

На правах рукописи

МАЛЫК УЛЬЯНА ВЛАДИМИРОВНА

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНЕЗА
ВОСПАЛЕНИЯ**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Новосибирск - 2011

Работа выполнена в Учреждении Российской академии медицинских наук
Научно-исследовательском институте медицинских проблем Севера
Сибирского отделения РАМН

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Смирнова Светлана Витальевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Савченко Андрей Анатольевич

доктор медицинских наук

Колесникова Ольга Петровна

Ведущая организация:

ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»
(г.Томск)

Защита состоится «_____» _____ 2011 года в _____ часов на заседании
диссертационного совета Д 001.001.01 в Учреждении Российской академии
медицинских наук Научно-исследовательском институте клинической
иммунологии Сибирского отделения РАМН по адресу: 6300099, г.Новосибирск,
ул. Ядринцевская, 14

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИИ клинической
иммунологии СО РАМН

Автореферат разослан «_____» _____ 2011 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор биологических наук

Кудаева Ольга Тимофеевна

Актуальность проблемы. Острый аппендицит (ОА) является самым распространенным экстренным хирургическим заболеванием. Внешнее статистическое благополучие относительно низкой летальности не отражает реальной картины проблем медицинского, социального и экономического характера. Пик заболеваемости ОА падает на самый трудоспособный возраст, а количество аппендэктомий в стране ежегодно превышает 1 млн., следовательно, только от осложнений, развившихся у больных ОА, в стране ежегодно умирает 3 – 3,5 тыс. человек (Савельев В.С., 2005; Abbicco D., 2007). Особую сложность представляют вопросы диагностики ОА у лиц пожилого возраста и детей (Лысенко А.В., 2003; Муратов И.Д., 2005; Икрамов Р.З., 2010; Sack U., 2006; Bundy D.G., 2007). На протяжении последних 10 лет многие хирурги указывают на рост количества заболеваний ОА (Тимербулатов В.М., 2001; Кригер А.Г., 2002; Игнатенко В.Т., 2009; Nimes D.J., 2006). Известно, что удаление неструктурного червеобразного отростка (ЧО) чревато неблагоприятными отдаленными последствиями, связанными с тем, что брюшная полость и организм в целом лишаются важного периферического органа одной из гомеостатических систем организма – иммунной системы.

Этиология заболевания окончательно не определена. Большое количество концепций, предложенных для объяснения патогенеза заболевания, может быть сведено к трем основным теориям, в определенной степени противостоящим друг другу: инфекционной, нервно-рефлекторной и аллергической (Бараев Т.М., 2000; Джумабаев Э.С., 2004; Звягинцева Т.Д., 2005; Backhed F., 2005; Nahn C., 2006; Nachim M.Y., 2006).

Условия жизни современного человека таковы, что имеются многочисленные возможности для сенсibilизации его организма различными аллергенами как внешней, так и внутренней среды. Богатство ЧО лимфоидной тканью ставит его в положение органа одного из первых имеющего отношение к антителообразованию. В настоящее время подчеркивается роль аппендикса как одного из ведущих периферических органов иммунной системы (Дружинина Т.А., 2001; Маянский А.Н., 2004; Ногаллер А.М., 2006; Ruber M., 2006; Harlak A., 2008). Исходя из этого, ОА в ряде случаев можно рассматривать как гиперреакцию иммунокомпетентного органа на антигенную стимуляцию слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В частности, ЧО может быть «шоковым» органом развития аллергического воспаления.

Аллергическая теория дает возможность объяснить в некоторых случаях механизмы развития заболевания (Харбедиа Ш.В, 1980; Маянский А.Н., 2004; Русаков В.И., 1990). Аллергический механизм воспаления предполагает проникновение аллергенов во внутреннюю среду и сенсibilизацию организма. В условиях сенсibilизации в лимфоидной ткани, под действием даже небольших по силе раздражителей, как специфического, так и неспецифического характера, очень легко возникает гиперергическое воспаление с некрозом фолликулов и разрушением их, гиперемией сосудов всех слоев стенки отростка.

Особенности воспаления при ОА обусловлены каскадом реакций с участием большого разнообразия клеток, факторов и медиаторов на местном и системном уровнях, взаимодействие которых и формирует характерный патологический процесс. Изучение иммунопатологических процессов, приводящих к формированию воспаления при ОА с точки зрения эндогенной регуляции межклеточных взаимодействий, формирующих механизмы иммунного реагирования, позволит установить новые дифференциально-диагностические критерии.

Цель исследования. Определить приоритетный характер иммунного реагирования с учетом цитокиновой регуляции межклеточных взаимодействий в зависимости от формы и генеза острого аппендицита, установить роль атопии в развитии воспаления и выделить критерии, имеющие дифференциально-диагностическое значение.

Задачи исследования.

1. Определить морфологические и клинические особенности в зависимости от формы и генеза острого аппендицита.

2. Изучить состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета и определить приоритетный характер иммунного реагирования при остром аппендиците в зависимости от формы и генеза воспаления.

3. Исследовать уровни IL-2, TNF- α и IL-4, IL-10 в сыворотке периферической крови, просвете червеобразного отростка и определить особенности цитокиновой регуляции межклеточных взаимодействий в зависимости от формы и генеза острого аппендицита.

4. Установить взаимосвязь показателей иммунного статуса и концентрации цитокинов на местном и системном уровнях при остром аппендиците в зависимости от формы и генеза воспаления.

5. Выделить критерии, имеющие дифференциально-диагностическое значение при диагностике острого аппендицита аллергического (атопического) генеза с учетом клинических, морфологических и иммунологических особенностей заболевания.

Научная новизна работы.

Впервые установлены клинические и морфологические особенности острого аппендицита, свидетельствующие в пользу аллергического генеза воспаления – положительный аллергологический анамнез, эозинофилия периферической крови и эозинофильная инфильтрация диффузного характера червеобразного отростка с гиперплазией лимфоидных фолликулов.

Впервые проведено комплексное исследование концентрации провоспалительных (IL-2, TNF- α) и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) на местном и системном уровнях во взаимосвязи с другими показателями иммунного статуса при остром аппендиците в зависимости от формы и генеза воспаления. Выявлены как общие изменения, характерные для острого аппендицита, так и частные, связанные с атопическим генезом воспаления. Особенности эндогенной регуляции межклеточных взаимодействий при остром аппендиците, независимо от его формы и генеза, являются: повышение содержания лейкоцитов и абсолютного количества

лимфоцитов в периферической крови; повышение уровня IgM; повышение уровней IL-2 и TNF- α в просвете червеобразного отростка. При остром аппендиците атопического генеза, независимо от формы заболевания увеличена концентрация IL-10 в сыворотке крови (а при остром деструктивном аппендиците - и в просвете червеобразного отростка) и IL-4 в просвете червеобразного отростка. Острый катаральный аппендицит атопического генеза характеризуется повышением содержания CD3⁺- и CD4⁺-лимфоцитов, снижением относительного числа CD8⁺-лимфоцитов, повышением уровня IgE. При остром деструктивном аппендиците атопического генеза снижено абсолютное и относительное число CD3⁺- и CD4⁺-лимфоцитов, повышено относительное число CD8⁺-лимфоцитов, повышена концентрация IgE, IgG и ЦИК.

