

УДК 616.346.2-002-005.26:612.017.1-073

СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БЕРЕМЕННЫХ С АППЕНДИЦИТОМ

Хворостухина Н.Ф., Рогожина И.Е., Столярова У.В.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, e-mail: kafed-ra@yandex.ru

Представлены результаты изучения цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, γ -ИНФ, ФНО- α , Fas-L у беременных с острым аппендицитом (основная группа, $n = 35$) и физиологическим течением гестации (контрольная группа, $n = 23$), а также 18 небеременных женщин с аппендицитом (группа сравнения). Анализ результатов исследования цитокинового профиля показал возрастание провоспалительных цитокинов у беременных с аппендицитом в 1,5–2 раза в сравнении с аналогичными показателями контрольной группы ($P < 0,05$). В то же время содержание цитокинов в основной группе было достоверно ниже усредненных значений цитокинов в группе сравнения. Доказано, что трудности диагностики острого аппендицита при беременности, преобладание деструктивных форм на фоне стертой клинической картины заболевания связаны с дисбалансом иммунной системы, редукции функций Th1- и Th2-лимфоцитов. Предложен алгоритм диагностических мероприятий у беременных с подозрением на острый аппендицит, позволяющий сократить сроки постановки диагноза и оказания лечебной помощи данной категории больных.

Ключевые слова: беременность, аппендицит, цитокиновый профиль

IMMUNE SYSTEM CONDITION AT PREGNANT WOMEN WITH APPENDICITIS

Khvorostukhina N.F., Rogozhina I.E., Stolyarova U.V.

Saratov State Medical University n.a. V.I.Razumovsky, Department of Obstetrics and Gynecology of Raising skills Faculty, Saratov, e-mail: kafed-ra@yandex.ru

Results of studying of cytokines IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, γ -INF, FNO- α , Fas-L are presented at pregnant women with an acute appendicitis (the main group, $n = 35$) and a physiological current of a gestatsiya (control group, $n = 23$), and also 18 not pregnant women with appendicitis (group of comparison). The analysis of results of research of a Cytokine profile showed increase pro-inflammatory Cytokines at pregnant women with appendicitis in 1,5–2 times in comparison with similar indicators of control group ($P < 0,05$). At the same time the contents Cytokines in the main group was authentic below average values Cytokinesin group of comparison. It is proved that difficulties of diagnostics of an acute appendicitis at pregnancy, prevalence of destructive forms against the erased clinical picture of a disease are connected with an imbalance of immune system, a reduction of the Th1-functions and Th2-lymphocytes. The algorithm of diagnostic actions at pregnant women with suspicion on the acute appendicitis, allowing to reduce terms of statement of the diagnosis and rendering of the medical help of this category of patients is offered.

Keywords: pregnancy, appendicitis, Cytokine profile

Проблема невынашивания беременности остается одной из первостепенных задач современного акушерства [1]. Причины прерывания беременности весьма разнообразны. Доказана роль инфекционных и иммунологических факторов в патогенезе репродуктивных потерь. Ряд авторов свидетельствуют о немаловажном значении хирургических вмешательств в возникновении осложнений гестации [1, 8]. Среди хирургических заболеваний, требующих оперативного лечения, наиболее распространенным является острый аппендицит. Его частота, по различным источникам, колеблется от 0,05–0,12% до 5,2% [1, 3]. Трудности диагностики хирургической патологии при беременности способствуют росту деструктивных форм аппендицита, что увеличивает процент осложнений гестации. Перинатальные потери составляют от 2 до 17% при неосложненном аппендиците, возрастают до 19,4–50% при перфорации отростка, а при развитии перитонита увеличиваются до 90% [2, 6, 8].

В последние годы большое количество работ посвящено проблемам диагностики и вариантам хирургического лечения аппендицита у беременных [2, 3, 6, 8, 9]. Общепринятая реабилитация после аппендэктомии, основанная на использовании спазмолитических и антибактериальных препаратов в послеоперационном периоде, не всегда способствует пролонгированию беременности в отдаленном периоде. В связи с этим актуальным является дальнейшее изучение патогенетических механизмов возможных осложнений гестации у беременных с хирургической патологией.

