фермент	Концентрация (M±m) и в % к контролю Me (Q25–Q75)			
	Контроль n=16	ОАк n=17	ОАф n=31	ОАг n=14
<b>ЛФ</b> нг/мл	1040±189 100% 990 (325,5–1355)	1240±224 119% 1090 (620–1430)	2960±340* 284,6% 2960 (1365–4115)	2830±454* 272,1% 2265 (1625–3865)
<b>липокалин</b> нг/мл	34,4±3,45 100% 35 (25–37,5)	33,5±4,20 97% 35 (20–40)	46,1±2,98* 134% 45 (37,5–45)	57,9±6,39* 168% 55 (46,25–68,75)

Примечание: \* – достоверные различия (p<0,01) с контрольной группой

Как видно из таблицы 9, ЛФ у пациентов с катаральным ОА от контроля достоверно не отличается, но достоверно (p<0,01) повышен при двух других

формах ОА (табл. 9). Сывороточные уровни липокалина ни в одной подгруппе пациентов с ОА достоверно не отличались от здоровых волонтеров и доноров, хотя их средние значения достигали полуторакратных величин от контрольных цифр (табл. 9).

Результаты определения концентрации ЛФ и липокалина в моче у пациентов с ОА представлены в таблице 10.

Таблица 10

**Концентрации ЛФ и липокалина в моче у пациентов с острым аппендицитом различной степени тяжести при поступлении**

Фермент	Концентрация (M±m) и в % к контролю Me (Q25–Q75)			
	Контроль n=16	ОАк n=17	ОАф n=31	ОАг n=14
<b>ЛФ</b> нг/мл	28±3,2 100% 32 (24–32)	24±3,3 86% 24 (16–32)	29±3,2 104% 32 (10–48)	34±4,4 121% 36 (32–48)
<b>липокалин</b> нг/мл	5,9±0,60 100% 6 (4,75–6,25)	7,3±0,71 124% 7 (6–8)	8,0±0,61* 136% 8 (6–9)	11,3±1,41* 192% 11 (7,25–13,25)

Примечание: \* – достоверные различия (p<0,01) с контрольной группой

Как видно из таблицы 10, в моче и доноров и пациентов с ОА методом ИФА выявляется ЛФ в одинаково низких пороговых концентрациях (табл. 10). Сывороточные уровни липокалина ни в одной подгруппе пациентов с ОА достоверно не отличались от здоровых волонтеров и доноров, хотя их средние значения достигали полуторакратных величин от контрольных цифр (табл. 10).

Результаты определения концентрации ЛФ и липокалина в фекальной эмульсии у пациентов с ОА представлены в таблице 11.

Таким образом, у больных с классической картиной острого аппендицита из семи исследованных ферментов, двух изоферментов и двух белков острой фазы в крови наблюдаются достоверно повышенные уровни только у печеночных ферментов АСТ и ЛДГ, ЩФ за счет кишечного изофермента. В моче у

больных с катаральным ОА достоверных изменений изученных ферментов и БОФ не обнаружено, а в фекалиях у них наблюдается повышенное содержание ЩФ, КЩФ, ЛЗЦ и обоих БОФ: ЛФ и липокалина.

Таблица 11

**Концентрации ЛФ и липокалина в фекальной эмульсии у пациентов с острым аппендицитом различной степени тяжести при поступлении**

Фермент	Концентрация (M±m) и в % к контролю или частота в % Me (Q25–Q75)			
	Контроль n=16	ОАк n=17	ОАф n=31	ОАг n=14
<b>ЛФ</b> нг/г	4600±450 100% 4600 (4275–5775)	14300±1120* 311% 14300 (10400–17600)	25800±1890* 561% 25800 (16450–28800)	34500±5640* 750% 33250 (17550–40725)
<b>липокалин</b> нг/мл	0	0	1,8±0,54 42% 0 (0–2,5)	6,2±1,36* 86% 5 (3,25–8,75)

Примечание: \* – достоверные различия ( $p < 0,01$ ) с контрольной группой

Таким образом, у больных с классической картиной острого аппендицита из семи исследованных ферментов, двух изоферментов и двух белков острой фазы в крови наблюдаются достоверно повышенные уровни только у печеночных ферментов АСТ и ЛДГ, ЩФ за счет кишечного изофермента. В моче у больных с катаральным ОА достоверных изменений изученных ферментов и БОФ не обнаружено, а в фекалиях у них наблюдается повышенное содержание ЩФ, КЩФ, ЛЗЦ и обоих БОФ: ЛФ и липокалина.

**4.2. Ферментный спектр и уровни специфических биомаркеров в крови, моче и фекалиях у больных, поступивших с синдромом почечной колики**

30 пациентов, доставленных в приемное отделение бригадой скорой помощи с диагнозом «Правосторонняя почечная колика» с болевым синдромом на фоне установленных позднее урологических заболеваний (табл. 12-17) распределены на следующие подгруппы: 17 больных, поступивших с синдромом почечной колики на фоне мочекаменной болезни (МКБ), 10 больных с острым

пиелонефритом (ОПн) и 3 пациента с синдромом почечной колики на фоне нефроптоза (Нп).

Таблица 12

**Активности исследованных ферментов в сыворотке крови у больных, поступивших с синдромом почечной колики различной этиологии**

Фермент	Активность фермента в МЕ/л (M±m) и в % к контролю или частота обнаружения в % Me (Q25–Q75)			
	Контроль n=16	Нп n=3	МКБ n=17	ОПн n=10
<b>АЛТ</b>	19,6±2,75 100%	25,3±7,62 129%	40,2±5,96* 205%	51,4±7,72* 262%
<b>АСТ</b>	20,0±3,82 100%	29,7±6,06 149%	35,0±5,21* 175%	56,9±8,69* 285%
<b>ЛДГ</b>	193±21,7 100%	278±65,3 144%	427±54,8* 221%	472±62,7* 245%
<b>ГГТП</b>	3,9±0,31 100%	4,7±1,59 118%	5,7±0,82 146%	6,5±0,93* 167%
<b>ЩФ</b>	105,0±8,59 100% 104 (86,5-123,25)	151,0±40,08 144% 164 (120–188,5)	169,0±15,21* 161% 169 (137–212)	314,8±28,83* 300% 333,5 (280,25–352,25)
изоформа <b>КЩФ</b>	1,9±0,21 100% 2 (1–2)	2,1±0,41 111% 2 (2–3,5)	2,4±0,29 124% 2 (2–3)	2,7±0,40 142% 3 (2–3)
<b>НАГ</b> ммоль/л	4,4±0,53 100%	7,5±1,91 170%	8,1±0,94* 184%	12,6±2,04* 286%
<b>ЛЗЦ</b>	1,60±0,14 100%	1,90±0,42 119%	2,09±0,23 131%	2,48±0,31* 155%

Примечание: \* – достоверные различия (p<0,01) с контрольной группой

Контрольной группой являлись образцы сывороток крови (табл. 12, 15), мочи (табл. 13, 16) и кала (табл. 14, 17) 16 соматически здоровых студентов-волонтеров и доноров, давших добровольное письменное согласие на параллельное исследование кала и мочи.

Результаты определения активности семи ферментов и изофермента КЩФ в крови у пациентов, поступивших с синдромом почечной колики различной этиологии, представлены в таблице 12 и на диаграммах (рис. 1-11).

Как видно из таблицы 12, семь ферментов (кроме ГТП и КЩФ) достоверно повышены по сравнению с контролем у больных, поступивших с острым пиелонефритом (подгруппа ОПн).

Наоборот, у пациентов, поступивших в приемное отделение с синдромом почечной колики на фоне МКБ, достоверно выше контроля активность ферментов АЛТ, АСТ, ЛДГ и НАГ (табл. 12). Приступ почечной колики, обусловленный нефроптозом (подгруппа Нп), достоверного изменения активности сывороточных уровней ферментов по сравнению с контрольной группой не дает ни в одном случае.

Результаты определения активности семи ферментов и двух изоферментов в моче у пациентов, поступивших с синдромом почечной колики различной этиологии, представлены в таблице 13 и на диаграммах (рис. 1-11).

Таблица 13

**Активности исследованных ферментов в моче у больных, поступивших с синдромом почечной колики различной этиологии**

Фермент	Активность фермента в МЕ/л ( $M \pm m$ ) и в % к контролю или частота обнаружения в % Me (Q25–Q75)			
	Контроль n=16	Нп n=3	МКБ n=17	ОПн n=10
<b>ЛДГ</b>	2,4±0,43 100% 2 (1–5)	2,3±1,20 96% 2 (1–4)	3,8±0,60* 176% 2 (2–5,5)	4,1±0,57 200% 4 (3,5–6,5)
<b>ЩФ</b>	4,8±0,51 100% 5 (4–5,25)	4,1±2,08 85% 5 (5–6)	8,1±0,72* 169% 8 (7–9)	7,5±0,69* 156% 7,5 (6,25–8,75)
<b>НАГ</b> ммоль/л	1,3±0,25 100% 1 (1–2)	6,6±1,89* 508% 6,5 (3,5–8)	15,3±2,66* 1224% 8 (3–12)	27,4±3,92* 2108% 9 (6,5–25,5)
<b>ЛЗЦ</b>	0,13±0,09 13% 0 (0–0)	0,57±0,57 33% 0,5 (0–2,5)	1,18±0,31 53% 1 (0–2)	2,50±0,401* 100% 2 (2–3)

Примечание: \* – достоверные различия ( $p < 0,01$ ) с контрольной группой

В моче пациентов с СПК также не обнаружено печеночных ферментов АЛТ, АСТ, ГГТП и КЩФ, поэтому в таблице 13 представлены результаты определения активности только четырех ферментов.

В фекальной эмульсии пациентов, поступивших с СПК различной этиологии и в контрольной группе, не обнаружено печеночных ферментов АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТП, а также почечного фермента НАГ, поэтому в табл. 15 представлены результаты определения активности только ЩФ, КЩФ и ЛЗЦ.

Таблица 14

**Активности исследованных ферментов в фекальной эмульсии у больных, поступивших с синдромом почечной колики различной этиологии**

Фермент	Активность фермента в МЕ/л (M±m) и в % к контролю или частота обнаружения в % Me (Q25–Q75)			
	Контроль n=16	Нп n=3	МКБ n=17	ОПн n=10
<b>ЩФ</b>	360±45 100% 364 (329,25–451)	386±73 107% 423 (334,5–456,5)	368±34 102% 380 (260–490)	330±59 92% 305 (182,5–455)
<b>изоформа КЩФ</b>	3,2±0,39 100% 3 (2–4)	3,3±0,67 104% 4 (3–4)	3,6±0,42 113% 3 (3–5)	3,5±0,48 109% 3 (3–3,75)
<b>ЛЗЦ</b>	0,19±0,101 19% 0 (0–0)	0,70±0,700 33% 0,5 (0–1,25)	0,29±0,114 53% 0 (0–1)	0,40±0,221 30% 0 (0–0,75)

Примечание: \* – достоверные различия (p<0,01) с контрольной группой

Следует отметить, что ЩФ и КЩФ обнаружен в кале всех урологических больных и контрольной группы. ЛЗЦ обнаружен в образцах 3-х из 16 доноров (19%) и у одного из трех пациентов с нефроптозом (33%). Поэтому в таблице 14 данные по ЩФ и КЩФ представлены в виде активности по сравнению с контролем, а для ЛЗЦ в форме частоты обнаружения в кале. Ни в одной из подгрупп больных, поступивших с СПК достоверных отличий от контрольной группы не обнаружено.

Результаты определения концентрации ЛФ и липокалина в сыворотке крови у пациентов, поступивших с синдромом почечной колики различной этиологии, представлены в таблице 15 и на диаграммах (рис. 1-11).

Как видно из таблицы 15, достоверное ( $p < 0,01$ ) повышение средних сыровоточных концентраций для ЛФ и липокалина по сравнению с контролем характерно для всех пациентов с синдромом почечной колики на фоне нефролитиаза (подгруппа МКБ) и острого пиелонефрита (подгруппа ОПн). Что касается трех пациентов с СПК на фоне нефроптоза, то у них по сравнению с контролем обнаружен достоверно более высокий уровень только липокалина (табл. 15).

Таблица 15

**Концентрации ЛФ и липокалина в сыворотке крови у больных, поступивших с синдромом почечной колики различной этиологии**

Фермент	Концентрация (M±m) и в % к контролю Me (Q25–Q75)			
	Контроль n=16	Нп n=3	МКБ n=17	ОПн n=10
<b>ЛФ</b> нг/мл	1040±189 100% 990 (325,5–1355)	1113±285 107% 1010 (845–1330)	1449±108* 139% 1420 (1170–1720)	3363±483* 323% 3360 (2532,5–4680)
<b>липокалин</b> нг/мл	34,4±3,45 100% 35 (25–37,5)	57,3±7,54* 167% 56 (50,5–63,5)	141,6±11,78* 412% 141 (126–171)	210,6±29,84* 613% 209 (158,75–292,5)

Примечание: \* – достоверные различия ( $p < 0,01$ ) с контрольной группой

Результаты определения концентрации ЛФ и липокалина в моче у пациентов, поступивших с синдромом почечной колики различной этиологии, представлены в следующей таблице 16 и на диаграммах (рис. 1-11). Более чем у половины пациентов с МКБ и у 20% пациентов ОПн иммунохимическим тестом на НвА обнаружена кровь в моче, отсутствующая в норме, а также у пациентов с СПК за счет нефроптоза (табл. 16). Причем у больных с МКБ различие по НвА с контролем статистически значимо ( $p < 0,01$ ). Как видно из таблицы 16, у

всех больных, поступивших с СПК, в моче относительно контроля достоверно ( $p < 0,01$ ) повышены средние с концентрации обоих БОФ (ЛФ и липокалина).

Таблица 16

**Концентрации ЛФ и липокалина в моче у больных, поступивших с синдромом почечной колики различной этиологии**

Фермент	Концентрация ( $M \pm m$ ) и в % к контролю или частота обнаружения в % Me (Q25–Q75)			
	Контроль n=16	Нп n=3	МКБ n=17	ОПн n=10
<b>ЛФ</b> нг/мл	28±3,2 100% 32 (24–32)	126±40,6* 450% 318 (214–359)	162±13,3* 579% 162 (137–212)	839±120,7* 2996% 839 (633,25–1168,75)
<b>липокалин</b> нг/мл	5,9±0,60 100% 6 (4,75–6,25)	16,7±3,48* 284% 16 (13,5–19,5)	35,2±3,08* 599% 35 (28–44)	49,7±6,33 846% 54 (38–59,5)

Примечание: \* – достоверные различия ( $p < 0,01$ ) с контрольной группой

Результаты определения концентрации ЛФ и липокалина в фекальной эмульсии у пациентов, поступивших с синдромом почечной колики различной этиологии, представлены в таблице 17 и на диаграммах (рис. 1-11). Как видно из таблицы, в фекальной эмульсии всех пациентов с синдромом почечной колики обнаруживаются и ЛФ и липокалина, однако их средние величины не отличаются достоверно от контрольных цифр (табл. 17).

Таким образом, у больных с СПК из исследованных ферментов, изоферментов и двух белков острой фазы в сыворотке крови повышены уровни ферментов АСТ, АЛТ, ЛДГ и нейтральной альфа-глюкозидазы (НАГ), а также ЛФ и липокалина, в моче у пациентов, поступивших с СПК обнаруживаются ферменты АЛТ, АСТ, ЛДГ, НАГ и ЛЗЦ, а также достоверно повышенные концентрации липокалина, а в кале – КЩФ и ЛФ.

Результаты сравнения между группами больных с ОА и СПК полученных табличных данных рассматриваются ниже.

**Концентрации ЛФ и липокалина в фекальной эмульсии у больных, поступивших с синдромом почечной колики различной этиологии**

Фермент	Концентрация (M±m) и в % к контролю или частота обнаружения в % Me (Q25–Q75)			
	Контроль n=16	Нп n=3	МКБ n=17	ОПн n=10
<b>ЛФ</b> нг/мл	4600±450 100% 4600 (4275–5775)	3200±1470 69,6% 3800 (2100–4600)	3800±420 82,6% 3800 (2600–5100)	4100±690 89,1% 4050 (2825–5550)
<b>липокалин</b> нг/мл	0	0	2,1±0,96 29% 0 (0–2)	2,2±1,27 30% 0 (0–2,25)

Примечание: \* – достоверные различия ( $p < 0,01$ ) с контрольной группой

**4.3. Поиск диагностически значимых различий в крови, моче и фекалиях у больных с острым аппендицитом и синдромом почечной колики**

Полученные результаты определения 10 биохимических параметров в сыворотках крови пациентов с ОА, распределенных на три подгруппы и пациентов с ППП, распределенных на три подгруппы объединены в общие таблицы 18 (показатели в сыворотке крови), 19 (показатели в моче) и 20 (показатели в фекальной эмульсии) и представлены в них в форме относительных величин в % к контролю.

Для отбора биохимические различия в крови, моче и фекалиях больных с ОА и СПК и оценки достоверности различий между этими группами больных сравнивали минимальные различия между подгруппами с катаральным аппендицитом (ОАк) и почечной коликой на фоне нефроптоза (Нп), различия между подгруппами с флегмонозным аппендицитом (ОАф) и МКБ, а также средние значения по всем 62 больным, поступившим с ОА со всеми средними показателями у 30 больными с почечной коликой различной этиологии.

**Сравнение уровней исследованных биохимических параметров в сыворотке крови у пациентов с острым аппендицитом различной степени тяжести и больных, поступивших с синдромом почечной колики различной этиологии**

Параметр	в % к контролю					
	ОАк n=17	ОАф n=31	ОАг n=14	Нп n=3	МКБ n=17	ОПн n=10
АЛТ МЕ/л	133	<b>167</b>	<b>270</b>	129	<b>205</b>	<b>262</b>
АСТ МЕ/л	<b>202</b>	<b>301*</b>	<b>336</b>	149	<b>175*</b>	<b>285</b>
ЛДГ МЕ/л	<b>158</b>	<b>160*</b>	<b>245</b>	144	<b>221*</b>	<b>245</b>
ГГТП МЕ/л	123	<b>210*</b>	<b>254*</b>	118	<b>146*</b>	<b>167*</b>
ЩФ МЕ/л	<b>150</b>	<b>282*</b>	<b>350</b>	144	<b>161*</b>	<b>300</b>
КЩФ МЕ/л	<b>191*</b>	<b>268*</b>	<b>350*</b>	121*	124*	142*
НАГ ммоль/л	118	136*	130*	170	<b>184*</b>	<b>286*</b>
ЛЗЦ МЕ/л	110	<b>223</b>	<b>215</b>	119	131	<b>155</b>
ЛФ нг/мл	119	<b>285*</b>	<b>272</b>	107	<b>139*</b>	<b>323</b>
Липокалин нг/мл	97*	134*	<b>168*</b>	<b>167*</b>	<b>412*</b>	<b>613*</b>

Примечание: достоверные различия ( $p < 0,01$ ) с контрольной группой выделены **полужирным**, \* – достоверные различия ( $p < 0,01$ ) между сравниваемыми группами ОАк - Нп, ОАф – МКБ или ОАг - ОПн

Сравнение активности восьми ферментов и двух БОФ в сыворотках крови больных с острым аппендицитом и синдромом почечной колики показало (рис. 1-10), что более значительное увеличение активности шести изученных ферментов в крови пациентов (АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТП, ЩФ и ЛЗЦ) характерно для более тяжелых состояний (флегмонозный аппендицит, острый пиелонефрит) и минимальное нарастание активности этих же ферментов характерно для неотяженных состояний (острый катаральный аппендицит, легкокупируемый приступ почечной колики у пациентов с нефроптозом).

Для АЛТ (рис. 1, табл. 18) характерно достоверное ( $p < 0,01$ ) максимальное в 2,7 раза увеличение по сравнению с контролем при гангренозном аппендиците, в 2,6 раза – при остром пиелонефрите, в два раза – при МКБ, в 1,7 раза – при флегмонозном аппендиците и статистически недостоверное повышение только в 1,3 раза – при остром катаральном аппендиците и нефроптозе.

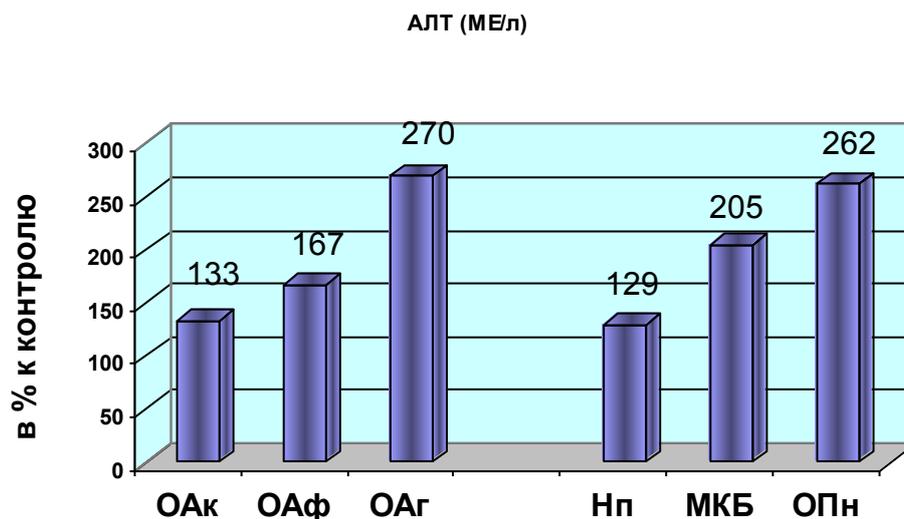


Рис. 1. Активность АЛТ в крови у пациентов, госпитализированных с катаральным (ОАк), флегмонозным (ОАф), гангренозным (ОАг) острым аппендицитом или синдромом почечной колики на фоне нефроптоза (Нп), мочекаменной болезни (МКБ) и острого пиелонефрита (ОПн).

Для АСТ (рис. 2) и ЛДГ (рис. 3) характерны сходные изменения в сыворотке крови: повышение активности достоверно ( $p < 0,01$ ) по сравнению с нормой (волонтеры и доноры) во всех трех подгруппах пациентов с ОА и в двух из трех подгрупп пациентов, поступивших с СПК (табл. 18). Не отличается от контроля только кровь пациентов с нефроптозом (Нп).

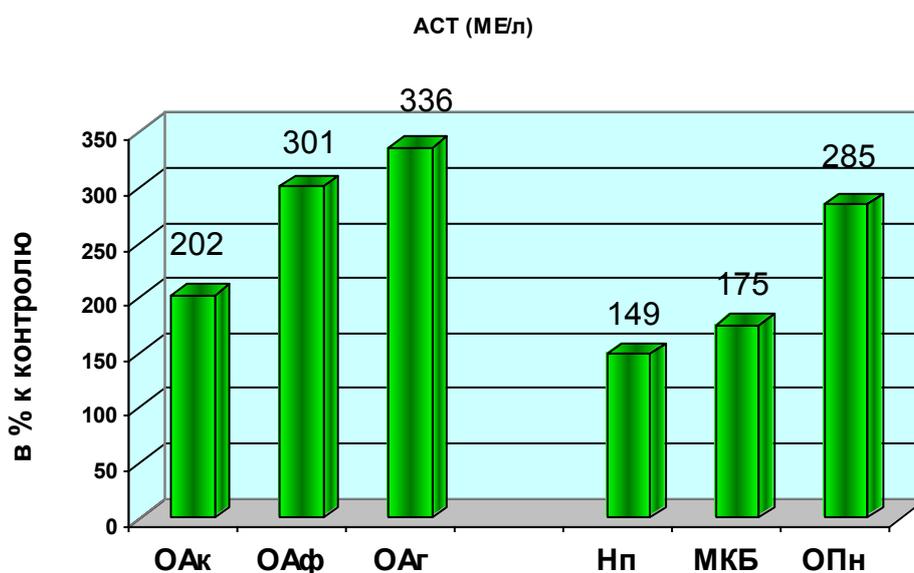


Рис. 2. Активность АСТ в крови у пациентов, госпитализированных с катаральным (ОАк), флегмонозным (ОАф), гангренозным (ОАг) острым аппендицитом или синдромом почечной колики на фоне нефроптоза (Нп), мочекаменной болезни (МКБ) и острого пиелонефрита (ОПн).