Впервые выявлены взаимосвязи между концентрацией цитокинов на местном и системном уровнях и показателями клеточного и гуморального звеньев иммунитета, характеризующие приоритетную направленность иммунного реагирования в зависимости от генеза воспаления: при остром аппендиците неаллергического генеза преимущественно Th1-ответ, при остром аппендиците атопического генеза – с иммунной девиацией в сторону Th2-ответа.

Полученные данные позволили разработать дополнительные дифференциально-диагностические критерии острого аппендицита аллергического (атопического) генеза с целью уточнения формы и генеза воспаления, на основании особенностей клиники, морфологии, показателей иммунного статуса, концентрации цитокинов на местном и системном уровнях, отражающих эндогенную регуляцию межклеточных взаимодействий в процессе формирования приоритетного характера иммунного реагирования.

Теоретическая и практическая значимость работы.

На основании полученных результатов исследования, концентрации цитокинов в сыворотке периферической крови и содержимом червеобразного отростка, отражающих особенности эндогенной регуляции межклеточных взаимодействий, и характерными изменениями иммунного статуса, определены дополнительные дифференциально-диагностические критерии, характеризующие острый аппендицит в зависимости от формы и генеза воспаления.

Получена приоритетная справка на выдачу патента «Способ диагностики острого аппендицита аллергического генеза» (№ 2009136421). Разработаны методические рекомендации «Иммунологические и морфологические особенности острого аппендицита в зависимости от генеза воспаления», в которых определены этапы диагностического поиска с помощью морфологических и иммунологических методов, с учетом цитокиновой регуляции межклеточных взаимодействий. Представлены эквиваленты диагностики острого аппендицита аллергического генеза. Предложенный дифференцированный подход к острому аппендициту удобен в практическом применении.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Имеется тесная причинно-следственная взаимосвязь морфологических (гистологических, цитологических) изменений и клинических проявлений острого аппендицита в зависимости от формы и генеза воспаления.

2. Острый аппендицит аллергического (атопического) генеза имеет характерные нарушения в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета, определяющие приоритетные механизмы иммунного реагирования.

3. Уровень цитокинов (IL-2, TNF- α и IL-4, IL-10) в сыворотке периферической крови и содержанием червеобразного отростка отражает особенности эндогенной регуляции межклеточных взаимодействий с девиацией иммунного ответа при остром аппендиците атопического генеза в сторону Th2-лимфоцитов.

Внедрение результатов работы в практику. На основании разработанных методических рекомендаций внедрен дифференцированный подход к диагностике острого аппендицита аллергического генеза в практическую работу врачей хирургов, аллергологов-иммунологов клиники НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН; ФГУЗ КБ №51 ФМБА РФ г. Железногорска, Красноярского края; КГУЗ Краевая клиническая больница г. Красноярска; Военно-медицинское управление ФСБ России, г. Москва. Теоретические и практические положения, изложенные в диссертации, используются в учебном процессе кафедр клинической иммунологии и хирургических болезней №2 ГОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Апробация работы. Полученные результаты работы докладывались и обсуждались на: итоговой научно-практической конференции «Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири» (Красноярск, 2007); 6-й, 7-й, 8-й научно-практических конференциях молодых ученых НИИМПС СО РАМН «Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири» (Красноярск, 2008, 2009, 2010); 9-й, 10-й Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции с международным участием «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения» (Красноярск, 2009, 2010); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 20-летию юбилею Красноярского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями «Дни иммунологии в Сибири» (Красноярск, 2010); юбилейной научно-практической конференции посвященной 80-летию Государственного учреждения здравоохранения «Республиканская больница №1» Министерства здравоохранения Республики Тыва «Актуальные вопросы развития специализированной медицинской помощи в республике Тыва» (Кызыл, 2010); Всероссийской научной конференция «Молекулярно-генетические основы функционирования цитокиновой сети в норме и при патологии» (Новосибирск, 2010); 6-й научно-практической конференции Южного федерального округа «Актуальные проблемы клинической иммунологии и аллергологии» (Пятигорск, 2010).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 23 печатные работы, из них 4 статьи, в том числе 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ, методические рекомендации и заявка на получение патента.

Личный вклад автора. Весь материал, представленный в диссертации получен, обработан и проанализирован автором лично.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 169 страницах. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы «материалы и методы исследования», результатов собственных исследований, отраженных в четырех главах, заключения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 21 таблицей, 18 рисунками, 11 фотографиями. Список литературы включает 259 источников, из них 121 - отечественных и 138 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования.

Всего обследовано 120 человек (53 мужчины и 67 женщин), средний возраст составил 20,4 (16,1; 35,5) года. Больные обследованы в период диагностики острого аппендицита, и находились на стационарном лечении. Вопрос о форме болезни решался с учетом клинической картины, лабораторных показателей.

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). Вторую и третью группу составили больные с верифицированным хирургом и патологоанатомом диагнозом острый аппендицит, которым была выполнена операция (аппендэктомия), с последующим морфологическим исследованием червеобразного отростка. Контрольную группу составили практически здоровые лица (n=30), сопоставимые по полу и возрасту. Характеристика всех обследованных по полу, возрасту представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика групп обследованных по полу и возрасту

Группа	n	Пол		Возраст Me (Q ₁ ; Q ₃)
		Мужчины	Женщины	
АК	30	14 (46,7%)	16 (53,3%)	18 (14,2; 23)
ОКА	30	15 (50%)	15 (50%)	27,5 (19; 49,7)
ОДА	30	15 (50%)	15 (50%)	18,5 (14,2; 36,7)
Контроль	30	14 (46,7%)	16 (53,3%)	22,3 (18; 34,3)
Всего	120	57 (47,5%)	63 (52,5%)	20,4 (16,1; 35,5)

Набор материала проводился на базе хирургических отделений ФМБА РФ ФГУЗ Клинической Больницы № 51 (г. Железногорск) с 2007 по 2010 год. Иммунологические исследования проводились на базе лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии УРАМН НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН (г. Красноярск).

Протокол обследования соответствовал этическим стандартам и был разрешен комитетом по биомедицинской этике УРАМН НИИМПС СО РАМН. Право на обследование юридически закреплялось информированным письменным согласием пациента.

Первичное обследование включало в себя сбор жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), анамнеза заболевания, анамнеза жизни и клинический осмотр пациентов. Взятие крови для проведения лабораторных исследований проводилось в первые сутки после поступления больных в клинику до выполнения аппендэктомии и назначения медикаментозной терапии.