Цель исследования: изучить особенности иммунной системы у беременных с аппендицитом.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 35 беременных, прооперированных по поводу острого аппендицита при сроках гестации от 4 до 30 недель (основная группа). Контрольную группу ($n = 23$) составили беременные с физиологическим течением гестации, группу сравнения ($n = 18$) – небеременные женщины с острым аппендицитом.

Критериями включения в основную группу являлись: острый аппендицит в сочетании с беременностью, срок гестации от 4 до 30 недель. В группе сравнения критериями включения были: острый аппендицит у женщин репродуктивного периода, отсутствие факта беременности при поступлении и в течение не менее 1 года до развития заболевания. Критериями исключения из обследования в обеих группах стали: другие заболевания, сопровождающиеся клиникой «острого живота»; пациентки мено- и постменопаузального периодов; органная недостаточность; врожденные тромбофилии; наличие злокачественных или предраковых заболеваний.

Всем женщинам проводился комплекс лабораторных и инструментальных исследований, в том числе УЗИ с доплеровским исследованием кровотока в червеобразном отростке. Ультразвуковые исследования выполнялись на аппарате НТАСН-5500 с применением широкополосных, сверхвысокоплотных конвексных датчиков 3,5–5,0 МГц и полостных датчиков 5,0–7,5 МГц. Состояние иммунной системы оценивалось по уровню цитокинов в сыворотке крови больных. Исследование проводили методом твердофазного иммуноанализа. Для определения ИЛ-1 β , ИЛ-4, γ -ИНФ, ИЛ-6, ФНО- α использовали наборы реактивов Вектор-БЕСТ г. Новосибирск. Для определения ИЛ-2 использовали набор реактивов фирмы Biosource, USA. Для определения Fas-L использовали набор реактивов фирмы Medsystems, Австрия.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета прикладных программ (ППП) Statgraphics (Statistical Graphics System), разработанного фирмой «STSC Inc.», с выведением $M \pm m$, процентов, логарифмических средних (x) с 95% доверительным интервалом и достоверностью различий (P) по критерию Стьюдента-Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение

Возраст больных колебался от 18 до 30 лет и в среднем соответствовал в основной группе $25,3 \pm 4,4$ лет, в группе сравнения – $23,7 \pm 4,9$ лет, в контрольной группе – $24,2 \pm 5,6$ лет ($P > 0,05$). Детальное изучение анамнеза и данных объективного исследования больных с острым аппендицитом позволило выявить особенности течения заболевания при беременности. Аппендицит чаще развивался в I и II триместрах беременности: до 12 недель – 14 беременных (40%), от 14 до 20 недель – 12 (34%), 22–30 недель – 9 (26%). Полученные данные согласуются с мнением многих авторов, что острый аппендицит чаще встречается в первой половине беременности, составляя около 75% [1, 3, 10]. Длительность заболевания до госпитализации в стационар у больных основной группы в большинстве наблюдений составила более 24 часов ($n = 24$; 68,6%), в группе сравнения время с момента начала заболевания до обращения в стационар не превышало 6 часов (100%). Характерные клинические проявления аппендицита такие, как боль в правой подвздошной области, тошнота, рвота, гипертермия, положительные симптомы Щеткина-Блюмберга и Ровзинга, отмечены практически у каждой больной группы сравнения (рис. 1).