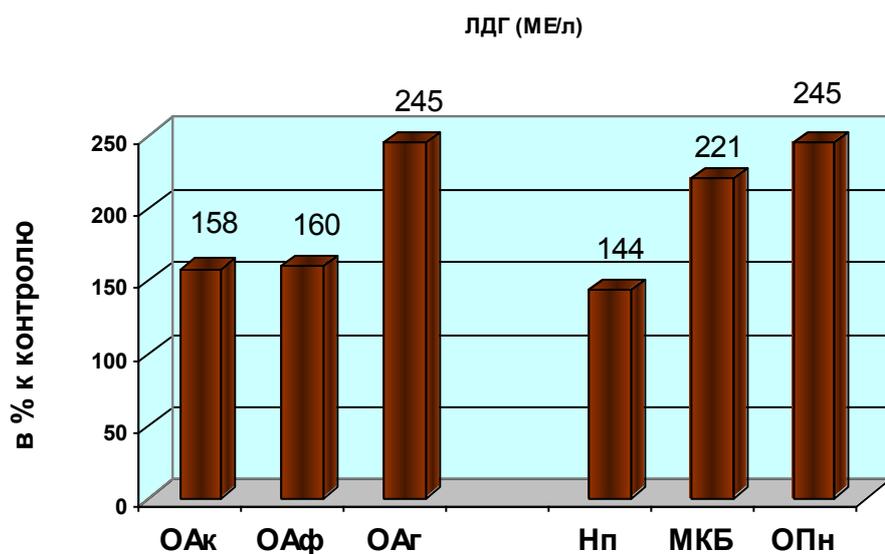


Рисунок 3. Активность ЛДГ в крови у пациентов, госпитализированных с катаральным (ОАк), флегмонозным (ОАф), гангренозным (ОАг) острым аппендицитом или синдромом почечной колики на фоне нефроптоза (Нп), мочекаменной болезни (МКБ) и острого пиелонефрита (ОПн).

Причем для уровня АСТ в сыворотке крови (рис. 2, табл. 18) характерны достоверные различия ( $p < 0,01$ ) между сравниваемыми группами ОАф – МКБ.

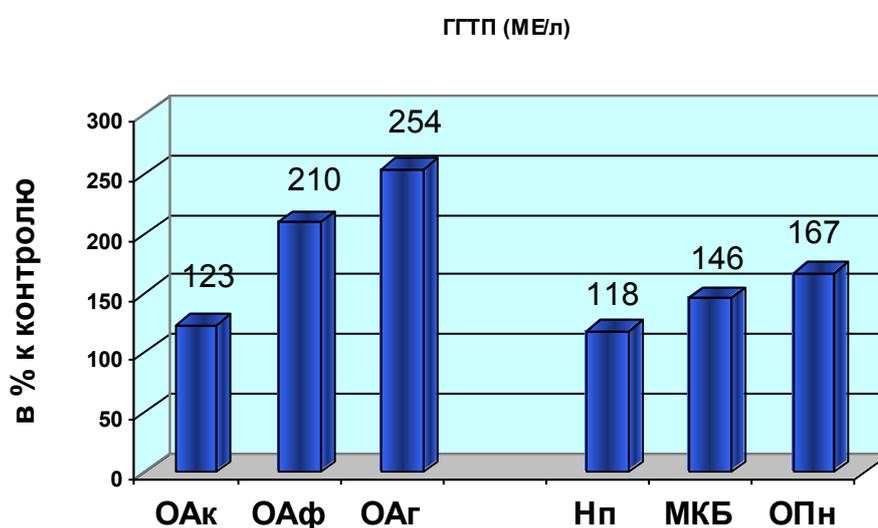


Рисунок 4. Активность ГТП в крови у пациентов, госпитализированных с катаральным (ОАк), флегмонозным (ОАф), гангренозным (ОАг) острым аппендицитом или синдромом почечной колики на фоне нефроптоза (Нп), мочекаменной болезни (МКБ) и острого пиелонефрита (ОПн).

Для ЛДГ в крови (рис. 3, табл. 18) также характерно максимальное увеличение по сравнению с контролем в 2,5 раза – при ОАг и ОПн, в 2,2 раза – при МКБ и в 1,6 раза – при ОА катаральном и флегмонозном. Для уровня ЛДГ в сыворотке крови (рис. 3, табл. 18) также обнаружены достоверные различия ( $p < 0,01$ ) между сравниваемыми группами ОАф – МКБ.

Высокая активность печеночного фермента ГГТП в крови (рис. 4, табл. 18) была более характерна для ОА. Максимальное увеличение ГГТП по сравнению с контролем в 2,5 раза – при ОАг, в 2,1 раза – при ОАф и в 1,7 раза – при ОПн. При катаральном ОА, МКБ и Нп различия с контролем не достоверны. Для ГГТП в сыворотке крови (рис. 4, табл. 18) обнаружены достоверные различия ( $p < 0,01$ ) как между сравниваемыми группами ОАф – МКБ, так и между группами ОАг – ОПн.

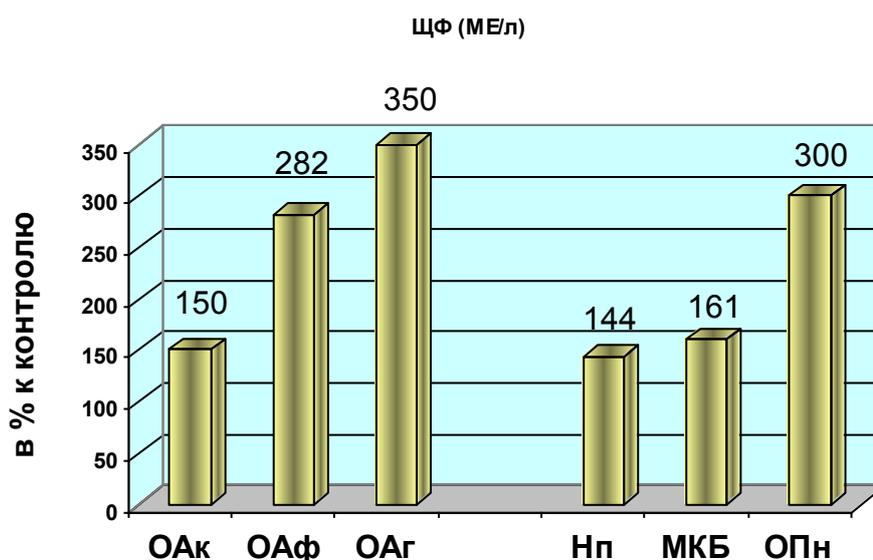


Рисунок 5. Активность ЩФ в крови у пациентов, госпитализированных с катаральным (ОАк), флегмонозным (ОАф), гангренозным (ОАг) острым аппендицитом или синдромом почечной колики на фоне нефроптоза (Нп), мочекаменной болезни (МКБ) и острого пиелонефрита (ОПн).

Для ЩФ в крови (рис. 5, табл. 18) повторяется картина, уже обнаруженная для АСТ и ЛДГ: достоверное отличие во всех подгруппах пациентов, поступивших с ОА и у всех пациентов, поступивших с СПК, кроме трех больных, составивших подгруппу Нп. Максимальное увеличение сывороточной ЩФ в

3,5 раза по сравнению с контролем характерно при ОАг, трехкратное – при ОПн, в 2,8 раза – при ОАф, в 1,6 раза – при МКБ и 1,5 раза – при ОАк. То есть, увеличиваясь очень значительно в группах больных с тяжелой патологией, активность щелочной фосфатазы, подобно остальным цитолитическим печеночным ферментам АСТ, ЛДГ, отражает не этиологию заболевания, а степень ее тяжести.

Для уровня ЩФ в сыворотке крови (рис. 5, табл. 18) характерны достоверные различия ( $p < 0,01$ ) только между сравниваемыми группами ОАф – МКБ.

В отличие от общей ЩФ в сыворотке крови у изофермента КЩФ обнаружена связь с острым аппендицитом, но не с острой урологической патологией. Активность КЩФ (рис. 6, табл. 18) была достоверно ( $p < 0,01$ ) выше контроля во всех подгруппах пациентов с ОА, но не в одной из подгрупп пациентов с СПК.

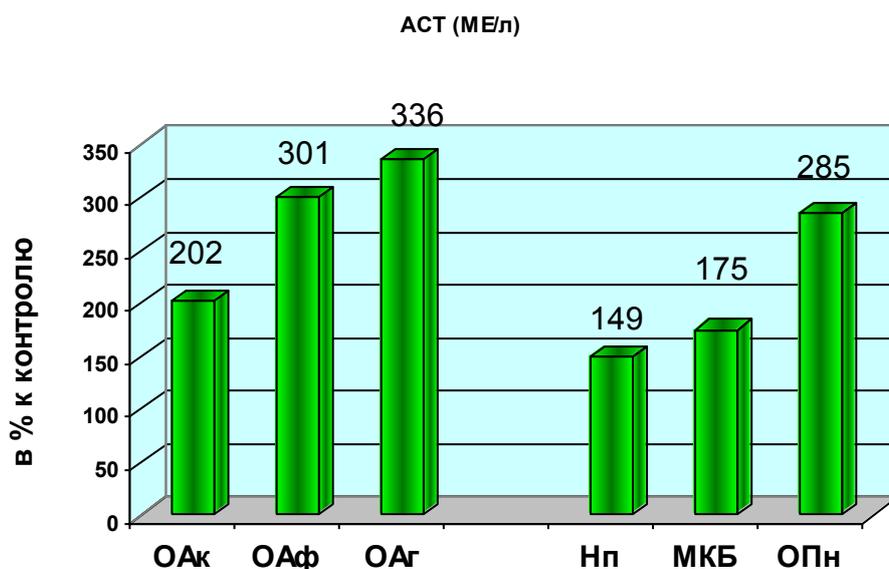


Рисунок 6. Активность КЩФ в крови у пациентов, госпитализированных с катаральным (ОАк), флегмонозным (ОАф), гангренозным (ОАг) острым аппендицитом или синдромом почечной колики на фоне нефроптоза (Нп), мочекаменной болезни (МКБ) и острого пиелонефрита (ОПн).

Уровень кишечного изофермента ЩФ даже при катаральном ОА был выше контроля почти в 2 раза выше по сравнению с контролем и увеличивался дальше пропорционально степени тяжести ОА: в 2,7 раза в при ОАф, в 3,5 раза – при ОАг и более, чем в 4 раза – в подгруппе ОП. Достоверны различия

( $p < 0,01$ ) во всех трех сравниваемых парах групп: ОАк - Нп, ОАф – МКБ и ОАг – Опн.

Наоборот, активность фермента НАГ в сыворотках крови (рис. 7, табл. 18) у пациентов с различными формами ОА во всех подгруппах ниже, чем во всех подгруппах пациентов с СПК. При этом достоверные различия с контролем ( $p < 0,01$ ) обнаружены только в подгруппах больных с МКБ и Опн (превышение контрольных значений в 1,8 и 2,9 раза соответственно). Соответственно, между этими двумя сравниваемыми парами групп: ОАф – МКБ и ОАг – Опн имелись достоверные различия ( $p < 0,01$ ).

Следует отметить, что НАГ достаточно лабильный биохимический индикатор и на следующие сутки после купирования приступа почечной колики, содержание НАГ в крови пациентов снижалось до нормы

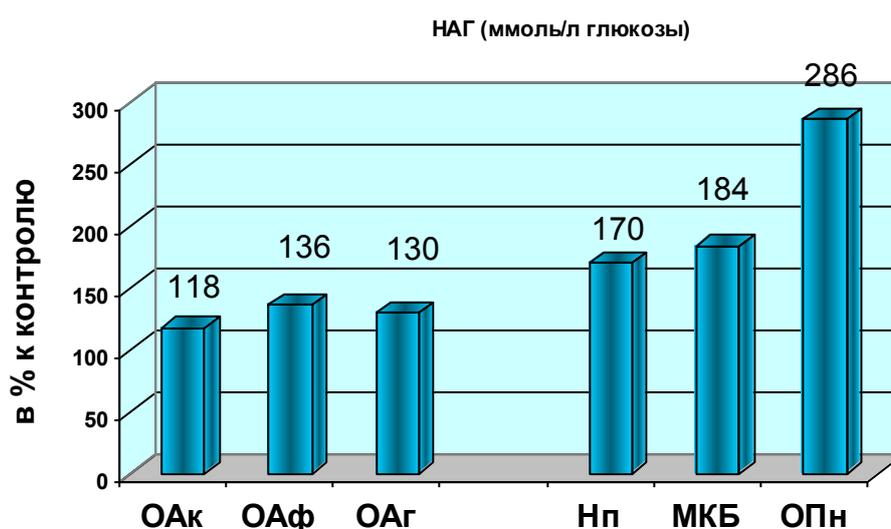


Рисунок 7. Активность НАГ в крови у пациентов, госпитализированных с катаральным (ОАк), флегмонозным (ОАф), гангренозным (ОАг) острым аппендицитом или синдромом почечной колики на фоне нефроптоза (Нп), мочекаменной болезни (МКБ) и острого пиелонефрита (ОПн).

Таким образом, нами установлено, что активность НАГ (рис. 8) возрастала значительно больше при патологии почек любой этиологии (МКБ или ОПн), чем у пациентов с ОА. Существенным недостатком данного анализа является

отсутствие коммерческих тестов и сложность рутинного метода определения данного фермента.

Что касается теста на бактерицидный фермент лизоцим, то изменения ЛЗЦ похожи на диаграммы для ГТП с такими же статистически достоверными ( $p < 0,01$ ) различиями в активности ЛЗЦ с контрольной группой в подгруппах ОАф, ОАг и ОПн. При этом при ОПн сывороточный ЛЗЦ не повышается более, чем в 1,6 раза, а при флегмонозном и гангренозном аппендиците всегда превышает 2 раза (рис. 8, табл. 18). Для сывороточного лизоцима (рис. 8, табл. 18) характерны достоверные различия ( $p < 0,01$ ) только между сравниваемыми группами ОАф – МКБ.

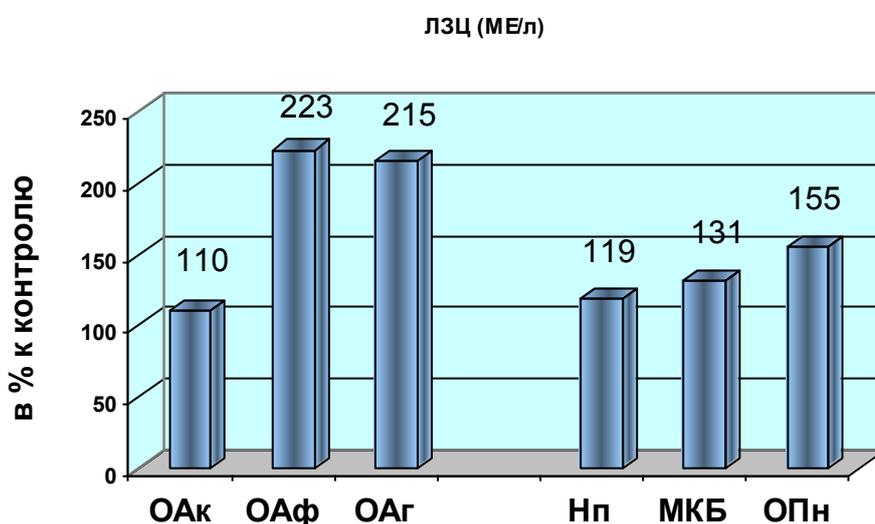


Рисунок 8. Концентрация лизоцима в крови у пациентов, госпитализированных с катаральным (ОАк), флегмонозным (ОАф), гангренозным (ОАг) острым аппендицитом или синдромом почечной колики на фоне нефроптоза (Нп), мочекаменной болезни (МКБ) и острого пиелонефрита (ОПн).

Таким образом, из всех изученных ферментов сыворотки крови избирательное повышение уровня имело место при ОА, но не при СПК только у изофермента КЩФ, а избирательное повышение уровня при СПК, но не при было характерно только для фермента НАГ.

Измерение в крови специфического фермента почечной ткани НАГ и специфического изофермента КЩФ, секретируемого слизистой кишечника мо-

жет быть диагностически значимым для дифференциальной диагностики острого аппендицита и правосторонней почечной колики.

Сравнение концентраций двух БОФ в сыворотках крови больных с острым аппендицитом и синдромом почечной колики выявило следующие закономерности (рис. 9-10, табл. 18)

Концентрации ЛФ в сыворотке крови (рис. 9, табл. 18) достоверно не повышаются при катаральном ОА и нефроптозе и достоверно повышены ( $p < 0,01$ ) относительно контроля во всех остальных подгруппах больных с ОА и СПК. В 3,2 раза при ОПн, в 2,7 раза – при ОАг, в 2,9 раза – при ОАф и в 1,4 раза – при МКБ. В сравниваемых группах обнаружены достоверные различия по уровню ЛФ в крови только между флегмонозным аппендицитом и МКБ.

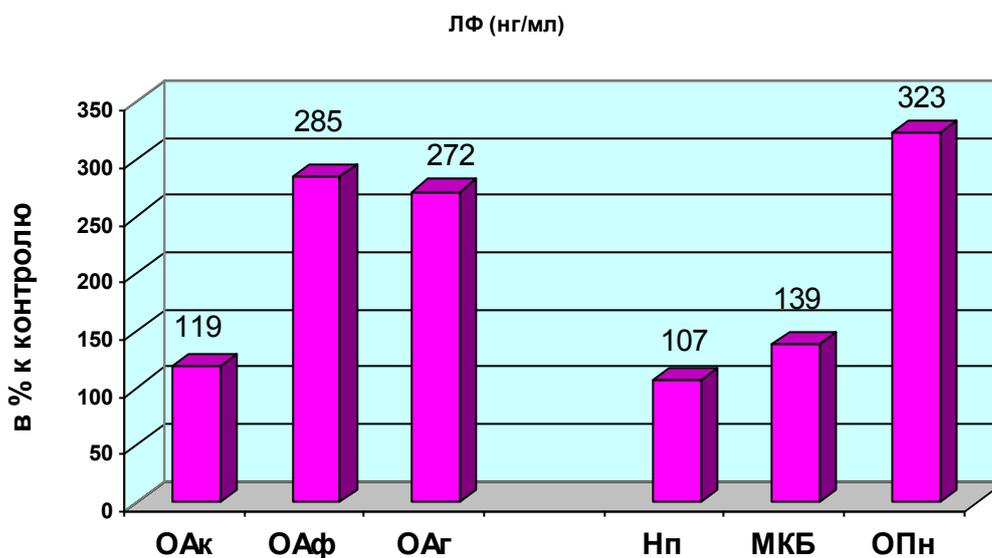


Рисунок 9. Концентрация ЛФ в крови у пациентов, госпитализированных с катаральным (ОАк), флегмонозным (ОАф), гангренозным (ОАг) острым аппендицитом или синдромом почечной колики на фоне нефроптоза (Нп), мочекаменной болезни (МКБ) и острого пиелонефрита (ОПн).

Диаграмма уровней липокалина (рис. 10) в крови у пациентов, госпитализированных с острым аппендицитом (ОА) и синдромом почечной колики (СПК) указывает на большее отношение данного сывороточного БОФ к патологии почек, чем к воспалительному процессу в аппендиксе. Как видно из табл. 18, уровни липокалина в крови пациентов СПК всех подгрупп достоверно выше

контрольных цифр в 1,7 раза (Нп), в 4,1 раза (МКБ) и в 6,1 раза (ОПн). Для ОА достоверное повышение липокалина в крови характерно только для осложненного течения: в 1,7 раза при ОАг.

Таким образом, из двух изученных БОФ сыворотки крови относительно значимым для дифференциальной диагностики ОА и СПК можно признать только определение в крови липокалина. Достоверны различия ( $p < 0,01$ ) во всех трех сравниваемых парах групп: ОАк - Нп, ОАф – МКБ и ОАг – Опн.

Измерение в крови специфического биомаркера почечной ткани липокалина может быть диагностически значимым для дифференциальной диагностики острого аппендицита и синдрома почечной колики.

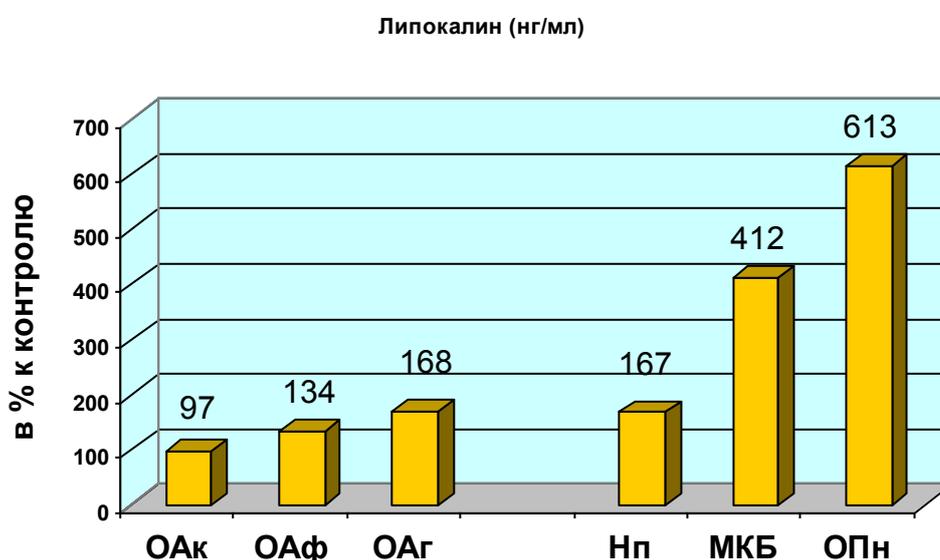


Рисунок 10. Концентрация липокалина в крови у пациентов, госпитализированных с катаральным (ОАк), флегмонозным (ОАф), гангренозным (ОАг) острым аппендицитом или синдромом почечной колики на фоне нефроптоза (Нп), мочекаменной болезни (МКБ) и острого пиелонефрита (ОПн).

Сравнение активности ферментов и БОФ в моче больных с острым аппендицитом и синдромом почечной колики показало, что в моче доноров и добровольцев контрольной группы, а также пациентов с ОА и СПК отсутствуют печеночные ферменты АЛТ, АСТ, ГГТП и КЩФ, в связи с чем эти показатели исключены из табл. 19.

Нами установлено, что в моче здоровых доноров и волонтеров с частотой 13% выявлялся ЛЗЦ. Кроме того, обнаружены низкие концентрации фермента гликолиза ЛДГ и неспецифического печеночно-почечного фермента ЩФ и более высокие уровни НАГ, ЛФ и липокалина (рис. 11-14, табл. 19).

