

## Лімфоїдна тканина слизової оболонки червоподібного відростка при апендициті (огляд літератури)

Ю. І. Попович <sup>1,A-F</sup>, О. А. Григор'єва <sup>2,E-F</sup>, М. Л. Таврог<sup>2,B-E</sup>, О. Р. Іванців <sup>\*1,A-E</sup>,  
Н. Р. Попович<sup>3,A-F</sup>

<sup>1</sup>Івано-Франківський національний медичний університет, Україна, <sup>2</sup>Запорізький державний медичний університет, Україна,

<sup>3</sup>Івано-Франківська обласна клінічна лікарня, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;  
F – остаточне затвердження статті

**Ключові слова:**  
червоподібний  
відросток, гострий  
апендицит,  
лімфоїдні вузлики.

Патологія. 2020.  
Т. 17, № 3(50).  
С. 408-415

\*E-mail:  
[olga\\_ivantsiv@ukr.net](mailto:olga_ivantsiv@ukr.net)

**Мета роботи** – проаналізувати відомості фахової літератури про особливості перебудови лімфоїдної тканини слизової оболонки червоподібного відростка при апендициті.

**Матеріали та методи.** Вивчили й узагальнили відомості фахової вітчизняної та іноземної літератури, результати метааналізів і рандомізованих досліджень.

**Результати.** Описали причинові фактори та схарактеризували основні теорії патогенезу гострого апендициту, клінічні варіанти захворювання. Установили, що імунокomпетентна тканина червоподібного відростка відіграє важливу роль у розвитку апендициту. У разі простого та поверхневого апендициту визначають посилення проліферативних процесів та активізацію імуногенезу. У разі розвитку деструктивних форм апендициту (флегмонозний, гангренозний) у лімфатичних вузлах спостерігають пригнічення імунопоезу, проліферації лімфоцитів, процесів імуногенезу та макрофагальної реакції, а також збільшення загальної щільності клітинного вмісту внаслідок зростання кількості нейтрофільних та еозинофільних лейкоцитів, збільшується питома вага морфологічно змінених клітин.

**Висновки.** Наведені дані показують роль імунного апарату червоподібного відростка в патогенезі апендициту, підтверджують доцільність алергічної теорії його розвитку. Це може бути підставою для пошуку нових методів діагностики захворювання, а також актуалізує дискусію про можливість його консервативного лікування.

**Key words:**  
vermiform appendix,  
acute appendicitis,  
lymph nodules.

Pathologia  
2020; 17 (3), 408-415

### Mucosa-associated lymphatic tissue of the vermiform appendix in appendicitis

Yu. I. Popovych, O. A. Hryhorieva, M. L. Tavroh, O. R. Ivantsiv, N. R. Popovych

**Aim.** To analyze the literature on the features of the restructuring of mucosa-associated lymphatic tissue of the vermiform appendix in appendicitis.

**Materials and methods.** Study and synthesis of original and foreign literature, results of meta-analyses and randomized studies.

**Results.** The causative factors and characteristics of pathogenesis of acute appendicitis, basic clinical factors of disease are described. It has been established, that the immunocompetent tissue of the vermiform appendix plays a significant role in appendicitis. In simple and superficial appendicitis the increase of proliferative processes and activation of immunogenesis are noted. In destructive appendicitis (phlegmonous and gangrenous) the inhibition of immunopoesis and the proliferation of lymphocytes, as well as processes of immunogenesis and macrophage reaction in the lymph nodules are revealed. The increase in the cellular density by means of neutrophilic and eosinophilic leukocytes and the increase of the specific weight of morphologically changed cells are observed.

**Conclusions.** These data establish the role of the immune apparatus of vermiform appendix in the pathogenesis of appendicitis. The data confirm the validity of the allergic theory of its development, which can serve as a basis for searching new methods of diagnosis of the disease and makes actual the discussion on the conservative treatment.

**Ключевые слова:**  
червеобразный  
отросток, острый  
апендицит, лим-  
фоидные узелки.

Патология. 2020.  
Т. 17, № 3(50).  
С. 408-415

### Лимфатическая ткань слизистой оболочки червеобразного отростка при аппендиците (обзор литературы)

Ю. И. Попович, О. А. Григорьева, М. Л. Таврог, О. Р. Иванцев, Н. Р. Попович

**Цель работы** – проанализировать данные научной литературы об особенностях перестройки лимфатической ткани слизистой оболочки червеобразного отростка при аппендиците.

**Материалы и методы.** Изучение и обобщение данных отечественной и зарубежной специализированной литературы, результатов метаанализов и рандомизированных исследований.

**Результаты.** Представлены причинные факторы и проведена характеристика основных теорий патогенеза острого аппендицита, основные клинические варианты заболевания. Установлено, что иммунокомпетентная ткань червеобразного отростка играет существенную роль в развитии аппендицита. При простом и поверхностном аппендиците

отмечают усиление пролиферативных процессов и активизацию иммуногенеза. При деструктивных формах аппендицита (флегмонозном и гангренозном) в лимфатических узелках наблюдают угнетение иммунопоэза, пролиферации лимфоцитов, процессов иммуногенеза и макрофагальной реакции, а также отмечен рост общей плотности клеточного содержимого за счет нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов, увеличивается удельный вес морфологически измененных клеток.

**Выводы.** Представленные данные описывают роль иммунного аппарата червеобразного отростка в патогенезе аппендицита, подтверждают правомерность аллергической теории его развития. Это может быть основанием для поиска новых методов диагностики заболевания, актуализирует дискуссию о возможности его консервативного лечения.

Гострий апендицит (ГАп) – найбільш вивчена, найчастіше діагностована патологія та найгостріше дискутована проблема у світовій хірургічній практиці. Актуальність її вивчення полягає в пошуках найефективнішого, найменш травматичного способу лікування доволі великої кількості людей, здебільшого молодого віку, включаючи дітей, на підставі якнайповнішого врахування причин виникнення апендициту (Ап).

За результатами сучасних наукових досліджень [1–10], червоподібний відросток (ЧВ), або апендикс – одна з провідних ланок місцевої імунної системи шлунково-кишкового тракту, і будь-яке надпорогове подразнення його слизової оболонки може викликати гіперреакцію.

## Мета роботи

Проаналізувати відомості фахової літератури про особливості перебудови лімфоїдної тканини слизової оболонки червоподібного відростка при апендициті.

Розробили клінічну та патологоанатомічну класифікації апендициту, різні шифри для варіантів цієї патології наведені в Міжнародній класифікації хвороб 10 перегляду. Одна з найпоширеніших у клінічній практиці – класифікація, запропонована В. І. Колесовим (1972 р.), за нею розрізняють гострий простий, деструктивний (флегмонозний, гангренозний, перфоративний) апендицит, а також ускладнення гострого апендициту (перитоніт, апендикулярний інфільтрат та абсцес, пілефлебіт, сепсис). Апендикулярна колька у класифікації В. І. Колесова визначена як окрема нозологічна форма, є зміною функції червоподібного відростка з наявністю клінічних ознак апендициту без морфологічних змін структури самого апендикса. У патологоанатомічній класифікації, що запропонована А. І. Абрикосовим (1957 р.), розрізняють катаральний (поверхневий) апендицит, первинний афект, флегмонозний апендицит (простий, флегмонозно-виразковий, апостематозний апендицит), а також гангренозний апендицит (без перфорації, з перфорацією) [11–20].