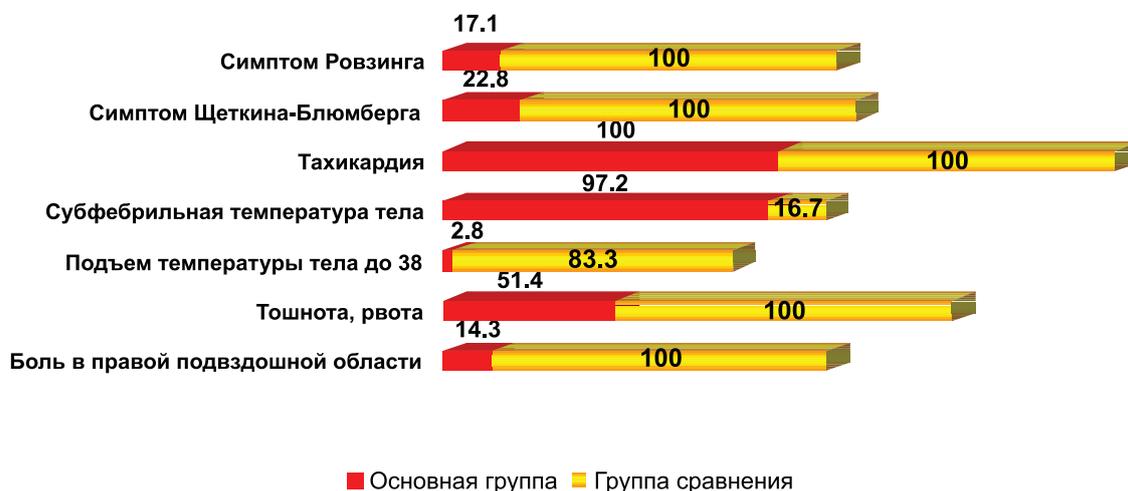


Рис. 1. Основные клинические симптомы аппендицита в группах обследуемых

При беременности наблюдалась стертость клинической картины заболевания, что создавало определенные трудности в диагностике острой хирургической патологии. По данным литературы, частота диагностических ошибок при аппендиците у беременных до настоящего времени сохраняется в пределах от 11,9 до 44,0%,

способствуя зачастую непрофильной госпитализации, запоздалой диагностике и отсроченному хирургическому лечению [6].

Весомое значение в диагностике острой хирургической патологии при беременности принадлежит ультразвуковому исследованию [2, 6]. Для улучшения визуализации червеобразного отростка использовалась

методика дозированной компрессии линейным датчиком при трансабдоминальном исследовании в правом нижнем квадранте живота. В III триместре беременности ультразвуковое исследование проводилось в положении больной на левом боку. Характерные сонографические признаки острого аппендицита: повышение контрастности аппендикса, утолщение стенок отростка, отсутствие перистальтической активности его, усиление кровотока и снижение индекса резистентности в аппендикулярной артерии выявлены у 24 пациенток основной группы (68,6%). У 11 беременных визуализация червеобразного отростка была затруднена.

Самым информативным из инструментальных методов исследования в диагностике острого аппендицита остается лапароскопия [2, 8, 9]. Однако, в связи с увеличением размеров матки, широкое применение лапароскопического метода у беременных ограничено сроком гестации до 20 недель. В нашем исследовании диагностическая лапароскопия выполнена у 7 больных основной группы (20%) и 14 женщин группы сравнения (77,8%).

Хирургическое лечение в обеих группах проведено в 1-е сутки пребывания больных в стационаре. Эндоскопическим доступом оперированы 11 беременных (31,4%) и 10 пациенток группы сравнения (55,6%). В остальных случаях оперативное вмешательство осуществлялось по стандартной методике. При беременности общепринятый хирургический доступ Волковича-Дьяконова модифицировали по принципу: чем больше срок гестации, тем выше разрез.

Анализ результатов морфологического исследования показал преобладание деструктивных форм аппендицита при беременности (80%): у 21 беременной выявлена флегмона червеобразного отростка, у 2 – флегмонозно-язвенная форма, у 3 – гангренозная и у 2 – гангренозно-перфоративная форма (рис. 2). Катаральная форма аппендицита чаще диагностировалась в группе сравнения (77,8%), а в основной группе – в 7 случаях (20%). Многие авторы связывают высокий процент деструктивных форм аппендицита с определенными сложностями диагностики данной патологии при беременности и вариабельностью клинической картины заболевания [1, 2, 6, 11].