Таблица 19

**Сравнение уровней исследованных биохимических параметров в моче у пациентов с острым аппендицитом различной степени тяжести и больных, поступивших с синдромом почечной колики различной этиологии**

Параметр	в % к контролю					
	ОАк n=17	ОАф n=31	ОАг n=14	Нп n=3	МКБ n=17	ОПн n=10
ЛДГ МЕ/л	83	108*	154	96	176*	200
ЩФ МЕ/л	108	173	223	85	169	156
НАГ ммоль/л	115*	169*	277*	508*	1224*	2108*
ЛЗЦ МЕ/л	24	29	43	33	53	100
ЛФ нг/мл	86*	104*	121*	450*	579*	2996*
Липокалин нг/мл	124*	136*	192*	284*	599*	846*

Примечание: достоверные различия ( $p < 0,01$ ) с контрольной группой выделены **полужирным**, \* – достоверные различия ( $p < 0,01$ ) между сравниваемыми группами ОАк - Нп, ОАф – МКБ или ОАг - ОПн

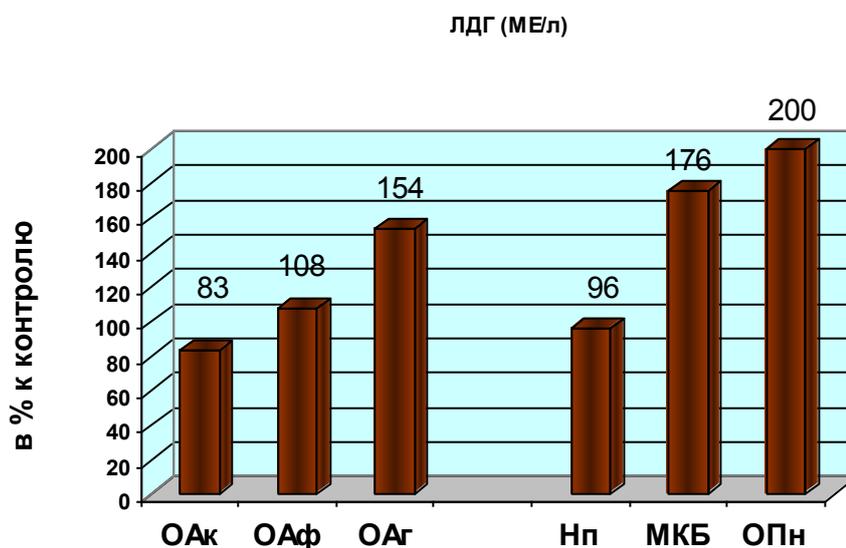


Рисунок 11. Активность ЛДГ в моче у пациентов, госпитализированных с катаральным (ОАк), флегмонозным (ОАф), гангренозным (ОАг) острым аппендицитом или синдромом почечной колики на фоне нефроптоза (Нп), мочекаменной болезни (МКБ) и острого пиелонефрита (ОПн).

Содержание ЛДГ в моче (рис. 11, табл. 19) у пациентов с различными формами ОА и СПК в подгруппах постепенно нарастает не более чем в 2 раза по сравнению с контрольными цифрами. Статистически достоверные ( $p < 0,01$ ) различия с нормой обнаружены в моче пациентов только с ОАг, МКБ и ОПн. Для уровня ЛДГ в моче (рис. 5, табл. 18) характерны достоверные различия ( $p < 0,01$ ) только между сравниваемыми группами ОАф – МКБ.

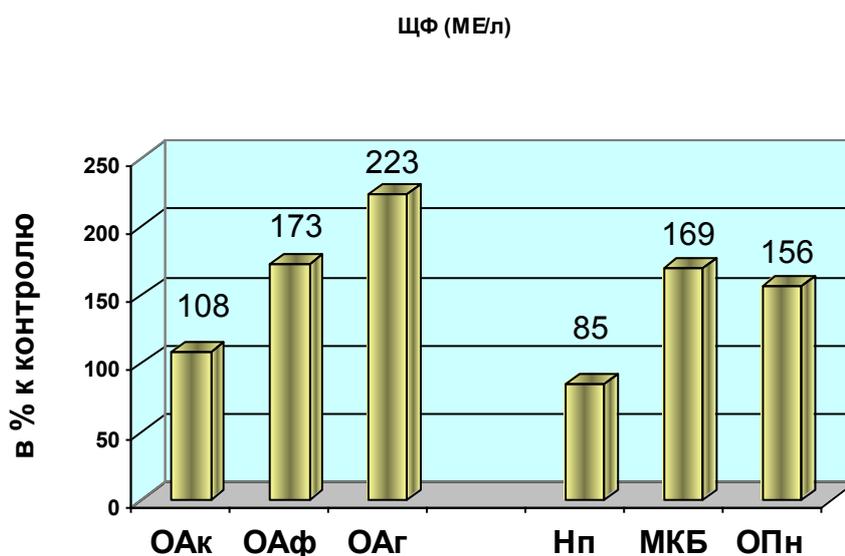


Рисунок 12. Активность ЩФ в моче у пациентов, госпитализированных с катаральным (ОАк), флегмонозным (ОАф), гангренозным (ОАг) острым аппендицитом или синдромом почечной колики на фоне нефроптоза (Нп), мочекаменной болезни (МКБ) и острого пиелонефрита (ОПн).

В моче здоровых и больных ОА и СПК нами также обнаружен фермент ЩФ (рис. 12, табл. 19). При этом только при катаральном ОА и нефроптозе уровни ЩФ не отличаются от контрольных цифр. Во всех остальных подгруппах больных с ОА и СПК различия в активности ЩФ с контролем достоверны ( $p < 0,01$ ), причем более высокие значения обнаружены не у урологических больных (повышение в 1,7 раза при МКБ и в 1,6 раза при ОПн), а у больных с ОА (превышение контрольных значений в 1,7 раза при ОАф и в 2,2 раза при ОАг). Статистически значимых различий в уровнях ЩФ между сравниваемыми группами не установлено.

Особую форму имеет диаграмма уровней в моче почечного фермента НАГ (рис. 13, табл. 19). При этом достоверные различия с контролем ( $p < 0,01$ )

обнаружены во всех подгруппах больных с ОА и СПК, за исключением ОАк. При этом, НАГ в моче возрастает пропорционально увеличению тяжести обоих заболеваний: при ОА с 1,7 раза (ОАф) до 2,8 раза (ОАг), а при СПК с 5,1 раза (Нп), 12,2 раза (МКБ) до 21,1 раза (ОПн) выше нормы (рис. 13).

Достоверные различия ( $p < 0,01$ ) по уровню НАГ в моче выявлены во всех трех сравниваемых парах групп: ОАк - Нп, ОАф – МКБ и ОАг – ОПн.

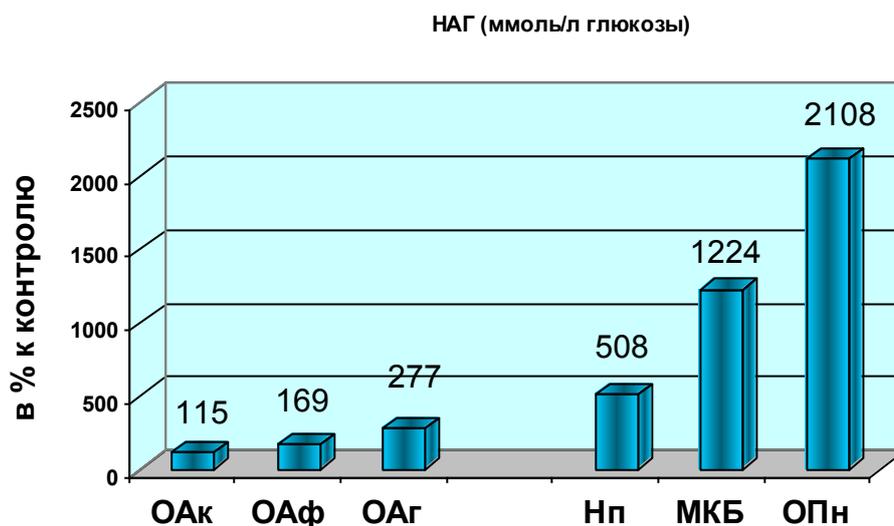


Рисунок 13. Активность НАГ в моче у пациентов, госпитализированных с катаральным (ОАк), флегмонозным (ОАф), гангренозным (ОАг) острым аппендицитом или синдромом почечной колики на фоне нефроптоза (Нп), мочекаменной болезни (МКБ) и острого пиелонефрита (ОПн).

Лизоцим в моче (рис. 14, табл. 19) обнаружен нами только у части больных с ОА (у 24% больных с ОАк, у 29% - с ОАф и у 43% больных с ОАг).

Кроме того, ЛЗЦ обнаружен в моче у одного из трех пациентов с нефроптозом и 53% больных с МКБ. Во всех этих случаях различия с контролем статистически недостоверны и только при остром пиелонефрите, когда ЛЗЦ появляется в моче у всех 100% больных различия контролем статистически значимы ( $p < 0,01$ ). Соответственно не выявлено статистически значимых различий в уровнях лизцима мочи между сравниваемыми группами.

Таким образом, из всех изученных ферментов мочи относительно значимыми для дифференциальной диагностики ОА и СПК можно признать только определение в моче специфического фермента почечной ткани НАГ.

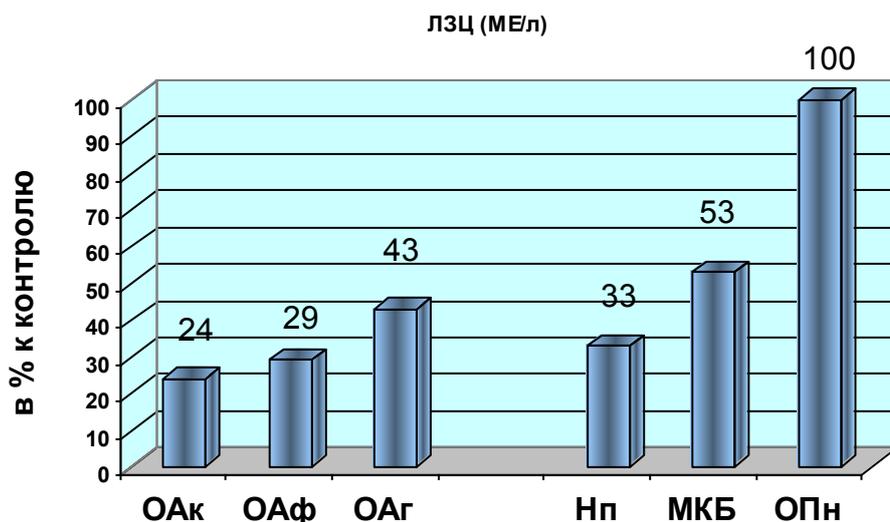


Рисунок 14. Частота обнаружения ЛЗЦ в моче у пациентов, госпитализированных с катаральным (ОАк), флегмонозным (ОАф), гангренозным (ОАг) острым аппендицитом или синдромом почечной колики на фоне нефроптоза (Нп), мочекаменной болезни (МКБ) и острого пиелонефрита (ОПн).

Сравнение концентраций обоих БОФ в моче больных с острым аппендицитом и синдромом почечной колики показало следующие результаты (рис. 15-16, табл. 19).

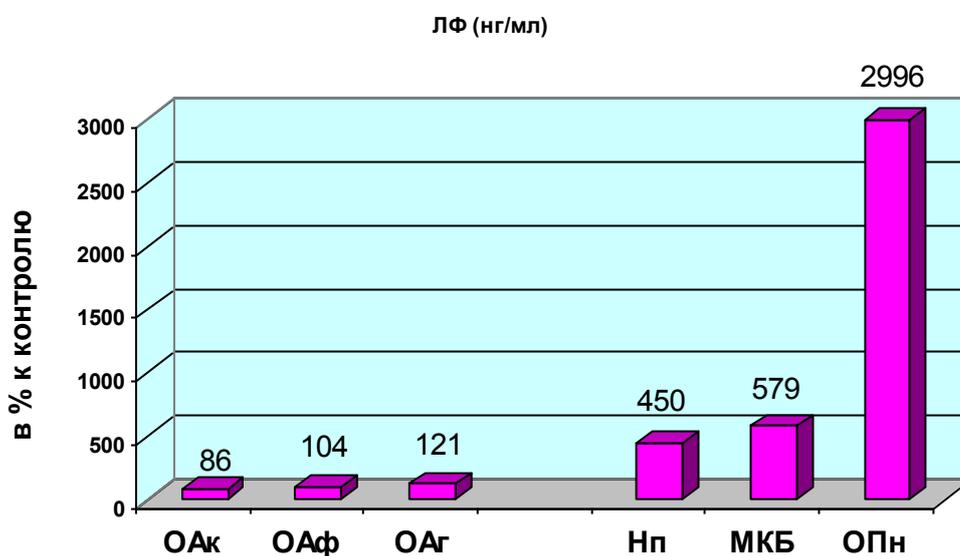


Рисунок 15. Концентрация ЛФ в моче у пациентов, госпитализированных с катаральным (ОАк), флегмонозным (ОАф), гангренозным (ОАг) острым аппендицитом или синдромом почечной колики на фоне нефроптоза (Нп), мочекаменной болезни (МКБ) и острого пиелонефрита (ОПн).

Преобладание ЛФ в моче больных с СПК по сравнению с ОА отражает диаграмма уровней ЛФ в моче (рис. 15). При этом достоверные различия с контролем ( $p < 0,01$ ) обнаружены во всех без исключения (рис. 15, табл. 19). подгруппах больных, поступивших с СПК (в 9,9 раза при Нп, в 5,8 раза при МКБ и в 30 раз (!) при ОПн). В моче у остальных больных с ОА различной степени тяжести, содержание ЛФ не отличалось от нормы (рис. 15, табл. 19). Поэтому достоверные различия ( $p < 0,01$ ) по уровню уро-лактоферрина в моче выявлены во всех трех сравниваемых парах групп: ОАк - Нп, ОАф – МКБ и ОАг – Опн.

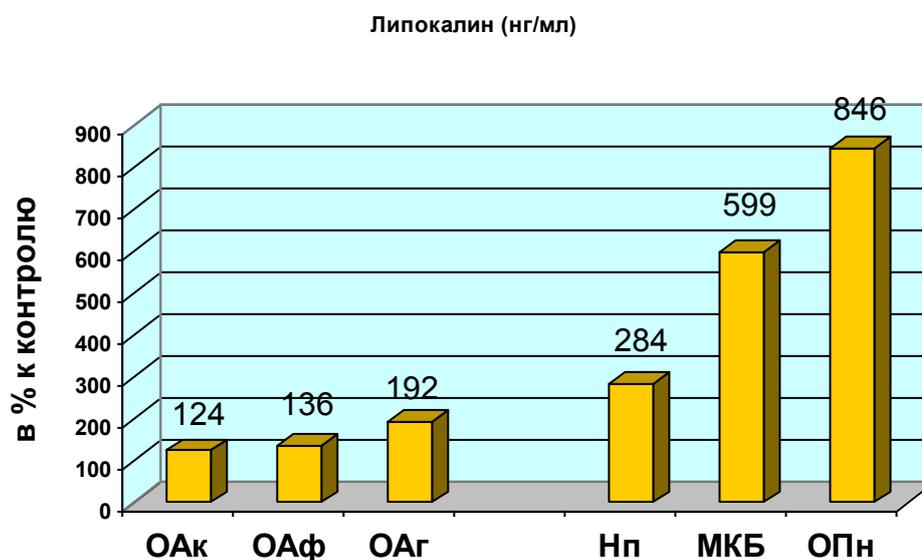


Рисунок 16. Концентрация липокалина в моче у пациентов, госпитализированных с катаральным (ОАк), флегмонозным (ОАф), гангренозным (ОАг) острым аппендицитом или синдромом почечной колики на фоне нефроптоза (Нп), мочекаменной болезни (МКБ) и острого пиелонефрита (ОПн).

Аналогичную как у ЛФ тенденцию можно обнаружить на диаграмме уровней в моче другого обнаруженного БОФ – липокалина (рис. 16, табл. 19). Однако в данном случае достоверные различия с контролем ( $p < 0,01$ ) обнаружены практически во всех подгруппах больных с ОА и СПК (за исключением катарального ОА). При этом если уровни липокалина мочи при ОА постепенно достоверно повышаются в 1,4 и 1,9 раза (при ОАф и ОАг соответственно), то у пациентов с синдромом почечной колики, концентрация липокалина в моче пациентов возрастала гораздо выше: в 2,8, 6,0 и 8,5 раза (при Нп, МКБ и ОПн со-

ответственно). Во всех трех сравниваемых парах групп: ОАк - Нп, ОАф – МКБ и ОАг – ОПн по уровню липокалина в моче выявлены достоверные различия ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, из изученных БОФ мочи значимыми для дифференциальной диагностики ОА и СПК являются и ЛФ и липокалин.

Сравнение активности ферментов и БОФ в фекальной эмульсии больных с ОА и СПК показало, что в кале доноров и добровольцев контрольной группы, а также пациентов с ОА и СПК отсутствуют печеночные ферменты АЛТ, АСТ, ЛДГ и ГГТП, в связи с чем строки с этими четырьмя показателями исключены из табл. 20.

Таблица 20

**Сравнение уровней исследованных биохимических параметров в фекальной эмульсии у пациентов с острым аппендицитом различной степени тяжести и больных, поступивших с синдромом почечной колики различной этиологии**

Параметр	в % к контролю					
	ОАк n=17	ОАф n=31	ОАг n=14	Нп n=3	МКБ n=17	ОПн n=10
<b>ЩФ</b> МЕ/л	<b>142*</b>	<b>172*</b>	<b>236*</b>	107*	102*	92*
<b>КЩФ</b> МЕ/л	<b>183*</b>	<b>186*</b>	<b>226*</b>	104*	113*	109*
<b>НАГ</b> ммоль/л	0	0	14	0	0	0
<b>ЛЗЦ</b> МЕ/л	<b>71</b>	<b>84</b>	<b>93</b>	33	53	30
<b>ЛФ</b> нг/мл	<b>311*</b>	<b>561*</b>	<b>750*</b>	70*	83*	89*
<b>Липокалин</b> нг/мл	0	42	86	0	29	30

Примечание: достоверные различия ( $p < 0,01$ ) с контрольной группой выделены **полужирным**, \* – достоверные различия ( $p < 0,01$ ) между сравниваемыми группами ОАк - Нп, ОАф – МКБ или ОАг - ОПн

В фекалиях здоровых и больных ОА и СПК нами также обнаружен фермент ЩФ (рис. 17, табл. 20). При этом при всех формах ОА в фекальной суспензии активность ЩФ была достоверно ( $p < 0,01$ ) выше, чем в контроле и превышала норму соответственно в 1,4 раза при ОАк, в 1,7 раза при ОАф и в 2,4 раза при ОАг. Ни в одной группе урологических больных уровни фекальной ЩФ достоверно не отличались от нормы (рис. 17, табл. 20). Соответственно по

уровню ЩФ в фекалиях выявлены достоверные различия ( $p < 0,01$ ) во всех трех сравниваемых парах групп: ОАк - Нп, ОАф – МКБ и ОАг – ОПн.

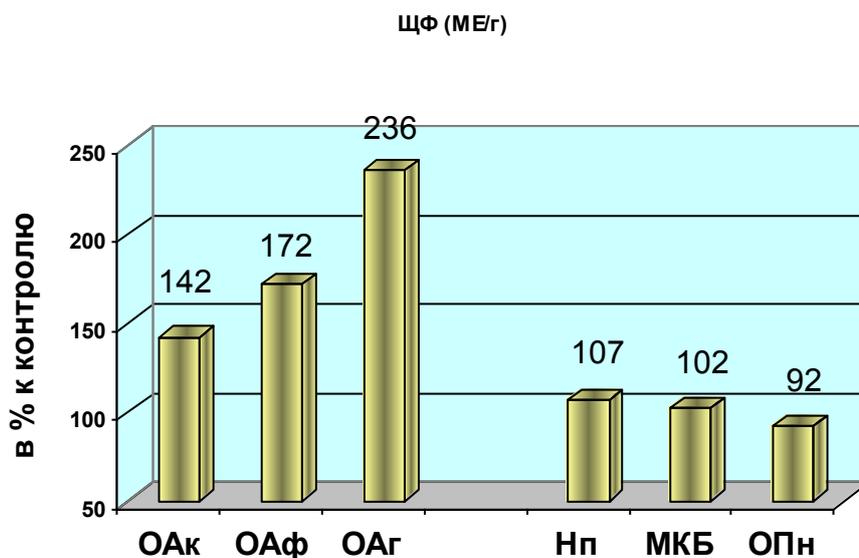


Рисунок 17. Активность ЩФ в фекальной эмульсии у пациентов, госпитализированных с катаральным (ОАк), флегмонозным (ОАф), гангренозным (ОАг) острым аппендицитом или синдромом почечной колики на фоне нефроптоза (Нп), мочекаменной болезни (МКБ) и острого пиелонефрита (ОПн).

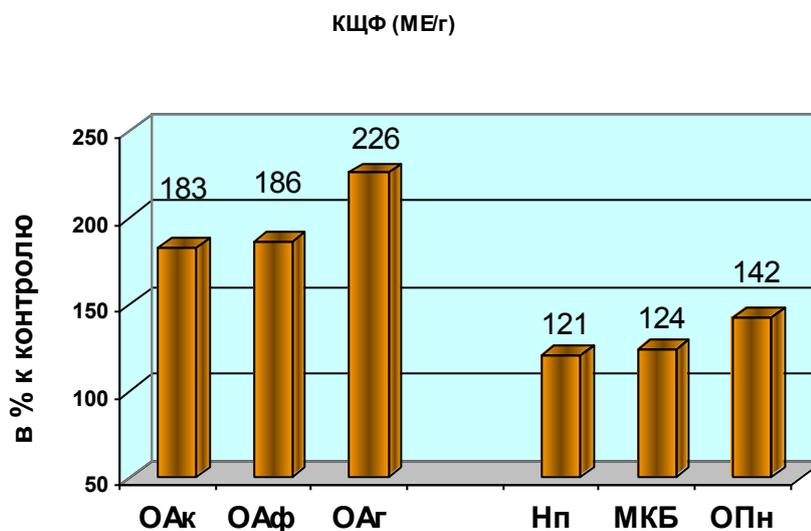


Рисунок 18. Активность КЩФ в фекальной эмульсии у пациентов, госпитализированных с катаральным (ОАк), флегмонозным (ОАф), гангренозным (ОАг) острым аппендицитом или синдромом почечной колики на фоне нефроптоза (Нп), мочекаменной болезни (МКБ) и острого пиелонефрита (ОПн).

Идентичную с ЩФ картину мы наблюдали при исследовании в фекалиях кишечного изофермента щелочной фосфатазы – КЩФ (рис. 18).

При этом также как и для общей ЩФ при всех формах ОА в фекальной эмульсии активность КЩФ была достоверно ( $p < 0,01$ ) выше, чем в контроле, но КЩФ, по сравнению с общей ЩФ, при легких формах ОА превышала норму более значительно: соответственно в 1,8 раза при ОАк, в 1,9 раза при ОАф и в 2,3 раза при ОАг. Ни в одной группе урологических больных фекальные уровни КЩФ достоверно не отличались от нормы (рис. 18, табл. 20). Соответственно достоверные различия ( $p < 0,01$ ) по уровню фекального изофермента КЩФ выявлены во всех трех сравниваемых парах групп: ОАк - Нп, ОАф – МКБ и ОАг – Опн.

