

С.В. Смирнова, У.В. Малык ¹, М.В. Смольникова

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ ЧЕРВЕОБРАЗНОГО ОТРОСТКА И ИММУНОПАТОГЕНЕЗА ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА У БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЕЙ

НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН (Красноярск)
Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
(Красноярск)

¹ ФМБА Клиническая больница № 51 (Железногорск)

Червеобразный отросток как один из важнейших звеньев иммунной системы, не только выполняет иммунологический надзор в организме человека, но и может служить «шоковым» органом развития аллергического воспаления. Морфологические изменения, наблюдающиеся в воспаленном аппендиксе, выявляют ряд особенностей, присущих с одной стороны форме заболевания, с другой стороны — генезу воспаления. В статье указаны изменения функционального состояния иммунной системы и морфологические особенности червеобразного отростка у больных острым аппендицитом, свидетельствующих в пользу аллергического генеза воспаления.

Ключевые слова: аппендицит, иммунная система, морфология, аллергия

THE MORPHOLOGY FEATURES OF THE APPENDIX AND IMMUNOPATOGENESIS OF ACUTE APPENDICITIS AT PATIENTS WITH ALLERGY

S.V. Smirnova, U.V. Malyk ¹, M.V. Smolnikova

Research Institute for Medical Problems of the North SB RAMS, Krasnoyarsk
Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk

¹ Clinical Hospital No 51, Zheleznogorsk

Appendix as one their major part of immune system, not only carries out immunological supervision in an organism of the person, but also can serve as "shock" body of development of an allergic inflammation. Morphological changes observed in the inflamed shoot, reveal a number of the features inherent on the one hand in the form of disease, from other side — genesis of inflammation. In the review changes of a functional condition of immune system and morphological features appendix at patients with acute appendicitis, testifying in favor of allergic genesis inflammation are specified.

Key words: appendicitis, immune system, morphology, allergy

Червеобразный отросток, как периферический орган иммунной системы, играет существенную роль в иммунологических процессах, происходящих в организме человека. Расположенный на границе двух отделов кишечника и чрезвычайно насыщенный лимфоидными фолликулами отросток является иммунорецепторным органом, который по принципу обратной связи регулирует полноту ферментного расщепления продуктов питания с помощью оценки степени антигенности химуса. Червеобразный отросток не только выполняет иммунологический надзор, как один из важнейших звеньев иммунной системы, но и может служить «шоковым» органом развития аллергического воспаления. Аллергическая теория дает возможность объяснить в некоторых случаях механизмы развития острого аппендицита [1]. Аллергический механизм воспаления предполагает проникновение аллергенов во внутреннюю среду и сенсибилизацию организма. В условиях сенсибилизации в лимфоидной ткани, под действием даже небольших по силе раздражителей, как специфического, так и неспецифического характера, очень легко возникает гиперергическое воспаление с некрозом и разрушением фолликулов, гиперемией сосудов всех слоев стенки червеобразного отростка. Особен-

ности воспаления при остром аппендиците обусловлены каскадом реакций с участием большого разнообразия клеток, факторов и медиаторов на местном и системном уровнях, взаимодействие которых и формирует характерный патологический процесс.

В связи с чем, была поставлена **цель** исследования: изучить морфологические изменения в червеобразном отростке и иммунологические показатели при остром аппендиците у больных с отягощенным аллергологическим анамнезом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 120 человек (53 мужчины и 67 женщин), средний возраст составил 20,4 (16,1; 35,5) года. В структуре патологии выделены следующие группы: больные с подозрением на острый аппендицит — аппендикулярная колика (АК, $n = 30$), пациенты, которым в процессе наблюдения на фоне купирования болевого синдрома, диагноз острого аппендицита снят; острый катаральный аппендицит (ОКА, $n = 30$); острый деструктивный (флегмонозный/гангренозный) аппендицит (ОДА, $n = 30$). Контрольную группу составили практически здоровые лица ($n = 30$), сопоставимые по полу и возрасту.