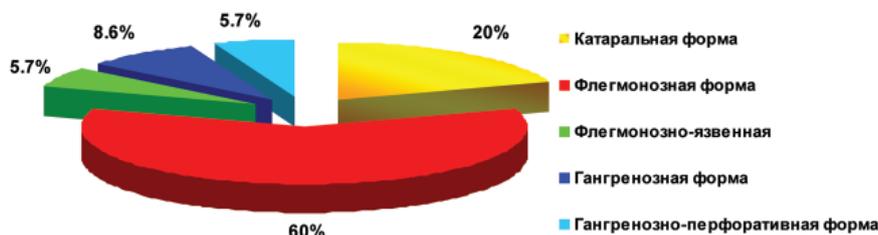


Рис. 2. Морфологические особенности аппендицита при беременности

Нами проведено детальное изучение иммунной системы у больных с аппенди-

цитом, которое позволило выявить следующие особенности (табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателей цитокинового профиля в группах обследуемых

Исследуемый показатель, пг/мл	Группы обследуемых женщин				Контрольная группа (n = 35)
	основная группа (n = 18)		группа сравнения (n = 16)		
	до операции	2–3-и сутки после операции	до операции	2–3-и сутки после операции	
	1	2	3	4	
ИЛ-1β	14,68 ± 0,45*	14,26 ± 0,64	16,62 ± 0,33	11,16 ± 0,52**	7,6 ± 0,41
ИЛ-2	128,74 ± 3,07*	131,42 ± 3,03	165,74 ± 3,35	122,61 ± 2,43**	85,83 ± 0,27
ИЛ-4	14,41 ± 0,21	15,14 ± 0,27	16,11 ± 0,21	19,38 ± 0,31**	14,61 ± 0,51
ИЛ-6	31,17 ± 0,62*	32,01 ± 0,21	49,07 ± 0,43	30,52 ± 0,18**	18,34 ± 0,45
ФНО-α	6,84 ± 0,13*	6,92 ± 0,14	34,23 ± 0,21	23,56 ± 0,16**	3,12 ± 0,22
γ-ИНФ	15,79 ± 0,42*	16,23 ± 0,11	46,93 ± 0,31	31,41 ± 0,12**	8,31 ± 1,14
Fas-L	0,34 ± 0,02*	0,39 ± 0,08	0,72 ± 0,04	0,94 ± 0,05**	0,42 ± 0,03

Примечания:

* – различия показателей в сравнении с контрольной группой достоверны, $P < 0,05$;

** – различия показателей до и после хирургического вмешательства достоверны, $P < 0,05$.

У беременных с острым аппендицитом отмечено возрастание провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2, γ -ИНФ, ИЛ-6 в 1,5–2 раза в сравнении с данными контрольной группы ($P_k < 0,05$). Более выраженные изменения выявлены при исследовании ФНО- α , концентрация которого в основной группе увеличивалась более, чем в 2 раза: до $6,84 \pm 0,13$ пг/мл ($P_k < 0,05$). Уровень ИЛ-4 при сочетании беременности с аппендицитом достоверно не отличался от значений при физиологическом течении беременности и соответствовал в основной группе – $14,41 \pm 0,21$ пг/мл, в контрольной – $14,61 \pm 0,51$ пг/мл ($P_k > 0,05$). В то же время вне беременности уровни всех изучаемых цитокинов были достоверно выше изучаемых параметров основной группы ($P_o-c < 0,05$), что свидетельствовало о достаточной иммунологической реакции организма при отсутствии беременности в ответ на развитие воспалительного процесса. В динамике, на 2–3 сутки после аппендэктомии в группе сравнения наблюдалось снижение уровней ИЛ-1 β , ИЛ-2, γ -ИНФ, ИЛ-6, ФНО- α в 1,5 раза по сравнению с исходными данными ($P < 0,05$), а содержание ИЛ-4 увеличилось на 17% (табл. 1). Совершенно иная динамика реакции цитокинов отмечена в основной группе. На 2–3 сутки после операции констатирован дальнейший рост про- и противовоспалительных цитокинов, при этом достоверной разницы показателей до и после хирургического вмешательства не отмечено ($P > 0,05$). По нашему мнению, низкие значения цитокинов у беременных с аппендицитом связаны с состоянием физиологической иммуносупрессии и недостаточностью полимодальной активности моноклеарно-фагоцитирующей системы клеток. Некоторое повышение эндогенных провоспалительных цитокинов после аппендэктомии можно объяснить потенцирующим негативным влиянием операционной травмы на организм беременной женщины. Сведения литературы последних лет указывают на взаимосвязь высоких концентраций ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α с инициацией самопроизвольного аборта и преждевременных родов [5]. Повышение ФНО- α также связывают с нарушениями коагуляционного гомеостаза и процессами микроциркуляции в маточно-плацентарном бассейне, что приводит к гибели плодного яйца, фетоплацентарной недостаточности. В связи с этим недостаточный иммунный ответ на развитие острого воспаления аппендикса следует расценивать как защитную реакцию организма беременной женщины.