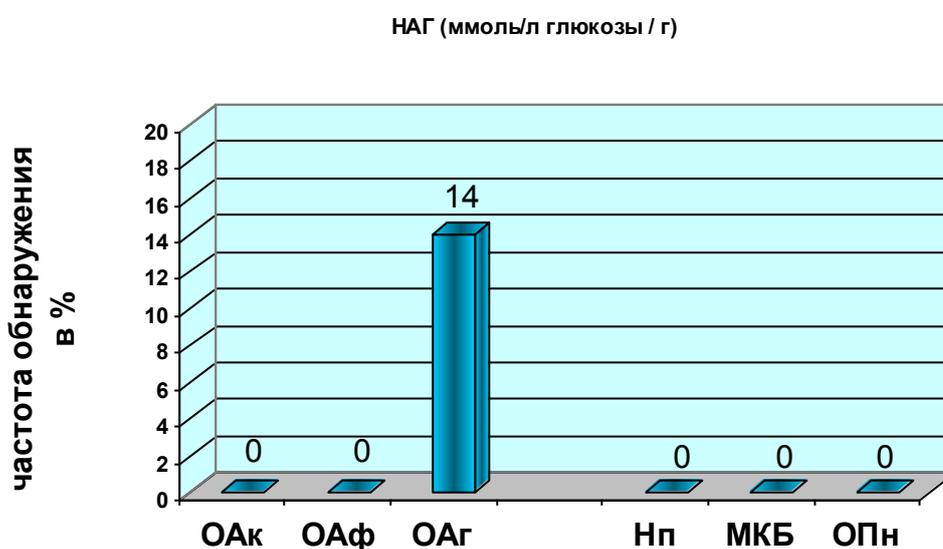


Рисунок 19. Частота обнаружения НАГ в фекальной эмульсии у пациентов, госпитализированных с катаральным (ОАк), флегмонозным (ОАф), гангренозным (ОАг) острым аппендицитом или синдромом почечной колики на фоне нефроптоза (Нп), мочекаменной болезни (МКБ) и острого пиелонефрита (Опн).

НАГ в норме отсутствовал (рис. 19, табл. 20) в кале у доноров и обнаруживался не у всех больных, поэтому мы сравнивали с контролем частоты его обнаружения в фекальной эмульсии. Обнаружено, что в фекалиях у больных с СПК из всех подгрупп НАГ не выявлялся ни в одном случае, а среди больных с ОА НАГ обнаружен только в кале у больных с ОАг с частотой 14% (рис. 19, табл. 20). Поскольку речь идет о частоте обнаружения фермента в фекалиях, закономерно, что не установлено значимых различий в уровнях фекального НАГ в сравниваемых группах с ОА и СПК.

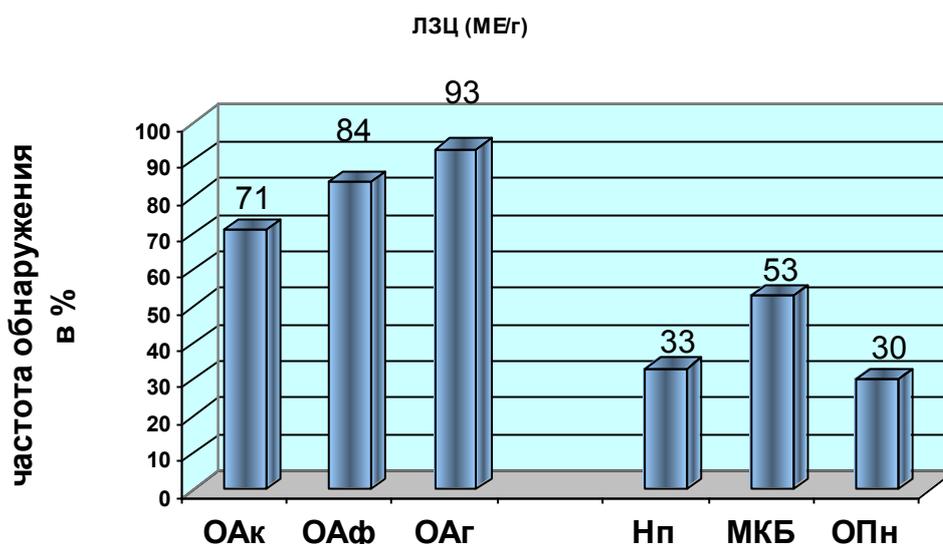


Рисунок 20. Частота обнаружения ЛЗЦ в фекальной эмульсии у пациентов, госпитализированных с катаральным (ОАк), флегмонозным (ОАф), гангренозным (ОАг) острым аппендицитом или синдромом почечной колики на фоне нефроптоза (Нп), мочекаменной болезни (МКБ) и острого пиелонефрита (ОПн).

Нами обнаружено, что лизоцим в фекалиях обнаруживается только у 19% доноров и волонтеров контрольной группы и выявляется в кале не у всех больных, поэтому мы сравнивали с контрольной цифрой частоту его обнаружения в фекальной эмульсии (рис. 20, табл. 20). При сравнении каждой группы и подгруппы с контролем по U-критерию Манна-Уитни установлено, что частота обнаружения ЛЗЦ в фекалиях больных с ОА во всех подгруппах достоверно ( $p < 0,01$ ) отличалась от контрольной группы здоровых. При этом частота выявления ЛЗЦ в фекалиях была достаточно высока и составила 71% (при ОАк), 84% (ОАф) и у 93% больных с ОАг. Частота обнаружения ЛЗЦ у всех пациентов с СПК достоверно не отличалась от контроля (ЛЗЦ обнаружен в кале у одного из трех больных с Нп (33%), у 53% больных с МКБ и у 30% с ОПн (рис. 20, табл. 20). Полученные частоты выявления фекального лизоцима не позволяют сделать вывод о существенных различиях в уровнях фекального ЛЗЦ между сравниваемыми группами ОА и СПК.

Таким образом, из всех изученных ферментов кала значимыми для дифференциальной диагностики ОА и СПК можно признать только определение в фекальной эмульсии ЩФ и КЩФ.

Причем преимущество для дифференциальной диагностики ОА и СПК может иметь определение в фекальной эмульсии специфического изофермента КЩФ, секретлируемого непосредственно слизистой кишечника.

Сравнение концентраций двух БОФ в фекальной эмульсии больных с острым аппендицитом и синдромом почечной колики выявило следующие закономерности (рис. 21-22, табл. 20).

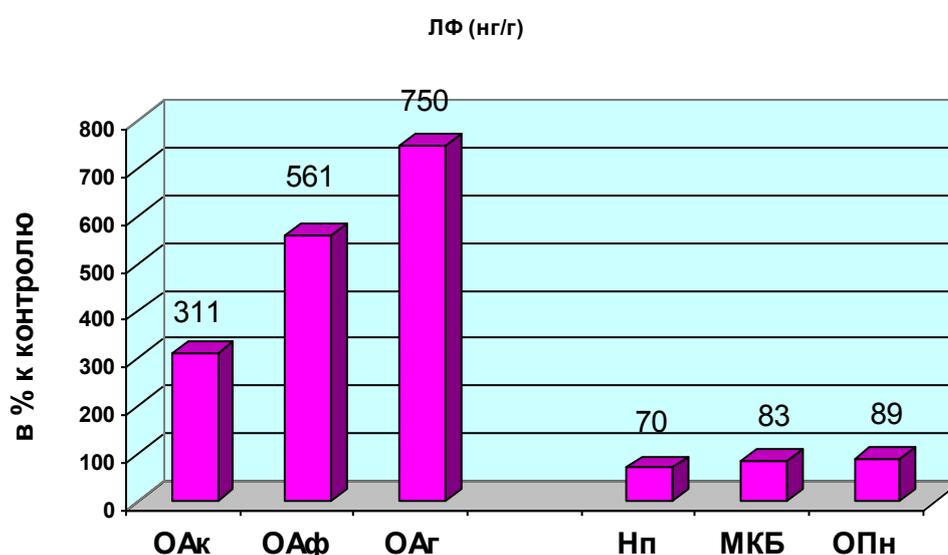


Рисунок 21. Концентрация ЛФ в фекальной эмульсии у пациентов, госпитализированных с катаральным (ОАк), флегмонозным (ОАф), гангренозным (ОАг) острым аппендицитом или синдромом почечной колики на фоне нефроптоза (Нп), мочекаменной болезни (МКБ) и острого пиелонефрита (ОПн).

Преобладание ЛФ в кале больных с ОА по сравнению с СПК отражает диаграмма уровней ЛФ в фекальной эмульсии (рис. 21). Различий в уровнях фекального ЛФ между сравниваемыми группами ОАк - Нп, ОАф – МКБ и ОАг - ОПн статистически значимо во всех парах ( $p < 0,01$ ). При этом достоверные различия с нормой ( $p < 0,01$ ) также обнаружены во всех без исключения (рис. 21, табл. 20) подгруппах больных с ОА (в 3,1 раза при ОАк, в 5,6 раза при ОАф и в 7,5 раза – при ОАг). В то же время уровни ЛФ в фекалиях больных, поступивших с СПК, не отличалось от нормы (рис. 21, табл. 20).

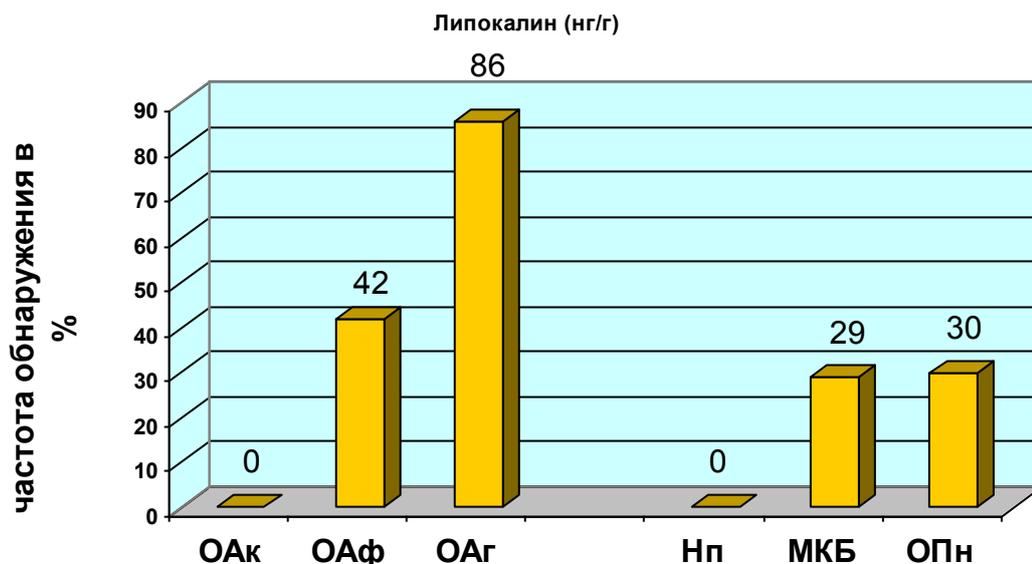


Рисунок 22. Частота обнаружения липокалина в фекальной эмульсии у пациентов, госпитализированных с катаральным (ОАк), флегмонозным (ОАф), гангренозным (ОАг) острым аппендицитом или синдромом почечной колики на фоне нефроптоза (Нп), мочекаменной болезни (МКБ) и острого пиелонефрита (ОПн).

Липокалин, также как НАГ отсутствовал в кале у доноров и обнаруживался не у всех больных (рис. 22, табл. 20), поэтому мы сравнивали с контролем не концентрации липокалина, а частоту его обнаружения в фекальной эмульсии. Обнаружено, что липокалин отсутствовал в фекалиях всех больных с катаральным ОА и нефроптозом, а частота выявления липокалина в фекалиях у больных с СПК в подгруппах «МКБ» (29%) и «ОПн» (30%), а также в фекалиях больных с флегмонозным ОА (42%) достоверно не отличалась от контроля. Достоверно высокая частота обнаружения фекального липокалина (86%) была характерна только для пациентов с ОАг (рис. 22, табл. 20).

Таким образом, из двух изученных БОФ в фекалиях наиболее значимым для дифференциальной диагностики острого аппендицита и правосторонней почечной колики является только ЛФ, постоянно присутствующий в фекалиях в пороговых концентрациях и возрастающий пропорционально степени тяжести воспалительного процесса в аппендиксе.

На основании результатов проведенного исследования 10 биохимических параметров наиболее информативными для дифференциальной диагностики

ОА и СПК в сыворотке крови представляются три параметра: КЩФ (активность возрастает при ОА, но не при СПК), НАГ и липокалин (уровень возрастает при СПК, но не при ОА).

В моче наиболее информативным для дифференциальной диагностики представляются также три параметра: НАГ, ЛФ и липокалин (концентрации у всех трех возрастают при СПК, но не при ОА).

В фекалиях наиболее информативными представляются три параметра: ЩФ, КЩФ и ЛФ (уровни возрастает при ОА, но не при СПК).

Вычислениям диагностической чувствительности и специфичности для обнаруженных показателей методом ROC-анализа и разработке эффективных тестов дифференциальной диагностики ОА и СПК посвящена следующая подглава.

#### **4.4. ROC-анализ диагностической чувствительности и специфичности тестов на отобранные биомаркеры в крови, моче и фекалиях у больных с острым аппендицитом и синдромом почечной колики**

Данный раздел работы посвящен статистическому анализу эффективности отобранных нами биомаркеров в крови, моче и фекалиях для разработки тестов для дифференциальной диагностики острого аппендицита и правосторонней почечной колики.

Для ROC-анализа из таблицы 18 отобраны следующие значимые показатели сыворотки крови: s-КЩФ, s-НАГ и s- липокалин, в моче (табл. 19) нами отобраны следующие значимые показатели: u-НАГ, u-ЛФ и u- липокалин, а в фекальной эмульсии (табл. 20) нами отобраны следующие значимые показатели: f-КЩФ, f-ЛЗЦ и f-ЛФ.

Основное сравнение проводилось между подгруппой с классической формой флегмонозного ОА (n=31) и группой больных с СПК на фоне МКБ, как наиболее часто требующую экстренной дифференциальной диагностики с ОА (n=17). Параллельно сравнивали с СПК объединенную подгруппу ОАк + ОАф и объединенную подгруппу ОАк + ОАф + ОАг. В таблице 21 в основном пред-

ставлены статистические характеристики, полученные для каждого теста по результатам ROC-анализа флегмонозного ОА и МКБ. В случае обнаружения выраженных особенностей объединенных подгрупп ОА такие статистические параметры также представлены в табл. 21.

Таблица 21

**Предиктивные значения наиболее информативных тестов для дифференциальной диагностики острого аппендицита и правосторонней почечной колики**

Тест на	Референтная величина	Чувствительность, Se	Специфичность, Sp	Площадь AUC ROC	Значимость теста, p
u-НАГ	3,2 ммоль/л	71,4%	73,7%	0,679	p = 0,034
s-НАГ	4,7 ммоль/л	63,8%	79,2%	0,655	p = 0,045
u-липокалин ОАф-МКБ	15 нг/мл 10 нг/мл	100% 88,2%	93,3% 100%	0,994	p = 0,0009
s-липокалин ОАф-МКБ	50 нг/мл	93,3%	88,2%	0,973	p = 0,0012
s-липокалин ОА-СПК	80 нг/мл 55 нг/мл	93,3% 77,4%	80,0% 93,5%	0,934	p = 0,0012
s-КЩФ ОАф-МКБ	3 МЕ/л	83,3%	80,0%	0,885	p = 0,0074
s-КЩФ ОА-СПК	4 МЕ/л	93,3%	80,6%	0,913	p = 0,0039
f-КЩФ ОАф-МКБ	8 МЕ/г 5 МЕ/г	100% 90%	94,1% 100%	0,994	p = 0,0005
f-КЩФ ОА-СПК	8 МЕ/г 5 МЕ/г	100% 90%	96,8% 100%	0,997	p = 0,0003
f-ЛФ ОАф-МКБ	7800 нг/г 7000 нг/г	100% 96,7%	88,2% 100%	0,997	p = 0,0003
f-ЛФ ОА-СПК	7800 нг/г 7000 нг/г	100% 96,7%	97,9% 100%	0,999	p = 0,0003
u-ЛФ ОАф-МКБ	119 нг/мл 32 нг/мл	100% 76,5%	83,3% 100%	0,978	p = 0,0008
u-ЛФ ОА-СПК	119 нг/мл 48 нг/мл	100% 91,7%	83,3% 100%	0,992	p = 0,0005
f-ЛФ/u-ЛФ ОА-СПК	65 г/л 220 г/л	100% 96,7%	98,4% 100%	0,999	p = 0,0002

Для НАГ в моче (u-НАГ) получены следующие характеристики теста: пороговой величиной или точкой отсечения (cut-off) достоверно (p = 0,034) от-

личающей ОА от СПК является уровень НАГ равный или меньше 3,2 нг/мл. (чувствительность теста 71,4%, специфичность – 73,7%), Эффективность теста на u-НАГ по показателям ROC-анализа соответствует не очень хорошей модели среднего качества (AUC ROC = 0,679).

Проведенный ROC-анализ для теста на s-НАГ показал (табл. 21), что площадь под рабочей характеристической кривой (AUC) для НАГ составила 0,655 (65,5%). Это означает, что тест на сывороточный уровень НАГ для дифференциальной диагностики острого аппендицита и правосторонней почечной колики является низкоинформативной моделью. Для хорошей разрешающей способности площадь под кривой для шкалы должна быть более 0,9 (90%), а при AUC менее 0,8 диагностика неэффективна [26].

При этом даже в оптимальной точке отсечения (cut-off), в нашем случае численно равной 4,7 мг/л s-НАГ, диагностическая чувствительность теста составила всего 64%, при диагностической специфичности в 79% (табл. 21).

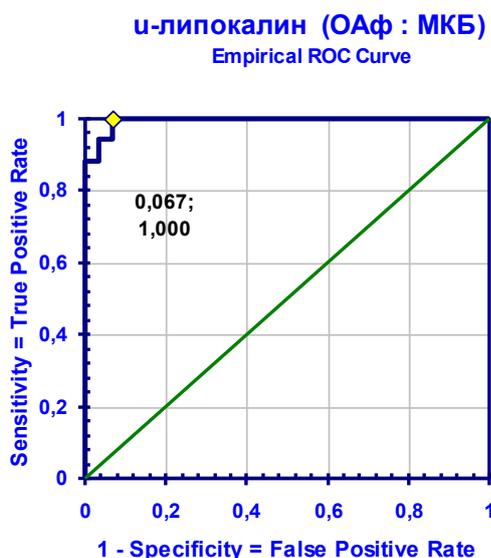


Рисунок 23. ROC-кривая дифференциально-диагностического теста на u-липокалин.

Достаточно высокая информативность тестов для дифференциальной диагностики ОП и СПК обнаружена у липокалина в моче (u-липокалина) и сыворотке (s-липокалина). При ROC-анализе теста на u-липокалин (рис. 21) AUC составила 0,994 ( $p < 0,001$ ). При этом в точке отсечения (cut-off), равной 15

нг/мл *u*-липокалина, диагностическая чувствительность составила 100%, при специфичности теста 84% (табл.22, рис. 25). Наоборот, точке отсечения, равной 10 нг/мл *u*-липокалина, соответствует диагностическая чувствительность 88%, при максимальной специфичности теста в 100%. Сходные статистические характеристики были выявлены при сравнении по уро-липокалину более расширенных групп пациентов ОА с группой СПК.

ROC-анализом теста на сывороточный липокалин (табл. 21, рис. 24) установлено, что высокая дифференциально-диагностическая информативность характерна для теста при сравнении группы СПК с подгруппой флегмонозного ОА (ОАф-СПК). Расширение группы ОА за счет добавления больных с катаральным и гангренозным ОА приводит к снижению информативности теста (табл. 21, рис. 24).

При этом для модели ОАф-СПК в оптимальной точке отсечения (cut-off), равной 50 нг/мл *s*-липокалин, эффективность теста (AUC) равна 0,973 ( $p < 0,001$ ), диагностическая чувствительность составила 93%, а специфичность теста 88% (табл.22, рис. 26). Наоборот, точке отсечения, равной 10 нг/мл *s*-липокалина, соответствует диагностическая чувствительность 88%, при максимальной специфичности теста в 100%.

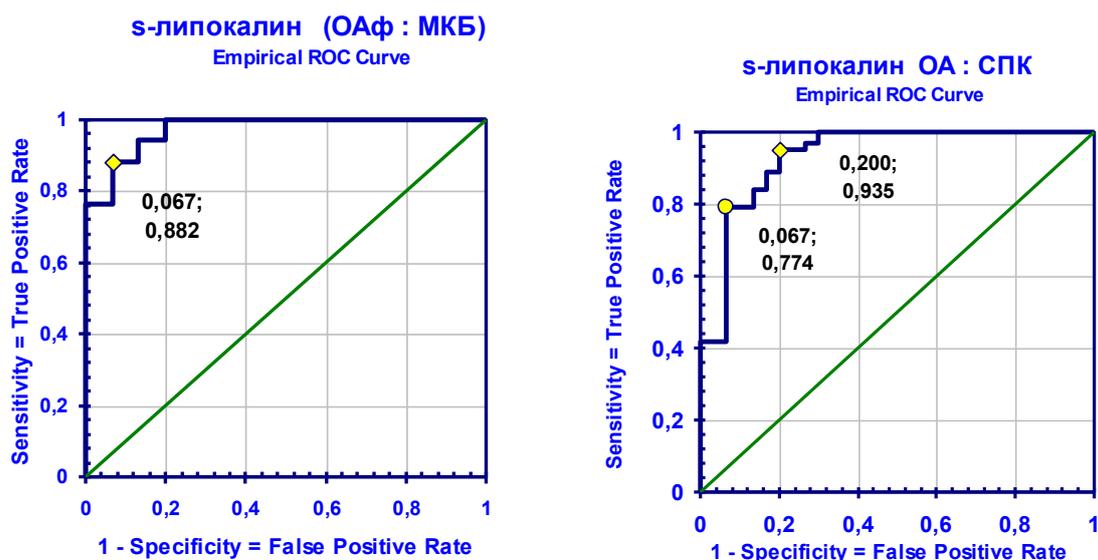


Рисунок 24. ROC-кривая дифференциально-диагностического теста на *s*-липокалин

Для модели ОАк+ОАф+ОАг (табл. 21, рис.24) в точке cut-off, равной 80 нг/мл s-липокалина, диагностическая чувствительность составила 93,3%, а специфичность теста только 80% (табл.21, рис. 24). Наоборот, в точке отсечения, равной 55 нг/мл s-липокалина, диагностическая чувствительность составляла 77,4%, но специфичность теста повысилась до 93,5%. В целом тест на липокалин в сыворотке крови и в моче показал себя высокодостоверным и высокоэффективным, и может быть рекомендован для неотложной хирургической клиники.

Проведенный ROC-анализ подтвердил, что достаточно информативной моделью дифференциальной диагностики ОА и СПК является тест на кишечный изофермент щелочной фосфатазы (табл. 21, рис. 25, 26) в сыворотке крови (s-КЩФ) и фекалиях (f-КЩФ).

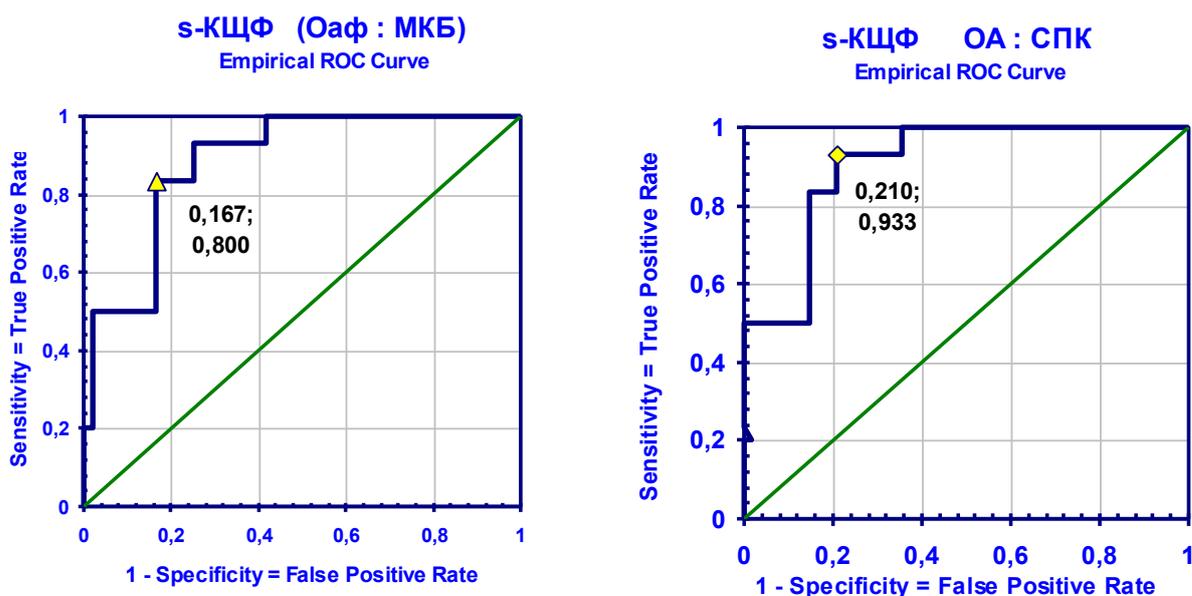


Рисунок 25. ROC-кривая дифференциально-диагностического теста на s-КЩФ

В отличие от сывороточного липокалина диагностическая информативность (AUC) тестов на сывороточную s-КЩФ при добавлении к подгруппе больных с флегмонозным аппендицитом двух других форм ОА повышалась с 0,885 на модели ОАф, до 0,905 на модели ОАк+ОАф+ОАг (табл. 21).