Объектом морфологических исследований были червеобразные отростки больных, удаленные во время аппендэктомии. Подготовка материала к гистологическому и цитологическому исследованиям включала его нанесение тонким слоем на предметное стекло, фиксацию, окрашивание. Стандартная световая микроскопия осуществлялась с помощью микроскопа ЛОМО МИКМЕД – 2. Общее увеличение составляло 4x10, 10x10, 10x40, 10x100. Количественная оценка клеточных и тканевых структур проводилась морфометрическим методом.

Специфическая аллергологическая диагностика включала сбор аллергологического анамнеза, определение общего IgE методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем ООО «Алкор Био» (Санкт-Петербург, Россия).

Для иммунологических исследований забор крови производили из локтевой вены в стерильные пробирки, после чего путём центрифугирования отделяли сыворотку от форменных элементов. Сыворотку помещали в пробирки Ерpendorf объемом 0,5 мл. и замораживали. После проведения аппендэктомии содержимое просвета червеобразного отростка с помощью стерильного шприца помещали в пробирку с физиологическим раствором объемом 2,5 мл. Полученный материал после центрифугирования помещали в пробирки Ерpendorf объемом 0,5 мл. и замораживали.

Лимфоциты выделялись из периферической крови с помощью центрифугирования со смесью фиколл-гипака. Типичная смесь фиколл-гипака состояла из 10 частей 33,9% гипака с плотностью 1,2 кг/л и 24 частей 9% водного раствора фикола. Окончательная концентрация фикола в смеси была 6,4% и плотность смеси 1,077 кг/л. Цельная кровь наслаивалась на смесь фиколл-гипака и центрифугировалась при комнатной температуре (20°C) в течение 40 мин. при 1500 об/мин. Центробежная сила, достигаемая на границе раздела, составляла 400g. Поскольку плотность среды фиколл-гипака меньше, чем плотность эритроцитов и гранулоцитов, но больше, чем плотность мононуклеаров (лимфоцитов и моноцитов) и тромбоцитов, мононуклеары

оставались на границе раздела плазма-фиколл-гипак. Последующее промывание отделяло тромбоциты от лимфоцитов. Определение популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови проводилось методом флуоресцентной микроскопии с использованием моноклональных антител к поверхностным рецепторам (cluster of differentiation) – CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺. Определяли иммунорегуляторный индекс (ИРИ) – CD4⁺/CD8⁺.

Концентрацию иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Антиген, внесенный в лунку агарового слоя, содержащего специфические антитела, диффундируя в агаре, образует кольцо преципитации. Площадь преципитата, прямо пропорциональна количеству внесенного в лунку антигена и обратно пропорциональна концентрации антител в агаре. При этом между концентрацией испытуемого антигена и площадью преципитата имеется линейная зависимость. Прямая пропорциональность между площадью преципитата и концентрацией антигена устанавливается после прекращения роста колец. Это время различно для разных антигенов и зависит от их молекулярной массы.

Концентрацию цитокинов (IL-2, IL-4, IL-10, TNF- α) в сыворотке крови и содержимом червеобразного отростка определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия), в соответствии с рекомендациями производителя.

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 ($Q_1 - Q_3$), где Q_1 – 25 перцентиль, Q_3 – 75 перцентиль. 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-Уолиса. Для оценки связи признаков применяли корреляционный анализ с расчетом корреляции по методу Спирмена. Результаты оценивали с учетом следующих величин r: $|r| \leq 0,25$ - слабая корреляция; $0,25 < |r| < 0,75$ - корреляция умеренной силы; $|r| \geq 0,75$ - тесная корреляция. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равный 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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. Используя каскад внутриклеточных медиаторов, патогенные стимулы повышают проницаемости эпителиального барьера аппендикса. Наряду с этими эффектами, отдельные медиаторы вызывают

миграцию, хемотаксис, привлечение в зону возникшего аллергического ответа других клеток – участников реакции. Медиаторы этих клеток обладают цитотоксической, повреждающей активностью, что приводит к элементам тканевых повреждений, в частности – первичным аффектам Ашоффа на слизистой оболочке ЧО. Морфологические изменения, наблюдающиеся в воспаленном аппендиксе, выявляют ряд особенностей, присущих с одной стороны форме заболевания, с другой – генезу воспаления.

Таблица 2

Гистологическая структура червеобразного отростка в зависимости от формы и генеза воспаления (%±m)

Показатели		ОКА	ОКА*	ОДА	ОДА*
Распространение инфильтрата	диффузное	0	100	85±5,6	100
	очаговое	100	0	15±0,3	0
Отек соединительной ткани	интенсивный	0	100	73±3,5	100
	не выражен	100	0	27±1,1	0
Лимфоидные фолликулы	резко гиперплазированы	20±0,6	74±3,4	66±5,7	87±6,7
	не увеличены	80±4,6	47±2,6	34±3,3	14±2,1
Просвет сосудов	резкий застой, микротромб	54±4,7	100	82±5,3	100
	явления застоя не выражены	47±3,2	0	18±2,9	0
Стенки сосудов	набухание эндотелия, плазматическое пропитывание, фибриноидный некроз	40±5,8	100	77±4,6	100
	изменены слабо	60±5,5	0	23±2,6	0
Строма	дезорганизация разволокнение	40±3,1	100	86±5,6	100
	структура сохранена	60±4,7	0	14±0,3	0

* - аллергический генез воспаления P<0.05 – достоверные отличия между группами

При остром аппендиците аллергического генеза (фото. 1) – клеточная инфильтрация состоит сплошь из эозинофилов, плазмоцитов 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 (табл. 2).

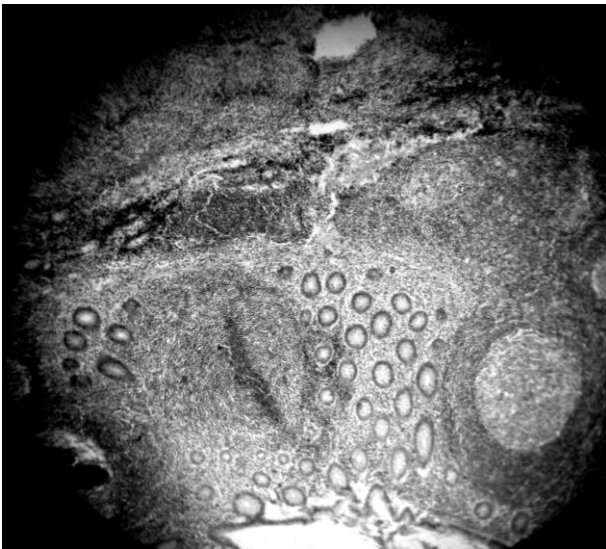


Фото № 1
 Острый аппендицит аллергического генеза
 Во всех частях стенки отмечается отек, гиперплазия фолликулов, ограниченные очаговые кровоизлияния. Лимфоидные фолликулы резко гиперплазированы, границы нечеткие, со светлыми зародышевыми центрами. Видны первичные аффекты Ашоффа