Известно, что в развитии воспалительной реакции особое место принадлежит апоптозу, или генетически детерминированной гибели клеток. Апоптоз считается

жизненно важным компонентом различных процессов, в том числе правильного функционирования иммунной системы, развития эмбриона и трофобласта, а также химико-индуцированной гибели клеток [4]. Маркером апоптоза в клеточной популяции считают Fas-L. При сочетании беременности и аппендицита выявлено снижение его концентрации с $0,42 \pm 0,05$ пг/мл до $0,35 \pm 0,04$ пг/мл ($P_k < 0,05$), при этом более выраженные различия констатированы в сравнении с группой небеременных женщин ($P_c < 0,01$). При инфекционной патологии апоптоз – это протективная реакция организма, направленная на предотвращение реализации инфекции. Подавление апоптоза ведет к диссеминации возбудителя в ткани и органы, распространению и генерализации инфекции [4]. Динамическое исследование маркера апоптоза на 2–3 сутки после аппендэктомии отметило возрастание данного показателя в обеих группах больных, однако достоверность различий выявлена лишь в группе небеременных женщин ($P < 0,05$). Нарушение апоптоза при беременности может явиться причиной задержки развития плода и его гибели [4].

Длительная совместная работа хирургов и акушеров-гинекологов позволила нам разработать алгоритм лечебно-диагностических мероприятий, позволяющий сократить сроки постановки правильного диагноза и оказания неотложной помощи беременным с подозрением на острый аппендицит (рис. 3).

Заключение

Изучение состояния иммунной системы у беременных с аппендицитом позволило диагностировать недостаточную продукцию про- и противовоспалительных цитокинов, создавая стертость клинических симптомов заболевания и трудности дифференциальной диагностики. Нарушение баланса цитокинов, редукция функции Th1- и Th2-лимфоцитов и, как следствие, угнетение апоптоза при сочетании острого аппендицита и беременности способствуют развитию в большей степени деструктивных форм (до 80%), увеличивая риск осложнений в послеоперационном периоде. В качестве дополнительных маркеров диагностики аппендицита у беременных и прогнозирования неблагоприятного течения гестационного процесса можно использовать определение ФНО- α и Fas-L. При развитии аппендицита у беременных отмечается повышение сывороточной концентрации ФНО- α в два раза и более, а маркер апоптоза Fas-L снижается в 1,2 раза, что негативно влияет на течение и исход беременности [4]. Полученные результаты исследования цитокинового профиля диктуют необходимость поиска новых безопасных методов

лечения и реабилитации беременных после аппендэктомии. Однако лишь совместные усилия акушеров-гинекологов и хирургов, с соблюдением алгоритма лечебно-диагно-

стических мероприятий, позволят решить вопросы своевременной и качественной профилактики акушерских осложнений в послеоперационном периоде.