Достоверность теста на s-КЩФ на модели ОАф-СПК составила  $p=0,0074$ , При этом в оптимальной точке отсечения (рис.23), равной 3 МЕ/л, диагностиче-

ская чувствительность составила 83,3%, при специфичности теста 80% (табл.21, рис. 25). Достоверность теста на s-КЩФ на модели, объединявшей все подгруппы больных с ОА (ОА-СПК) составила  $p=0,0039$ . На данной модели оптимальной точке отсечения больных ОА от СПК (рис.25), являлась активность s-КЩФ 4 МЕ/л, диагностическая чувствительность теста составила 93,3%, при специфичности теста 80,6% (табл.21, рис. 25).

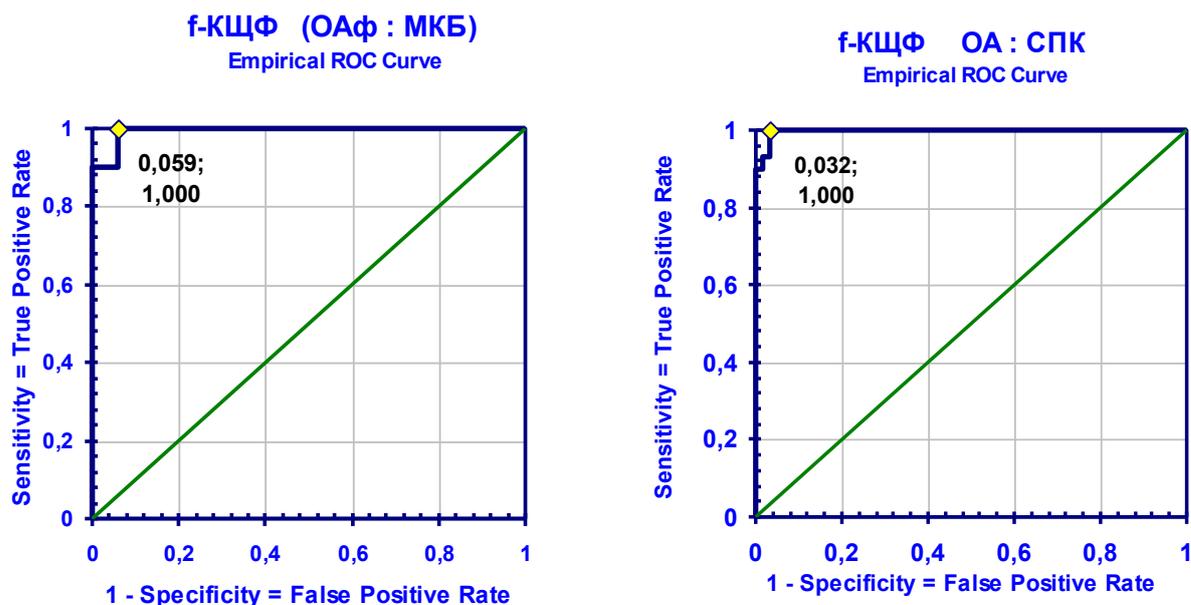


Рисунок 26. ROC-кривая дифференциально-диагностического теста на f-КЩФ

Чрезвычайно высокую диагностическую эффективность (табл. 21, рис.26) продемонстрировал тест на фекальный изофермент кишечной щелочной фосфатазы (f-КЩФ). ROC-анализ выявил, что информативность моделей дифференциальной диагностики ОА и СПК возросла с расширением группы больных с ОА и по вычислениям площади AUC ROC составила от 0,994 на модели ОАф : СПК до 0,997 на модели ОАк+ОАф+ОАг (табл. 21).

Для модели ОАф-СПК (табл. 21, рис. 26) в точке отсечения, равной 8 МЕ f-КЩФ на 1 г кала, при максимальной диагностической чувствительности теста в 100%, специфичность теста составила 94,1% (табл.22, рис. 28). Наоборот, в точке отсечения, равной 5 нг/г f-КЩФ, достигается максимальная специфичность теста в 100% (рис. 26), а диагностическая чувствительность при этом составляла 90,0%.

Для модели ОАк+ОАф+ОАг (табл. 21, рис.26) в точке cut-off, равной 8 МЕ/г f-КЩФ, при такой же 100%-ной диагностической чувствительности, специфичность теста возросла до 96,8% (табл.21, рис. 26). Наоборот, в точке отсечения, равной 5 МЕ f-КЩФ/г кала, когда специфичность теста достигает максимума 100%, диагностическая чувствительность теста оставалась на тех же 90%. В целом тест на КЩФ в фекалиях показал себя высокодостоверным и высокоэффективным, и может быть рекомендован для неотложной хирургической клиники для дифференциальной диагностики ОА и СПК.

ROC-анализ выявил, что высокоинформативными моделями для дифференциальной диагностики ОА и СПК являются тест на лактоферрин в моче и фекалиях (табл. 21, рис. 27).

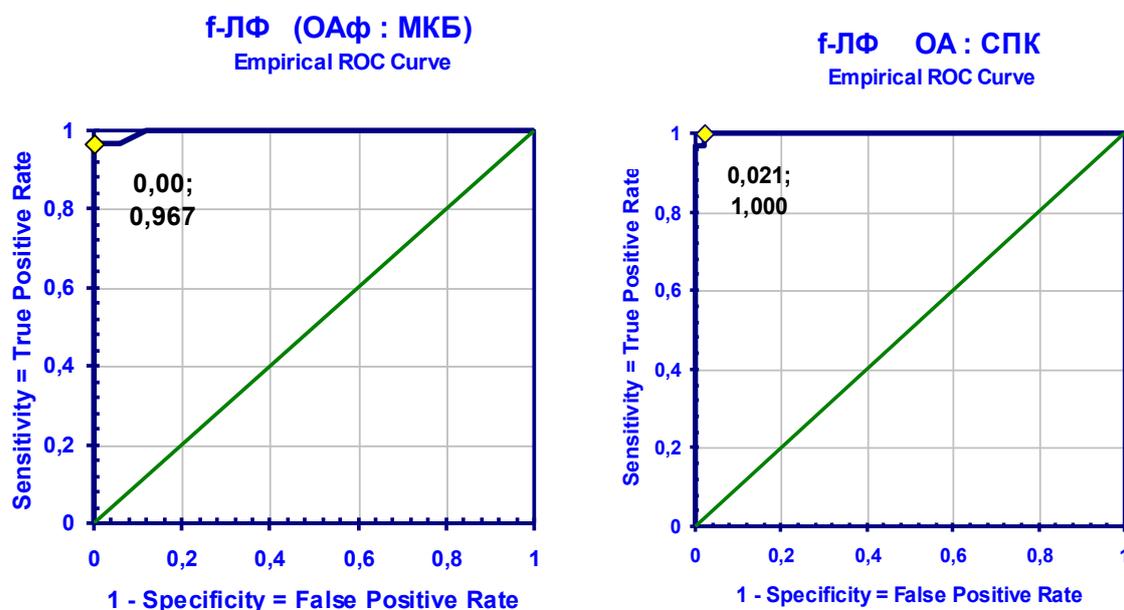


Рисунок 27. ROC-кривая дифференциально-диагностического теста на f-ЛФ

В кале больных ОА в отличие от больных с СПК обнаружен значимый для дифференциальной диагностики маркер – фекальный лактоферрин (f-ЛФ). Методом ROC-анализа показана его высокая диагностическая эффективность (табл. 21, рис. 27) с площадью AUC от 0,997 (при сравнении 30 больных с СПК с группой больных с флегмонозным ОА) до 0,999 (при сравнении СПК с со всеми больными ОА).

Для теста на фекальный ЛФ (f-ЛФ) получены следующие характеристики единые для вариантов подгруппы ОАф и объединенной группы из 62 больных с ОА: точкой отсечения, достоверно ( $p = 0,0003$ ) отличающей ОА от СПК, являлось содержание f-ЛФ, равное 7800 нг на грамм кала, обеспечивающее во всех группах больных ОА чувствительность теста в 100%.

Специфичность тестов на f-ЛФ при этом была высокой, но различной (88,2% в группе ОАф и 97,9% в группе ОАк+ОАф+ОАг).

Для другой точки отсечения ОА от СПК, равной 7000 нг/г и обеспечивающей 100%-ную специфичность теста, во всех 4-х группах чувствительность теста была одинаковой и равной 96,7% (табл. 21, рис. 27).

В отличие от теста на фекальный лактоферрин (f-ЛФ), преобладающий у больных ОА, по сравнению с пациентами, поступившими с СПК, лактоферрин в моче наоборот достоверно ( $p = 0,016$ ) преобладает у урологических больных в отличие от больных ОА.

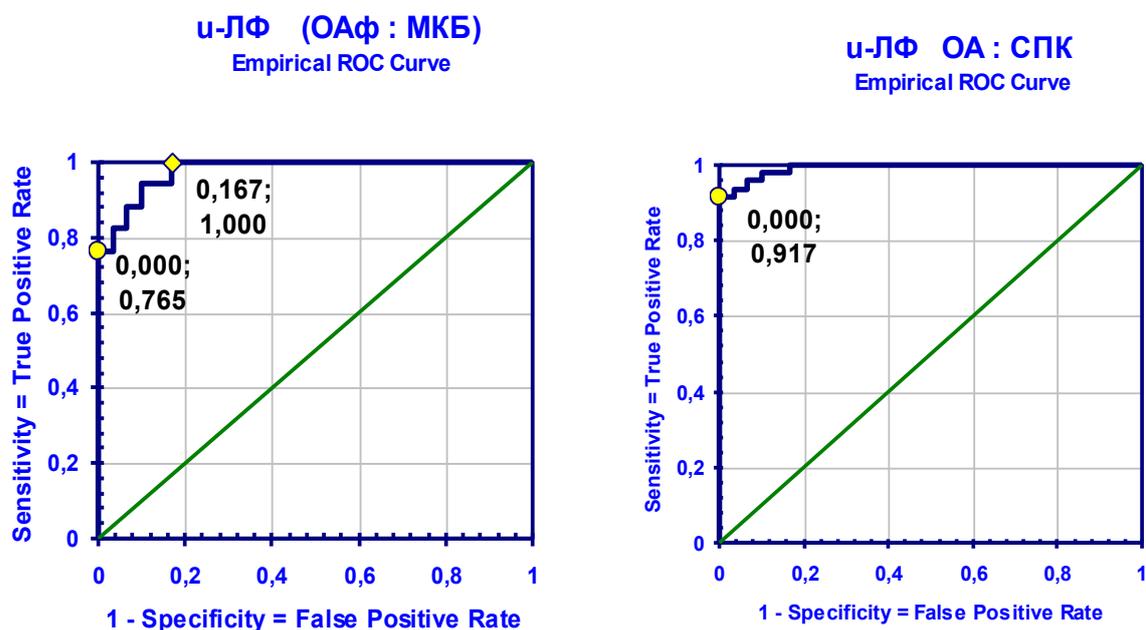


Рисунок 28. ROC-кривая дифференциально-диагностического теста на u-ЛФ

Методом ROC-анализа показана высокая диагностическая эффективность уролактоферрина (u-ЛФ) (табл. 21) при любом сочетании больных с ОА: во всех случаях получены значения эффективности теста (AUC) от 0,978 (при

сравнении СПК с катаральным ОА) до 0,995 (при сравнении СПК с объединенной группой всех больных ОА).

Для теста на уро-лактоферрин (u-ЛФ) получены следующие характеристики теста общие для всех вариантов группировки больных с ОА: точкой отсечения, отличающей ОА от СПК, являлось содержание u-ЛФ, равное 119 нг на мл мочи, обеспечивающее во всех группах больных ОА чувствительность теста в 100% и специфичность в 83,3% (табл. 22, рис. 31).

Для другой точки отсечения ОА от СПК, равной 32 нг/мл в подгруппе больных с флегмонозным ОА и 48 нг/мл в в общей группе больных с ОА, обеспечивалась 100%-ная специфичность теста на u-ЛФ при его различной чувствительности (76,5% в группе ОАф и 91,7% в группе ОАк+ОАф+ОАг всех 62 больных ОА).

Таким образом, по результатам ROC-анализа самыми высокоэффективными системами дифференциальной диагностики острого аппендицита и, имитирующего аппендицит синдрома правосторонней почечной колики являются тесты на u-липокалин, u-ЛФ, f-КЩФ и f-ЛФ.

Поскольку в этом списке дважды встречается ЛФ, мы решили объединить определение лактоферрина в фекалиях и моче в единый двойной тест. Результаты ROC-анализа подтвердили максимальную эффективность использования отношения f-ЛФ/u-ЛФ для дифференциальной диагностики ОА (табл. 21).

Преимуществом теста на фекальный и уро-ЛФ является его доступность и дешевизна и простота определения по сравнению с липокалином или КЩФ.

Параллельное определение концентрации лактоферрина в фекалиях и моче пациентов проведено в период с 2015 по 2019 годы на контингенте больных мужского и женского пола в возрасте от 19 до 65 лет. Исследованы образцы кала и мочи, взятые одновременно у пациентов приемного отделения поступивших экстренно с подозрением на ОА.

Экспресс-определение концентрации лактоферрина в обоих образцах проводили по инструкции производителя набора для ИФА, и в случае обнару-

жения концентрации фекального лактоферрина выше 7800 нг в пересчете на 1 грамм фекалий, а концентрации лактоферрина мочи от 0 до 60 нг/мл подтверждали диагноз «острый аппендицит» и исключали острую правостороннюю патологию почек.

Так как фекалии разводился в 100 раз, а образец мочи не разводился, то разброс величин концентраций лактоферрина в обеих лунках с внесенными образцами в планшет (стрип) для ИФА соизмерим и не превышал пределов чувствительности метода ИФА (от 20 до 5000 нг/мл). Поэтому путем визуального сопоставления интенсивности окраски в лунках с образцами осуществлялась первичная оценка результата (если окрашена лунка с образцом суспензии фекалий, и не окрашена лунка с мочой, то более вероятным являлся диагноз острый аппендицит). Наоборот, если окрашена лунка с образцом мочи, и не окрашена лунка с образцом фекалий, то диагноз острый аппендицит исключался.

Таким образом, по результатам проведенного исследования разработан новый экспресс-тест для дифференциальной диагностики неясных случаев острого аппендицита и синдрома почечной колики (патент РФ на изобретение № 2684727).

Для подтверждения эффективности разработанного двойного теста приведем следующие клинические примеры больных с клиникой острого аппендицита и синдромом правосторонней почечной колики на фоне мочекаменной болезни.

*Пример 1. Больной П. 28 лет, поступил 17.02.18 г. через двое суток от начала заболевания в приемное отделение городской клинической больницы №3 г. Астрахани с жалобами на тошноту, боли в правой подвздошной области ноющего характера.*

*Общее состояние больного удовлетворительное. Температура тела 37,3°C, частота пульса 76 ударов в минуту, АД 125/75 мм рт.ст. Со стороны сердца и легких изменений нет.*

*Язык влажный, обложен белесоватым налетом. Живот правильной формы, участвует в дыхании, при пальпации напряжен и болезнен в правой подвздошной области. Симптом Щеткина-Блюмберга отрицателен.*

*Анализ крови: гемоглобин 134 г/л, эритроциты  $4,8 \times 10^{12}$ /л, гематокрит 0,4 л/л, СОЭ 5 мм/ч, лейкоциты –  $8,8 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 2%, палочкоядерные нейтрофилы – 4% сегментоядерные – 69%, лимфоциты – 22%, моноциты – 3%. Общйй белок 62 г/л, общйй билирубин - 13,3 мкмоль/л. При исследовании мочи изменений не обнаружено.*

*В лаборатории приемного отделения выполнен анализ кала и мочи на лактоферрин методом ИФА. Результаты исследования: концентрация лактоферрина в образце кала – 12400 нг в пересчете на грамм кала (нг/г), а концентрация лактоферрина в образце мочи – 6 нг/мл.*

*Полученные значения лактоферринов кала и мочи соответствуют клиническому диагнозу: Острый аппендицит.*

*Операция: Аппендэктомия. Гистологическим исследованием червеобразного отростка подтвержден диагноз флегмонозный аппендицит.*

*В этом примере диагноз ОА, установленный двойным тестом на ЛФ ( $\uparrow$ fec-ЛФ и  $\downarrow$ uro-ЛФ), совпал с классической картиной острого аппендицита.*

*Пример 2. Больной Н. 45 лет, доставлен бригадой скорой помощи в приемное отделение ГБУЗ АО ГКБ №3 г. Астрахани ночью 24.09.17 г. через 12 часов от начала болевого приступа с направительным диагнозом «Острый аппендицит?». Жалобы на боли постоянного характера по всему животу и в правой поясничной области, тошноту, учащенное и болезненное мочеиспускание. Была рвота; озноба не было. Аналогичный приступ более 19 лет тому назад.*

*Объективно: общее состояние при поступлении удовлетворительное. Температура тела 37,3°C, частота пульса 96 ударов в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения, АД 140/90 мм рт.ст. Сердце и легкие без изменений. Язык влажный, слегка обложен.*

*Живот мягкий на всем протяжении, при пальпации умеренно болезненен в правой половине живота. Перитонеальных симптомов нет. Симптом Пастернацкого справа положителен.*

*Анализ крови: лейкоциты  $7,6 \times 10^9$ /л, незначительный сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Уровень мочевины крови – 6,1 ммоль/л, креатинин – 82,4 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) расчетным методом – 62,3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.*

*Общий анализ мочи: белок – 0,8 г/л, лейкоцитов – до 30-40 в поле зрения, эритроцитов – до 30 в поле зрения.*

*Анализ кала и мочи на лактоферрин методом ИФА: лактоферрин фекальный – 4200 нг/г, а лактоферрин мочи – 155 нг/мл.*

*Полученные значения лактоферринов кала и мочи позволяют уверенно исключить диагноз острый аппендицит.*

*Заключение уролога после УЗИ: Мочекаменная болезнь.*

*После дообследования больной направлен на лечение в урологическое отделение. Состояние пациента улучшилось на 3 сутки после самопроизвольного отхождения конкремента.*

В этом примере диагноз ОА, исключенный двойным тестом на ЛФ ( $\downarrow$ fec-ЛФ и  $\uparrow$ urо-ЛФ), совпал с данными лабораторных и специальных методов исследования и клинической картиной почечной колики на фоне МКБ.

#### **4.5. Результаты применения двойного теста на лактоферрин при неясной клинической картине острого аппендицита**

Нами были обследованы 22 больных с неясной клинической картиной ОА, которым при поступлении в приемном отделении выполнен двойной тест на ЛФ. У 15 пациентов подтвердился ОА, у 6 больным выставлен диагноз – СПК и у 1 больной выявлено гинекологическое заболевание.

Для подтверждения эффективности разработанного способа приводим следующие клинические примеры больных поступивших с неясной клинической картиной ОА.

Пример 3. Больной У. 67 лет, доставлен бригадой скорой помощи 22.05.18 г. в 5.30 утра через 12 часов от начала заболевания в приемное отделение ГБУЗ АМОКБ г. Астрахани с жалобами на однократную рвоту, интенсивные опоясывающие боли в правой половине живота, иррадиирующие в правую ногу в область паха, учащенное мочеиспускание.

Со слов врача скорой помощи в течение ночи безрезультатно принимал таблетированные спазмолитики. Направительный диагноз: МКБ, почечная колика справа.

Общее состояние больного при поступлении средней тяжести. Температура тела 37,9°C, частота пульса 64 удара в минуту, АД 160/90 мм рт.ст. В анамнезе хроническая ИБС, постинфарктный кардиосклероз, ХСН II, ХОБЛ, ДН I. Неоднократное стационарное лечение по поводу МКБ, калькулезный пиелонефрит.

Язык влажный, обложен белесоватым налетом. Живот правильной формы, участвует в дыхании, при пальпации мягкий, умеренно болезненный в правой подвздошной области, где определяется положительный симптом Ровзинга, Ситковского. Симптом Щеткина-Блюмберга отрицателен. Симптом Пастернацкого положительный справа.

ОАК: Нв 144 г/л, Эр  $4,52 \times 10^{12}$ /л, СОЭ 13 мм/ч, Le –  $11,9 \times 10^9$ /л, э–1%, п – 3%, с – 82%, л – 11%, м – 3%. Б/х крови: Общий белок 64,6 г/л, билирубин – 10,2, креатинин – 102,6 мкмоль/л, мочевины 4,37 ммоль/л. ОАМ: изменений не обнаружено.

В лаборатории приемного отделения выполнен анализ кала и мочи на лактоферрин методом ИФА. Результаты исследования: концентрация лактоферрина в образце кала – 9500 нг/г, а концентрация лактоферрина в образце мочи – 120 нг/мл.

