

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО АБДОМИНАЛЬНОГО СИНДРОМА С ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ В ПРАВОЙ ПОДВЗДОШНОЙ ОБЛАСТИ У ДЕТЕЙ

И. Н. Хворостов¹, А. Г. Синицын¹, Г. Л. Снигур², Д. А.¹ Андреев, Г. А. Копань¹, О. И. Вербин¹, В. Н. Шрамко¹, О. Н. Дамиров¹, С. С. Сурин²

¹Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра детской хирургии,

²Волгоградский медицинский научный центр

Проведенные сравнительные исследования позволили установить существенные различия в клинической картине, морфологических и иммуногистохимических показателях между острым аппендицитом и хроническим абдоминальным синдромом с локализацией в правой подвздошной области, что позволяет рассматривать хронический аппендицит как самостоятельную нозологическую единицу, которую необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики у больных с ХАС в правой подвздошной области.

Ключевые слова: хронический абдоминальный синдром в правой подвздошной области, дети.

COMPARATIVE CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF CHRONIC ABDOMINAL SYNDROME LOCALIZED IN THE RIGHT ILIAC FOSSA IN CHILDREN

I. N. Khvorostov¹, A. G. Sinitsyn¹, G. L. Snigur², D. A. Andreyev¹, G. A. Kopan¹, O. I. Verbin¹, V. N. Shramko¹, O. N. Damirov¹, C. C. Surin²

¹Volgograd state medical university, Department of children's surgery,

²Volgograd medical research center

Comparative analysis revealed significant differences in clinical, morphological and immunohistochemical features of acute appendicitis and chronic abdominal syndrome (HAS) localized in the right iliac region, which enabled us to treat chronic appendicitis as a separate disease entity. This should be considered in the differential diagnosis in patients with HAS in the right iliac fossa.

Key words: Recurrent right lower quadrant pain, children.

Боли в животе являются одной из самых распространенных жалоб у детей различного возраста [2]. В противоположность острому аппендициту, диагностика и тактика лечения которого, в большинстве случаев, не вызывает затруднений, клинико-морфологическая характеристика хронического абдоминального синдрома (ХАС) с локализацией в правой подвздошной области до сих пор является предметом дискуссий [6, 9]. Считается, что ХАС следует рассматривать как возможную причину болей в правой подвздошной области при исключении других диагнозов. Результаты предлагаемого хирургического лечения — аппендэктомии — тем лучше, чем тщательнее было проведено предшествующее обследование и исключена интеркуррентная патология. Однако критерии диагностики ХАС и показания к оперативному лечению у детей до настоящего времени точно не определены. Прогнозирование показаний к хирургическому лечению ХАС является актуальной медико-социальной проблемой в связи с высокой распространенностью среди детей. В настоящее время существует несколько шкал, из которых наиболее распространенными являются шкала Альварадо (ША) и педиатрическая шкала аппендицита (ПША) [8], основанные на клинических и лабораторных данных. Однако

использование различных прогностических шкал аппендицита для определения показаний к оперативному лечению в отечественной педиатрической практике не нашло широкого распространения. Не существует четких морфологических критериев изменений в червеобразном отростке при ХАС, поскольку при гистологическом исследовании удаленных аппендиксов в большинстве случаев обнаруживаются воспалительные изменения разной степени выраженности, что обуславливает необходимость использования помимо морфологических, иммуногистохимических исследований.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить показания к аппендэктомии у детей с хроническим абдоминальным синдромом с локализацией в правой подвздошной области у детей на основании анализа клинических данных и морфологических исследований.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с сентября 2010 г. по ноябрь 2015 г. нами проведено обследование и лечение 50 детей в возрасте от 10—14 лет, находившихся на лечении в ДХО-2 ГУЗ КБСМП № 7 г. Волгограда. Исследование проведено

в два этапа. Обследовано 15 больных с ХАС (1-я группа, основная). Критерием включения в группу было наличие периодических болей в животе с локализацией в правой подвздошной области, без документального подтверждения перенесенного аппендикулярного инфильтрата или абсцесса, при продолжительности болевого синдрома от 6 до 36 месяцев. В контрольную группу (2-я группа) были включены 35 случайно отобранных пациентов, оперированных по поводу острого аппендицита в срочном порядке

Обследование больных проводили по следующему алгоритму:

