

doi: 10.25005/2074-0581-2023-25-4-466-477

РОЛЬ ШВАННОВСКИХ КЛЕТОК В ПАТОЛОГИИ ЧЕРВЕОБРАЗНОГО ОТРОСТКА У ДЕТЕЙ

М.Ю. КАПИТОНОВА¹, И.Б. БРОХИ¹, С.П. ГУПАЛО², А.В. СМИРНОВ³, **В.С. ПЕТРЕНЮК⁴**, А. АХМАД⁵

¹ Факультет медицины и здравоохранения, Университет Малайзии Саравак, Кота Самархан, Малайзия

² Сент Джеймс медицинский институт, Валли, Ангилья

³ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Российская Федерация

⁴ Клиническая больница скорой медицинской помощи № 7, Волгоград, Российская Федерация

⁵ Медицинский факультет Университета Технологии МАРА, Сунгай Було, Малайзия

Цель: сравнение иммуногистохимических (ИГХ) характеристик червеобразных отростков, удалённых у детей с острым аппендицитом и синдромом хронических болей (ХБ) в правом нижнем квадранте живота (ПНКЖ), а также проведение клинико-морфологических корреляций.

Материал и методы: ИГХ методом исследовался 51 аппендикс детей в возрасте 5-14 лет, которым была проведена аппендэктомия с диагнозом: хронический аппендицит/синдром ХБ в ПНКЖ (24 больных, I группа) и острый аппендицит (27 больных, II группа). Проведён имидж-анализ гистологических срезов, окрашенных гематоксилином-эозином и методом ИГХ на белок S100 и ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA).

Результаты: имидж анализ показал наличие статистически значимо более высокой удельной площади и численной плотности ($p < 0,05$) иммунореактивных клеток при окрашивании на белок S100, а также численной плотности интрамуральных ганглиев ($p < 0,05$) на фоне минимальных гистологических изменений в стенке червеобразного отростка у больных I группы по сравнению со II группой. При этом численная плотность PCNA-иммунореактивных клеток была статистически значимо выше у больных II группы на фоне выраженных воспалительных изменений в червеобразном отростке ($p < 0,01$). В биоптатах I группы больных также отмечалась статистически значимо большая численная плотность герминативных центров лимфоидных узелков ($p < 0,05$), при том что численная плотность в них макрофагов, захвативших апоптотные тельца, была более высокой у больных II группы ($p < 0,001$).

Заключение: данные результаты демонстрируют различия нейроиммунных показателей в червеобразном отростке при двух описанных нозологиях и указывают на возможную роль аппендикулярного нейрального компонента как предпосылки развития синдрома ХБ в ПНКЖ у детей.

Ключевые слова: червеобразный отросток, шванновская клетка, белок S100, ядерный антиген пролиферирующих клеток, хронический абдоминальный синдром.

Для цитирования: Капитонова МЮ, Брохи ИБ, Гупало СП, Смирнов АВ, Петренюк ВС, Ахмад А. Роль шванновских клеток в патологии червеобразного отростка у детей. *Вестник Авиценны*. 2023;25(4):466-77. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-466-477>

THE ROLE OF SCHWANN CELLS IN THE PATHOLOGY OF THE HUMAN APPENDIX IN CHILDREN

М. KAPITONOVA¹, I.B. BROHI¹, S. GUPALO², A.V. SMIRNOV³, **V.S. PETRENYUK⁴**, A. AHMAD⁵

¹ Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak, Kota Samarahan, Malaysia

² Saint James School of Medicine, Valley, Anguilla

³ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

⁴ Municipal Clinical Emergency Hospital № 7, Volgograd, Russian Federation

⁵ Faculty of Medicine, Universiti Teknologi MARA, Sungai Buloh, Malaysia

Objective: To compare the immunohistochemical (IHC) characteristics of appendices removed from children with acute appendicitis and chronic pain syndrome (CP) in the right lower quadrant of the abdomen (RLQA), as well as to define clinical and morphological correlations.

Methods: The structure of fifty-one appendices of children aged 5-14 years who underwent appendectomy for chronic appendicitis/CP in the RLQA (24 patients, Group 1) and acute appendicitis (27 patients, Group 2) was assessed. Image analysis of histological sections stained with hematoxylin-eosin and immunohistochemically for S100 protein and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) was performed.

Results: Image analysis showed the presence of a significantly higher volume density (VD) and numerical density (ND) ($p < 0.05$) of immunoreactive cells when stained for S100 protein, as well as the ND of intramural ganglia ($p < 0.05$) against the background of minimal histological changes in the wall of the appendix in patients of Group 1 compared to Group 2. On the contrary, the ND of PCNA-immunoreactive cells was significantly higher in patients of Group 2 against the background of pronounced inflammatory changes in the appendix ($p < 0.01$). In the biopsy samples of the Group 1 patients, a significantly higher ND of the lymphoid nodule germinal centers was also noted ($p < 0.05$), while the ND of tingible body macrophages was higher in Group 2 patients ($p < 0.001$). These results demonstrate differences in neuroimmune parameters in the appendices in the two described nosologic groups and indicate the possible role of the appendiceal neural component as a prerequisite for developing CP in the RLQA in children.

Keywords: Appendix, Schwann cell, S100 protein, PCNA, appendicitis, chronic abdominal syndrome.