Всем больным выполнена аппендэктомия, проведено специфическое аллергологическое обследование (сбор аллергологического анамнеза, определение общего IgE методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем ООО «Алкор Био»). Определение характера воспалительных и деструктивных изменений основывалось на интраоперационной характеристике макропрепарата и результатах патоморфологического исследования удаленного червеобразного отростка (ЧО). Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови исследовали методом флуоресцентной микроскопии с использованием моноклональных антител. Концентрацию общих IgA, IgM, IgG в сыворотке периферической крови определяли методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini (1965). Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) в сыворотке крови оценивали турбидиметрическим методом. Статистическая обработка проведена с помощью пакета программ «Statistica 6.0». Так как наблюдались отклонения от нормального распределения выборок, определяемого по методу Колмогорова — Смирнова и критерию Шапиро — Уилка, количественные данные в таблицах и тексте представлены в виде медианы (Me), и интерквартильного интервала (Q1 — Q3), где Q1 — 25 процентиль, Q3 — 75 процентиль. При сравнительном анализе двух групп по количественным признакам использовали непарный непараметрический критерий Вилсона — Манна — Уитни (U). Для анализа одновременно трех и более групп, применяли непараметрический H-критерий Краскела — Уоллиса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Отягощенный аллергологический анамнез отмечен у 70 % больных острым аппендицитом, из них в 28,5 % выявлена пищевая аллергия и 71,5 % — лекарственная аллергия. Клиника острого аппендицита развилась у 25 % больных на фоне острого респираторного заболевания (возможно респираторной аллергии), у 50 % — на фоне нарушения диеты. Следует отметить, что аллергическое воспаление чаще всего формируется на уровне барьерных органов, одним из которых является ЖКТ. Аппендикс наиболее «благоприятный» участок для реализации патологического процесса, в том числе аллергического генеза. Выявленные нами морфологические изменения, наблюдающиеся в воспаленном аппендиксе, имеют ряд особенностей, присущих с одной стороны форме заболевания, с другой — генезу воспаления.

При остром аппендиците аллергического генеза (рис. 1) — клеточная инфильтрация состоит сплошь из эозинофилов, плазмочитов и лимфоцитов. Количество эозинофилов в поле зрения — до 18, нейтрофилов — до 5. Процесс инфильтрации диффузного характера, захватывает слизистую и подслизистую оболочки. Покровный эпителий слизистой оболочки местами слущен, удается

видеть множественные первичные аффекты Ашоффа. Характерна высокая степень инфильтрации лимфоидных фолликулов. Они резко гиперплазированы, границы четкие, со светлыми зародышевыми центрами, герминативные центры отечны. В соединительной ткани интенсивный отек стромы, выражена фрагментация эластических и ретикулярных волокон. Сосуды ЧО паретически расширены, полнокровны, с умеренно выраженным стазом. Просветы отдельных сосудов полностью выполнены эозинофилами. Стенки сосудов утолщены, эндотелий набухший с участками гомогенизации.

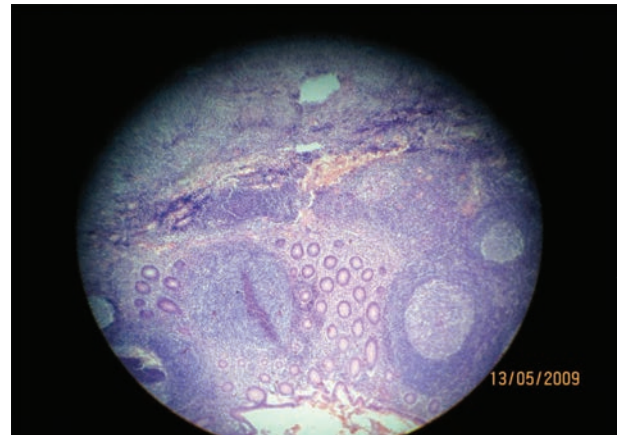


Рис. 1. Острый аппендицит аллергического генеза. Во всех частях стенки отмечается отек, гиперплазия фолликулов, ограниченные очаговые кровоизлияния. Лимфоидные фолликулы резко гиперплазированы, границы нечеткие, со светлыми зародышевыми центрами. Видны первичные аффекты Ашоффа.