1) физикальные методы обследования: при этом особое внимание уделяли характеристике болевого синдрома, частоте госпитализации и наличию сопутствующих заболеваний, сопровождающихся развитием болевого синдрома, наличию признаков острого аппендицита и симптомов раздражения брюшины;

2) оценка интенсивности болевого синдрома проводилась с применением визуально-аналоговой шкалы по балльной системе от 0—10 [3, 4];

3) сравнение дооперационной клинической картины проводилось на основании международных прогностических шкал: Педиатрической шкалы аппендицита (Paediatric Appendicitis Score) и шкалы Альварадо (Alvarado score) [8];

4) у детей 1-й группы для выявления интеркуррентной патологии проводилось УЗИ органов брюшной полости, ФГДС, ирригография по стандартной методике, осмотр гастроэнтеролога и гинеколога (по показаниям);

5) в обеих группах проанализированы сроки послеоперационного периода, а также частота возникновения и характер послеоперационных осложнений;

6) характер изменений в удаленных червеобразных отростках определяли гистологическим и иммуногистохимическим методами.

Показания к оперативному лечению у детей 1-й группы формулировали в зависимости от наличия следующих критериев: отсутствие эффекта от консервативного лечения, локализация болей в правой подвздошной области без признаков раздражения брюшины при рецидивирующем течении заболевания, выявление рентгенологических признаков задержки бария в червеобразном отростке, визуализация каловых конкрементов в аппендиксе. Детям 2-й группы оперативное лечение проводилось по срочным показаниям. Все операции были выполнены после проведения смотровой лапароскопии. Аппендэктомия выполнена лигатурным методом во всех случаях.

Показания к оперативному лечению у детей 1-й группы формулировали в зависимости от наличия следующих критериев: отсутствие эффекта от консервативного лечения, локализация болей в правой подвздошной области без признаков раздражения брюшины при рецидивирующем течении заболевания, выявление рентгенологических признаков задержки бария в червеобразном отростке, визуализация каловых конк-

рементов в аппендиксе. Детям 2-й группы оперативное лечение проводилось по срочным показаниям. Все операции были выполнены после проведения смотровой лапароскопии, аппендэктомия выполнена лигатурным методом во всех случаях.

По общепринятым гистологическим методикам изготавливали микропрепараты и окрашивали гематоксилином и эозином [1]. Для проведения иммуногистохимического исследования использовали первичные поликлональные антитела к VEGF, MMP-9, CD106 (LabVision, UK), VIP, Collagen-III-alpha-1 (GeneTex, USA). Иммуногистохимическое исследование проводили в соответствии с протоколами фирм производителей антител с использованием систем детекции «UltraVision» (LabVision, UK) и хромогена — диаминобензидином, используя протокол высокотемпературной демаскировки антигенов в миниавтоклаве Pascal (DakoCytomation, Дания). Достоверность полученных результатов контролировали с помощью позитивных и негативных контролей антигенов, а также негативных контролей антител. Характер иммуногистохимической реакции оценивали визуально в баллах с учетом интенсивности окраски или определяли удельное количество позитивно окрашенных клеток стандартизированными методами морфометрии в иммуногистохимии с помощью системы анализа изображений [5, 7].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием общепринятых статистических методов вычисления относительных (P) и средних величин (M), их ошибок (t). Показатели среднего значения величины анализированных выборок данных представлены с 95% доверительным интервалом. Достоверность различий в группах оценивалась с помощью непараметрических тестов Спирмена. Величины менее 0,05 считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлены значимые ($p < 0,05$) различия в интенсивности болевого синдрома в группах. Так, в 1-й группе средняя интенсивность болевого синдрома составила 6,1 балл, в группе 2 соответственно 7,6 баллов.

Нами установлены значимые ($p < 0,05$) различия в величинах шкалы Альварадо (ША) и педиатрической шкалы аппендицита (ПША) в обеих группах. Так, у больных 1-й группы средние значения ША составили 3,5 балла (95 % ДИ 3,1—4,0; $df=16$), а ПША — 3,8 баллов (95 % ДИ 3,3—4,4; $df=16$). Средние значения балльной оценки у детей 2-й группы оказалась в 2 раза выше и составили 7,3 (95 % ДИ 6,8—7,9; $df=24$) для ША и 7,3 балла (95% ДИ 6,3—7,9; $df=16$) для ПША. У 68 % больных 2-й группы средние значения шкалы Альварадо колебались в диапазоне от 7—10 баллов, что соответствует рекомендациям по оценке показаний к оперативному лечению, однако 32 % больных при значениях шкалы от 5—6 баллов также была выполнена аппендэктомия с учетом клинической картины заболевания.