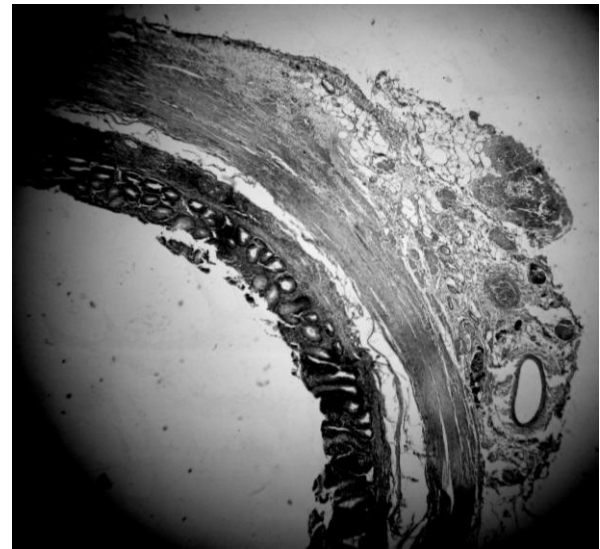


Фото №2
 Острый аппендицит неаллергического генеза
 Процесс инфильтрации захватывает поверхностный отдел слизистой оболочки. Эластические и ретикулярные волокна фрагментированы частично. Лимфоидные фолликулы мелкие

При остром аппендиците неаллергического генеза (фото. 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 поверхностный отдел слизистой оболочки.

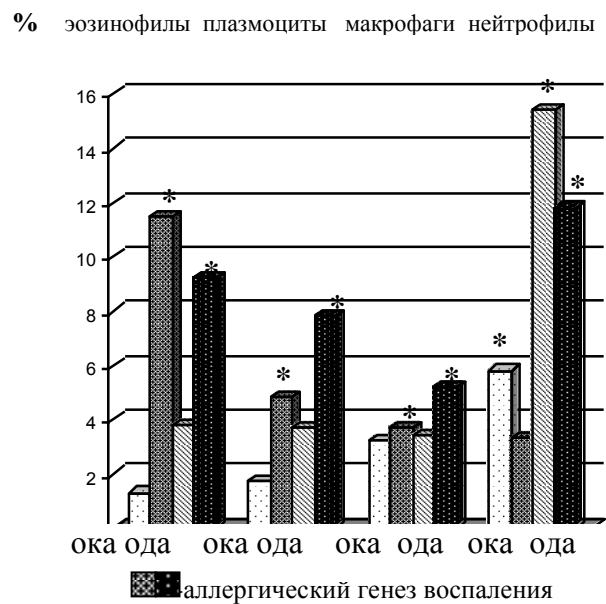
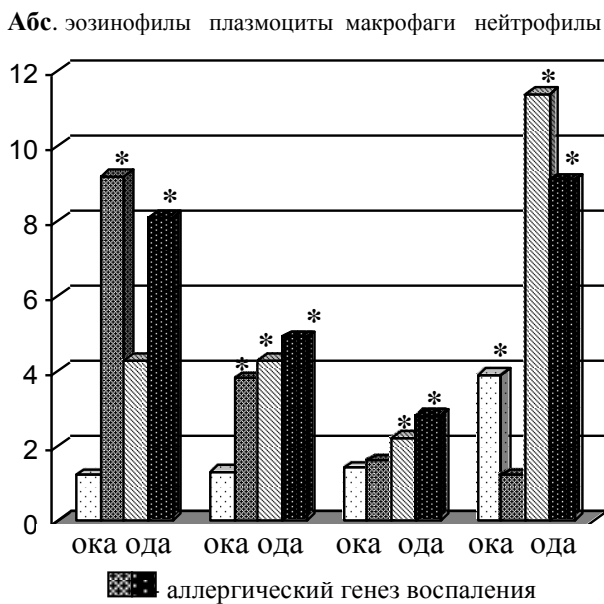


Рис. 1, 2. Клеточный состав инфильтрата червеобразного отростка при остром аппендиците в зависимости от формы и генеза воспаления.

* $p < 0.05$ – достоверные отличия между группами, в зависимости от генеза воспаления

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% (рис. 1, 2). По степени тяжести самих деструктивных изменений, тем не менее, трудно дифференцировать эти две формы аппендицита, и местная эозинофильно-клеточная реакция приобретает значение важного критерия в установлении диагноза.

Установлены особенности клеточного звена иммунитета при остром аппендиците в зависимости от формы и генеза воспаления (табл. 3).

Таблица 3

Показатели лейкограммы при остром аппендиците в зависимости от формы и генеза воспаления (Ме; Q 25-Q 75)

	контроль (n=15)	АК (n=15)	АК (n=15)*	ОКА (n=15)	ОКА (n=15)*	ОДА (n=15)	ОДА (n=15)*	
	1	2	3	4	5	6	7	
Показатели	Ме (Q 25- Q 75)	Ме (Q 25- Q 75)	Ме (Q 25- Q 75)	Ме (Q 25- Q 75)	Ме (Q 25- Q 75)	Ме (Q 25- Q 75)	Ме (Q 25- Q 75)	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- 770)	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 (1-4,89)	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

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

Так, сравнительный анализ показателей лейкограммы между группами АК, ОКА и ОДА выявил: 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.

Таблица 4

Показатели популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов в зависимости от формы и генеза воспаления (Me; Q 25-Q 75)

	Контроль (n=15)	АК (n=15)	АК* (n=15)	ОКА (n=15)	ОКА* (n=15)	ОДА (n=15)	ОДА* (n=15)	
	1	2	3	4	5	6	7	
Показатели	Me (Q25- Q75)	Me (Q25- Q75)	Me (Q25- Q75)	Me (Q25- Q75)	Me (Q25- Q75)	Me (Q25- Q75)	Me (Q25- Q75)	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- 38,85)	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

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

Изменения популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов в группе больных ОКА аллергического генеза (табл. 4) характеризуются: увеличением лимфоцитов относительно контроля и группы ОДА, повышением CD4⁺-лимфоцитов и абсолютного числа 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, 4) повышение относительного числа CD8⁺-лимфоцитов при аллергическом генезе воспаления относительно всех групп.

Таблица 5

Показатели гуморального звена иммунитета в зависимости от формы острого аппендицита (Me; Q 25-Q 75)

	контроль (n=15)	КК (n=15)	КК* (n=15)	ОКА (n=15)	ОКА* (n=15)	ОДА (n=15)	ОДА* (n=15)	
	1	2	3	4	5	6	7	
Показатели	Me (Q25- Q75)	Me (Q25- Q75)	Me (Q25- Q75)	Me (Q25- Q75)	Me (Q25- Q75)	Me (Q25- Q75)	Me (Q25- Q75)	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 _{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 _{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 _{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 _{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 _{межгр} =0,04

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

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. 5).