*Полученные значения лактоферринов кала и мочи позволяют предположить острый аппендицит.*

*Заключение уролога после УЗИ: Мочекаменная болезнь.*

*В процессе динамического наблюдения в течение дня тошноты и рвоты не было, исчезла дизурия, появились симптомы раздражения брюшины. На основании изменившейся клинической картины, данных лабораторных анализов консилиум вынес решение в пользу острого аппендицита. Больной оперирован. Во время операции обнаружен флегмонозно-измененный червеобразный отросток, расположенный ретроцекально и ретроперитонеально. Произведена аппендэктомия.*

*Гистологическим исследованием диагноз подтвержден.*

*В этом примере двойной тест на ЛФ (↑fec-ЛФ и ↑uro-ЛФ) позволил установить диагноз ОА на фоне сопутствующего нефролитиаза.*

*Пример 4. Больной Ш. 49 лет, доставлен бригадой скорой помощи 27.05.19 г. в 5.10 утра через 3 часа от начала заболевания в приемное отделение городской клинической больницы №3 г. Астрахани с жалобами на интенсивные опоясывающие боли в правой половине живота, сухость во рту, слабость.*

*Осмотр дежурным врачом приемного отделения: Со стороны сердца и легких изменений нет. Язык влажный. Живот правильной формы, участвует в дыхании, при пальпации болезнен в правой подвздошной области, где определяется положительный симптом Ровзинга, Ситковского. Симптом Щеткина-Блюмберга отрицателен. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.*

*Общее состояние больного при поступлении средней тяжести. Температура тела 36,9°C, ЧДД 16 в мин, ЧСС и пульс 90 в мин, АД 140/80 мм рт.ст..*

*Результаты УЗИ правой подвздошной области: в правой подвздошной области патологические жидкостные образования, свободная жидкость не лоцируются.*

*С направительным диагнозом «Острый аппендицит?» переведен в хирургическое отделение №2.*

*Осмотр в ХО №2 в 7.20: состояние средней тяжести, в сознании, вял. Жалобы на слабость и периодические боли в правой подвздошной области. Язык влажный, обложен белесоватым налетом. Живот правильной формы, участвует в дыхании, при пальпации мягкий, умеренно болезненен в правой подвздошной области, где определяется положительный симптом Ровзинга, Ситковского. Симптом Щеткина-Блюмберга отрицателен. Симптом Пастернацкого положительный справа.*

*ОАК: Нв 142 г/л, Эр  $4,53 \times 10^{12}$ /л, СОЭ 7 мм/ч, Le –  $8,4 \times 10^9$ /л, э – 1%, п – 9%, с – 68%, л – 19%, м – 3%. Б/х крови: Общий белок 68,8 г/л, билирубин – 5,5, креатинин – 80,3 мкмоль/л, мочевины 6,19 ммоль/л.*

*в 10.00: состояние средней тяжести, в сознании, контактен. Жалобы на приступообразные боли в правой половине живота с иррадиацией в правую поясничную область Тошноты, рвоты нет. Язык влажный. Пульс 76 в минуту. Живот не вздут, участвует в акте дыхания, при глубокой пальпации умеренно болезненный в правой подвздошной области без мышечного напряжения и симптомов раздражения брюшины. Симптом поколачивания справа положительный. Дизурии нет. Газы отходят.*

*Анализ кала и мочи на лактоферрин методом ИФА: лактоферрин фекальный – 3600 нг/г, а лактоферрин мочи – 455 нг/мл.*

*Полученные значения лактоферринов кала и мочи позволяют исключить диагноз острый аппендицит в пользу острой урологической патологии.*

*На момент осмотра данных за острый аппендицит нет.*

*Продолжено динамическое наблюдение. Больной направляется на повторное УЗИ почек и контрольный анализ мочи.*

*ОАМ: эритроциты 18-20 в/зр, плоские клетки 3-4 в в/зр., лейкоциты 22-25 в в/зр., оксалаты +.*

*Заключение уролога после УЗИ: Камень правого мочеточника. Почечная колика справа.*

*28.05.19 в 14.00 больной переведен в урологическое отделение ГКБ №3.*

*В этом примере диагноз ОА исключен двойным тестом на ЛФ ( $\downarrow$ fec-ЛФ и  $\uparrow$ uro-ЛФ) и позволил установить клинический диагноз «МКБ. Камень правого мочеточника. Почечная колика справа» у пациента с неясной клинической картиной острого аппендицита.*

*Пример 5. Больная Ф. 20 лет, доставлена бригадой скорой помощи 20.07.19 г. через 3,5 часа от начала заболевания в приемное отделение НУЗ Отделенческая больница на ст. Астрахань 1 ОАО «РЖД» с жалобами на тошноту, слабость, интенсивные боли в правой подвздошной области, учащенное мочеиспускание.*

*Направительный диагноз врача скорой помощи: «Отрый аппендицит?»*

*Общее состояние больной при поступлении средней тяжести. Температура тела 38,0°C, частота пульса 84 удара в минуту, АД 110/70 мм рт.ст.*

*Язык влажный, чистый. Живот правильной формы, участвует в дыхании, при пальпации мягкий, умеренно болезнен в правой подвздошной области. Симптомов раздражения брюшины нет. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.*

*ОАК: Нв 139 г/л, Эр  $4,05 \times 10^{12}$ /л, СОЭ 29 мм/ч, Le –  $10,4 \times 10^9$ /л, п – 1% с – 80%, л – 17%, м – 3%. Б/х крови: Общий белок 61,6 г/л, билирубин - 6,9, креатинин – 94.2 мкмоль/л, мочевины 5,12 ммоль/л. ОАМ: белок 0,066, эритроциты 8-10 в поле зрения, плоские клетки 3-4 в п/зр., лейкоциты 30-32 в п/зр., оксалаты ++.*

*В приемном отделении выполнен анализ кала и мочи на лактоферрин методом ИФА. Результаты исследования: концентрация лактоферрина в образце кала – 400 нг/г, а концентрация лактоферрина в образце мочи – 45 нг/мл.*

*Полученные значения лактоферинов кала и мочи не позволяют предположить ни острый аппендицит, ни острую урологическую патологию.*

*Заключение после УЗИ органов малого таза: Острый сальпингит.*

*Диагноз гинеколога: Острый правосторонний сальпингит.*

*Больная направлена на лечение в гинекологическое отделение.*

В этом примере диагноз ОА, также как и урологическая патология исключены двойным тестом на ЛФ ( $\downarrow$ fec-ЛФ и  $\downarrow$ uro-ЛФ) и совпали с данными УЗИ исследования и клинической картиной острого правостороннего сальпингита.

Разработанный нами и внедренный в клиническую практику двойной тест на ЛФ подтвердил свою эффективность и может быть использован в ургентной клинической практике хирургических, урологических и приемных отделений больниц любого уровня как дополнительный тест в неясных случаях дифференциальной диагностики острого аппендицита с клинической симптоматикой, имитирующей правостороннюю почечную колику.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аналитический обзор литературы показал, что острый аппендицит по частоте по-прежнему занимает первое место среди острых хирургических заболеваний органов брюшной полости как в России, так и во всем мире. При этом диагноз ОА, особенно в центральных районных и некоторых городских больницах продолжает основываться на клинической картине и показателях общепринятых лабораторных исследований, причем клинические проявления являются ведущими в постановке диагноза.

Однако клиническая картина ОА имеет большое число различных вариантов, что затрудняет правильную и своевременную диагностику.

Удельный вес диагностических ошибок продолжает оставаться высоким, составляя на догоспитальном этапе от 21 до 40%, а в хирургических стационарах – от 8 до 30%. И если гиподиагностика составляет от 12% до 17%, то с гипердиагностикой хирурги сталкиваются намного чаще: по статистическим данным из-за боязни пропустить ОА в 10-20% случаев хирургами удаляется неизменный отросток.

Таким образом, несмотря на существенный прогресс медицины до настоящего времени в арсенале практического врача нет критериев, обладающих стопроцентной чувствительностью к ОА.

Применение для диагностики ОА шкалы Альварадо и ее модификаций, КТ и УЗИ снижает долю необоснованных аппендэктомий, но и в этом случае они составляют 3-8%.

Недостатками КТ и УЗИ считают существенную зависимость результатов от квалификации специалиста и наличие соответствующего дорогостоящего оборудования в стационаре.

Значительно снизить число «необоснованных» аппендэктомий позволяют современные лапароскопические методики, однако их применение ограничивается особенностями анатомо-топографического расположения червеобразного отростка, наличием рубцов после ранее перенесенных полостных операций.

Наиболее перспективным дополнением к существующим методам диагностики острого аппендицита для хирургической клиники любого звена могут стать биохимические экспресс-тесты (в идеале – в форме тест-полосок).

С помощью таких экспресс-тестов на сегодняшний день уже достаточно достоверно можно отдифференцировать ОА от ранней трубной беременности и острого панкреатита. Однако, аналогичные достоверные тесты для дифференциальной диагностики ОА и СПК не разработаны.

Их разработка необходима еще и потому, что под маской правосторонней почечной колики острый аппендицит протекает в 16-18% случаев.

Таким образом, широкие диагностические возможности специфических биохимических тестов для дифференциальной диагностики неясных случаев острого аппендицита и правосторонней почечной колики до настоящего времени не используются в достаточном объеме.

При определении темы нашего исследования мы проводили поисковую работу по изучению органоспецифических антигенов легких, отдельных отделов ЖКТ, новых специфических антигенов почек, однако пришли к выводу, что эта огромная работа требует колоссального объема исследований большого коллектива хирургов, экспериментаторов и биохимиков. Поэтому мы в нашей работе ограничились поиском биохимических маркеров, позволяющих дифференцировать только острый аппендицит и острую патологию почек. Другой причиной выбора данной темы исследования являлась достаточно высокая частота протекания острого аппендицита под маской правосторонней почечной колики.

Нами была исследована активность ряда ферментов: лизоцима (ЛЗЦ), аланин- (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), ее изофермента кишечной (интестинальной) щелочной фосфатазы (КЩФ),  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) и нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы (НАГ). Установлено, что, в крови индикаторным фер-

ментом для нефропатии можно считать только НАГ, активность которого в сыворотке крови при патологии почки выше, чем при остром аппендиците.

Вместе с тем, в ургентной хирургии часто встречаются латентные, доклинические формы нефропатий, сопровождающиеся почечной коликой, но не имеющие специфической для урологической патологии картины УЗИ и выраженных изменений в общем анализе мочи. В этих случаях более простым, доступным и клинически эффективным методом диагностики может быть стандартный лабораторный анализ крови на активность органоспецифических ферментов.

В последние годы предложен длинный ряд биомаркеров, экскретирующихся с мочой и позволяющих дифференцировать острое и хроническое повреждение почек на самых ранних стадиях. К ним относятся интерлейкин-18 (ИЛ-18), молекула почечного повреждения-1, нейтрофил-желатиназа-ассоциированный липокалин (neutrophilgelatinase-associated lipocalin, NGAL или липокалин-2).

На сегодняшний день отсутствуют специфические биомаркеры для диагностики острого аппендицита. Однако существуют способы иммуноферментной диагностики хронического воспалительного процесса в кишечнике, основанные на определении концентрации ЛФ в фекалиях.

Выбор в качестве индиктора острого аппендицита фекального лактоферрина объясняется тем, что воспалительный процесс в кишечнике сопровождается не только общим лейкоцитозом, но и локальным увеличением их содержания в очаге воспаления в кишечнике. Однако, определение лейкоцитов в фекалиях бессмысленно из-за их лизиса протеолитическими ферментами кишечной микрофлоры. Поэтому мы обратили свой взгляд на белок лактоферрин, уровень которого полностью коррелирует с уровнем лейкоцитов в крови, поскольку источником сывороточного лактоферрина и являются лейкоциты. Кроме того, лактоферрин является белком очень устойчивым к протеолизу, поэтому благодаря своей стабильности в фекалиях находит применение для дифференциаль-

ной диагностики хронических воспалительных и невоспалительных заболеваний кишечника (такого как, неспецифический язвенный колит и болезнь Крона или в качестве онкомаркера начальных стадий колоректального рака).

Дизайн нашего исследования включал 3 этапа: I этап клинического поиска биохимических различий с нормой в сыворотках крови, моче и фекалиях больных с острым аппендицитом и поступивших на лечение с синдромом почечной колики, 2-й этап - отбор значимых биохимических различий между группами больных с острым аппендицитом и урологических больных, поступивших с синдромом почечной колики и разработка тестов для их дифференциальной диагностики и 3 этап - оценка диагностической эффективности разработанных тестов и их апробация в клинике.

На первом этапе работы были сформированы три группы пациентов.

Первую основную группу составили 62 больных с острым аппендицитом в возрасте от 18 до 76 лет.

Вторую группу сравнения составили 30 пациентов с почечной коликой различной этиологии в возрасте от 18 до 69 лет.

На завершающем этапе работы постепенно сформировалась третья группа из 22 больных с неясной клинической картиной ОА.

Для сопоставления полученных результатов с нормой была сформирована контрольная группа из 16 здоровых человек в возрасте от 18 до 56 лет, у которых исследованы образцы крови, мочи и кала.

В результате изучения на первом этапе особенностей ферментного спектра и специфических биомаркеров в крови, моче и фекалиях больных с классической картиной ОА в отличие от пациентов с синдромом почечной коликой наиболее информативным для дифференциальной диагностики в сыворотках крови является КЩФ (активность выше 3 МЕ/л характерна для ОА. В моче специфических биомаркеров ОА не выявлено. В фекалиях наиболее информативны ЛФ и КЩФ (референтные уровни выше соответственно 7800 нг/г и 8 МЕ/г. У больных, поступивших с синдромом почечной колики различной этио-

логии в отличие от пациентов с ОА наиболее информативными для дифференциальной диагностики в сыворотках крови является НАГ (активность выше 4,7 МЕ/л), а в моче – липокалин (концентрации выше 15 нг/мл). В фекалиях специфических биомаркеров не выявлено.

На втором этапе нашего исследования методом ROC-анализа определена диагностическая ценность отобранных биомаркеров. Информативными тестами, подтверждающими диагноз ОА в сыворотке крови являются уровни КЩФ выше 3 МЕ/л (специфичность теста 80,6%) и в фекалиях – ЛФ выше 7800 нг/г и КЩФ выше 8 МЕ/г кала (специфичность – 97,9% и 94,1% соответственно). Информативными тестами, подтверждающими СПК в сыворотке крови является уровни НАГ выше 4,7 МЕ/л, а в моче – липокалин в концентрации выше 15 нг/мл, (специфичность тестов 79,2% и 93,3% соответственно). В фекалиях специфичных для СПК биомаркеров не выявлено.

Результатами нашего исследования показано, что самым эффективным тестом для дифференциальной диагностики острого аппендицита и почечной колики является двойной тест на ЛФ в кале и моче (патент РФ на изобретение № 2684727).

Предлагаемый способ диагностики основан на увеличении концентрации ЛФ в фекалиях и незначительного повышения концентрации его в моче у пациентов с ОА. Наоборот, повышенные концентрации ЛФ в моче и низкие концентрации фекального ЛФ характерны у пациентов с почечной коликой.

Уровень ЛФ более 7800 нг на 1 грамм фекалий уже сам по себе является самодостаточным для диагностики ОА, но чтобы избежать лабораторных погрешностей в определении абсолютных концентраций фекального ЛФ, мы ввели относительную величину в виде соотношения фекального ЛФ к концентрации ЛФ в моче, определяемой тем же методом иммуноферментного анализа. Отрицательный результат теста на ЛФ в моче приравняется к чувствительности метода иммуноферментного анализа равной 20 нг/мл.

На третьем заключительном этапе нашего исследования разработанный способ дифференциальной диагностики острого аппендицита и синдрома правосторонней почечной колики позволил уточнить диагноз у 22 больных с неясной клинической картиной острого аппендицита: высокий уровень ЛФ в кале, при отсутствии, умеренном или высоком содержании ЛФ в моче обнаружен у 15 больных, и диагноз ОА подтвержден в 100% случаев. Высокий уровень ЛФ в моче, при низкой концентрации ЛФ в кале обнаружен у 6 пациентов с подтвержденной урологической патологией. Низкие уровни ЛФ в кале и моче обнаружены у одной пациентки, у которой впоследствии установлен диагноз «острый сальпингит». Специфичность теста для подтверждения диагноза ОА или клинического синдрома почечной колики составила 95,5%.

Предлагаемый нами комплекс новых диагностических приемов с использованием легкодоступных тест-систем на ЛФ в моче и кале повышает эффективность дифференциальной диагностики атипичных форм острого аппендицита.

## ВЫВОДЫ

1. Проведенный иммуноферментный анализ выявил, что у больных с клинической картиной острого аппендицита наиболее информативными показателями являются: в сыворотках крови - изофермент кишечной щелочной фосфатазы (КЩФ); в фекалиях - лактоферрин (ЛФ) и КЩФ. В моче специфических биомаркеров не выявлено.
2. Иммуноферментный анализ у пациентов с синдромом почечной колики (СПК) различной этиологии определил, что наиболее информативными показателями являются: в сыворотках крови – нейтральная альфа-глюкозидаза (НАГ), а в моче - липокалин. В фекалиях специфических биомаркеров не выявлено.
3. По результатам ROC-анализа наиболее диагностически значимыми тестами для острого аппендицита являются: в сыворотке крови - КЩФ выше 3 МЕ/л (специфичность теста 80,6%), в фекалиях - ЛФ выше 7800 нг/г и КЩФ выше 8 МЕ/г кала (специфичность - 97,9% и 94,1% соответственно). Информативными тестами, подтверждающими СПК, являются: в сыворотке крови - НАГ выше 4,7 МЕ/л, а в моче - липокалин выше 15 нг/мл (специфичность тестов 79,2% и 93,3% соответственно). Одновременное определение ЛФ в моче и фекалиях у больных с ОА и СПК повышает эффективность теста до 99,9%.
4. Внедренный в клиническую практику способ дифференциальной диагностики острого аппендицита и синдрома почечной колики различной этиологии (патент РФ на изобретение № 2684727) позволил уточнить диагноз у 21 из 22 больных с неясной клинической картиной. Специфичность теста для подтверждения диагноза ОА или СПК составила 95,5%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При неясной клинической картине острого аппендицита в дополнение к существующим общепринятым критериям дифференциальной диагностики острого аппендицита и синдрома почечной колики рекомендуется в кале и моче поступившего пациента проводить одновременное определение концентрации лактоферрина методом иммуноферментного анализа. Обнаружение ЛФ в концентрации 7800 нг и более в пересчете на 1 грамм кала (78 нг/мл фекальной эмульсии) подтверждает диагноз острого аппендицита.
2. Подтвердить диагноз ОА или СПК можно визуально при условии, если в соседние лунки планшета для иммуноферментного анализа на лактоферрин (ИФА-ЛФ стрип) внести мочу и разведенный в 100 раз кал пациента с неясной клинической картиной острого аппендицита. Через 15-20 минут по более интенсивной окраске в лунке планшета или стрипа для ИФА подтверждается приоритетный диагноз. Фекальная эмульсия готовится *ex tempore* путем втягивания в наконечник шприца 0,1 г (мл) оформленного кала или жидких фекалий и 10 мл физиологического раствора.
3. Из трех тестов на КЩФ, липокалин и ЛФ самым эффективным, дешевым и простым в исполнении является двойной тест на ЛФ, доступный для внедрения в хирургическую клинику любого уровня.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

<b>АЛТ</b>	аланинаминотрансфераза
<b>АСТ</b>	аспартатаминотрансфераза
<b>БК</b>	болезнь Крона
<b>ВЗК</b>	воспалительные заболевания кишечника
<b>ГГТ</b>	гаммаглутамилтрансфераза
<b>ГГТП</b>	гамма-глутамитранспептидаза
<b>ДПК</b>	двенадцатиперстная кишка
<b>ЖКТ</b>	желудочно-кишечный тракт
<b>ИФА</b>	иммуноферментный анализ
<b>кДа</b>	килодальтон (единица молекулярной массы)
<b>КТ</b>	компьютерная томография
<b>КЩФ</b>	кишечная изоформа щелочной фосфатазы
<b>ЛДГ</b>	лактатдегидрогеназа
<b>ЛЗЦ</b>	лизоцим
<b>ЛИИ</b>	лейкоцитарный индекс интоксикации
<b>ЛФ</b>	лактоферрин
<b>МГ</b>	альфа2-макроглобулин
<b>МКБ</b>	мочекаменная болезнь
<b>НАГ</b>	нейтральная $\alpha$ -глюкозидаза
<b>НЯК</b>	неспецифический язвенный колит
<b>ОА</b>	острый аппендицит
<b>ОАф</b>	острый аппендицит флегмонозный
<b>ОКН</b>	острая кишечная непроходимость
<b>ОП</b>	острый пиелонефрит
<b>ППК</b>	правосторонняя почечная колика
<b>СПК</b>	синдром почечной колики
<b>УЗИ</b>	ультразвуковое исследование
<b>ФКП</b>	фекальный кальпротектин
<b>ЩФ</b>	щелочная фосфатаза
<b>AUC</b>	Area Under Curve (площадь под ROC-кривой – отражает чувствительность и специфичность теста)
<b>NGAL</b>	липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов
<b>ROC-анализ</b>	Receiver Operator Characteristic (графический метод оценки диагностической чувствительности и специфичности теста)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдоминальная хирургическая инфекция: Российские национальные рекомендации / Под ред. Гельфанда Б.Р., Кириенко А.И., Хачатрян Н.Н. . – М., МИА, 2018. – 168 с.
2. Акимов В.П. Руководство по эндовидеохирургии / В.П. Акимов, В.А. Кащенко, К.Г. Кубачев [и др.] Под редакцией В.П. Акимова. – Санкт-Петербург, 2016. – 522 с.
3. Аксенов, В.В. Возможности экскреторной урографии при синдроме почечной колики / В.В. Аксенов, Т.В. Зуевская, П.И. Павлов [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2017. – Т.18, №1(89). – С. 6-12.
4. Алексашина, Д.С. К вопросу о клинической диагностике различных форм острого аппендицита / Д.С. Алексашина, Э.А. Кчибеков // Сборник материалов Всероссийского молодёжного форума с международным участием «Неделя науки - 2016». М., 2016. – С. 180-181.
5. Аляев, Ю.Г. Почечная колика / Ю.Г. Аляев, Н. Григорьев // Врач. – 2006. – №6. – С. 61-62.
6. Аляев, Ю.Г. Дифференциальная диагностика почечной колики / Ю.Г. Аляев, Л.М. Рапопорт, А.З. Винаров [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2001. – № 9. – С. 22-25.
7. Асфандияров, Р.И. Изомеры щелочной фосфатазы и остеогенез / Р.И. Асфандияров, А.Е. Лазько, А.В. Коханов // Морфология. – 2002. – Т. 121 – №2-3. – С. 13.
8. Бараев, Т.М. Ещё раз о катаральном аппендиците / Т.М. Бараев // Казанский медицинский журнал. – 2003. – Т.84, №2. – С. 133-134.
9. Башембаев, Х.М. Дифференциальная диагностика почечной колики / Х.М. Башембаев, Ж.А. Башембаева // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. – 2010. – №3-4 (11-12). – С. 72-74.
10. Бебуришвили, А.Г. Метрологические аспекты в системах семиотики и диагностики острой хирургической патологии органов брюшной полости:

системный подход к семиотике и диагностике в неотложной абдоминальной хирургии / А.Г. Бебуришвили, С.И. Панин, Ю.П. Муха [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2016. – №2 (58). – С. 58-62.

11. Бебуришвили, А.Г. Концептуальная оценка применения лапароскопических и минилапаротомных вмешательств в неотложной абдоминальной хирургии / А.Г. Бебуришвили, М.И. Прудков, А.М. Шулутко [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013. - №1. – С.53-57.

12. Бебуришвили, А.Г. Сравнительная оценка эффективности лапароскопической и лапароскопически ассистированной аппендэктомии / А.Г. Бебуришвили, С.И. Панин, Н.Ш. Бурчуладзе [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – №1 (37). – С. 94-97.

13. Белобородов, В.А. Балльные системы и современные технологии в диагностике острого аппендицита / В.А. Белобородов, Е.А. Кельчевская // Успехи современного естествознания. – 2014. – №12-4. – С. 319-323.

14. Белобородов, В.А. Оптимизация диагностики острого аппендицита / В.А. Белобородов, Е.А. Кельчевская // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – №3. – С. 99-101

15. Белый, Л.Е. Почечная колика: вопросы диагностики на догоспитальном этапе / Л.Е. Белый // Скорая медицинская помощь. – 2010. – Т.11, №2. – С. 47-54.

16. Биссет, Р. Дифференциальный диагноз при абдоминальном ультразвуковом исследовании: перевод с англ. / под ред. С.И. Пиманова / Р. Биссет, А. Хан. – М.: Мед. лит., 2001. – 272 с.

17. Бородулин В.Б. Клиническое значение определения липокалина, ассоциированного с желатиназой, при хронической болезни почек / В.Б. Бородулин [и др.] // Вестник Волгоградского гос. мед. университета. – 2014. – № 3. – С. 123-126.