При анализе показаний к оперативному лечению больных 1-й группы оказалось, что у 88,2 % больных средние значения по ША составили от 1—4 баллов, в 11,8 % колебались в пределах 5—6 баллов, что не соответствует критериям острого аппендицита. При оценке значений ПША при определении показаний к оперативному лечению у больных 2-й группы сумма баллов была сопоставима с таковыми показателями шкалы Альвардо: в диапазоне от 5—6 баллов укладывались 40 % наблюдений, в промежутке от 7—10 баллов было 60 % больных.

Дискриминантный анализ с построением ROC-кривой для определения чувствительности и специфичности прогнозирования показаний к оперативному лечению острого аппендицита по шкале Альвардо у детей 2-й группы позволил установить хорошую прогностическую способность модели (рис. 1).

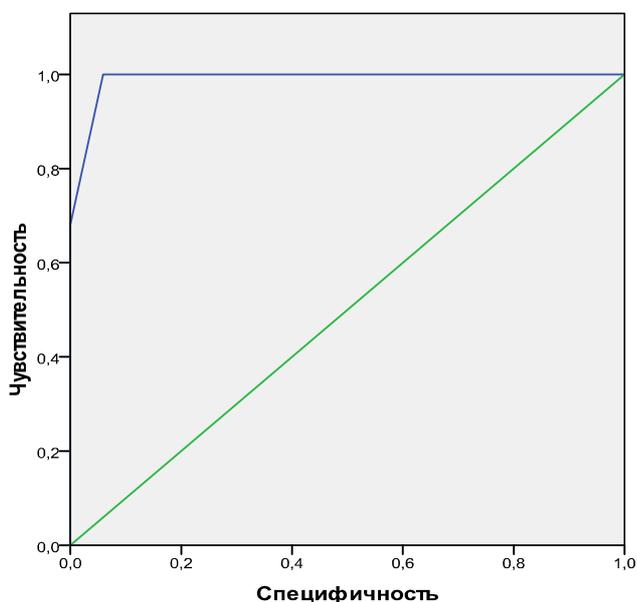


Рис. 1. ROC-кривая прогнозирования показаний к оперативному лечению у детей с острым аппендицитом

Площадь под кривой (AUC) составила 0,91 (95 % ДИ 0,83—0,99; $p < 0,0001$). Среднее значение ША, позволяющее определить показания к оперативно-

му лечению, составило 7 баллов. У детей с ХАС использованная модель показала низкую прогностическую значимость (AUC-0,09; 95 %ДИ 0,01—1,0; $p < 0,0001$). Похожие результаты обнаружены при оценке прогностической значимости шкалы ПША у больных 1-й и 2-й групп. Таким образом, обнаруженные закономерности позволяют заключить, что обе шкалы имеют низкую прогностическую значимость в определении показаний к оперативному лечению ХАС у детей с локализацией в правой подвздошной области, что диктует необходимость разработки новых моделей прогнозирования или модификация уже существующих.

Установлено, что самыми информативными ($p < 0,05$) клиническими признаками в диагностике острого аппендицита можно считать (табл. 1) напряжения передней брюшной стенки, гипертермию, лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг в лейкоцитарной формуле и миграцию болей. У больных 1-й группы самым информативными оказались неспецифические признаки: локальная болезненность, встречающаяся в 94,1 % наблюдений, и наличие нарушений функции желудочно-кишечного тракта в виде тошноты и рвоты у 76,5 % больных.

Полученные результаты позволяют утверждать, что специфических симптомов, позволяющих определить показания к хирургическому лечению ХАС, выявить не удалось. Достоверные отличия между группами являются скорее подтверждением значимости клинических симптомов в диагностике только острого аппендицита. Представляется, что ХАС является диагнозом исключения и не имеет в настоящее время четких клинических симптомов.

Через 1 год после оперативного лечения у 13 пациентов (86 %) 1-й группы отмечено полное исчезновение болевого синдрома. Сохранение болей 14 % у больных 1-й группы было расценено как рецидив заболевания. Обращает внимание тот факт, что все эти пациенты — девочки пубертатного возраста с нарушениями менструального цикла в анамнезе.

При гистологическом исследовании червеобразных отростков 1-й группы над воспалительными и деструктивными изменениями преобладали признаки умеренного нарушения кровообращения в

Таблица 1

Сравнительная характеристика клинических симптомов в группах

Симптомы	Хронический абдоминальный синдром, %		Острый аппендицит, %		P*
	есть	нет	есть	нет	
Напряжение	35,3	64,7	88	12	0,001
Локальная болезненность	94,1	5,9	100	—	0,4
Анорексия	29,4	70,6	52	48	0,2
Гипертермия	11,8	88,2	68	32	0,01
Тошнота, рвота	76,5	23,5	64	36	0,5
Лейкоцитоз	5,9	94,1	88	12	0,01
Нейтрофилез	—	100	44	56	0,01
Миграция болей	—	100	52	48	0,01

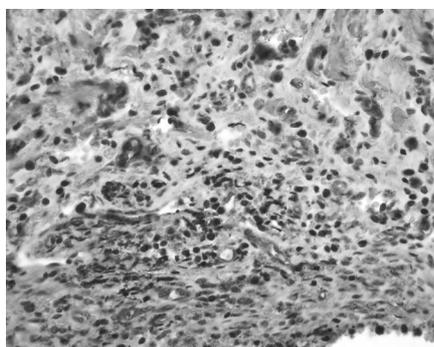
*P достоверно при $p < 0,05$.

Таблица 2

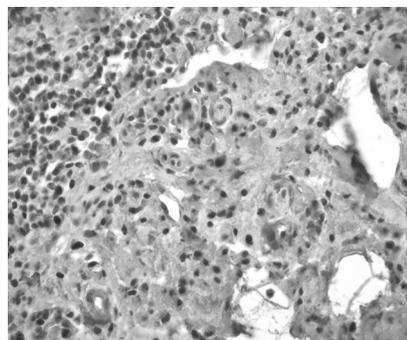
Иммуногистохимическая характеристика экспрессии антигенов в слизистой оболочке червеобразных отростков

Первичные антитела	Экспериментальные группы	
	1-я группа	2-я группа
Интенсивность экспрессии		
Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)	+++	++
MMP-9	+++	+/-
CD106	+++	+/-
VIP	+	+
Collagen-III-alpha-1	++	+
Количество клеток		
VEGF	++	+
MMP-9	+++	+
CD106	+	+
VIP	++	+
Collagen-III-alpha-1	++	+

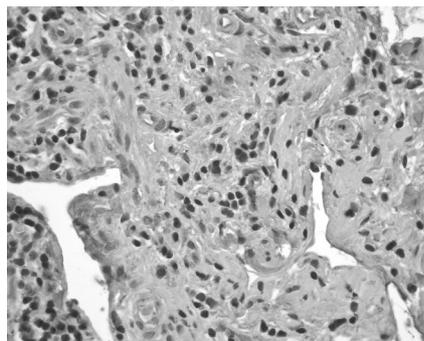
виде полнокровия сосудов, отека мышечного слоя, краевого стояния эритроцитов, микротромбозов, очаговых периваскулярных кровоизлияний. Язвенно-некротические изменения слизистой оболочки не визуализировались, а воспалительная лейкоцитарная инфильтрация была локализована в пределах слизистой оболочки червеобразных отростков. При иммуногистохимическом исследовании была выявлена выраженная экспрессия протеинов VEGF, MMP-9 и CD106 преимущественно в подслизистом слое и мышечной оболочке. Экспрессия белка Collagen-III-alpha-1 носила умеренно выраженный характер, а протеина VIP — слабый, в виде небольшого количества позитивно окрашенных клеток, расположенных как в слизистой оболочке, так и в подслизистом слое (табл. 2, рис. 2). При подсчете количества иммунопозитивных клеток наибольшее количество клеток было MMP-9-позитивным, умеренное количество VEGF-, VIP- и Collagen-III-alpha-1-позитивными.



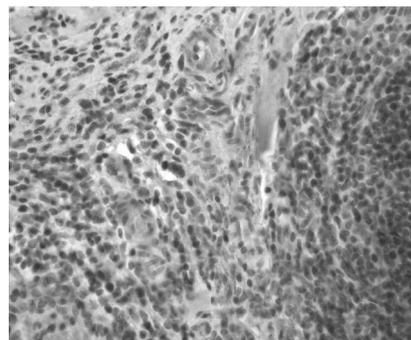
VEGF



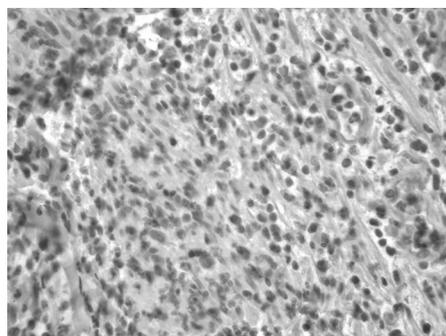
MMP-9



CD106



VIP



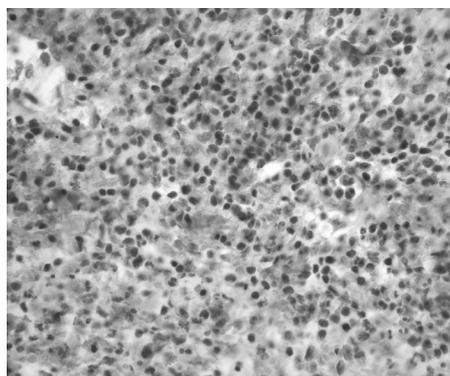
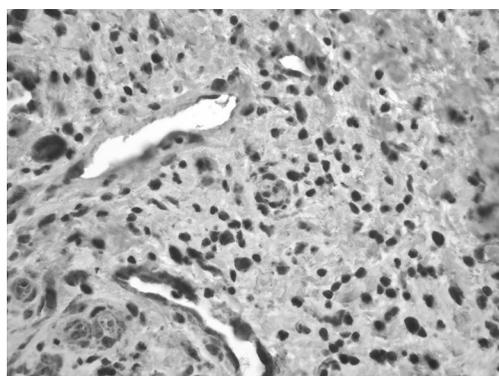
Collagen-III-alpha-1

Рис. 2. Первая группа (пояснения в тексте). Иммуногистохимическая реакция с первичными антителами, визуализация ДАБ с докраской гематоксилином. Начальное увеличение x 400

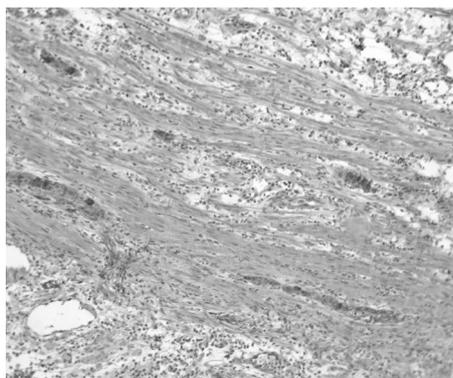
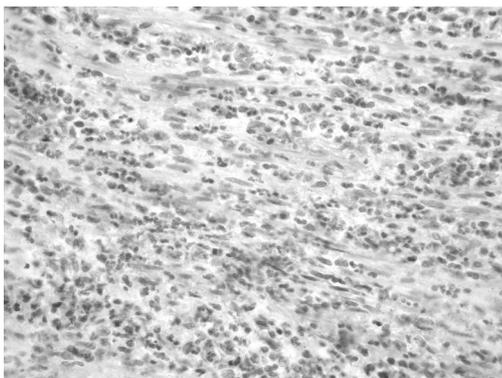
Во 2-й группе наравне с выраженными признаками нарушения кровообращения слизистой оболочки определялись выраженные деструктивные и воспалительные изменения в виде субтотального некроза слизистой оболочки, диффузной лейкоцитарной инфильтрации всех слоев стенки червеобразных отростков с преобладанием в экссудате нейтрофильных сегментоядерных гранулоцитов. Проведение иммуногистохимического исследования показало уменьшение экспрессии всех исследуемых белков, что могло быть обусловлено повреждением антигенных детерминант гидролитическими ферментами нейтрофильных сегментоядерных гранулоцитов в очаге активного флегмонозного воспаления. Отмечалась умеренная эксп-

рессия VEGF, незначительная — VIP (преимущественно в кровеносных сосудах мышечного слоя) и Collagen-III-alpha-1, сомнительная — MMP-9 и VIP. Все исследуемые протеины выявлялись в единичных клетках, преимущественно мышечного и серозного слоев (табл. 2, рис. 3).

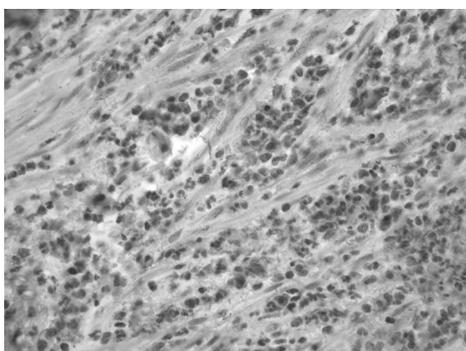
Впервые в отечественной практике нами проведены иммуногистохимические исследования удаленных аппендиксов у детей с ХАС, которые показали существенные различия между исследуемыми группами. Можно утверждать, что изменения в отростке у больных 1-й группы связаны с локальными гипоксическими нарушениями, лежащими в основе болевого синдрома у детей с ХАС.



VEGF MMP-9



CD106 VIP



Collagen-III-alpha-1

Рис. 3. Вторая группа (пояснения в тексте). Иммуногистохимическая реакция с первичными антителами, визуализация ДАБ с докраской гематоксилином. Начальное увеличение $\times 400$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при сравнительном анализе клинической картины с использованием международных прогностических шкал аппендицита (Альвараво и ПАШ) получены достоверные отличия между группами. Проведенные иммуногистохимические исследования удаленных червеобразных отростков показали существенное превышение экспрессии всех исследуемых белков (VEGF, MMP-9, CD106, VIP, Collagen-III-alpha-1) в группе 1 по сравнению с группой 2. Это позволяет рассматривать хронический аппендицит как самостоятельную нозологическую единицу, что необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики у больных с ХАС в правой подвздошной области.

Однако специфических клинических и лабораторных симптомов, позволяющих диагностировать хронический аппендицит на дооперационном этапе, выявить не удалось. Проведение аппендэктомии при ХАС не является «панацеей», однако в большинстве случаев приводит к полному выздоровлению и практически не сопровождается осложнениями, о чем обязательно должны быть подробно информированы пациенты и их родители. Представляется, что хронический аппендицит является диагнозом исключения и удаление червеобразного отростка должно проводиться только после всестороннего обследования пациента, с предварительной ревизией брюшной полости. В соответствие с этим, наиболее адекватным и щадящим методом хирургического лечения при ХАС в правой подвздошной области является смотровая лапароскопия и лапароскопическая аппендэктомия.

Работа выполнена на средства гранта Волгоградской области от 24 ноября 2014 года № 477 «О предоставлении государственных научных грантов Волгоградской области» в целях реализации инновационного проекта «Разработка и внедрение инновационных методов

диагностики и лечения острых процессов в брюшной полости у детей».

ЛИТЕРАТУРА

1. Коржевский Д. Э. Краткое изложение основ гистологической техники для врачей и лаборантов-гистологов. — СПб., 2005. — 48 с.
2. Мосин С. В. Лапароскопическая диагностика и лечение хронического аппендицита: дис. ... кандидата медицинских наук. — М., 2009.
3. Острые и хронические болевые синдромы // Анестезиология и реаниматология. — 2003. — № 5. — С. 4—9.
4. Павленко А. Ю., Хижняк А. А. Болевой синдром: патофизиологические механизмы развития и методы воздействия на этапах оказания медицинской помощи // Медицина неотложных состояний. — 2006. — № 1 (2). — С. 29—39.
5. Петров С. В., Райхлин Н. Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Изд. 3-е, доп. и перераб. — Казань, 2004. — 456 с.
6. Сулавко Я. П. Обоснование диагноза «хронический аппендицит» у детей: дис. ... кандидата медицинских наук. — М., 2008.
7. Dabbs D. J. Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Applications. — 4th Edition. Elsevier, 2014. — 933 p.
8. Ngozi Joy Nwokoma (2012). Appendicitis in Children, Appendicitis — A Collection of Essays from Around the World, Dr. Anthony Lander (Ed.). — 2012 — P. 151—152.
9. Safaei M., Moeinei L., Rasti M. Recurrent Abdominal Pain and Chronic Appendicitis // Journal of Research in Medical Sciences. 2004; 1: 11—14.

Контактная информация

Хворостов Игорь Николаевич — д. м. н., зав. кафедрой детской хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: IKhvorostov@gmail.com