При остром аппендиците неаллергического генеза (рис. 2) — процесс инфильтрации очагового характера, состоит преимущественно из нейтрофилов и макрофагов, с примесью эозинофилов и плазмочитов (эозинофилов в поле зрения — от 1 до 4, нейтрофилов — до 20), захватывает поверхност-

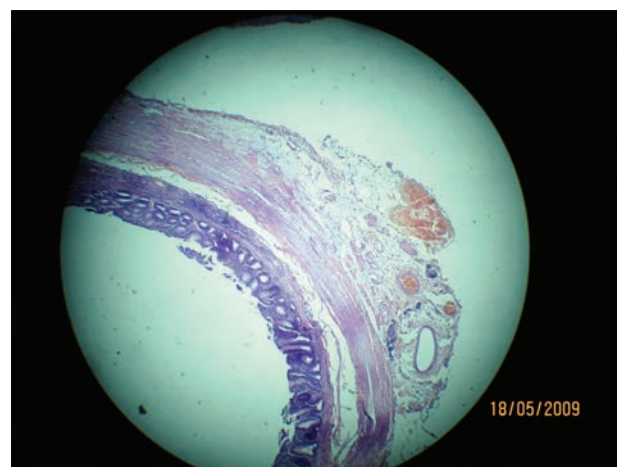


Рис. 2. Острый аппендицит неаллергического генеза. Процесс инфильтрации захватывает поверхностный отдел слизистой оболочки. Эластические и ретикулярные волокна фрагментированы частично. Лимфоидные фолликулы мелкие.

ный отдел слизистой оболочки. Лимфоидные фолликулы мелкие, границы смазаны, без выраженных зародышевых центров. Имеется незначительный отек стромы, эластические и ретикулярные волокна фрагментированы частично. В сосудах отростка слабо выраженный стаз.

Таким образом, для ОА аллергического генеза характерны: резкая гиперплазия фолликулов, обширное вовлечение отростка в воспалительный процесс с интенсивным отеком, тяжелым застоем, поражением сосудов (плазматическое пропитывание, фибриноидный некроз их стенок), а так же дезорганизация и разволокнение парапластической субстанции. При ОА аллергического генеза эозинофильно-клеточная инфильтрация отмечена в 100 % случаев, неаллергического — в 40–45 %. По степени тяжести самих деструктивных изменений, трудно дифференцировать эти две формы аппендицита, и местная эозинофильно-клеточная реакция приобретает значение важного критерия в установлении диагноза.

В периферической крови отмечался лейкоцитоз у 75 % больных. Сравнительный анализ показателей лейкограммы между группами АК, ОКА и ОДА выявил следующие достоверные изменения (табл. 1): снижение удельного веса моноцитов при АК неаллергического генеза относительно группы контроля; увеличение удельного веса эозинофилов при ОКА аллергического генеза относительно всех групп; повышение количества нейтрофилов и абсолютного количества моноцитов при ОДА относительно всех групп.

Изменения популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов в группе больных ОКА аллергического генеза (табл. 2) характеризуются: увеличением количества лимфоцитов относительно контроля и группы ОДА, повышением

числа CD4+ -клеток и абсолютного количества CD3+ -лимфоцитов относительно группы контроля и группы ОДА, снижением относительного числа CD8+ -лимфоцитов относительно контроля. В группе ОДА в зависимости от генеза воспаления выявлены следующие изменения: увеличение лейкоцитов, снижение относительного числа лимфоцитов относительно всех групп, снижение общего числа CD3+ - и CD4+ -лимфоцитов относительно всех групп, повышение относительного числа CD8+ -лимфоцитов при аллергическом генезе воспаления относительно всех групп.

При оценке гуморального звена иммунитета у больных ОКА неаллергического генеза выявлено снижение уровня IgG и IgA, повышение IgM относительно контроля и группы ОКА аллергического генеза. В группе больных ОА аллергического генеза независимо от формы заболевания повышены уровни IgE и IgG относительно контроля и группы ОКА неаллергического генеза, что свидетельствует о преобладании реактивных механизмов запуска аллергического воспаления (табл. 3).