18. Будзак, И.Я. К вопросу о дифференциальной диагностике воспалительных и функциональных заболеваний кишечника / И.Я. Будзак // Гастроэнтерология. – 2013. – Т. 48, № 2. – С. 81-85.
19. Бутырский А.Г. Инструментальное исследование в прецизионной диагностике острого аппендицита / А.Г. Бутырский, М.Д. Хакимов, С.С. Хилько // Инфекции в хирургии. – 2018. – Т.16, №1-2. – С. 6.
20. Венге, П. Способы, устройства и наборы для детекции и мониторинга острого повреждения почек / П. Венге, А.Б. Пхадиа // Патент РФ № 2519722 от 27.05.2010.
21. Власов, В.В. Введение в доказательную медицину / В.В. Власов. – М.: Медиа Сфера, 2001. – 392 с.
22. Воробьев, Н.В. Клинический анализ частоты и структуры расхождения диагнозов "острый аппендицит" на догоспитальном и госпитальном этапах / Н.В. Воробьев, П.В. Кибанов // Проблемы современной науки и образования. – 2017. – №18 (100). – С. 82-84.
23. Габриэль, П.К. Острый живот: визуализационные методы исследования / П.К. Габриэль, Л.Ч. Питер. – М.: Издательский дом «ГЭОТАР-МЕД», 2001. – С.46-52.
24. Гагуа, А.К. Острый аппендицит / А.К. Гагуа [и др.] // Монография. – М.: Медицина, 2016. – 300 с.
25. Гисак, С.Н., Современные причины поздней диагностики острого аппендицита у детей / Гисак С.Н., Склярова Е.А., Вечеркин В.А. [и др.] // Детская хирургия. – 2017. – Т.21, №4. – С. 185-189.
26. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
27. Глухов, А.А. Оптимизация лечебно-диагностической тактики у больных острым аппендицитом с применением видеоэндоскопических технологий / А.А. Глухов, А.В. Горлунов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2010. – Т.3, №1. – С. 17-21.

28. Гостищев В.К. Перитонит / В.К. Гостищев, В.П. Сажин, А.Л. Авдоненко. – М.; ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 237 с.
29. Григович И.Н. В XXI век с проблемой острого простого аппендицита / И.Н. Григович, В.В. Дербенев // Вестник хирургии. – 2000. – Т.159, № 3. – С.97-99.
30. Григорьев, Е.Г. Неотложная абдоминальная хирургия детского возраста / Е.Г. Григорьев, Ю.А. Козлов, И.А. Пикало [и др.]. – М., 2018. С. – 19-50.
31. Гринберг, А.А. Диагностика трудных случаев острого аппендицита. А.А. Гринберг, С.В. Михайлусов, Р.Ю. Тронин [и др.]. – М.: Триада-Х, 1998. – 128 с.
32. Грошилин, В.С. Способ профилактики гнойно-септических осложнений при остром аппендиците / В.С. Грошилин, М.Ф. Черкасов, Г.А. Мрыхин // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2013. – № 2. – С. М9-М9б.
33. Гуляев, А.А. Лапароскопическая хирургия в скоромощном стационаре / А.А. Гуляев, М.Л. Рогаль, П.А. Ярцев [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2016. – №6. – С. 3-11.
34. Доброквашин, С.В. Диагностический алгоритм при остром аппендиците у беременных / С.В. Доброквашин, А.Г. Измайлов, Д.Е. Волков [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т.6, №5. – С. 83-85.
35. Дронов, А.Ф. Гипердиагностика острого аппендицита у детей / А.Ф. Дронов [и др.] // Хирургия. – 1999. – №.11. – С. 16-19.
36. Дружинина, Т.А. Оценка прогностической и компенсаторной значимости некоторых иммунологических показателей у больных с острым аппендицитом / Т.А. Дружинина, Б.А. Молотиллов, А.С. Ивачев // Инфекции в хирургии. – 2010. – Т.8., №2. – С. 32-35.
37. Дуданов, И.П. Спорные вопросы острого простого аппендицита и пути снижения частоты необоснованных аппендэктомий / И.П. Дуданов, А.М. Меженин, Г.А. Шаршавицкий [и др.] // Вестник хирургии. – 1998. – Т.157, №2. – С. 34-36.

38. Дюк, В.А. Информационные технологии в медико-биологических исследованиях / В.А. Дюк, В.Л. Эмануэль. – СПб. – 2003. – 254 с.
39. Дюк, В.А. Оценка диагностических моделей в медицине / В.А. Дюк, А.А. Кончаков // Клинико-лабораторный консилиум. 2012. – № 4 (44). – С. 21-26.
40. Емельянов, С.З. Современные проблемы ультразвуковой диагностики острого аппендицита и уретеролитиаза / С.З. Емельянов, В.В. Морозов, А.И. Шевела [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №6. – С. 1200.
41. Ефименко, Н.А. Лечебная и диагностическая лапароскопия при аппендиците / Н.А. Ефименко, В.В. Чурсин, А.А. Степнов, А.С. Балалыкин // Военно-медицинский журнал. 2007. – Т. 328. – № 8. – С. 19-24.
42. Ефименко, Н.А. Острый аппендицит: дифференциальная диагностика и лечебная тактика / Н.А. Ефименко, В.Е. Милюков, А.И. Сахаров. – М.: Глав. воен. клинич. госпиталь им. Н.Н. Бурденко, 2004. – 109 с.
43. Ефименко, Н.А. Острый аппендицит. Учеб. пособие для врачей / Ефименко Н. А., Милюков В. Е., Сахаров А. И. ; Гл. воен.-мед. упр. М-ва обороны Рос. Федерации, Гос. ин-т усовершенствования врачей М-ва обороны Рос. Федерации. Москва, 2003. – 129 с.
44. Завадовская В.Д. Способ диагностики воспалительных форм острого аппендицита / В.Д. Завадовская, В.Н. Пискунов // Патент РФ № 2318442 от 11.08.2006.
45. Затевахин, И.И. Абдоминальная хирургия / И.И. Затевахин, А.И. Кириенко, В.А. Кубышкин // Национальное руководство. Краткое издание. – М: ГЭОТАР-Медиа. – 2016.- 912 с.
46. Зурнаджянц, В.А. Ферритин и лактоферрин в оценке степени тяжести состояния больных с перитонитом / В.А. Зурнаджянц, Э.А. Кчибеков, М.А. Сердюков [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2014. – Т. 12, №2. – С. 26-28.

47. Зурнаджянц, В.А. К вопросу о значении теста на  $\alpha$ 2-макроблобулин для своевременной диагностики тяжести воспалительного процесса в поджелудочной железе / В.А. Зурнаджянц, Э.А. Кчибеков, А.В. Коханов [и др.] // Мед. Вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т.11, №3. – С.405-408.
48. Илюкевич, Г.В. Ферропротеины как маркеры системного воспалительного ответа при остром распространенном перитоните / Г.В. Илюкевич, Л.А. Смирнова // Весці НАН Беларусі. Сер. мед-біял. навук. – 2002. – №2. – С.23-25.
49. Калитиевский, П.Ф. Болезни червеобразного отростка / П.Ф. Калитиевский. – М.: Медицина. – 1970. – 202 с.
50. Каманин, А.А. Современные медицинские технологии, используемые для диагностики острого аппендицита / А.А. Каманин // Ученые записки СПбГМУ им. Акад. И. П. Павлова. – 2011. – Том XVIII. – № 1. – С. 57-59.
51. Каманин, А.А. Клинико-экономический анализ современных медицинских технологий в диагностике и лечении острого аппендицита и заболеваний, симулирующих острый аппендицит автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Каманин Алексей Александрович. – СПб., 2011. – 20 с.
52. Каминский, М.Н. Деструктивный острый аппендицит: оценка эффективности ультразвуковой диагностики в рамках одного центра / М.Н. Каминский // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2017. – №2 (68). – С. 70-72.
53. Каминский, М.Н. Современные возможности в диагностике острого аппендицита / М.Н. Каминский // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – №4. – С. 122-127.
54. Касимов, Р.Р. Ультразвуковая диагностика острого аппендицита / Р.Р. Касимов, А.С. Мухин, Д.А. Елфимов [и др.] // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 2. – С. 160-164.
55. Касимов, Р.Р. Лечебно-диагностический алгоритм при остром аппендиците у военнослужащих / Р.Р. Касимов, А.С. Мухин, Д.А. Елфимов [и др.] // Новости хирургии. – 2014. – Т.22, №1. – С. 89-95.

56. Касимов, Р.Р. Современное состояние диагностики острого аппендицита / Р.Р. Касимов, А.С. Мухин // Современные технологии в медицине. – 2013. – Т.5, № 4. – С. 112-117.
57. Касимов, Р.Р. Интегральная диагностика острого аппендицита / Р.Р. Касимов, А.А. Мухин // Современные технологии в медицине. – 2012. – №4. – С. 112-117.
58. Касимов, Р.Р. Оценка эффективности диагностики острого аппендицита у военнослужащих / Р.Р. Касимов, В.В. Исакевич, А.С. Мухин // Медицинский альманах. – 2012. – №1(20). – С. 104-106.
59. Касымов, Ш.Х. Некоторые клинико-лабораторные показатели в диагностике различных форм острого аппендицита: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Касымов Шерзод Хабибович – Ташкент, 1973. – 22 с.
60. Климович, И.Н. Осложнения острого аппендицита. Учебное пособие / И.Н. Климович, С.С. Маскин, В.В. Матюхин. – Волгоград, 2018. – 65 с.
61. Климович, И.Н. Способ диагностики мультиорганной дисфункции в раннем послеоперационном периоде у больных острой абдоминальной хирургической патологией / И.Н. Климович, С.С. Маскин, К.И. Климович, Д.С. Лопастейский // патент на изобретение РФ №2444013 от 30.06.2010 г.
62. Климович, И.Н. Пути улучшения диагностики и лечения гепаторенального синдрома у больных острой абдоминальной хирургической патологией: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.17 / Климович Игорь Николаевич. – Волгоград, 2007. – 45 с.
63. Клиническая хирургия: национальное руководство: в 3 т. / под ред. В.С. Савельева, А.И. Кириенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. II. – 832 с.
64. Ключников, О.А. Опыт диагностики и лечения острого аппендицита в условиях военного госпиталя / О.А. Ключников, Д.А. Ключников, В.В. Панов, А.Д. Багмет, В.С. Грошилин // Военно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 340, №4. – С. 25-34.

65. Колесов, В.И. Клиника и лечение острого аппендицита / В.И. Колесов. – Л.: Медицина, 1972. – 343 с.
66. Коньшева, Т.В. Иммуноферментный метод определения лактоферрина / Т.В. Коньшева, С.Ф. Лыкова, С.В. Архипова [и др.] // Клинич. лаб. диагностика. – 1998. – № 4. – С. 33-34.
67. Корита, В.Р. Острый аппендицит при атипичных расположениях червеобразного отростка / В.Р. Корита. – Хабаровск: Издательство Дальневосточного государственного медицинского университета, 2005. – 220 с.
68. Костенко, Н.В. Развитие и исходы аппендикулярного инфильтрата по данным компьютерной томографии и морфологического исследования / Н.В. Костенко, С.В. Рожкова, А.Г. Разувайлова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – №2 (163). – С. 85-90.
69. Костенко, Н.В. Дифференциальный диагноз и хирургическая тактика при инфильтратах брюшной полости: болезнь Крона, болезнь Ормонда, дивертикулярная болезнь, аппендицит? / Н.В. Костенко, А.И. Гвоздюк, Э.А. Кчибеков, А.Г. Разувайлова // Колопроктология. – 2016. – №S1 (55). – С. 96.
70. Костенко, Н.В. Современные проблемы диагностики и лечения аппендицита и его осложнений / Н.В. Костенко, А.Г. Разувайлова // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т.9, №2. – С. 8-14.
71. Коханов, А.В. Плацентарная щелочная фосфатаза и научное наследие профессора Р.И. Асфандиярова / А.В. Коханов, А.Е. Сухарев, И.С. Ямпольская [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – №1. – С. 133-137.
72. Кригер, А.Г. Острый аппендицит / А.Г. Кригер, А.В. Федоров, П.К. Воскресенский [и др.]. – М.: Медпрактика, 2007. – 244 с.
73. Крылов, Н. Ультразвуковое исследование и компьютерная томография в диагностике острого аппендицита / Н. Крылов, А. Самохвалов // Врач. – 2016. – №12. – С. 39-41.
74. Кудряшова, Н.Е. Диагностическая значимость ангионевросцинтиграфии при дифференциальной диагностике острого аппендицита и острой

урологической патологии / Н.Е. Кудряшова, А.С. Ермолов, О.Г. Синякова [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2011. – Т.1, №4. – С. 98-99.

75. Кузин М.И. Хирургические болезни / М.И. Кузин. – М.: Медицина, 2002. – 551 с.

76. Кузнецов, И.А. Роль лактоферрина в биологических средах человека / И.А. Кузнецов, В.И. Потиевская, И.В. Качанов [и др.]. // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 3. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26522>.

77. Курыгин, А.А. Заболевания червеобразного отростка / А.А. Курыгин, С.Ф. Багненко, А.А. Курыгин [и др.]. – СПб, 2005. – 260 с.

78. Кчибеков, Э.А. Диагностическая и прогностическая роль металлопротеинов при остром аппендиците / Э.А. Кчибеков // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2010. – Т. 5, №3. – С. 104-105.

79. Лаврешин, П.М. Диагностика, профилактика и лечение внутрибрюшных спаек после аппендэктомии / П.М. Лаврешин, В.К. Гобеджишвили, А.В. Ефимов [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т.13, №2. – С. 55-57.

80. Лаврешин, П.М. Тест-система для прогнозирования развития патологического рубцеобразования / П.М. Лаврешин, В.В. Гобеджишвили, О.В. Владимирова [и др.] // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т.18, №8. – С. 46-50.

81. Лаврешин, П.М. Тест-система для диагностики развития послеоперационных внутрибрюшных сращений / П.М. Лаврешин, И.С. Тюменцева, В.В. Гобеджишвили [и др.] // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т.18, №8. – С. 46-50.

82. Леванчук, Т.С. Ранняя дифференциальная диагностика острых кишечных инфекций и острого аппендицита у пациентов с диарейным синдромом

/ Т.С. Леванчук, И.П. Балмасова, П.Г. Филиппов [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2016. – №2 (15). – С. 35-41.

83. Левин Л.А. Глава 5. Эндовидеохирургические вмешательства при остром аппендиците / Л.А. Левин // В книге: Руководство по эндовидеохирургии. Под редакцией В. П. Акимова. – Санкт-Петербург, 2016. С. 53-71.

84. Лобанков, В.М. Острый аппендицит: к вопросу о тенденциях заболеваемости / В.М. Лобанков, И.И. Дитрих // Медицинский алфавит. – 2014. – Т.1, №6. – С. 23-25.

85. Лоймоева, В.С. Острый аппендицит, пути предупреждения необоснованных операций: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Лоймоева Виктория Станиславовна. – Петрозаводск, 2006. – 22 с.

86. Луканов, В.В. Трудности дифференциальной диагностики болей в животе / В.В. Луканов, И.Г. Фомина // Клиническая медицина. – 2002. – № 10. – С. 60-65.

87. Лукомская, И.С. Диагностическое значение определения активности нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы и N-ацетил- $\beta$ -D-гексозаминидазы в моче при патологии почек / И.С. Лукомская [и др.] // Вопросы мед. химии. – 1986. – Т. 32, № 5. – С. 112-119.

88. Луцевич, Э.В. Патогенетические аспекты лечения разлитого гнойного перитонита / Э.В. Луцевич, В.П. Петров, В.С. Пауков [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 1990. – Т. 66, № 7. – С. 50-55.

89. Луцевич, Э.В. Видеолапароскопия в диагностике и лечении больных с подозрением на острый аппендицит / Э.В. Луцевич, Э.Н. Праздников, Э.А. Галлямов [и др.] // Материалы VII-ого Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. – Москва, 2003. – С. 217-218.

90. Магомедова, С.М. Частота выявляемости острого аппендицита при атипично расположенном червеобразном отростке / С.М. Магомедова // Вестник научных конференций. – 2016. – №9-4 (13) . – С. 67-68.

91. Макаров, А.И. Иммунные реакции при остром аппендиците: значение для диагностики и лечения / А.И. Макаров // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – №2-1 (35). – С. 172-173.

92. Малыгина, Т.Е. Роль биомаркеров в диагностике острого аппендицита / Т.Е. Малыгина // В книге: Морфологические науки - фундаментальная основа медицины: материалы II Международной морфологической научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора М. А. Самотейкина. – Новосибирск, 2017. – С. 134-137.

93. Махотин, А.А. Оптимизация диагностического протокола при остром аппендиците, эктопической беременности и почечной колике: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Махотин Алексей Александрович. – Новосибирск, 2007. – 22 с.

94. Мидленко, В.И. Острый ложный живот: Учебно-методическое пособие / В.И. Мидленко, А.В. Смолькина, В.С. Грошилин. – Ульяновский государственный университет. Ульяновск, 2016. – 122 с.

95. Мидленко, В.И. Критерии диагностики аппендицита, сочетающегося с гинекологической патологией / В.И. Мидленко, М.В. Серегина, В.В. Серегина // Скорая медицинская помощь. – 2004. – Т.5, №3. – С. 39-40.

96. Минаев, С.В. С-реактивный белок – главный маркер динамики течения острых воспалительных процессов в клинических условиях / С.В. Минаев, А.В. Исаева, А.Н. Обедин [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – №2 (22). – С. 95-99.

97. Минаев, С.В. Изменение цитокинового статуса у детей с острым аппендицитом / С.В. Минаев, В.В. Лескин, С.В. Тимофеев [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2004. – №6. – С. 38-41.

98. Митьков, В.В. Трудности и ошибки, возникающие при ультразвуковом исследовании больных с острым аппендицитом: лекция / В.В. Митьков, Е.Ю. Трофимова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2002. – №3. – С. 99-104.

99. Михайлова, Е.И. Фекальный лактоферрин в диагностике ранних стадий колоректального рака / Е.И. Михайлова, Н.В. Филипенко // Новости хирургии. – 2011. – Т. 19, № 2. – С. 83-87.
100. Морозова, В.Т. Лабораторная диагностика патологии пищеварительной системы / В.Т. Морозова, И.И. Миронова, Р.Л. Марцишевская. – М.: РМАПО, 2013. – 124 с.
101. Мусатов, О.В. Активность щелочной фосфатазы сыворотки крови в зависимости от вида операции при ранах печени, селезенки и почки в эксперименте / О.В. Мусатов, С.А. Зурнаджан, А.В. Коханов // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 63-69.
102. Мусатов, О.В. Динамика индикаторных ферментов сыворотки крови в зависимости от видов операций при разрыве почки в эксперименте / О.В. Мусатов, С.А. Зурнаджан, А.В. Коханов // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – № 1. – С. 16-19.
103. Мусатов, О.В. Сравнительная оценка динамики сывороточного лизоцима после гастропластики ран печени, селезенки и почки в эксперименте / О.В. Мусатов // Хирург. – 2011. – №1. – С. 8-12.
104. Мустафин, Р.Д. Распространенный перитонит: современные подходы и концепции. Учебно-методическое пособие / Р.Д. Мустафин, Ю.В. Кучин, В.Е. Кутуков. – Астрахань. – 2007. – 34 с.
105. Мялин, А.Н. Особенности диагностики острого аппендицита у пациентов с избыточной массой тела / А.Н. Мялин, А.А. Муркин, С.В. Фадеев [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2016. – Т.337, №11. – С. 61-62.
106. Назаренко, Г.И. Лабораторные методы диагностики неотложных состояний / Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун. – М.: Медицина, 2002. – 568 с.
107. Натрошвили, А.Г. Диагностические возможности ультразвукового исследования у больных с подозрением на острый аппендицит / Шулутко А.М., Насиров Ф.Н., Натрошвили А.Г. // Скорая медицинская помощь. – 2004. – Т.5, №3. – С. 60-61.

108. Натрошвили, А.Г. Результаты применения модифицированной диагностической шкалы у больных острым аппендицитом / А.Г. Натрошвили, А.М. Шулутко, Ф.Н. Насиров [и др.] // Хирургия. – 2010. – № 8. – С. 24-27.

109. Неотложная абдоминальная хирургия: Методическое руководство для практикующего врача / Под редакцией И.И. Затевахина, А.И. Кириенко, А.В. Сажина. – М., МИА, 2018. – 488 с.

110. Обедин, А.Н. Зонулин - прогностический маркер развития воспалительных осложнений после хирургического вмешательства у новорожденных с врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта / А.Н. Обедин, С.В. Минаев // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т.18, №4. – С. 82-84.

111. Осипенко, М.Ф. Абдоминальная колика: вопросы диагностики и подходы к лечению / М.Ф. Осипенко, С.И. Холин // РМЖ. – 2013. – Т.21, №13. – С. 709-713.

112. Осипенко, М.Ф. Концентрация фекального кальпротектина в дифференциальной диагностике заболеваний кишечника / М.Ф. Осипенко, М.А. Ливзан, М.И. Скалинская [и др.] // Терапевтический архив. – 2015. – Т.87, №2. – С. 30-33.

113. Османов, А.О. Дифференциальная диагностика острого аппендицита с тазовой локализацией и острой гинекологической патологии / А.О. Османов, С.М. Магомедова // Успехи современного естествознания. – 2006. – №2. – С. 69.

114. Осочук, С.С. Изменения жирнокислотного спектра липопротеинов высокой плотности у мужчин и женщин при остром аппендиците / С.С. Осочук, Н.Ю. Коневалова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – №1. – С. 8.

115. Острый аппендицит. В кн.: Неотложная хирургия: Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи населению Свердловской области / Под рук. М.И. Прудкова. – Екатеринбург, 2013 – С. 5-9.

116. Острый аппендицит / В кн. Детская хирургия: национальное руководство /под ред. Ю.Ф. Исакова, А.Ф. Дронова. – М., ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 690 с.
117. Острый аппендицит у взрослых / Гуляев А.А., Ермолов А.С., Затевахин И.И., Ивахов Г.Б., Кириенко А.И., Луцевич О.Э., Лядов К.В., Мосин С.В., Прудков М.И., Сажин А.В., Совцов С.А., Сон Д.А., Тягунов А.Е., Федоров А.В., Шулуток А.М. Клинические рекомендации. – М., 2015 – 32 с.
118. Павлова, Т.В. Морфофункциональные особенности нейтрофилов при остром аппендиците / Т.В. Павлова, А.Е. Лысов // Фундаментальные исследования. – 2013. – №9-1. – С. 112-116.
119. Панасюк, А.И. Особенности клинических проявлений и трудности диагностики острого аппендицита при внутрибрыжеечной мезогастральной (мезоцелиакальной) локализации червеобразного отростка / А.И. Панасюк, Е.Г. Григорьев // Новости хирургии. – 2017. – Т.25, №2. – С. 202-205.
120. Панасюк, А.И. Хронический аппендицит. Определение понятия, диагностика и лечение / А.И. Панасюк, И.А. Шурыгина, Р.О. Быргазов, Е.Г. Григорьев // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2016. – № 3. – С. 74-78.
121. Парфенов, А.И. Энтеропатия с потерей белка / А.И. Парфенов, Л.М. Крумс // Терапевтический архив. – 2017. – Т.89, №2. – С. 4-9.
122. Прудков, М.И. Острый аппендицит. В кн.: Неотложная хирургия: Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи населению Уральского федерального округа / Под рук. М.И. Прудкова. – Екатеринбург, 2013 – С. 5-9.
123. Ремизов, О.В. Возможности лучевой визуализации при остром аппендиците / О.В. Ремизов, С.С. Маскин, А.М. Карсанов [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2017. – Т.12, №1. – С. 105-110.
124. Рехачев, В.П. Острый аппендицит / В.П. Рехачев. – Архангельск: Изд-во СГМУ, 2010. – 194 с.