### Теорії патогенезу апендициту

Відомі нині теорії патогенезу Ап: механічна (застійна, замкнута порожнина, спазм баугіневої перетинки, глистяної інвазії тощо), нервово-рефлекторна, нервово-судинна, кортиковісцеральна, гематогенна, інфекційна, алергічна [7,9,11–18]. Усі вони містять раціональне зерно та заслуговують на увагу дослідників, але завдяки швидкому розвитку імунології з'являється безліч підтверджень ролі імунної системи та лімфоїдного апарату ЧВ у патогенезі ГАп. Беззаперечною є алергічна теорія, основним компонентом якої є набряк слизової оболонки Ап [1,4–6,9,11,16–20]. Наведені

теорії інтерпретують процеси, що розвиваються у ЧВ та ініціюють запальний процес, а також передбачають участь лімфоїдного апарату ЧВ у розвитку Ап.

Згідно з механічною теорією, в розвитку ГАп важливу роль відіграють обтураційні фактори, які перекривають просвіт відростка з утворенням замкнутої порожнини, заповненої перетравленими масами, що перешкоджають відтоку його вмісту, пошкоджують слизову оболонку (СО) та викликають вогнищеве запалення, а інколи й некроз стінки ЧВ з її наступною перфорацією. У 60 % хворих причиною такого стану є гіперплазія скупчених лімфоїдних вузликів (ЛВ) ЧВ, що зумовлена різними запальними процесами та інфекційними хворобами з боку інших органів і в 10–25 % випадків може бути причиною неправильної діагностики захворювань і невиправданої апендектомії [7,14–16,19–26]. В інфекційній теорії вирішальне значення має не власне наявність мікроорганізмів у просвіті ЧВ, а стан неспецифічної антимікробної резистентності та реактивності організму [9]. За нервово-рефлекторною теорією, причиною ГАп є порушення трофіки стінки ЧВ унаслідок патологічних рефлекторних впливів, що зумовлені розладами нервового апарату. Розлади трофіки знижують резистентність відростка щодо мікрофлори, що наявна в його просвіті, зумовлюючи розвиток запалення [1,2,10,24].

Сутність алергічної теорії патогенезу Ап уперше викладена відомим патологом І. В. Давидовським (1959 р.) [9,10,21,24,35–38], який вважав Ап автоінфекцією сенсibilізованого організму в результаті «прориву імунітету». Протягом розвитку імунології ця теорія збагатилася численними розробками. Запальний процес починається в СО ЧВ, де відбувається формування вогнища запалення під впливом антигена (вірусного, бактеріального), який запускає імунну відповідь і міграцію клітин із судинного русла в СО апендикса [5,6,8–11,14]. Утім не всі антигени проникають через СО та викликають сенсibilізацію організму, оскільки високий вміст ІgА у стінці ЧВ нейтралізує їхню дію [5,6,25]. Антигени можуть потрапляти в організм у випадку порушення механізмів їхнього зв'язування та виведення внаслідок підвищеного надходження. Причинними факторами є застій, надмірне споживання білкової їжі, порушення травлення за наявності хронічного гастриту, ентероколіту, алкогольна інтоксикація, генетично детермінована недостатність місцевої імунної реакції. Підтвердженням цього можна вважати високий вміст лейкоцитарних антигенів HLA-B8, HLA-B15 у хворих із запаленням ЧВ [2,7,9].

Антигенна стимуляція може викликати продукцію цитокінів лімфоїдними клітинами СО. На поверхні ендотеліальних клітин, макрофагів (МФ) і В-лімфоцитів

(Лф) під впливом цитокінів збільшується концентрація HLA (human leukocyte antigen) II класу, що зумовлює презентацію антигенів у кишківнику, стимулює продукцію прозапальних цитокінів: інтерлейкіну-6 (ІЛ), хемокіну ІЛ-8 тощо [5,6,30–33]. При апендициті у плазмі крові істотно збільшується вміст цитокінів ІЛ-6, ІЛ-10, незначно – ІЛ-8 [30–33]. Як показали експерименти на кроликах, підвищений вміст ІЛ-6 у крові може бути важливим маркером для ранньої діагностики ГАп [29,33], що часто спостерігають за наявності аутоімунних та atopічних захворювань [8,30]. Гранулярні лейкоцити (Лц) і моноцити крові під дією хемоатрактантів (ІЛ-8 і лейкотрієна В-4) мігрують у СО ЧВ, де відбувається виділення активних радикалів кисню та інших високоактивних речовин, які руйнують плазмолему ендотеліоцитів і міжклітинну речовину, спричиняючи запалення [5,7,14,26,28]. Можливими біомаркерами ГАп у дітей, крім інших показників, можуть бути підвищені рівні цитокінів ІЛ-6, ІЛ-10, МІР-12 та ІР-10, останній – інтерферон-гамма-індукований білок, що спрямовує до вогнища запалення лімфоцити та лейкоцити з крові, що циркулює [28,31,33].

Клінічний перебіг, морфологічні зміни з боку імунокомпетентної тканини відростка, імуногістохімічні дані та імуноалергічні показники дають підстави вважати Ап місцевою реакцією гіперчутливості негайного (ГНТ) або сповільненого типу (ГСТ) [5,11,32,35]. Залежно від ступеня сенсibiliзації та величини пускової дози антигена алергічна реакція може мати перебіг з ексудативними, альтеративними чи проліферативними змінами [9,27,33,34]. З погляду алергічної теорії розвиток Ап розглядають в окремих формах і заперечують, що це єдиний процес у різних стадіях [3,8,16,19]. Унаслідок переважання певного виду алергічної реакції, міжклітинних взаємодій, а також типу нервової системи в конкретного хворого може розвинути певна форма Ап [6,11].

Прихильники алергічної теорії по-різному оцінюють характер місцевого ураження тканин. Так, сформулювали 4 механізми розвитку реакції гіперчутливості: перший – псевдоалергічна, або параалергічна реакція Санарелі–Здродовського–Шварцмана; другий – специфічна гіперчутливість негайного типу, або алергічна реакція Артюса (III типу); третій – аутоалергічна реакція; четвертий – поєднання гіперчутливості негайного типу з гіперчутливістю сповільненого типу (IV тип алергічної реакції) [5,11,27,34].

Підтвердження ролі імунного апарату в розвитку Ап – численні спостереження за структурною перебудовою місцевої імунокомпетентної тканини ЧВ людей та експериментальних тварин [1,2,5,8,10,32]. Вона представлена ЛВ ЧВ, що належать до лімфоїдної тканини, асоційованої з кишками (gut associated lymphoid tissue, GALT), котрі розміщені у власній пластинці слизової оболонки (ВПСО) і підслизовій основі (ПО). Цей потужний лімфоїдний апарат безперервно виділяє у кровоносне русло велику кількість Лф [5,11,24,34,35]. Він найкраще розвинений у людей молодого віку, а після 30 років його питома вага поступово зменшується до повного зникнення в похилому віці. Тому імунологічні аспекти розвитку ГАп відрізняються в дітей та осіб похилого віку.