ВЫВОДЫ

1. Определены морфологические особенности червеобразного отростка при остром аппендиците в зависимости от генеза воспаления. При остром аппендиците аллергического генеза — диффузная эозинофильная инфильтрация, гиперплазия лимфоидных фолликулов, интенсивный отек стромы, выраженный стаз сосудов.

2. В зависимости от формы и генеза воспаления при остром аппендиците установлены изменения показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Острый катаральный аппендицит аллергического генеза характеризуется повышением содержания CD3+ и CD4+-

Таблица 1
Показатели лейкограммы при остром аппендиците в зависимости от формы и генеза воспаления (Ме; Q 1-Q 3)

Показатели	контроль (n = 15)	АК (n = 15)	АК (n = 15)*	ОКА (n = 15)	ОКА (n = 15)*	ОДА (n = 15)	ОДА (n = 15)*	p
Нф (10 ⁹ /л)	2,9 (2,33–3,3)	4,14 (3,86–5,74)	2,97 (2,43–3,65)	5,57 (3,8–7,81)	5,46 (4,27–6,88)	7,77 (6,28–9,16)	7,38 (4,11–8,65)	p _{1,6} < 0,01 p _{1,7} < 0,05 p _{4,6} < 0,05 p _{межгр} = 0,08
Нф (%)	53 (48–58,2)	68,6 (62–72,05)	52,8 (50,2–55,9)	65,4 (54,95–72,85)	49,5 (46,25–51,97)	75,1 (69–79,85)	62,3 (54,35–77,0)	p _{1,6} < 0,05 p _{1,7} < 0,01 p _{5,6} < 0,05 p _{межгр} = 0,04
Мн (10 ⁹ /л)	0,42 (0,34–0,49)	0,41 (0,33–0,53)	0,47 (0,3–0,55)	0,6 (0,41–0,88)	0,67 (0,4–0,78)	0,68 (0,49–0,87)	0,71 (0,54–0,89)	p _{1,2} < 0,05 p _{2,7} < 0,05 p _{межгр} = 0,42
Мн (%)	8,08 (6,15–9,22)	5,33 (3,65–6,05)	8,05 (6,31–10,18)	7,72 (6,84–8,72)	5,86 (4,22–7,75)	6,98 (5,22–8,67)	7,39 (6,34–9,18)	p _{1,2} < 0,01 p _{2,4} < 0,05 p _{2,6} < 0,05 p _{межгр} = 0,05
Эо (10 ⁹ /л)	0,1 (0,06–0,21)	0,21 (0,19–0,33)	0,22 (0,15–0,3)	0,12 (0,04–0,32)	0,24 (0,13–0,39)	0,08 (0,03–0,16)	0,17 (0,04–0,28)	p _{1,5} < 0,05 p _{5,7} < 0,05 p _{межгр} = 0,22
Эо (%)	1,84 (1,4–3,3)	2,47 (1,4–8,9)	2,01 (1,63–5,08)	1,44 (0,53–2,87)	5,16 (2,74–6,26)	0,53 (0,32–1,4)	1,3 (0,31–3,05)	p _{1,5} < 0,05 p _{4,5} < 0,01 p _{межгр} = 0,06

Примечание: * – аллергический генез воспаления, p – достоверность различий (U-критерий Манна – Уитни), p_{межгр} – достоверность различий (по методу Краскела – Уоллиса).

Таблица 2

Показатели популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов в зависимости от формы и генеза воспаления (Ме; Q1–Q3)