125. Россоловский, А.Н. Дифференцированный подход к оценке почечного повреждения у больных мочекаменной болезнью с помощью неинвазивных маркеров / А.Н. Россоловский, П.В. Глыбочко, В.М. Попков [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, №3. – С. 708-715.
126. Русанов, А.А. Аппендицит / А.А. Русанов. – Л.: Медицина, 1979. – 173 с.
127. Савельев, В.С. Хирургические болезни / В.С. Савельев, А.И. Кириенко. – М.; Литтерра, 2006. – 162 с.
128. Савельев, В.С. Клиническая хирургия: национальное руководство: в 3 т. / под ред. В.С. Савельева, А.И. Кириенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. II. – 832 с.
129. Сажин, А.В. Острый аппендицит у беременных / А.В. Сажин, А.И. Кириенко, М.А. Курцер [и др.]. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – №1. – С. 70-77.
130. Сажин, А.В. Минимизация доступа в хирургии острого аппендицита и его осложнений / А.В. Сажин, С.В. Мосин, А.А. Коджоглян [и др.]. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. – №6. – С. 66-73.
131. Самсонов, В.Т. Возможности видеолапароскопии в диагностике и лечении заболеваний, симулирующих острый аппендицит / В.Т. Самсонов, А.С. Ермолов, А.А. Гуляев [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2017. – №6. – С. 22-27.
132. Самсонов, В.Т. Видеолапароскопия в диагностике и лечении абдоминальной патологии с клиническими проявлениями острого аппендицита / В.Т. Самсонов, А.А. Гуляев, М.Л. Рогаль [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2017. – №1. – С. 34-40.
133. Видеолапароскопия в дифференциальной диагностике острого аппендицита с неотложной гинекологической патологией / В.Т. Самсонов, А.А. Гуляев, Н.И. Тихомирова [и др.] // Хирург. – 2013. – № 1. – С. 23-28.

134. Самусенко, А.А. Диагностические ошибки в диагностике острого аппендицита у детей раннего возраста / А.А. Самусенко, Н.В. Раянов // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – Т.10, №1. – С. 86-88.

135. Сахно, В.Д. Диагностика атипичной перфорации двенадцатиперстной кишки, осложненной правосторонней некротической флегмоной брыжейки толстой и тонкой кишки и оригинальный способ ее лечения / В.Д. Сахно, А.А. Мануйлов, К.И. Букреев [и др.] // Медицинская визуализация. – 2006. – №6 – С.46.

136. Седов, В.М. Аппендицит / В.М. Седов. – С-Пб.: ООО «Санкт-Петербургское медицинское издательство», 2002. – 232 с.

137. Серегина, М.В. Дифференциальная диагностика и тактика ведения больных с острым аппендицитом в сочетании с гинекологической патологией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27, 14.00.01 / Серегина Маргарита Витальевна. – Ульяновск, 2007. – 22 с.

138. Сигал, З.М. Клинико-морфологические сопоставления и патофизиологические механизмы при остром аппендиците / З.М. Сигал, М.В. Корепанова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2002. – №4. – С. 24-27.

139. Снегирев, И.И. Ошибки в диагностике острого аппендицита и острых абдоминальных заболеваний гениталий у женщин / И.И. Снегирев, А.П. Фролов, И.А. Зелов // Сибирский медицинский журнал. – 2007. - № 2. – 27 с.

140. Смирнов, А.В. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I. / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев [и др.] // Нефрология. – 2016. – Т.20. – №1. – С. 79 – 104.

141. Совцов, С.А. Диагностические тренды при остром аппендиците / С.А. Совцов, Ж.А. Ревель-Муроз, В.Ю. Шкаредных // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2016. – Т.175, №3. – С. 79-82.

142. Совцов, С.А. Компьютерная томография в диагностике острого аппендицита (с комментарием) / С.А. Совцов, Ж.А. Ревель-Муроз, В.Ю. Шкаредных // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2017. – №4. – С. 41-45.
143. Соколов, М.Э. Современная диагностика острого аппендицита (обзор литературы) / М.Э. Соколов, А.З. Гусейнов, Т.А. Гусейнов [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2017. – Т.24, №4. – С. 219-230.
144. Сорока, А.К. Сравнительная характеристика методов оперативной диагностики в неотложной абдоминальной хирургии / А.К. Сорока // Эндоскопическая хирургия. – 2013. – № 2. – С. 18–20.
145. Стрижаков, А.Н. Беременность и острый аппендицит / А.Н. Стрижаков [и др.]. Москва, 2010. – 132 с.
146. Стяжкина, С.Н. Дифференциальная диагностика острого аппендицита и острого панкреатита у беременных / С.Н. Стяжкина, И.Н. Борисова, Н.С. Ефремова // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – №4-2. – С. 88-92.
147. Сулейманов, С.И. Оценка эффективности современных методов лабораторной диагностики мочекаменной болезни / С.И. Сулейманов, З.А. Кадыров, В.Н. Истратов [и др.] // Лечебное дело. – 2012. – №2. – С. 99-103.
148. Сухарев, А.Е. Плацентарная щелочная фосфатаза и острофазовые белки в клинико-лабораторной оценке факторов повышенного тромбогеморрагического риска в акушерстве / А.Е. Сухарев, Ю.В. Вайчулис, Р.И. Асфандияров [и др.]. М.-Астрахань, 2006. – 282 с.
149. Сушков, С.В. Ферропротеины как биомаркеры при распространенном перитоните / С.В. Сушков, М.Я. Насиров, Н.Д. Гаджиев // Новости хирургии. – 2012. – Т. 20, № 1. – С. 67-70.
150. Тарасов, А.Д. О сохраняющихся сложностях при диагностике острого аппендицита / А.Д. Тарасов, К.Н. Мовчан, В.С. Киприянов [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – №5-2. – С. 421-426.

151. Топчиев, М.А. Клинико-диагностическое значение связанного с беременностью альфа2-гликопротеина при различных формах острого аппендицита / М.А. Топчиев, Ф.В. Орлов, Э.А. Кчибеков [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т.6, №1. – С. 155-157.

152. Трефилов, П.Л. Опыт аппендэктомии из мини - доступа с использованием набора инструментов "МИНИ-АССИСТЕНТ" / П.Л. Трефилов, Е.В. Нишневич, М.И. Прудков // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2009. – №3 (26). – С. 130-131.

153. Турбин, М.В. Возможности эндовидеохирургии в диагностике и лечении острого аппендицита / М.В. Турбин, М.Ф. Черкасов, Д.М. Черкасов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – №3. – С. 71.

154. Умарова Т.Х.А. Аппендицит / Т.Х.А. Умарова, З.Х.А. Умарова, З.А.А. Саутиева, Х.М.Г. Гадиев // В сборнике: Проблемы и перспективы развития экспериментальной науки: сборник статей Международной научно-практической конференции : в 5 ч.. – 2018. С. – 163-165.

155. Уразаева, Л.И. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы / Л.И. Уразаева, А.Н. Максудова // Практическая медицина. – 2014. – Т.1. – №4. – С. 125-130.

156. Утешев, Н.С. Острый аппендицит / Н.С. Утешев, Г.В. Пахомова, В.А. Аванесова [и др.]. – М.: Миклош, 2010. – 168 с.

157. Фадеева, Н.А. Биомаркеры активности воспалительных заболеваний кишечника / Н.А. Фадеева, И.А. Корнеева, О.В. Князев [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – №12. – С. 107-111.

158. Фергюсон, М.А. Установленные и вновь предлагаемые маркеры функции почек / М.А. Фергюсон, С.С. Вайкар // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 11. – С. 3–11.

159. Филиппов, П.Г. Возможности дифференциального диагноза между острым аппендицитом с диарейным синдромом и острыми диарейными инфек-

циями / П.Г. Филиппов, О.Л. Огиенко, И.П. Балмасова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2013. – Т.11, №4. – С. 78-81.

160. Филиппова, К.В. Неинвазивные методы диагностики острого аппендицита: современное состояние проблемы / К.В. Филиппова, О.В. Зайцев // Хирургическая практика. – 2016. – №4. – С. 15-21.

161. Хубутя, М.Ш. Неотложная лапароскопическая хирургия / М.Ш. Хубутя, П.А. Ярцев, А.С. Ермолов [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2011. – №1. – С. 36-39.

162. Цыбиков, М.Н., Содержание антител к белкам теплового шока при неосложненном и осложненном течении острого аппендицита / М.Н. Цыбиков, И.Д. Лиханов, В.Л. Цепелев [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2012. – Т.171, №5. – С. 37-40.

163. Чарышкин, А.Л. Проблемы диагностики и лечения острого аппендицита / А.Л. Чарышкин, С.А. Яковлев // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2015. – №1. – С. 92-100.

164. Черкасов М.Ф. Оригинальная методика профилактики гнойно-септических осложнений при лапароскопической аппендэктомии / М.Ф. Черкасов, Г.А. Мрыхин // Фундаментальные исследования. – 2014. – №10-3. – С. 581-585.

165. Черкасов М.Ф. Оригинальный метод профилактики гнойно-септических осложнений при лапароскопической аппендэктомии / М.Ф. Черкасов, В.С. Грошили, Г.А. Мрыхин // Медицинский вестник Юга России. – 2012. – №2. – С. 78-80.

166. Чурляев, Ю.А. Значение белков острой фазы воспаления в диагностике тяжести состояния при септических и гнойных процессах / Ю.А. Чурляев, Ю.Д. Прокопенко, Л.С. Карташян // Детская хирургия. – 2012. – Т. 15, № 5. – С. 80-82.

167. Шайн, М. Здравый смысл в неотложной абдоминальной хирургии: пер. с англ. / Моше Шайн. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 272 с.

168. Шапкин, Ю.Г. Эффективность методов диагностики острого аппендицита / Ю. Шапкин, Ю. Чалык, А. Дубаков, Т. Кузьяев // Врач. – 2019. – Т.30, №5. – С. 83-84.
169. Шапкин, Ю.Г. Хирургическая тактика при остром аппендиците у беременных / Ю.Г. Шапкин, Д.В. Маршалов, Г.В. Ливадный, А.П. Петренко // Анналы хирургии. – 2011. – №5. – С. 24-27.
170. Шатобалов, В.К. Диагностическая система Alvarado при остром аппендиците / В.К. Шатобалов, Р.Р. Рамазанов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. – №4. – С. 36-42.
171. Щетинин, К.В. Показатели мочевой экскреции ферментов почечного происхождения у больных мочекаменной болезнью после хирургического удаления конкрементов / К.В. Щетинин [и др.]. // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24417>.
172. Шулутко А.М. Результаты применения модифицированной диагностической шкалы у больных с болями в правой подвздошной области / А.М. Шулутко, А.Г. Натрошвили, М.В. Пименова // Московский хирургический журнал. – 2011. – №6 (22). – С. 24-29.
173. Шулутко А.М. Диагностические возможности ультразвукового исследования у больных с подозрением на острый аппендицит / А.М. Шулутко, Ф.Н. Насиров, А.Г. Натрошвили // Колопроктология. – 2004. – №1 (7). – С. 19-26.
174. Шулутко А.М. Инструментальная диагностика острого аппендицита / А.М. Шулутко, Ф.Н. Насиров, А.Г. Натрошвили // Российский медицинский журнал. – 2003. – № 1. – С. 51.
175. Шулутко А.М. Нужно ли ультразвуковое исследование в диагностике острого аппендицита? / А.М. Шулутко, Ф.Н. Насиров, А.Г. Натрошвили // Медицинская визуализация. – 2001. – №3. – С. 52-57.

176. Шурыгина И.А. Хронический аппендицит - отдельная нозологическая форма? / И.А. Шурыгина, А.И. Панасюк, Н.Н. Дремина [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2018. – Т.6, № 2 (20). – С. 55-58.

177. Шурыгина И.А. Хронический аппендицит - морфологическая диагностика / И.А. Шурыгина, Н.Н. Дремина, А.И. Панасюк [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2018. – Т.153, №2. – С. 17-19.

178. Юнкеров, В.И. Основы математико-статистического моделирования и применения вычислительной техники в научных исследованиях / В.И. Юнкеров // - СПб - Изд-во ВМедА. – 2000. – 140 с.

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

180. Abraham, B.P. Fecal markers: calprotectin and lactoferrin. / B.P. Abraham, S. Kane // Gastroenterol Clin North Am. – 2012. – Vol. 41, N 2. – P. 483-495.

181. Aguas, M. Adalimumab in prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease in high-risk patients / M. Aguas, G. Bastida, E. Cerrillo [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18, N32. – P. 4391-4398.

182. Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis / A. Alvarado // Ann. Emerg. Med. – 1986. – Vol. 15, N5. – P. 557-564.

183. Al-Ajerami, Y. Sensitivity and specificity of ultrasound in the diagnosis of acute appendicitis / Y. Al-Ajerami // East Mediterr. Health J. – 2012. – Vol. 18, N1. – P. 66-69.

184. Bartlett, J.A. PLUNC is a secreted product of neutrophil granules / J.A. Bartlett, B.J. Hicks, J.M. Schlomann [et al.] // J. Leukoc Biol. – 2008. – Vol. 83, N5. – P. 1201-1206.

185. Bayzharkinova, A.B., Diagnostic aspects of acute appendicitis in older people / A.B. Bayzharkinova, M.K. Dzhakanov, S.S. Zhanilsinov, T.S. Suindykov // Вестник хирургии Казахстана. – 2017. – №3 (52) . – С. 39-42.

186. Blanc, B. Surgical techniques of appendectomy for acute appendicitis / B. Blanc, M. Pocard // *J. Chir.* – 2009. – Oct. – Vol. 146, Spec No 1. – P.22-31.

187. Boschetti, G. Levels of fecal calprotectin are associated with the severity of postoperative endoscopic recurrence in asymptomatic patients with Crohn's disease / G. Boschetti, M. Laidet, D. Moussata [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 110, N 6. – P. 865-872.

188. Bruno, R.C. Leucograma, proteína C reativa, alfa-1 glicoproteína ácida e velocidade de hemossedimentação na apendicite aguda / R.C. Bruno, D.-F. Augusto, F. Cleiton, B.B. Cristiane // *Arquivos de Gastroenterologia.* – 2003. – Vol. 40, N 1.

189. Buderus, S. Inflammatory bowel disease in pediatric patients: Characteristics of newly diagnosed patients from the CEDATA-GPGE Registry / S. Buderus, D. Scholz, R. Behrens [et al.] // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2015. – Vol. 112, N 8. – P. 121-127.

190. Burri, E. Fecal calprotectin and the clinical activity index are both useful to monitor medical treatment in patients with ulcerative colitis / E. Burri, C. Beglinger, S. von Feiten, F.S. Lehmann // *Dig. Dis. Sci.* – 2015. – Vol. 60, N 2. – P. 485-491.

191. Calafat, M. High within-day variability of fecal calprotectin levels in patients with active ulcerative colitis: What is the best timing for stool sampling? / M. Calafat, E. Cabre, M. Manosa [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2015. – Vol. 21, N 5. – P. 1072-1076.

192. Charlton, R.J. A basic science view of acute kidney injury biomarkers / R.J. Charlton, D. Portilla, M.D. Okusa // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2014. – Vol. 29, N 7. – P. 1301–1311.

193. Coorevits L. Faecal calprotectin: comparative study of the Quantum Blue rapid test and an established ELISA method / L. Coorevits, F.J. Baert, H.J. Vanpoucke // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2013. – Vol. 51, N 4. – P. 825-831.

194. Cornish, J. Lactoferrin is a potent regulator of bone cell activity and increases bone formation in vivo / J. Cornish, K.E. Callon, D. Naot, K.P. Palmano [et al.] // *Endocrinology*. – 2004. – Vol.145. – P.4366–4374.

195. De Vos, M. Consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in patients with ulcerative colitis receiving infliximab maintenance therapy / M. De Vos, E.J. Louis, J. Jahnsen [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2013. – Vol. 19, N. 10. – P. 2111-2117.

196. D'Haens, G. Challenges to the design, execution, and analysis of randomized controlled trials for inflammatory bowel disease / G. D'Haens, B. Feagan, J.F. Colombel, W.J. Sandborn [et al.] // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 143, N. 6. – P. 1461-1469.

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

198. Furlund C.B. Identification of lactoferrin peptides generated by digestion with human gastrointestinal enzymes / C.B. Furlund, E.K. Ulleberg, T.G. Devold [et al.] // *J. Dairy Sci.* – 2013. – Vol. 96, № 1. – P. 75-88.

199. Gaut, J.P. Development of an immunoassay for the kidney-specific protein myo-inositol oxygenase, a potential biomarker of acute kidney injury / J.P. Gaut [et al.] // *Clin. Chem.* – 2014. – Vol. 60, N 5. – P. 708-710.

200. Geus, H. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges / H. Geus, M. Betjes, J. Bakker // *Clin. Kidney J.* – 2012. – Vol.5. – №2. – P. 102-108.

201. Gerald, D. Pediatric appendicitis: pathophysiology and appropriate use of diagnostic imaging / D. Gerald, G.Brennan // *Canadian journal of emergency medicine*. – 2006. – Vol. 8, N 6. – P. 425–432.

202. Goldberg, R.F. Intestinal alkaline phosphatase is a gut mucosal defense factor maintained by enteral nutrition / R.F. Goldberg, W.G. Austen, X. Zhang, G. Munene, et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2008. – Vol. 105, N 9. – P. 3551-3556.

203. Haase, M. NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis / M. Haase [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2009. – Vol. 54. – P. 1012–1024;

204. Haase-Fielitz A. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury / A. Haase-Fielitz, R. Bellomo, P. Devarajan [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 11, N. 24. – P. 3349-3354.

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

206. Iqbal, S.I. Alkaline phosphatase isoenzymes and clinical features in hypophosphatasia / S.I. Iqbal, T. Davies, S. Holland [et al.] // *Ann. Clin. Biochem.* – 2000. – Vol. 37. – P. 775-780.

207. Kane, S.V. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation / S.V. Kane [et al.] // *Am. J. of Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 98., N 6 – P. 1309-1314.

208. Kanumba, E.S. Modified Alvarado Scoring System as a diagnostic tool for Acute Appendicitis / E.S. Kanumba, J.B. Mabula, P. Rambau, P.L. Chala // *BMC Surg.* – 2011. –Vol. 17. – P. 232-244.

209. Kessler, N. Appendicitis: evaluation of sensitivity, specificity, and predictive values of US. Doppler US, and laboratory findings / N. Kessler, C. Cyteval, B. Gallix [et al.] // *Radiology.* – 2004. – Vol. 230. – P. 472-478.

210. Kvit, A.D. Clinical and microbiological aspects of complicated acute appendicitis treatment / A.D. Kvit, V.T. Vochar // *Хирургия України.* – 2015. – №2 (54). – С. 37-41.

211. Labaere, D. Comparison of six different calprotectin assays for the assessment of inflammatory bowel disease / D. Labaere, A. Smismans, A. van Olmen [et al.] // *Unit. Eur. Gastroenterol. J.* – 2014. – Vol. 2 (1). – P. 30-37.

212. Lason, A. The intra-individual variability of faecal calprotectin: a prospective study in patients with active ulcerative colitis. / A. Lason, P.O. Stotzer, L. Ohman, S. Isaksson [et al.] // *J. Crohns Colitis*. – 2015. – Vol. 9, N. 1. – 26-32.

213. Lehmann, F.S. The role and utility of faecal markers in inflammatory bowel disease / F.S. Lehmann, E. Burri, C. Beglinger // *Therap. Adv. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 8, N 1. – P. 23-36.

214. Lobaton, T. Fecal calprotectin in the diagnosis of inflammatory bowel diseases / T. Lobaton, F. Rodriguez-Moranta, L. Rodriguez-Alonso, J. Guardiola. // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 36, N. 6. – P. 400-406.

215. Menees, S.B. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS / S.B. Menees, C. Powell, J. Kurlander [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 110, N. 3. – P. 444-454.

216. Millan, J.L. Mammalian Alkaline Phosphatases: From Biology to Applications in Medicine and Biotechnology / J.L. Millan. – Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2006. – 336 p.

217. Mosli, M.H. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis / M.H. Mosli, G. Zou, S.K. Garg [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 110, N. 6. – P. 802-819.

218. Müller, A.M. Appendicitis in childhood: correlation of clinical data with histopathological findings / Müller A.M., Kaucevic M., Coerdts W., Tural S. // *Klin Padiatr.* – 2010. – Vol. 222, N. 7. – P. 449-454.

219. Murray, P.T. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference / P.T. Murray [et al.] // *Kidney International*. – 2014. – Vol. 85. – P. 513-521.

220. Naismith, G.D. A prospective single-centre evaluation of the intra-individual variability of faecal calprotectin in quiescent Crohn's disease / G.D. Nais-

mith, L.A. Smith, S.J. Barry [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 37, N. 6. – P. 613-621.

221. Nejat, M. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit / M. Nejat, J.W. Pickering, R.J. Walker, Z.H. Endre // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25. – P. 3283–3289.

222. Pavlidis, P. Diagnostic accuracy and clinical application of faecal calprotectin in adult patients presenting with gastrointestinal symptoms in primary care / P. Pavlidis, F.J. Chedgy // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 48, N. 9. – P. 1048-1054.

223. Paajanen, H. Novel serum inflammatory markers in acute appendicitis / H. Paajanen, A. Mansikka, M. Laato [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2002. – Vol. 62, N 8. – P. 579-584.

224. Paya, K. Perforating appendicitis. An indication for laparoscopy? / K. Paya, U. Rauhofer, W. Rebhandl [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2000. – N 14 (2). – P. 182–184.

225. Rao, P.M. Appendicitis: use of arrowhead sign for diagnosis at CT / P.M. Rao [et al.] // *Radiology.* – 1997. – Vol. 202. – P. 363-366.

226. Ricanek, P. Evaluation of disease activity in IBD at the time of diagnosis by the use of clinical, biochemical, and fecal markers / P. Ricanek, S. Brackmann, G. Perminow, L.G. Lyckander [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 46, N 9. – P. 1081-1091.

227. Romagnoli, E. Assessment of serum total and bone alkaline phosphatase measurement in clinical practice / E. Romagnoli, G. Minisola, V. Carnevale [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* – 1998. – Vol. 36, N3. – P. 163-168.

228. Roseth, A. Clinical importance of faecal calprotectin variability in inflammatory bowel disease: intra-individual variability and standardisation of sampling procedure / A. Roseth, V. Kristensen, G.H. Malmstrom [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 51, N 5. – P. 548-555.

229. Schoepfer, A.M. Fecal calprotectin more accurately reflects endoscopic activity of ulcerative colitis than the Lichtiger Index, C-reactive protein, platelets, hemoglobin and blood leukocytes / A.M. Schoepfer, C. Beglinger, A. Straumann [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2013. – Vol. 19, N 2. – P. 332-341.
230. Sherwood, R.A. Faecal markers of gastrointestinal inflammation / R.A. Sherwood // *J. Clin. Pathol.* – 2012. – Vol. 65, N 11. – P. 981-985.
231. Shum, A.K. BPIFB1 Is a Lung-Specific Autoantigen Associated with Interstitial Lung Disease / A.K. Shum, M. Alimohammadi, C.L. Tan [et al.] // *Science Translational Medicine.* – 2013. – Vol. 5, N4. – P. 206-225.
232. Sinha, S. Atypical acute appendicitis / S. Sinha, M.C. Salter // *Emerg. Med. J.* – 2009. – Dec. – Vol. 26, N12. – P. 856-262.
233. Sithambaram, S. The Diagnostic Accuracy of the M2 Pyruvate Kinase Quick Stool Test – A Rapid Office Based Assay Test for the Detection of Colorectal Cancer / S. Sithambaram, I. Hilmi, K.L. Goh // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10 (7): e0131616.
234. Slater, K. Lactoferrin derived from neutrophils inhibits the mixed lymphocyte reaction / K. Slater, J. Fletcher // *Blood.* – 1987. – Vol. 69. – N 5. – P. 1328-1333.
235. Tursi, A. Biomarkers in diverticular disease of the colon / A. Tursi // *Dig. Dis.* – 2012. – Vol. 30, N 1. – P. 12-18.
236. Yamamoto, T. The clinical value of faecal calprotectin and lactoferrin measurement in postoperative Crohn's disease / T. Yamamoto // *Unit. Eur. Gastroenterol. J.* – 2015. – Vol. 3, N 1. – P. 5-10.