### Патоморфологічні та імунологічні зміни лімфатичних вузлів, слизової оболонки червоподібного відростка при різних клінічних формах апендициту

**Особливості змін при гострому простому апендициті.** У низці робіт [21,24] показано, що збільшення кількості та розмірів ЛВ ЧВ із запальними змінами чи без них – ознака гострого простого Ап. Інші вчені гіперплазію ЛВ вважають гіперреакцією імунокомпетентного органа на антигенну стимуляцію СО шлунково-кишкового тракту або імунним синдромом інших захворювань органів травлення [5,6,21,22,36,37] і не вважають діагностичною ознакою ГАп. Поряд із гіперплазією ЛВ ЧВ у разі розвитку ГАп визначають збільшення кількості та величини гермінативних центрів (ГЦ) [9,24]. Ці зміни з боку ГЦ – ознака підвищення імунологічної активності органа. Так, при запальних процесах вони настільки можуть збільшуватися в розмірах, що займають більшу частину ЛВ. Це відбувається внаслідок зростання активності проліферативного процесу [9,24,32]. Збільшується кількість Лф, зростає активність їхньої міграції в лімфатичні шляхи та тканини, де вони, виконавши свою роль, зазнають дистрофії та гинуть. У ГЦ при простому Ап різко збільшується кількість мітозів і великих Лф, лімфобластів (Лб), плазмобластів (Пб) та плазмоцитів (Пц). У Лб, Пб і Пц з'являється чимала кількість рибонуклеопротейнів, що свідчить про посилення процесу синтезу білків, активацію антитіл, а отже про захисну перебудову органа [9,14,26,29]. Однак, незважаючи на посилення процесів імуногенезу, у хворих на ГА визначають вторинний дефіцит Т-Лф [9,11].

При простому Ап у ЛВ змін зазнають також МФ – збільшується їхня кількість та активність [24,25]. Ядра цих клітин зростають за розміром, набувають неправильної форми, іноді в них з'являється зернистий розпад. Із посиленням фагоцитарної активності МФ швидко збагачуються полісахаридами.

Крім змін, що відбуваються у ЛВ при простому Ап, відбувається перебудова лімфоїдних клітин ВПСО та ПО. Виявили істотне збільшення загальної щільності клітинного вмісту (ЗЩКВ) [9,11,32,38], що зумовлено зростанням кількості Лф. Унаслідок збільшення кількості Лф у ВПСО та в ПО межі ЛВ стають нечіткими.

Виявили, що кількість Пц зростає та залежить від часу, який минув від початку захворювання [17,24]. Упродовж перших 6 годин збільшується кількість незрілих Пз, після 24 годин – зрілих Пц, кількість яких починає істотно переважати над незрілими і досягає найбільших значень до 48 годин розвитку запального процесу. Очевидно, збільшення кількості плазматичних клітин пов'язане з мобілізацією захисних механізмів у ЧВ і прямо пропорційно залежить від інтенсивності антигенного навантаження. Частіше спостерігають підвищення вмісту ІgG, ІgD і ІgE, зниження ІgA, ІgM [24,32,33]. Так проявляється імунна відповідь на надходження антигенів у сенсibiliзовану тканину відростка, що підтверджує імунопатологічну основу початку ГАп [9,27,34,43]. Інтенсивність антитілоутворення при гострому простому Ап пропорційна кількості нападів, і найбільшого рівня вона досягає при 1–2 нападах. Імуноморфологічно у стінці ЧВ при Ап виявляють імунні комплекси, що вказує на специфіч-

ність запалення. Частіше таку картину спостерігають у ВПСО, стінках лімфатичних судин, рідше у клітинах ЛВ, вона відсутня в м'язовій оболонці [9,24]. Підтвердження цього – зростання при ГАп рівня імунних комплексів, що циркулюють у крові [20–25].

У ВПСО при простому Ап виявили різке підвищення кількості молодих гістіоцитів із піронінофільною цитоплазмою, чимала кількість яких перетворюється в МФ [29]. У відділах, що межують із патологічно зміненими ділянками епітелію, поблизу вогнищ крововиливів збільшується кількість і фагоцитарна активність МФ.

Одна з ранніх ознак простого Ап – зменшення кількості тканинних базофілів [3,4,24]. У низці випадків поблизу мастоцитів виявляють підвищений вміст IgE, що підтверджує участь реакції негайного типу в розвитку ГАп [9]. Беззаперечним показником розвитку запалення у ЧВ може бути наявність нейтрофільних (Нф) гранулоцитів у СО, нерівномірне, вогнищеве розташування щодо певних сегментів, особливо навколо ділянок крововиливів. Є відомості, що Нф гранулоцити виявляють на дні крипт тільки в перші 6 годин нападу, через 12 годин вони поширюються в поверхневій шарі ПО, а через 24 години їх вогнищеве розташування змінюється дифузним [7, 14,26]. Істотне зростання кількості Нф виявили в СО оболонці вже на ранніх стадіях Ап [39,40].

Подібно до простого, при поверхневому Ап також спостерігають гіперплазію ЛВ та утворення ГЦ [9], які найбільш виражені з-поміж інших форм Ап. У ділянці ГЦ виявляють підвищений вміст незрілих (бластних) клітин і помірну плазмоцитарну реакцію. В незрілих і зрілих Пц з'являються рибосоми, що є ознакою утворення антитіл. У разі розвитку цієї форми Ап реєструють збільшену ЗЩКВ, що досягає максимальних значень [24,32]. В окремих ЛВ, крім проліферативних змін, у ретикулярних клітинах спостерігають виражений некробіотичний процес, який призводить до змін у гермінативних центрах. Інфільтрація клітинами набуває вираженого характеру, особливо завдяки еозинофільним і нейтрофільним Лц. Імовірно, названі некробіотичні процеси супроводжуються зниженням бар'єрної функції ЧВ, при цьому спостерігають збільшення кількості еозинофілів (Еф), кількість яких зростає зі збільшенням рівня гістаміну [6,9].

Серед клітин СО ЧВ відбувається зростання кількості Лф, особливо в над- та міжфолікулярних зонах [7,14,24]. Через 2–6 годин від початку Ап у СО і ПО збільшується кількість плазматичних клітин, що містять IgA та IgG. Вважають, що імуноглобуліни IgA та IgM за механізмом нейтралізації антигенів є «першою лінією захисту» СО, а IgG забезпечують «другу лінію захисту». Антигени, які подолали «першу лінію захисту» СО, зв'язуються зі специфічним IgE на поверхні тканинних базофілів, унаслідок чого з тканинних базофілів і базофілів крові відбувається вивільнення вазоактивних амінів та речовин, що мають хемотаксичну активність. Це посилює приплив у вогнище запалення інших захисних клітинних і гуморальних факторів (IgG, міграція нейтрофілів, еозинофілів тощо) [30–33].

За сучасними відомостями, при гострому поверхневому Ап можна виявити ендогенні антигени в СО

ЧВ навколо «первинного афекту», як і при простому Ап [9]. Аналогічно розташовуються імунні комплекси. Навколо виразок СО вони містяться і всередині, і зовні клітин. Відмінність між двома формами Ап полягає тільки в часі, за який визначають найвищий рівень антитілоутворення (24–30 годин від початку нападу при поверхневому Ап). Навколо дефекту СО виявляють вогнищеву лейкоцитарну інфільтрацію. Крім цього, кількість нейтрофільних Лц зростає в СО і стає більшою, ніж при простому Ап у ЛВ в 1,3 раза, а у ВПСО – вдвічі [17,24,38].