Показатели	Контроль (n = 15)	АК (n = 15)	АК* (n = 15)	ОКА (n = 15)	ОКА* (n = 15)	ОДА (n = 15)	ОДА* (n = 15)	p
Лц (10 ⁹ /л)	4,96 (4,38–6,9)	8,9 (7,65–10,15)	6,2 (5,38–8,15)	10,1 (8,39–12,65)	9,4 (8,4–11,6)	12 (11,2–14,35)	13 (9,8–14,9)	p _{1,6} < 0,05 p _{1,7} < 0,05 p _{3,6} < 0,01 p _{3,7} < 0,05 p _{межгр} = 0,04
Лф (%)	35,35 (31,65–8,85)	24,4 (20,25–25,64)	32,6 (31,7–37,05)	24,8 (16,85–32,5)	39,4 (32,92–42,15)	16,2 (13,2–21,85)	24,1 (16,3–33,15)	p _{1,2} < 0,05 p _{1,5} < 0,01 p _{1,6} < 0,05 p _{1,7} < 0,05 p _{2,5} < 0,01 p _{5,6} < 0,05 p _{5,7} < 0,01 p _{межгр} = 0,02
Лф (10 ⁹ /л)	1,65 (1,34–2,34)	1,42 (1,21–2,17)	2,17 (1,66–2,56)	2,2 (1,43–2,7)	2,49 (1,94–3,03)	2,12 (1,29–2,39)	2,2 (1,76–2,98)	p _{1,5} < 0,05 p _{5,6} < 0,01 p _{5,7} < 0,05 p _{межгр} = 0,03
CD3 ⁺ (%)	71,5 (68–75)	70 (61–73)	66 (61–70)	58 (55,5–60)	62 (46–60,5)	43 (39–45)	42 (38–51)	p _{1,6} < 0,05 p _{1,7} < 0,01 p _{5,6} < 0,05 p _{5,7} < 0,05 p _{межгр} = 0,08
CD3 ⁺ (10 ⁹ /л)	1531,5 (1383,2–1634)	1359 (1060–1499)	1451 (1196–1684)	1009 (961–1063,5)	1587 (1390–1727)	721 (691,5–810)	654 (601,5–843)	p _{1,5} < 0,05 p _{1,6} < 0,05 p _{1,7} < 0,05 p _{5,6} < 0,01 p _{5,7} < 0,05 p _{межгр} = 0,07
CD4 ⁺ (%)	35,5 (32–45)	38 (33–43)	35 (32,5–40)	38 (33,5–41,5)	41 (36,5–42,5)	23 (20–25,5)	22 (19,5–28)	p _{1,5} < 0,01 p _{1,6} < 0,05 p _{1,7} < 0,05 p _{5,6} < 0,05 p _{5,7} < 0,05 p _{межгр} = 0,03
CD4 ⁺ (10 ⁹ /л)	654 (489–859,2)	673 (333–752,5)	627 (329,5–732)	702 (531,5–753)	844 (786,5–1024)	170 (145,5–200)	165 (143,5–199)	p _{1,5} < 0,05 p _{1,6} < 0,01 p _{1,7} < 0,05 p _{5,6} < 0,05 p _{5,7} < 0,05 p _{межгр} = 0,04
CD8 ⁺ (%)	36,5 (31,25–39)	40 (37–46)	42 (38,5–48)	39 (34,5–48,5)	28 (24–29)	41 (35,5–47)	46 (42–49)	p _{1,7} < 0,05 p _{5,7} < 0,05 p _{межгр} = 0,03
CD8 ⁺ (10 ⁹ /л)	428,5 (358,7–565,5)	489 (429–679,5)	463 (458,5–605)	420 (384,5–649)	413 (513,5–699)	387 (269,5–350)	392 (391–480,5)	p _{1,3} < 0,05 p _{2,3} < 0,05 p _{межгр} = 0,08

Примечение: * – аллергический генез воспаления, p – достоверность различий (U-критерий Манна – Уитни), p_{межгр.} – достоверность различий (по методу Краскела – Уолиса).

лимфоцитов, снижением относительного числа CD8⁺-клеток. Острый деструктивный аппендицит аллергического генеза характеризуется снижением абсолютного и относительного числа CD3⁺- и CD4⁺-лимфоцитов, повышением относительного числа CD8⁺-лимфоцитов. При остром аппендиците аллергического генеза, независимо от формы заболевания – отмечено повышение концентрации IgE, что свидетельствует в пользу атопии. При остром деструктивном аппендиците аллергического генеза – повышение концентрации IgG и ЦИК.