Изучена концентрация некоторых цитокинов, участвующих в клеточных и гуморальных механизмах иммунного ответа при остром аппендиците в зависимости от генеза воспаления. Так, у больных ОА atopического генеза повышен уровень IL-10 в сыворотке периферической крови (рис. 3). В просвете ЧО уровень IL-10 повышен в группе ОДА atopического генеза (рис. 4).

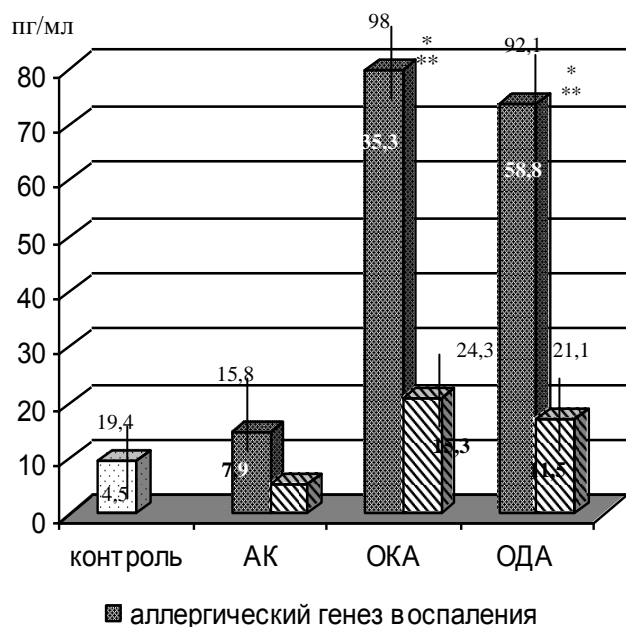


Рис. 3. Концентрация IL-10 (пг/мл) в периферической крови

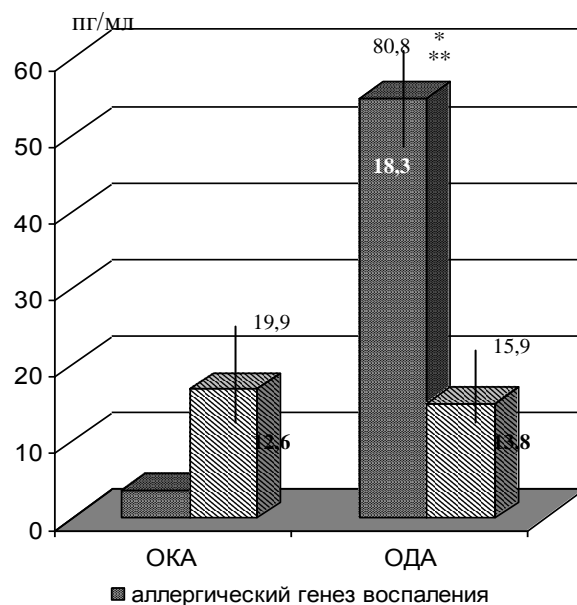


Рис. 4. Концентрация IL-10 (пг/мл) в просвете ЧО

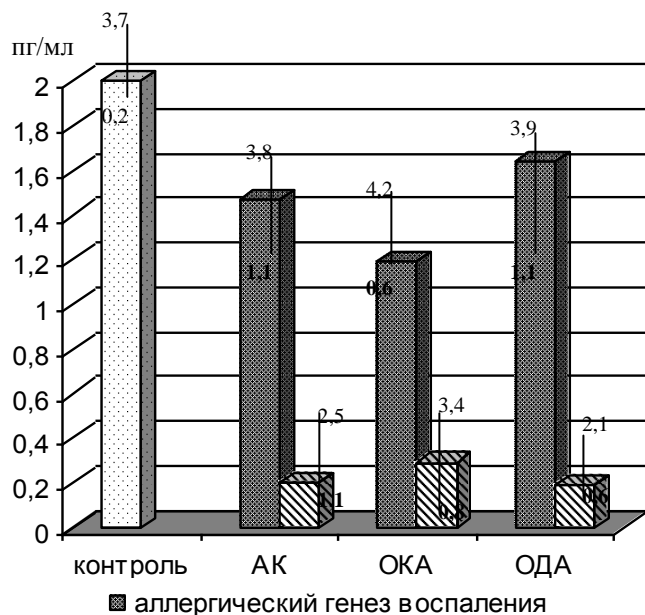


Рис. 5. Концентрация IL-4 (пг/мл) в периферической крови

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверные отличия от контрольной группы, ** $p < 0,05$ – достоверные отличия между группами

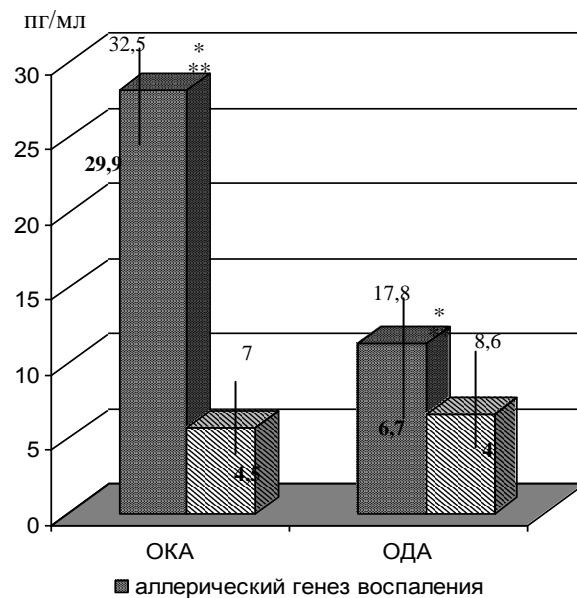


Рис. 6. Концентрация IL-4 (пг/мл) в просвете ЧО

В сыворотке периферической крови показатели уровня ИЛ-4 в группах больных ОА статистически недостоверны (рис. 5). Тогда как в содержимом ЧО при ОА atopического генеза независимо от формы заболевания повышен уровень ИЛ-4 (рис. 6).

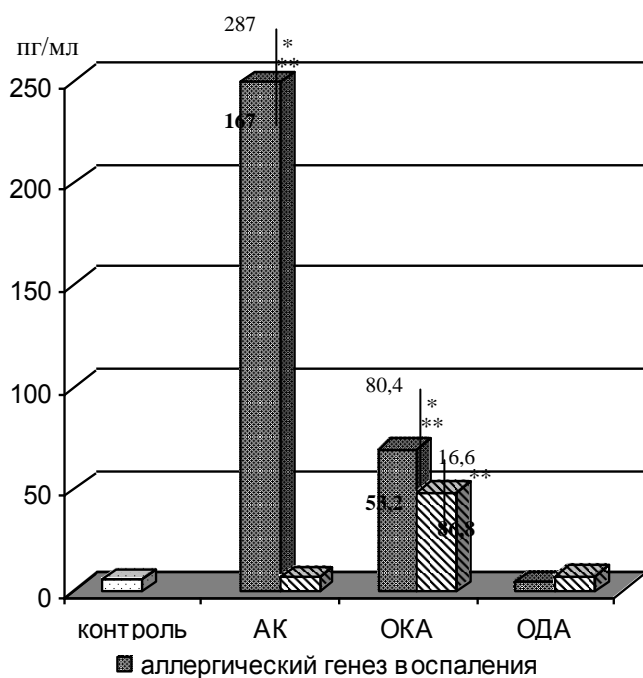


Рис. 7. Концентрация ИЛ-2 (пг/мл) в периферической крови

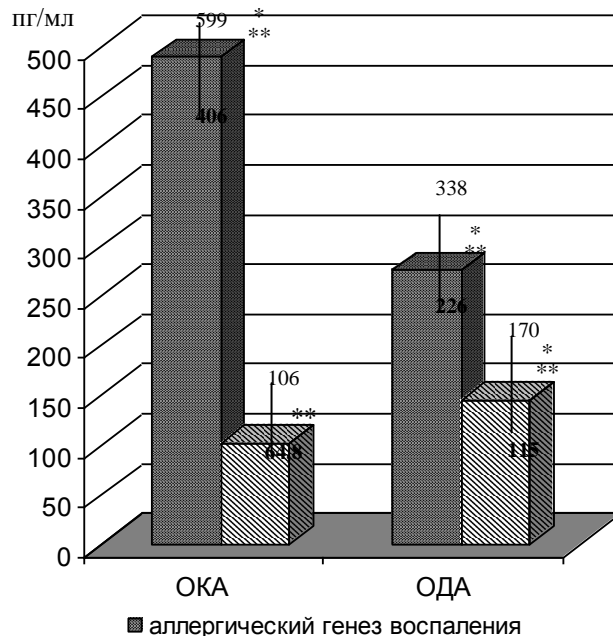


Рис. 8. Концентрация ИЛ-2 (пг/мл) в просвете ЧО

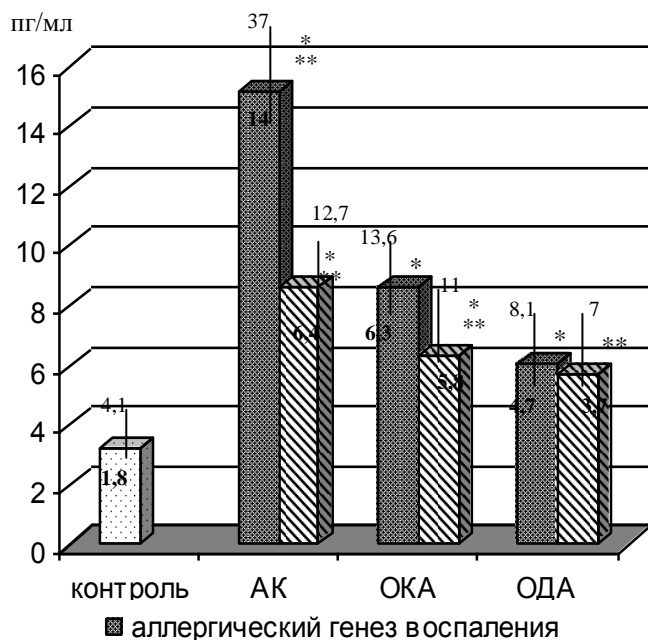


Рис. 9. Концентрация TNF-α (пг/мл) в периферической крови

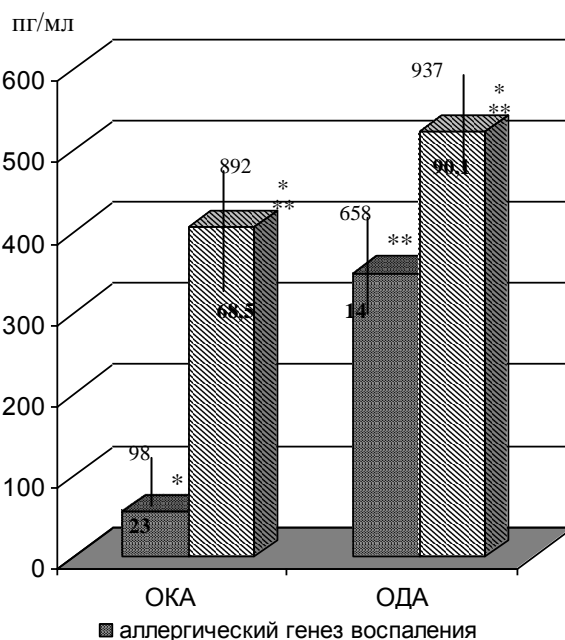


Рис. 10. Концентрация TNF-α (пг/мл) в просвете ЧО

Примечание: * $p < 0.05$ – достоверные отличия от контрольной группы, ** $p < 0.05$ – достоверные отличия между группами

В группе АК аллергического генеза в сыворотке крови повышен уровень IL-2. В группе ОКА независимо от генеза воспаления, в сыворотке периферической крови повышен уровень IL-2 (рис. 7). В содержимом ЧО у всех больных ОКА и ОДА независимо от генеза воспаления повышен уровень IL-2 (рис. 8). В группах АК, ОКА и ОДА независимо от генеза воспаления, в сыворотке периферической крови повышен уровень TNF-α (рис. 9). В содержимом ЧО у всех больных ОКА и ОДА независимо от генеза воспаления повышен уровень TNF-α (рис. 10).

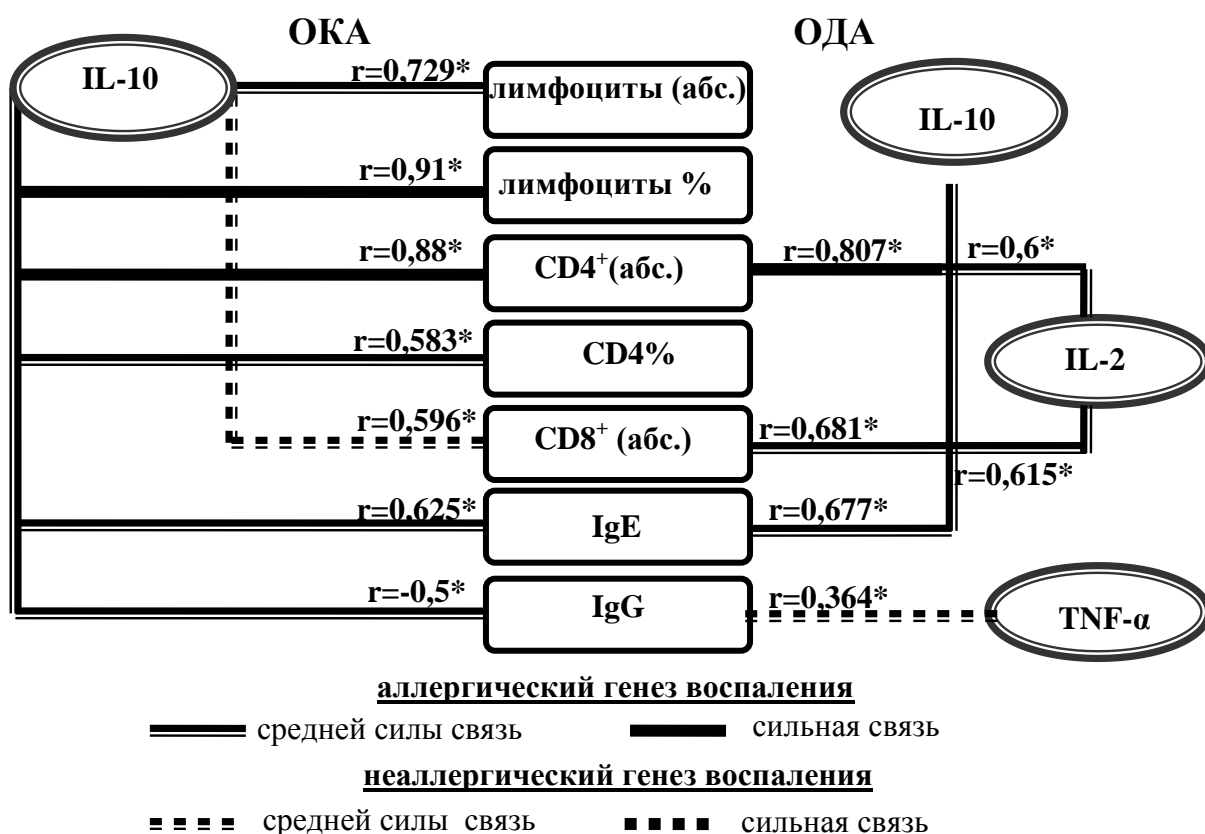


Рис.11. Взаимосвязь системной концентрации цитокинов и показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета при остром аппендиците в зависимости от формы и генеза воспаления.

*p<0.05 – достоверные отличия между группами

При изучении корреляционных связей между системной и местной концентрацией цитокинов и показателями клеточного и гуморального звеньев иммунитета, характеризующие приоритетную направленность формирования иммунного ответа, установлены особенности в зависимости от генеза воспаления при остром аппендиците.

При ОКА atopического генеза (рис.11) в сыворотке крови выявлена положительная связь IL-10 с лимфоцитами, CD4⁺-лимфоцитами, IgE и IgG. При ОКА неаллергического генеза – положительная связь IL-10 с абсолютным числом CD8⁺-лимфоцитов. При ОДА atopического генеза выявлена положительная связь IL-2 и IL-10 с абсолютным числом CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов, и IL-10 с IgE. При ОДА неаллергического генеза – положительная связь TNF-α с IgG.



Рис.12. Взаимосвязь местной концентрации цитокинов и показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета при остром аппендиците в зависимости от формы и генеза воспаления

* $p < 0.05$ – достоверные отличия между группами

При ОКА атопического генеза (рис.12) в содержимом ЧО выявлена положительная связь IL-10 с CD3⁺-лимфоцитами, IgG; IL-4 с абсолютным числом CD3⁺-лимфоцитов. При ОКА неаллергического генеза – положительная связь TNF- α с IgG. При ОДА атопического генеза выявлена положительная связь IL-10 с IgE и IL-4 с CD3⁺-лимфоцитами, IgE.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены характерные 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. При остром аппендиците неаллергического генеза – очаговая нейтрофильная инфильтрация, лимфоидные фолликулы мелкие, незначительный отек стромы.

2. Выявлены характерные изменения со стороны гуморального звена иммунитета при остром аппендиците в зависимости от формы и генеза воспаления. При остром аппендиците аллергического генеза, независимо от формы заболевания - повышение концентрации IgE. При остром деструктивном аппендиците аллергического генеза - повышение концентрации IgG и ЦИК. При остром аппендиците, независимо от формы и генеза воспаления - повышение уровня IgM.

3. В зависимости от формы и генеза воспаления при остром аппендиците установлены изменения показателей клеточного звена иммунитета. Острый катаральный аппендицит аллергического генеза характеризуется повышением содержания CD3⁺- и CD4⁺-лимфоцитов,

снижением относительного числа CD8⁺-лимфоцитов. Острый деструктивный аппендицит аллергического генеза характеризуется снижением абсолютного и относительного числа CD3⁺- и CD4⁺-лимфоцитов, повышением относительного числа CD8⁺-лимфоцитов. При остром аппендиците, независимо от его формы и генеза, характерно повышение содержания лейкоцитов и абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови.

4. Установлены особенности эндогенной регуляции межклеточных взаимодействий, формирующих механизмы иммунного реагирования, в зависимости от формы и генеза острого аппендицита. Для больных ЖК аллергического генеза характерно повышение IL-2 и TNF-α в сыворотке крови. При остром аппендиците атопического генеза, независимо от формы заболевания, увеличена концентрация IL-10 в сыворотке крови (а при остром деструктивном аппендиците - и в просвете червеобразного отростка) и IL-4 в просвете червеобразного отростка. Острый аппендицит, независимо от его формы и генеза, характеризуется повышением уровней IL-2 и TNF-α в просвете червеобразного отростка.

5. Определены взаимосвязи между местной и системной концентрацией цитокинов и показателями клеточного и гуморального звеньев иммунитета при остром аппендиците в зависимости от формы и генеза воспаления, характеризующие приоритетную направленность формирования иммунного ответа: для острого аппендицита аллергического генеза – Th2-тип, для острого аппендицита неаллергического генеза – Th1-тип.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Разработаны дополнительные дифференциально-диагностические критерии острого аппендицита аллергического генеза с целью уточнения формы и генеза воспаления, на основании особенностей клиники, морфологии, показателей иммунного статуса, местной и системной концентрации цитокинов, отражающих эндогенную регуляцию межклеточных взаимодействий в процессе формирования приоритетного характера иммунного реагирования. Разработаны методические рекомендации «Иммунологические и морфологические особенности острого аппендицита в зависимости от генеза воспаления», в которых определены этапы диагностического поиска. Изобретен «Способ диагностики острого аппендицита аллергического генеза» (приоритетная справка).

Предложенный дифференцированный подход к острому аппендициту удобен в практическом применении, и предусматривает дальнейшую тактику ведения больных острым аппендицитом аллергического генеза. По результатам лабораторного обследования и морфологическом подтверждении аллергического генеза воспаления при остром аппендиците, необходима консультация аллерголога-иммунолога с целью установления и элиминации причинно-значимых аллергенов. Проведение углубленного специфического аллергологического обследования показано с целью выявления причин возникновения, механизмов формирования аллергического воспаления и

профилактики развития аллергических реакций на уровне других «шоковых» территорий желудочно-кишечного тракта, а также других органов и систем.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Роль иммунной системы в процессе возникновения острого аппендицита / У.В. Малык, С.В. Смирнова // Материалы итоговой научно-практической конференции «Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири». - Красноярск, 2007. – С. 288-290.
2. Состояние иммунного статуса при развитии острого аппендицита / У.В. Малык, С.В. Смирнова // Материалы итоговой научно-практической конференции «Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири». - Красноярск, 2007. – С. 290-292.
3. Особенности клинического течения острого аппендицита в зависимости от формы заболевания / У.В. Малык, С.В. Смирнова, А.В. Юшков // Материалы 6-й научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири». - Красноярск, 2008. – С. 69-72.
4. Роль аллергии в развитии острого аппендицита (обзор литературы) / У.В. Малык, С.В. Смирнова // Материалы 9-й Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции с международным участием «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения». - Красноярск, 2009. – С. 340-350.
5. Червеобразный отросток как периферический орган иммунной системы (обзор литературы) / У.В. Малык, С.В. Смирнова // Материалы 9-й Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции с международным участием «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения». - Красноярск, 2009. – С. 350-359.
6. Место аллергической теории в этиопатогенезе острого аппендицита / У.В. Малык, С.В. Смирнова // Материалы 7-й научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири». - Красноярск, 2009. – С. 42-45.
7. Иммуноморфологические аспекты острого аппендицита у больных с отягощенным аллергологическим анамнезом / У.В. Малык, С.В. Смирнова, В.А. Ковригин // Материалы 7-й научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири». - Красноярск, 2009. – С. 46-48.
8. Морфологические особенности острого аппендицита у больных с отягощенным аллергологическим анамнезом / У.В. Малык, С.В. Смирнова // Медицинская иммунология. - 2009, Том 11, №4. – С. 461.
9. Показатели гуморального и клеточного иммунитета при остром аппендиците в зависимости от генеза воспаления / У.В. Малык, С.В. Смирнова, О.В. Тертычная // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 20-летию юбилею Красноярского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями «Дни иммунологии в Сибири». - Красноярск, 2010. – С. 301-303.
10. Некоторые морфологические аспекты диагностики острого аппендицита аллергического генеза / У.В. Малык, С.В. Смирнова, В.А. Ковригин // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 20-летию юбилею Красноярского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями «Дни иммунологии в Сибири». - Красноярск, 2010. – С. 303-305.
11. Особенности системной концентрации цитокинов IL-2, IL-4, IL-10, TNF- α при остром аппендиците аллергического генеза / У.В. Малык, С.В. Смирнова, М.В. Смольникова, С.Г. Шагарова // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с

международным участием, посвященной 20-летию юбилею Красноярского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями «Дни иммунологии в Сибири». - Красноярск, 2010. – С. 305-307.

12. Иммунопатологический ответ при остром аппендиците – аллергические механизмы в патогенезе заболевания / С.В. Смирнова, У.В. Малык // Сибирское медицинское обозрение. - 2010, №1. – С. 3-7.

13. Аллергическое воспаление червеобразного отростка при остром аппендиците / У.В. Малык, С.В. Смирнова // Материалы 10-й Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции с международным участием «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения». - Красноярск, 2010. – С. 184-185.

14. Регуляторы иммунного ответа при остром аппендиците в зависимости от генеза и характера воспалительного процесса / У.В. Малык, С.В. Смирнова // Материалы 10-й Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции с международным участием «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения». - Красноярск, 2010. – С. 186-187.

15. Особенности местной и системной концентрации цитокинов при остром аппендиците в зависимости от генеза воспалительного процесса / У.В. Малык, С.В. Смирнова, М.В. Смольникова // Материалы 8-й научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири». - Красноярск, 2010. – С. 40-42.

16. Взаимосвязь морфологических изменений червеобразного отростка и системной и местной концентрации некоторых цитокинов при остром аппендиците аллергического генеза / У.В. Малык, С.В. Смирнова, М.В. Смольникова // Материалы 8-й научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири». - Красноярск, 2010. – С. 42-44.

17. Концентрация IL-2, IL-4, IL-10 и TNF- α в просвете червеобразного отростка при остром аппендиците аллергического генеза / М.В. Смольникова, У.В. Малык, С.В. Смирнова // Материалы 8-й научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири». - Красноярск, 2010. – С. 64-66.

18. Новые подходы к проблеме диагностики острого аппендицита / У.В. Малык, С.В. Смирнова, М.В. Смольникова // «Актуальные вопросы развития специализированной медицинской помощи в республике Тыва» юбилейная научно-практическая конференция посвященная 80-летию Государственного учреждения здравоохранения «Республиканская больница №1» Министерства здравоохранения Республики Тыва. - Кызыл, 2010. – С. 272-274..

19. Иммунопатологические аспекты острого аппендицита в зависимости от генеза заболевания / С.В. Смирнова, У.В. Малык, М.В. Смольникова // Цитокины и воспаление. - 2010, Т. 9, №3. – С. 68-69.

20. Особенности межклеточных взаимодействий при интестинальной аллергии, проявляющейся аппендицитом / У.В. Малык, С.В. Смирнова, М.В. Смольникова // Цитокины и воспаление. - 2010, Т. 9, №3. – С. 71-72.

21. Эндогенная регуляция межклеточных взаимодействий в зависимости от формы острого аппендицита и генеза воспалительного процесса / У.В. Малык, С.В. Смирнова, М.В. Смольникова // Цитокины и воспаление. - 2010, Т. 9, №4. – С. 101-102.

22. Иммунологические и морфологические особенности острого аппендицита в зависимости от генеза воспаления / С.В. Смирнова, У.В. Малык. – ООО «Версо». – Красноярск, 2010. – 25 с.

23. «Способ диагностики острого аппендицита аллергического генеза». Заявка на получение патента № 2009136421 от 01.10.2009 (соавт. С.В. Смирнова).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ОА – острый аппендицит
ОКА – острый катаральный аппендицит
ОДА – острый деструктивный аппендицит
ОФА – острый флегмонозный аппендицит
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЧО – червеобразный отросток
CD – cluster of differentiation
CD3⁺ – маркер Т-лимфоцитов
CD4⁺ – маркер Т-хелперов
CD8⁺ – маркер цитотоксических Т-лимфоцитов
Ig E, A, M, G – иммуноглобулины E, A, M, G
IL – интерлейкины
Th – Т-хелперы
Th1 - Т-хелперы 1 типа
Th2 - Т-хелперы 2 типа
TNF- α – фактор некроза опухоли- α