При ГАп неалергічного ґенезу інфільтрат запалення складається здебільшого з Нф і МФ із домішками Еф (від 1 до 4 Еф, до 20 Нф у полі зору) і Пц, захоплює поверхневий відділ СО [3–5]. Для ГАп алергічного походження еозинофільна інфільтрація притаманна 100 % випадків, неалергічна – 40–45 %, клітинна інфільтрація складається з Еф, Пц і Лф. Кількість Еф досягає 18, а Нф – до 5 у полі зору. Процес інфільтрації дифузного характеру захоплює СО та ПО. Характерною є значуща інфільтрація ЛВ. Гострий катаральний Ап алергічного типу характеризується підвищеним вмістом CD3<sup>+</sup>- і CD4<sup>+</sup>- Лф, зниженням відносної кількості CD8<sup>+</sup>-Лф. У тканині ЧВ із запаленням міститься більша частка В1 Лф, які є потенційно авто-реактивними клітинами, що продукують антитіла IgM [30–34]. Це може свідчити про автоімунне запалення.

**Патоморфологічні та імунологічні зміни червоподібного відростка у хворих із деструктивними формами апендициту.** Відомості про стан імунного апарату апендикса у разі найпоширенішої флегмонозної форми Ап нечисленні. Хоча припускають, що саме порушення імунної регуляції запального процесу є однією з причин розвитку деструктивної форми Ап [12,39,41]. Ця форма супроводжується збільшенням кількості, величини ЛВ та їхніх ГЦ, однак менш вираженим, ніж при поверхневому Ап [9]. ЗЩКВ у вузликах більша порівняно з контролем і простим апендицитом, але менша, ніж при поверхневому Ап. Також спостерігають істотно виражену інфільтрацію клітин у вогнищі запалення [9,32].

Особливість клітинного складу полягає в тому, що кількість найчисленнішої популяції імунних клітин (Лф) у стінці ЧВ зменшується до 40–45 % [7, 14,26], істотно зменшується кількість Лб, великих Лф, що є ознакою зниженої проліферативної активності лімфоїдної тканини. Гангренозна форма ГАп характеризується повним зникненням «лімфоїдних елементів». При сегментарному варіанті в зоні пошкодження ЛВ частково чи повністю зруйновані, їхні ГЦ спустошені, а Пц і В-Лф не виявляють. За межами ділянки пошкодження наявні ознаки напруженого імуногенезу, характерні для інтактних ЧВ. Тотальне запалення відростка має ознаки декомпенсації імуногенезу. При перфоративному апендициті порівняно з простим виявляють значно менше CD8<sup>+</sup> Т-Лф (цитотоксичні), CD20<sup>+</sup> (В-Лф) та CD21<sup>+</sup> (В-клітини пам'яті) [39].

Щодо плазматичних клітин наявна певна одна-стайність поглядів. Виявили зменшення вираженості плазмоцитарної реакції [17,38], кількості Пц і кількості клітин, що містять імуноглобуліни [32,33]. Це стосується клітин з IgA та, особливо, IgM. Кількість

клітин, що містять IgG, IgD та IgE, зростає, особливо останнього. Відомо, що IgD відіграють роль рецептора В-Лф і беруть участь у процесі їхнього диференціювання [33,43], а IgE викликають реалізацію запальної реакції [6], сенсibilізуючи базофільні гранулоцити. Їхній наступний контакт з антигеном призводить до виділення базофільними гранулоцитами медіаторів запалення, як-от гістаміну [33,43]. Отже, в попередньо імунізованих тварин, на відміну від неімунізованих, у динаміці експериментального Ап не виявляється фаза активації захисних механізмів ЧВ, а відбувається їхнє раннє пригнічення, спостерігають розвиток деструктивних змін у ЧВ [24].

Експериментальні та клінічні роботи доводять: флегмонозний і гангренозний апендицити супроводжуються різким пригніченням імуногенезу у ЧВ. Антигени й імунні комплекси визначають тільки в місцях зі збереженою структурою, але порівняно з недеструктивними формами Ап їхня вираженість у тканинах істотно знижена, виявляють здебільшого позаклітинно.

**Характер змін периферичної крові в пацієнтів із деструктивними формами апендициту.** Під час дослідження периферичної крові в пацієнтів із деструктивними формами Ап спостерігають активацію гуморального імунітету, що проявляється підвищенням кількості CD19<sup>+</sup> (В-Лф) та CD23<sup>+</sup> (активованих В-Лф) клітин, IgG та IgA. Це свідчить про посилення імунного захисту на СО, автосенсibilізацію та розвиток реакції гіперчутливості I типу. Процес вираженіший при гангренозному Ап і зумовлений комплексною взаємодією між МФ і Т-Лф [9,18]. Відомо, що для первинної імунної відповіді характерне підвищення концентрації IgM, для вторинної – IgG. У разі розвитку перфоративного апендициту порівняно з нормою та неускладненим апендицитом у крові дітей суттєво зростають рівні ІЛ-6, ІЛ-8 та ІЛ-10 [33]. Істотно збільшується кількість нейтрофільних Лц (до 19–75 %), які дифузно інфільтрують стінку відростка або його окремі шари чи відділи.

Як відомо, дифузна лейкоцитарна інфільтрація на тлі набряку всіх шарів – основна ознака флегмонозного Ап. При перфоративному апендициті нейтрофіли виявляють у 7 разів (8,7 % проти 1,2 %) частіше, ніж при простому апендициті [36–42]. Серед скупчень Лц зрідка виявляють Еф, хоча в окремих випадках – у чималій кількості. Інколи вони становлять популяцію клітин, що переважає. Це пов'язують з алергічними процесами [9]. В ушкоджених частинах відростка наявні глибокі дегенеративні зміни з розпадом клітин. Гострий деструктивний Ап алергічного походження характеризується зниженням абсолютної та відносної кількості CD3<sup>+</sup> (В-Лф) і CD4<sup>+</sup>-Лф, підвищенням відносної кількості CD8<sup>+</sup>-Лф. У разі ГАп алергічного генезу (незалежно від форми захворювання) виявили підвищення концентрації IgE, що свідчить про розвиток atopії. Крім того, зростає вміст імунних комплексів, що циркулюють. У крові дітей при ГА, особливо у випадку ускладненого (гангренозного, перфоративного), збільшується кількість нейтрофільних Лц і моноцитів, а також нейтрофільно-лімфоцитарний індекс, натомість зменшується вміст Лф [14,28,44,45]. Неускладнений

Ап характеризується відносно стабільною еозинофілією [45].

Вивчаючи реакцію клітинного апарату ЧВ у процесі розвитку різних форм Ап, різні автори схиляються до твердження про наявність реакції гіперчутливості сповільненого типу в розвитку захворювання. У патогенезі ГАп можливе поєднання різних типів алергічних реакцій [9]. Вважають, що сенсibilізація впливає одночасно за кількома типами, потенціюючи розвиток пошкодження СО ЧВ. Зазвичай прояви гострого запалення розвиваються через добу після надходження алергену в сенсibilізований організм. Під час формування реакції спостерігають міграцію у вогнище запалення Лц, і починає розвиватися клітинна інфільтрація. Через 4–6 годин інфільтрація набуває вираженого характеру, через 24–48 годин досягає максимуму. Тип алергічної реакції, який переважає в конкретному випадку, визначається природою антигена й генетично детермінованими порушеннями функціонального стану імунної системи. Цим можна пояснити поліморфізм клінічних проявів ГАп: від яскраво вираженого, бурхливого перебігу до стертих, атипичних форм хронічного перебігу [8,9].