Таким образом, возникает вопрос, необходимо ли хирургическое вмешательство при аппендиците [2]. Совершенно очевидно, что единственно правильной тактикой хирурга в случаях воспаления червеобразного отростка, независимо от гене-

за воспаления (аллергического, неаллергического) является его удаление – аппендэктомия. Это, прежде всего, предотвращает прогрессирование местной воспалительной реакции и ликвидирует очаг всевозможных осложнений. Однако при остром аппендиците аллергического генеза, аппендэктомия не решает проблему аллергии вообще. Поэтому в случае наличия эквивалентов аллергии у больных острым аппендицитом, в дальнейшем требуется целенаправленное проведение специфического аллергологического обследования с целью установления и элиминации причинно-значимых аллергенов для профилактики развития аллергического воспаления на уровне других «шоковых» территорий, поскольку аппендэктомия решает проблему только местного характера.

Таблица 3

Показатели гуморального звена иммунитета в зависимости от формы острого аппендицита (Ме; Q1–Q3)

Показатели	контроль (n = 15)	КК (n = 15)	КК* (n = 15)	ОКА (n = 15)	ОКА* (n = 15)	ОДА (n = 15)	ОДА* (n = 15)	p
Ig E (МЕ)	42,65 (26,57–71,55)	54 (35,3–79,4)	103,7 (58,35–139,9)	38 (18,45–53,2)	172,5 (141,85–215,8)	50 (44,15–84,2)	189,1 (142,95–231,5)	$p_{1,5} < 0,01$ $p_{1,7} < 0,05$ $p_{4,5} < 0,05$ $p_{4,7} < 0,05$ $p_{\text{межгр}} = 0,03$
Ig A (г/л)	2,95 (2,4–3,65)	1,3 (0,85–3,3)	3,1 (2,6–3,85)	1,3 (1,2–1,65)	2,9 (2–3,8)	3,4 (2,25–4,2)	3,8 (2,26–4,15)	$p_{1,4} < 0,01$ $p_{4,5} < 0,05$ $p_{\text{межгр}} = 0,04$
Ig M (г/л)	0,95 (0,72–1,2)	1,6 (0,9–2,6)	1 (0,7–1,3)	2,8 (1,6–5,6)	0,9 (0,7–1,3)	4,8 (3,8–5,2)	1,3 (1–3,39)	$p_{1,4} < 0,01$ $p_{4,5} < 0,05$ $p_{\text{межгр}} = 0,01$
Ig G (г/л)	12,45 (9,55–15,17)	7,9 (7,25–14,45)	17,2 (16,35–18,65)	8,1 (7,6–11,45)	16,6 (14,75–18)	16,2 (14,25–18,05)	19,4 (17,2–20,9)	$p_{1,5} < 0,05$ $p_{1,7} < 0,05$ $p_{4,5} < 0,01$ $p_{4,7} < 0,05$ $p_{\text{межгр}} = 0,02$
ЦИК (у.е.)	24,5 (8,5–45,75)	46 (39,5–64,5)	110 (61,5–128)	81 (60–91)	106 (95–119)	107 (98,5–123)	129 (78–138,5)	$p_{1,3} < 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$ $p_{\text{межгр}} = 0,04$

Примечание: * – аллергический генез воспаления, p – достоверность различий (U-критерий Манна – Уитни), $p_{\text{межгр}}$ – достоверность различий (по методу Краскела – Уолиса).

ЛИТЕРАТУРА

1. Harlak A., Gulec M., Menten O. Atopy is a risk factor for acute appendicitis? A prospective clinical study // J. Gastrointest. Surg. – 2008. – Vol. 12. – P. 1251 – 1256.
2. Mason R.J. Surgery for appendicitis: it is necessary? // Surg. Infect. (Larchmt). – 2008. – Vol. 9, N 4. – P. 481 – 488.

Сведения об авторах

Смирнова Светлана Витальевна – заместитель директора по научной работе ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАМН, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической иммунологии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (660100, г. Красноярск, ул. Чкалова, д. 41, кв. 117; тел. раб.: 8 391 228 06 81; email: svetvita@mail.ru)

Малык Ульяна Владимировна – врач-хирург ФГУЗ ФМБА клиническая больница № 51 (г. Железногорск), кандидат медицинских наук

Смоляникова Марина Викторовна – к.б.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАМН