

Хворостухина Н.Ф.

Баланс цитокинов и клиническое течение аппендицита при беременности

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

Резюме

Представлены результаты изучения цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, γ -ИНФ, ФНО- α у беременных с острым аппендицитом (основная группа, n=78) и физиологическим течением гестации (контрольная группа, n=23), а также 46 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 установлено, что концентрация цитокинов у беременных была достоверно ниже усредненных значений содержания цитокинов у женщин вне беременности. 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.

Ключевые слова: беременность, аппендицит, клиническое течение, цитокины**Введение**

Стертость и атипичность клинической картины острого аппендицита при беременности, а также зачастую непрофильная госпитализация больных создают определенные трудности в своевременной диагностике заболевания, способствуют росту деструктивных форм аппендицита, увеличивая тем самым процент осложнений гестации. Частота диагностических ошибок при острой хирургической патологии у беременных до настоящего времени сохраняется в пределах от 11,9 до 44,0% [1]. Перинатальные потери варьируют от 2 до 17% при неосложненном аппендиците, возрастают до 19,4-50,0% при перфорации отростка, а при развитии перитонита увеличиваются до 90% [2-5].

Цель настоящего исследования: изучение баланса цитокинов при развитии острого аппендицита у беременных.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 78 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=46) – небеременные женщины с острым аппендицитом. Критериями включения в основную группу являлись: острый аппендицит в сочетании с беременностью, срок гестации от 4 до 35 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. Исследование цитокинового баланса 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. Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета прикладных программ (ППП) Statgraphics (Statistical Graphics System), разработанного фирмой "STSC Inc.", с выведением M+m, процентов, логарифмических средних ($\bar{x}$) с 95% достоверным 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 – 32 беременных (41,1%), от 14 до 20 недель – 26 (33%), 22-30 недель – 14 (17,9%), более 32 недель – 6 (7,7%). Полученные данные согласуются с мнением большинства авторов, что аппендицит чаще встречается в первой половине беременности, составляя около 75% [6, 7]. Длительность заболевания до госпитализации в стационар у больных основной группы в большинстве наблюдений составила более 24 часов (n=54; 69,2%), 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). При беременности типичные аппендикулярные симптомы наблюдались лишь у 33,3 – 53,9% пациенток.

Хирургическое лечение в обеих группах проведено в 1-е сутки пребывания больных в стационаре. Эндоскопическим доступом оперированы 16 беременных (20,5%) и 17 пациенток группы сравнения (37%). 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 (82,1%): у 45 беременных выявлена флегмона червеобразного отростка, у 4 – флегмонозно-язвенная форма, у 6 – гангренозная и у 9 – гангренозно-перфоративная форма. Катаральная форма аппендицита чаще диагностировалась в группе сравнения (78,3%), а в основной группе – в 14 случаях (17,9%). Высокий процент деструктивных форм аппендицита многие авторы связывают с определенными сложностями диагностики данной патологии при беременности и вариабельностью клинической картины заболевания [1-3, 7, 8].



Рис. 1. Клинические симптомы аппендицита в группах обследуемых женщин

Динамическое исследование концентрации цитокинов у больных с аппендицитом позволило выявить следующие особенности (табл. 1). 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 ($P < 0,05$). 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 ($P < 0,05$). 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 ($P > 0,05$). В то же время вне беременности уровни всех изучаемых цитокинов были достоверно выше изучаемых параметров основной группы ($P < 0,05$), 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%. 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 мононуклеарно-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 [9, 10]. Повышение ФНО- α также связывают с нарушениями коагуляционного гомеостаза и процессами микроциркуляции в маточно-плацентарном бассейне, что может привести к гибели плодного яйца и фетоплацентарной недостаточности [10]. В связи с этим, недостаточный иммунный ответ на развитие острого воспаления аппендикса, с одной стороны, следует расценивать как защитную реакцию организма беременной женщины. С другой стороны, установленное возрастание провоспалительных цитокинов при сочетании беременности с аппендицитом является одним из патогенетических механизмов возможных осложнений гестации в послеоперационном периоде.

Таблица 1. Динамика показателей цитокинового профиля в группах обследуемых

Таблица 1. Динамика показателей цитокинового профиля в группах обследуемых					
Исследуемый показатель пг/мл	Группы обследуемых женщин				Контрольная группа (n = 23)
	Основная группа (n = 78)		Группа сравнения (n = 46)		
	до операции	2-3-и сутки после операции	до операции	2-3-и сутки после операции	
	1	2	3	4	5
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

* - различия показателей в сравнении с контрольной группой достоверны ($P < 0,05$).

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

Анализ течения и исходов беременностей после аппендэктомии показал, что угроза прерывания беременности в течение первого месяца после операции имела место во всех случаях. После выполнения аппендэктомии и лечения в хирургическом отделении 29 беременных (37,2%) были переведены для продолжения терапии в гинекологические и акушерские отделения, в связи с сохраняющейся клиникой угрожающего аборта (преждевременных родов). Дальнейшее наблюдение за пациентками основной группы выявило более высокий процент потерь беременности при развитии аппендицита в I триместре ($n=32$). Частота самопроизвольного выкидыша у беременных этой группы составила 37,5% ($n=12$), неразвивающейся беременности 28,1% ($n=9$). Благополучный исход беременности после аппендэктомии в основной группе констатирован лишь у 61,5% женщин ($n=48$), при этом в 25% случаев ($n=12$) беременность закончилась преждевременными родами при сроках гестации от 30 до 36 недель.

Заключение

Изучение баланса цитокинов при развитии аппендицита позволило диагностировать недостаточную продукцию про- и противовоспалительных цитокинов при сочетании с беременностью, что создает стертость клинических симптомов заболевания и трудности дифференциальной диагностики. Редукция функции Th1- и Th2-лимфоцитов при сочетании острого аппендицита и беременности способствует развитию в большей степени деструктивных форм (до 82%), увеличивая риск осложнений гестации в послеоперационном периоде. Полученные результаты исследования цитокинового профиля диктуют необходимость поиска новых безопасных методов лечения и реабилитации беременных после аппендэктомии.

Литература

1. 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.
2. Беременность и острый аппендицит / А.Н.Стрижаков, 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.Добровкашин, А.Г.Измайлов, Д.Е.Волков и др. // Практическая медицина. – 2010. – № 8 (47). – С. 79-80.
4. Влияние метода операции на исходы аппендэктомии у беременных / Ю.Г.Шапкин, И.Е.Рогожина, Д.В.Маршалов и др. // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8 (2). – С. 452-457.
5. Laparoscopic Appendectomy s an acceptable alternantive for the treatment of perforated appendicitis / R.Eryilmaz, M.Sahin, G.Bas et al. //Dig. Surg. – 2002. – Vol. 19. – Iss. 1. – P. 40-44.
6. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К.Айламазяна, В.И.Кулакова, В.Е.Радзинского, Г.М.Сидельниковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 943-952
7. 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.
8. Machado N.O., Christopher S. Laparoscopic Appendicectomy in all Trimesters of Pregnancy // JSLS. – 2009. – Vol. 13. – Iss. 3. – P. 384-390.
9. Влияние прогестагенов и токоферола на содержание цитокинов в крови при невынашивании беременности ранних сроков / И.Д.Сафронов, В.М.Кулешов, О.М.Горбенко и др. // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т.30. – №5. – С. 76-80.
10. 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.