## Висновки

1. За результатами аналізу фахової літератури та ґрунтуючись на даних власних спостережень із порушеної проблеми, можна стверджувати, що імунотентна тканина ЧВ відіграє суттєву роль у розвитку Ап. Так, під час простого й, особливо, поверхневого Ап (часто об'єднують у катаральну чи недеструктивну форму Ап) спостерігають збільшення кількості, величини ЛВ та їхніх ГЦ, що зумовлене зростанням ЗЩКВ, загальною кількістю Лф, кількістю малих, середніх і великих Лф, Лб, Лп і клітин у стані мітозу, а також МФ. Це вказує на посилення проліферативних процесів, активацію імуногенезу та МФ реакції. У ВПСО збільшується кількість Нф гранулоцитів, розташованих часто поблизу судин, базальної частини крипт.

2. У разі розвитку поверхневого Ап вміст нейтрофільних Лц визначають удвічі частіше, ніж при простому, утворюється їхня вогнищева інфільтрація навколо дефекту СО. Поруч із Нф гранулоцитами істотно збільшується кількість еозинофільних Лц, що вважають проявом імунологічного процесу. При простому Ап також суттєво зменшується кількість Пц.

3. Якщо розвинулися деструктивні форми Ап (флегмонозна, гангренозна), у ЛВ виявляють зменшення кількості великих Лф, клітин у стані мітозу, Пц і МФ. Це свідчить про пригнічення проліферації Лф, процесу імуногенезу та МФ реакції, а зростання ЗЩКВ зумовлено передусім нейтрофільними й еозинофільними Лц, а також збільшенням кількості морфологічно змінених клітин.

4. Відомості, що наведені, підтверджують роль лімфоїдної тканини слизової оболонки ЧВ у патогенезі ГАп, а також доцільність алергічної теорії його розвитку. Це дає підстави для пошуку нових методів діагностики Ап, актуалізує дискусію про можливість консервативного лікування ГАп.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 12.03.2020

Після доопрацювання / Revised: 04.06.2020

Прийнято до друку / Accepted: 21.10.2020

### Відомості про авторів:

Попович Ю. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. клінічної анатомії та оперативної хірургії, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2401-4699](https://orcid.org/0000-0002-2401-4699)

Григор'єва О. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6101-8322](https://orcid.org/0000-0002-6101-8322)

Таврог М. Л., канд. мед. наук, доцент каф. гістології, цитології та ембріології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Іванців О. Р., канд. мед. наук, асистент каф. клінічної анатомії та оперативної хірургії, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-4366-6406](https://orcid.org/0000-0002-4366-6406)

Попович Н. Р., лікар-дієтолог, Івано-Франківська обласна клінічна лікарня, Україна.

### Information about authors:

Popovych Yu. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical Anatomy and Operative Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Hryhorieva O. A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Tavroh M. L., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Ivantsiv O. R., MD, PhD, Assistant of the Department of Clinical Anatomy and Operative Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Popovych N. R., Doctor-Nutritionist, Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital, Ukraine.

### Сведения об авторах:

Попович Ю. И., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. клинической анатомии и оперативной хирургии, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина.

Григорьева Е. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Таврог М. Л., канд. мед. наук, доцент каф. гистологии, цитологии и эмбриологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Иванцов О. Р., канд. мед. наук, ассистент каф. клинической анатомии и оперативной хирургии, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина.

Попович Н. Г., врач-диетолог, Ивано-Франковская областная клиническая больница, Украина.

### Список літератури

- Vitetta L., Chen J., Clarke S. The vermiform appendix: an immunological organ sustaining a microbiome inoculum. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2019. Vol. 133, Iss. 1. P. 1-8. <https://doi.org/10.1042/CS20180956>
- The immunology of the vermiform appendix: a review of the literature / I. A. Kooij, S. Sahami, S. L. Meijer et al. *Clinical and experimental immunology*. 2016. Vol. 186, Iss. 1. P. 1-9. <https://doi.org/10.1111/cei.12821>
- The Link between the Appendix and Ulcerative Colitis: Clinical Relevance and Potential Immunological Mechanisms / S. Sahami, I. A. Kooij, S. L. Meijer et al. *The American journal of gastroenterology*. 2016. Vol. 111, Iss. 2. P.163-169. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.301>
- Acute eosinophilic appendicitis after generalized skin reaction due to unknown cause in a child: Case report and literature review / M. Aggelidou, K. Kambouri, M. Kouroupi et al. *Clinics and practice*. 2019. Vol. 9, Iss. 3. P. 1177. <https://doi.org/10.4081/cp.2019.1177>
- Takabatake K., Imanishi T., Yoshikawa T. Acute eosinophilic appendicitis simulating uncomplicated appendicitis. *BMJ case reports*. 2018. Vol. 11, Iss. 1. P. e227178. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-227178>
- A Th2 Cytokine Profile in Appendicular Lavage Fluid Suggests Allergy as a Possible Etiology for Acute Appendicitis / N. Carvalho, A. Barros, H. O. Coelho et al. *Mediators of inflammation*. 2019. P. 8146257. <https://doi.org/10.1155/2019/8146257>
- Different distribution of mucosal-associated invariant T cells within the human cecum and colon / I. Hama, K. Tominaga, S. Yamagiwa et al. *Central-European journal of immunology*. 2019. Vol. 44, Iss. 1. P. 75-83. <https://doi.org/10.5114/ceji.2019.84020>
- The Place of Atopy in the Aetiology of Acute Appendicitis in Children / M. N. Cevizci, A. Sogut, A. Cayir et al. *The West Indian medical journal*. 2016. Vol. 65, Iss. 2. P. 287-290. <https://doi.org/10.7727/wimj.2015.005>
- Лімфоїдний апарат червоподібного відростка в пренатальному і постнатальному періодах онтогенезу / Ю. І. Попович, В. К. Сирцов, М. Л. Таврог, О. Г. Алієва. Івано-Франківськ ; Запоріжжя : Ліра ЛТД, 2018. 203 с.
- The immunological functions of the Appendix: An example of redundancy? / M. Girard-Madoux, M. Gomez de Agüero, S. C. Ganal-Vonarburg et al. *Seminars in immunology*. 2018. Vol. 36. P. 31-44. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2018.02.005>
- Levin M. D. Pathogenesis of acute appendicitis: review. *Gastroenterology & Hepatology: Open Access*. 2019. Vol. 10, Iss. 6. P. 279-285. <https://doi.org/10.15406/ghoa.2019.10.00396>
- Берещенко В. В. Острый аппендицит и его осложнения : учеб.-метод. пособие. 2-е изд., испр. Гомель : ГомГМУ, 2019. 48 с.
- Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management / A. Bhangu, K. Søreide, S. Di Saverio et al. *Lancet*. 2015. Vol. 386, Iss.10000. P. 1278-1287. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00275-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00275-5)
- Andreou N. P., Legaki E., Gazouli M. Inflammatory bowel disease pathobiology: the role of the interferon signature. *Annals of gastroenterology*. 2020. Vol. 33, Iss. 2. P. 125-133. <https://doi.org/10.20524/aog.2020.0457>
- Antibiotics vs. Appendectomy for Acute Uncomplicated Appendicitis in Adults: Review of the Evidence and Future Directions / J. M. Huston, L. S. Kao, P. K. Chang et al. *Surgical infections*. 2017. Vol. 18, Iss. 5. P. 527-535. <https://doi.org/10.1089/sur.2017.073>
- Sonographic distinction between acute suppurative appendicitis and viral appendiceal lymphoid hyperplasia («pink appendix») with pathological correlation / A. D. Sheridan, L. Ehrlich, R. A. Morotti, T. R. Goodman. *Ultrasound quarterly*. 2015. Vol. 31, Iss. 2. P. 95-98. <https://doi.org/10.1097/RUQ.0000000000000146>
- Lymphoid Hyperplasia of the Appendix: A Potential Pitfall in the Sonographic Diagnosis of Appendicitis / Y. Xu, R. B. Jeffrey, M. A. DiMaio, E. W. Olcott. *AJR. American journal of roentgenology*. 2016. Vol. 206, Iss. 1. P. 189-194. <https://doi.org/10.2214/AJR.15.14846>
- A 'Bit' of Appendicitis: A Case of a Foreign Object in the Adult Appendix / E. Packard, A. Groff, Z. Shahid et al. *Cureus*. 2019. Vol. 11, Iss. 5. P. e4751. <https://doi.org/10.7759/cureus.4751>
- Современный взгляд на проблему острого аппендицита / Э. В. Каспаров, Н. С. Горбунов, А. В. Зюзюкина, П. А. Вдовенко. *Московский хирургический журнал*. 2014. Вып. 5. С. 60-64.
- Совцов С. А. Летопись частной хирургии. Ч. 1. Аппендицит. Челябинск: Цицеро, 2016. 199 с.
- Чеботарь И. В., Маянский А. Н., Маянский Н. А. Матрикс микробных биопленок. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2016. Т. 18, № 1. С. 9-19.
- Акимова В. Н. Особенности гуморального иммунитета при острых воспалительных процессах брюшной полости. *Universum: Химия и биология*. 2015. № 7. URL: <http://7univsum.com/ru/nature/archive/item/2340>
- Возможна ли консервативная терапия острого аппендицита? / С. А. Совцов, А. Г. Кригер, О. В. Прибыткова, А. В. Смирнов. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2018. № 2. С. 96-99 <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018296-99>
- Жученко О. П. Динаміка показників місцевого імунітету при гострому апендициті. *Клінічна хірургія*. 2016. № 2. С. 8-10.
- The Use of Metabolomics and Inflammatory Mediator Profiling Provides a Novel Approach to Identifying Pediatric Appendicitis in the Emergency Department / N. S. Shommu, C. N. Jenne, J. Blackwood et al. *Scientific reports*. 2018. Vol. 8, Iss. 1. P. 4083. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22338-1>
- Increased regulatory T cells in pediatric acute appendicitis / L. Susic, V. Galati-Fournier, U. Kym et al. *Pediatric allergy and immunology*. 2018. Vol. 29, Iss. 1. P. 104-108. <https://doi.org/10.1111/pai.12797>
- Дранник Г. Н., Дранник А. Г. Введение в клиническую иммунологию. Киев : Юстон. 2015. 200 с.