Рис. 3. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий у беременных с подозрением на острый аппендицит

Список литературы

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Сидельниковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 943–952.
2. Беременность и острый аппендицит / А.Н. Стрижак, А.Ф. Черноусов, М.В. Рыбин и др. // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2010. – №3. – С. 4–16.
3. Особенности диагностики острого аппендицита у беременных / С.В. Доброквашин, А.Г. Измайлов, Д.Е. Волков и др. // Практическая медицина. – 2010. – № 8 (47). – С. 79–80.
4. Севрук О.В. Апоптоз – участник патологических процессов в организме человека // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2010. – №1. – С. 139–151.
5. Тапильская Н.И. Роль иммунной системы в патогенезе невынашивания беременности. Предпосылки для фармакологической коррекции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2002. – Т.1. – №2. – С. 19–26.
6. Шаймарданов Р.Ш., Гумаров Р.Ф. Инструментальные методы исследования в диагностике острого аппендицита у беременных // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 91. – № 5. – С. 622–625.
7. Appendectomy during early pregnancy: what is the preferred surgical approach? / T.W. Carver, J. Antevil, J.C. Egan, C.V. Brown // Am Surg. – 2005. – P. 809–812.
8. Laparoscopic Appendectomy as an acceptable alternative for the treatment of perforated appendicitis / R. Eryilmaz, M. Sahin, G. Bas et al. // Dig. Surg. – 2002. – Vol. 19(1). – P. 40–44.
9. Laparoscopic appendectomy in pregnancy / J.M. Wu, K.H. Chen, H.F. Lin et al. // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A. – 2005. – Vol. 15 (5). – P. 447–450.
10. MR imaging Evaluation of acute appendicitis in pregnancy / I.Pedrosa, D.Levine, A.D.Eyvazzadeh et al. // Radiology. – 2006. – Vol. 238 (3). – P. 891–899.
11. The significance of clinical signs and blood indices for the diagnosis of appendicitis during pregnancy / S. Maslovitz, G. Gutman, J.B. Lessing et al. // Gynecol. Obstet. Invest. – 2003. – Vol. 56(4). – P. 188–191.

References

1. Ailamazyan E.K., Kulakov V.I., Radzinskiy V.E., Sidelnikova G.M., Akusherstvo: natsionalnoe rukovodstvo, 2007, pp. 943–952.
2. Strizhakov A.N., Chernousov A.F., Rybin M.V., Samoylova Yu.A., Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii, 2010, no. 3, pp. 4–16.
3. Dobrokvashin S.V., Izmaylov A.G., Volkov D.E., Berdnikova E.A., Prakticheskaya meditsina, 2010, no. 8 (47), pp. 79–80.
4. Sevruk O.V., Reproduktyvnoe zdorov'e v Belarusi, 2010, no. 1, pp. 139–151.
5. Tapil'skaya N.I., Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii, 2002, no. 2, pp. 19–26.
6. Shaymardanov R.Sh., Gumarov R.F., Kazanskiy meditsinskiy zhurnal, no. 5, pp. 622–625.
7. Carver T.W., Antevil J., Egan J.C., Brown C.V., Am Surg., 2005, pp. 809–812.
8. Eryilmaz R., Sahin M., Bas G. et al., Dig. Surg., 2002, Vol. 19(1), pp. 40–44.
9. Wu J.M., Chen K.H., Lin H.F. et al., J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A., 2005, Vol. 15 (5), pp. 447–450.
10. Pedrosa I., Levine D., Eyvazzadeh A.D. et al., Radiology, 2006, Vol. 238 (3), pp. 891–899.
11. Maslovitz S., Gutman G., Lessing J.B. et al., Gynecol. Obstet. Invest., 2003, Vol. 56(4), pp. 188–191.

Рецензенты:

Ткаченко Л.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК ГБОУ ВПО Волгоградского государственного медицинского университета Минздравсоцразвития России, г. Волгоград; Шапкин Ю.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 08.08.2012.