- [28] Rabi S., Indrasingh I. Follicular dendritic cells in normal and infected human appendix. *European Journal of Anatomy*. 2017. Vol. 21, Iss. 1. P. 31-35.
- [29] Intestinal macrophages in Peyer's patches, sacculus rotundus and appendix of Agnora rabbit / F. Beyaz, N. Liman, E. Ergün et al. *Cell and tissue research*. 2017. Vol. 370, Iss. 2. P. 285-295. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2659-z>
- [30] Role of serum cytokines in acute appendicitis and acute mesenteric lymphadenitis among children / A. Zviedre, A. Engelis, P. Tretjakovs et al. *Medicina*. 2016. Vol. 52, Iss. 5. P. 291-297. <https://doi.org/10.1016/j.medici.2016.10.002>
- [31] Cytokines and Chemokines in Pediatric Appendicitis: A Multiplex Analysis of Inflammatory Protein / S. A. Naqvi, G. C. Thompson, A. R. Joffe et al. *Mediators of inflammation*. 2019. Vol. 2019. P. 2359681. <https://doi.org/10.1155/2019/2359681>
- [32] Possible cytokine biomarkers in pediatric acute appendicitis / N. Stankovic, M. Surbatovic, I. Stanojevic et al. *Italian journal of pediatrics*. 2019. Vol. 45, Iss. 1. P. 125. <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0726-7>
- [33] Diagnostic efficacy of serum procalcitonin, IL-6, IL-2, and D-dimer levels in an experimental acute appendicitis model / S. Destek, V. O. Gül, M. Ö. Menteş, A. F. Çiçek. *The Turkish journal of gastroenterology*. 2019. Vol. 30, Iss. 7. P. 641-647. <https://doi.org/10.5152/tjg.2019.18534>
- [34] Імунологія : підручник / за ред. Л. В. Кузнецової, В. Д. Бабаджана, В. І. Літуса. Київ : Вннцїя : Меркьюрі-Поділья. 2015. 583 с.
- [35] Biomarkers of acute appendicitis: systematic review and cost-benefit trade-off analysis / A. Acharya, S. R. Markar, M. Ni, G. B. Hanna. *Surgical endoscopy*. 2017. Vol. 31, Iss. 3. P. 1022-1031. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5109-1>
- [36] Adenovirus-Associated Acute Appendicitis: An Under-Recognized Relationship? / D. T. Lynch, L. Lott, K. Cebe et al. *Military medicine*. 2017. Vol. 182, Iss. 5. P. 1765-1768. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-16-00308>
- [37] Acute Appendicitis or Lymphoid Hyperplasia: How to Distinguish More Safely? / S. Aydin, C. Tek, E. Ergun et al. *Canadian Association of Radiologists journal*. 2019. Vol. 70, Iss. 4. P. 354-360. <https://doi.org/10.1016/j.carj.2018.09.006>
- [38] Кісера Я. В., Левківський Д. М., Сторчак Ю. Г. Імуноморфологічна перебудова червоподібного відростка кролів після антигенного навантаження з використанням протипневмококового профілактичного препарату «Пневмо-Про». *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гіжцького. Серія: Ветеринарні науки*. 2018. Т. 20, № 83. С. 235-239. <https://doi.org/10.15421/nvvet8346>
- [39] Острый аппендицит / А. К. Гагва, Р. М. Евтихов, С. Н. Шурыгин и др. Москва : Медицина, 2016. 176 с.
- [40] Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts acute appendicitis and distinguishes between complicated and uncomplicated appendicitis: A systematic review and meta-analysis / S. Hajjibandeh, S. Hajjibandeh, N. Hobbs, M. Mansour. *American journal of surgery*. 2020. Vol. 219, Iss. 1. P. 154-163. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2019.04.018>
- [41] Барсукова И. М., Гавшук М. В., Кривов А. П. Острый аппендицит: история и современная организация медицинской помощи. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2018. Т. 25, № 3. С. 43-49. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2018-25-3-43-49>
- [42] Composition of the cellular infiltrate in patients with simple and complex appendicitis / R. R. Gorter, E. Wassenaar, O. J. de Boer et al. *The Journal of surgical research*. 2017. Vol. 214. P. 190-196. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2017.02.062>
- [43] Современная иммунология (Курс лекций) / И. А. Ионов, Т. Е. Комисова, А. Н. Сукач, С. О., Шаповалов. Харьков : ЧП Петров В. В., 2016. 123 с.
- [44] Neutrophil-to-lymphocyte ratio in pediatric acute appendicitis / N. Stankovic, I. Stanojevic, D. Djordjevic et al. *Vojnosanitetski Pregled*. 2018. Vol. 75, Iss. 1. P. 46-55. <https://doi.org/10.2298/VSP160510210S>
- [45] Eosinophilia in pediatric uncomplicated appendicitis is a time stable pattern / J. Reisman, D. Schädlich, M. I. Minderjahn et al. *Pediatric surgery international*. 2019. Vol. 35, Iss. 3. P. 335-340. <https://doi.org/10.1007/s00383-018-4423-1>
- [4] Aggelidou, M., Kambouri, K., Kouroupi, M., Cassimos, D., Foutzitis, S., & Deftereos, S. (2019). Acute eosinophilic appendicitis after generalized skin reaction due to unknown cause in a child: Case report and literature review. *Clinics and practice*, 9(3), 1177. <https://doi.org/10.4081/cp.2019.1177>
- [5] Takabatake, K., Imanishi, T., & Yoshikawa, T. (2018). Acute eosinophilic appendicitis simulating uncomplicated appendicitis. *BMJ case reports*, 11(1), e227178. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-227178>
- [6] Carvalho, N., Barros, A., Coelho, H. O., Moita, C. F., Neves-Costa, A., Pedrosa, D., Borges, F. C., Moita, L. F., & Costa, P. M. (2019). A Th2 Cytokine Profile in Appendicular Lavage Fluid Suggests Allergy as a Possible Etiology for Acute Appendicitis. *Mediators of inflammation*, 2019, 8146257. <https://doi.org/10.1155/2019/8146257>
- [7] Hama, I., Tominaga, K., Yamagiwa, S., Setsu, T., Kimura, N., Kamimura, H., Wakai, T., & Terai, S. (2019). Different distribution of mucosal-associated invariant T cells within the human cecum and colon. *Central-European journal of immunology*, 44(1), 75-83. <https://doi.org/10.5114/ceji.2019.84020>
- [8] Cevizci, M. N., Sogut, A., Cayir, A., Demir, M., Ozman, S. A., & Erdoğan, F. (2016). The Place of Atopy in the Aetiology of Acute Appendicitis in Children. *The West Indian medical journal*, 65(2), 287-290. <https://doi.org/10.7727/wimj.2015.005>
- [9] Popovych, Yu. I., Syrtsov, V. K., Tavroh, M. L., & Aliieva, O. G. (2018). *Limfoidnyi aparat chervopodibnoho vidrostka v prenatalnomu ta postnatalnomu periodakh ontogenezu* [Lymphoid apparatus of the appendix in prenatal and postnatal periods of ontogenesis]. Ivano-Frankivsk ; Zaporizhzhia : Lira LTD. [in Ukrainian].
- [10] Girard-Madoux, M., Gomez de Agüero, M., Ganal-Vonarburg, S. C., Mooser, C., Belz, G. T., Macpherson, A. J., & Vivier, E. (2018). The immunological functions of the Appendix: An example of redundancy? *Seminars in immunology*, 36, 31-44. <https://doi.org/10.1016/j.simm.2018.02.005>
- [11] Levin, M. D. (2019). Pathogenesis of acute appendicitis: review. *Gastroenterology & Hepatology: Open Access*, 10(6), 279-285. <https://doi.org/10.15406/ghoa.2019.10.00396>
- [12] Bereshchenko, V. V. (2012). *Ostryi appenditsit i ego oslozhneniya : ucheb.-metod. posobie* [Acute appendicitis and its complications]. Gomel : GSMU. [in Russian].
- [13] Bhangu, A., Søreide, K., Di Saverio, S., Assarsson, J. H., & Drake, F. T. (2015). Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet (London, England)*, 386(10000), 1278-1287. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00275-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00275-5)
- [14] Andreou, N. P., Legaki, E., & Gazouli, M. (2020). Inflammatory bowel disease pathobiology: the role of the interferon signature. *Annals of gastroenterology*, 33(2), 125-133. <https://doi.org/10.20524/aog.2020.0457>
- [15] Huston, J. M., Kao, L. S., Chang, P. K., Sanders, J. M., Buckman, S., Adams, C. A., Cocanour, C. S., Parli, S. E., Grabowski, J., Diaz, J., Tessier, J. M., & Duane, T. M. (2017). Antibiotics vs. Appendectomy for Acute Uncomplicated Appendicitis in Adults: Review of the Evidence and Future Directions. *Surgical infections*, 18(5), 527-535. <https://doi.org/10.1089/sur.2017.073>
- [16] Sheridan, A. D., Ehrlich, L., Morotti, R. A., & Goodman, T. R. (2015). Sonographic distinction between acute suppurative appendicitis and viral appendiceal lymphoid hyperplasia ("pink appendix") with pathological correlation. *Ultrasound quarterly*, 31(2), 95-98. <https://doi.org/10.1097/RUQ.0000000000000146>
- [17] Xu, Y., Jeffrey, R. B., DiMaio, M. A., & Olcott, E. W. (2016). Lymphoid Hyperplasia of the Appendix: A Potential Pitfall in the Sonographic Diagnosis of Appendicitis. *AJR. American journal of roentgenology*, 206(1), 189-194. <https://doi.org/10.2214/AJR.15.14846>
- [18] Packard, E., Groff, A., Shahid, Z., Sahu, N., & Jain, R. (2019). A 'Bit' of Appendicitis: A Case of a Foreign Object in the Adult Appendix. *Cureus*, 11(5), e4751. <https://doi.org/10.7759/cureus.4751>
- [19] Kasparov, E. V., Gorbunov, N. S., Zyuzukina, A. V., & Vdovenko, P. A. (2014). *Sovremennyi vzglyad na problemu ostrogo appenditsita* [A modern view of the problem of acute appendicitis]. *Moscow Surgical Journal*, (5), 60-64. [in Russian].
- [20] Sovtsov, S. A. (2016). *Letopis chastnoi khirurgii. Ch. 1. Appenditsit Tsitsero* [Chronicle of private surgery. Part 1. Appendicitis]. Chelyabinsk: Tsitsero. [in Russian].
- [21] Chebotar, I. V., Mayanskiy, A. N., & Mayansky, N. A. (2016). *Matriks mikrobykh bioplenok* [Matrix of Microbial Biofilms]. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 18(1), 9-19. [in Russian].
- [22] Akimova, V. N. (2015). *Osobennosti gumoral'nogo immuniteta pri ostrykh vospalitel'nykh protsessakh bryushnoi polosti* [Characteristics of humoral immunity under sharp inflammatory processes of alvus]. *Universum: Chemistry and Biology*, (7). [in Russian]. <http://7universum.com/ru/nature/archive/item/2340>
- [23] Sovtsov, S. A., Kriger, A. G., Pribytkova, O. V., & Smirnov, A. V. (2018). *Vozmozhna li konservativnaya terapiya ostrogo appenditsita?* [Is medication possible for acute appendicitis?]. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*, (2), 96-99. <https://doi.org/10.17116/khirurgia2018296-99>

- [24] Zhuchenko, O. P. (2016). Dynamika pokaznykiv mistveho imunitetu pry hostromu apendytsyti [Dynamics of indices of a local immunity in an acute appendicitis]. *Klinichna khirurhija*, (2), 8-10. [in Ukrainian].
- [25] Shommu, N. S., Jenne, C. N., Blackwood, J., Martin, D. A., Joffe, A. R., Eccles, R., Brindle, M., Khanafer, I., Vogel, H. J., & Thompson, G. C. (2018). The Use of Metabolomics and Inflammatory Mediator Profiling Provides a Novel Approach to Identifying Pediatric Appendicitis in the Emergency Department. *Scientific reports*, 8(1), 4083. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22338-1>
- [26] Susic, L., Galati-Fournier, V., Kym, U., Pfeifle, V. A., Gros, S. J., Schäfer, K. H., Holland-Cunz, S., & Keck, S. (2018). Increased regulatory T cells in pediatric acute appendicitis. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 29(1), 104-108. <https://doi.org/10.1111/pai.12797>
- [27] Drannik, G. N., & Drannik, A. G. (2015). *Vvedenie v klinicheskuyu immunologiyu* [Introduction to the clinical immunology]. Kiev: Yuston. [in Russian].
- [28] Rabi, S., & Indrasingh, I. (2017). Follicular dendritic cells in normal and infected human appendix. *European Journal of Anatomy*, 21(1), 31-35.
- [29] Beyaz, F., Liman, N., Ergün, E., Ergün, L., & Özbek, M. (2017). Intestinal macrophages in Peyer's patches, sacculus rotundus and appendix of Angora rabbit. *Cell and tissue research*, 370(2), 285-295. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2659-z>
- [30] Zviedre, A., Engelis, A., Tretjakovs, P., Jurka, A., Zile, I., & Petersons, A. (2016). Role of serum cytokines in acute appendicitis and acute mesenteric lymphadenitis among children. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 52(5), 291-297. <https://doi.org/10.1016/j.medici.2016.10.002>
- [31] Naqvi, S. A., Thompson, G. C., Joffe, A. R., Blackwood, J., Martin, D. A., Brindle, M., Barkema, H. W., & Jenne, C. N. (2019). Cytokines and Chemokines in Pediatric Appendicitis: A Multiplex Analysis of Inflammatory Protein Mediators. *Mediators of inflammation*, 2019, 2359681. <https://doi.org/10.1155/2019/2359681>
- [32] Stankovic, N., Surbatovic, M., Stanojevic, I., Simić, R., Djuricic, S., Milickovic, M., Grujic, B., Savic, D., Marinovic, V. M., Stankovic, M., & Vojvodic, D. (2019). Possible cytokine biomarkers in pediatric acute appendicitis. *Italian journal of pediatrics*, 45(1), 125. <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0726-7>
- [33] Destek, S., Gül, V. O., Menteş, M. Ö., & Çiçek, A. F. (2019). Diagnostic efficacy of serum procalcitonin, IL-6, IL-2, and D-dimer levels in an experimental acute appendicitis model. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 30(7), 641-647. <https://doi.org/10.5152/tjg.2019.18534>
- [34] Kuznetsova, L. V., Babadzhani, V. D., & Litus, V. I. (Eds.). (2015). *Imunologiya* [Immunology]. Kyiv; Vinnytsia: Merkiuri-Podillia. [in Ukrainian].
- [35] Acharya, A., Markar, S. R., Ni, M., & Hanna, G. B. (2017). Biomarkers of acute appendicitis: systematic review and cost-benefit trade-off analysis. *Surgical endoscopy*, 31(3), 1022-1031. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5109-1>
- [36] Lynch, D. T., Lott, L., Cebe, K., McDonald, J. M., Abplanalp, A., Tully, C., Trujillo-Lopez, E., & Danaher, P. J. (2017). Adenovirus-Associated Acute Appendicitis: An Under-Recognized Relationship?. *Military medicine*, 182(5), e1765-e1768. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-16-00308>
- [37] Aydin, S., Tek, C., Ergun, E., Kazci, O., & Kosar, P. N. (2019). Acute Appendicitis or Lymphoid Hyperplasia: How to Distinguish More Safely?. *Canadian Association of Radiologists journal*, 70(4), 354-360. <https://doi.org/10.1016/j.carj.2018.09.006>
- [38] Kiser, Ya. V., Levkivsky, D. M., & Storzhak, Yu. G. (2018). Imunomorfologichna perebudova chervopodibnoho vidrostka kroliv pislia antyhennoho navantazhennia z vykorystanniam protypnevnikokovoho profilaktychnoho preparatu «Pnevmo-Pro» [Immunomorphological reconstruction of the appendix of rabbits after antigenic loading using the pneumo-prophylactic prophylactic preparation «Pnevmo-Pro». *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 20(83), 235-239. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.15421/nvlvet8346>
- [39] Gagua, A. K., Evtikhov, R. M., Shurygin, S. N., & Sirota, V. I. *Ostryy apenditsit*. Monografiya [Acute appendicitis. Monography]. Moscow: Meditsina. 2016. [in Russian].
- [40] Hajibandeh, S., Hajibandeh, S., Hobbs, N., & Mansour, M. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts acute appendicitis and distinguishes between complicated and uncomplicated appendicitis: A systematic review and meta-analysis. *American journal of surgery*, 219(1), 154-163. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2019.04.018>
- [41] Barsukova, I. M., Gavshchuk, M. V., & Krivov, A. P. (2018). Ostryy apenditsit: istoriya i sovremennaya organizatsiya meditsinskoj pomoshchi [Acute appendicitis: history and current state of the medical care]. *The Scientific Notes of Pavlov*, 25(3), 43-49. [in Russian]. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2018-25-3-43-49>
- [42] Gorter, R. R., Wassenaar, E., de Boer, O. J., Bakx, R., Roelofs, J., Bunders, M. J., van Heurn, L., & Heij, H. A. (2017). Composition of the cellular infiltrate in patients with simple and complex appendicitis. *The Journal of surgical research*, 214, 190-196. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2017.02.062>
- [43] Ionov, I. A., Komisova, T. E., Sukach, A. N., & Shapovalov, S. O. (2017). *Sovremennaya immunologiya (kurs lektsiy)* [Modern immunology (course of the lectures)]. Kharkov: ChP Petrov V. V. [in Russian].
- [44] Stankovic, N., Stanojevic, I., Djordjevic, D., Kostic, Z., Udovicic, I., Milickovic, M., Savic, D., Grujic, B., Djuricic, S., & Surbatovic, M. (2018). Neutrophil-to-lymphocyte ratio in pediatric acute appendicitis. *Vojnosanitetski Pregled*, 75(1), 46-55. <https://doi.org/10.2298/VSP160510210S>
- [45] Reismann, J., Schädlich, D., Minderjahn, M. I., Rothe, K., & Reismann, M. (2019). Eosinophilia in pediatric uncomplicated appendicitis is a time stable pattern. *Pediatric surgery international*, 35(3), 335-340. <https://doi.org/10.1007/s00383-018-4423-1>