For citation: Kapitonova MYu, Brokhi IB, Gupalo SP, Smirnov AV, Petrenyuk VS, Akhmad A. Rol' shvannovskikh kletok v patologii cherveobraznogo otrostka u detey [The role of Schwann cells in the pathology of the human appendix in children]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2023;25(4):466-77. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-466-477>

ВВЕДЕНИЕ

Описанная несколько десятилетий назад «нейрогенная аппендикопатия», предположительно лежащая в основе синдрома ХБ в ПНКЖ, до сих пор является не до конца понятой и, по мнению ряда авторов, недооценённой нозологией, данные о которой в литературе весьма ограничены [1-4]. Данная нозология не является общепринятой, поскольку у неё отсутствуют чёткие диагностические критерии: как клинические, так и радиологические/лабораторные [4]. По данным различных авторов, нейрогенная аппендикопатия встречается у 10%-25% всех больных, которым на дооперационном этапе клинически был поставлен диагноз острого аппендицита, причём у детей этот показатель выше, чем у взрослых [1-3, 5, 6]; однако ни во время, ни после операции в аппендиксе ни макро- ни микроскопически не удавалось обнаружить отчётливых воспалительных изменений, что позволило бы определить данные аппендэктомии как «негативные» [7], а воспаление червеобразного отростка как «неострое» [1]. Как правило, дооперационные клинические и рентгенологические данные у больных с «позитивными» и «негативными» аппендэктомиями не различались [1, 3]. Данные по распространённости нейрогенной аппендикопатии у детей не совпадают у разных авторов: одни считают её распространённой у детей (8% от всех случаев аппендэктомий) [8], другие находили её у 5% детей (против 24% у взрослых), в том числе до 13 лет – лишь у 1% [9].

Недавно было определено три критерия нейрогенной аппендикопатии: клиника острого аппендицита, отсутствие воспаления гистологически и наличие S100-позитивных клеток/пролиферация шванновских клеток [3]. Тем не менее, даже в отсутствие признаков острого воспаления в аппендиксе у таких больных определяются патологические микроскопические изменения, демонстрирующие, в первую очередь, пролиферацию нервных волокон, обуславливающую возникновение рекуррентных или хронических абдоминальных болей, в связи с чем патологический процесс определяется как нейрогенная аппендикопатия или нейрогенный аппендицит, при котором показано хирургическое лечение [1, 3].

Поиски патологических изменений в невоспалённом аппендиксе у больных с «негативными» аппендэктомиями были направлены, в частности, на обнаружение повышенного содержания нейропептидов и признаков нарушения пептидергической иннервации, связанной с такими нейропептидами, как субстанция P (SP), вазоактивный интестинальный пептид (VIP), связанный с ростом белок 43 (GAP-43), уровень которых был выше у «неострых» аппендиксов, по сравнению с «острыми», а нервные волокна были тесно ассоциированы с лимфоидными клетками на поверхности фолликулов [1]. Именно с нейропролиферативными изменениями в невоспалённом аппендиксе связывали патофизиологию ХБ в ПНКЖ, а подобную гистологическую картину предлагали определить как нейроиммунный аппендицит [1]. Сложились представления о роли энтеральной нервной системы в регуляции иммунного ответа на воспалительную реакцию [10]. Однако другими авторами получены иные данные по экспрессии нейральных маркёров [11]: содержание субстанции P было одинаковым при остром и неостром аппендиците, а VIP и вовсе оказался стати-

INTRODUCTION

Neurogenic appendicopathy, described several decades ago, supposedly underlying the CP syndrome in RLQA, remains poorly understood. According to several authors, it is an underestimated pathology, with scarce data in the literature [1-4]. This nosology is not generally accepted because it lacks clear diagnostic criteria, both clinical and radiological/laboratory ones [4]. Multiple authors have reported that neurogenic appendicopathy occurs in 10%-25% of all patients diagnosed with acute appendicitis at the preoperative stage. This number is higher in children than adults [1-3, 5, 6]. However, no distinct inflammatory changes were observed either macroscopically or microscopically during or after the operation in the appendix. This finding led to the definition of the appendectomy as "negative" [7] and the inflammation of the appendix as "not acute" [1]. Patients with "positive" or "negative" appendectomies had similar preoperative clinical and radiographic data [1, 3]. The prevalence of neurogenic appendicopathy in children varies among authors. Some believe it to be common (8% of all appendectomy cases), while others found it in only 5% of children (compared to 24% in adults), with just 1% occurring in children under 13.

Recently, three criteria for neurogenic appendicopathy have been defined: clinical evidence of acute appendicitis, absence of inflammation histologically, and the presence of S100 protein-positive cells/Schwann cell proliferation [3]. However, even in the absence of signs of acute inflammation in the appendix, pathological microscopic changes are found in such patients, demonstrating the proliferation of nerve fibers primarily, causing recurrent or chronic abdominal pain; therefore, the pathological process is defined as neurogenic appendicopathy or neurogenic appendicitis, which is considered an indication for surgical treatment [1, 3].

The search for pathological changes in the non-inflamed appendix in patients with "negative appendectomies" was aimed in particular at detecting increased levels of neuropeptides and signs of impaired peptidergic innervation associated with such neuropeptides as substance P (SP), vasoactive intestinal peptide (VIP), growth-associated protein 43 (GAP-43), the levels of which were higher in "non-acute" appendices compared to "acute" ones, and nerve fibers were closely related to the lymphoid cells on the surface of the lymphoid nodules [1]. The pathophysiology of CP in the RLQA was associated with neuroproliferative changes in the non-inflamed appendix; therefore, this syndrome was defined as neuroimmune appendicitis [1]. The role of the enteric nervous system in the regulation of the immune response to the inflammatory reaction was considered [10]. However, other authors obtained different data on the expression of neural markers in CP in the RLQA [11]: the level of substance P was the same in acute and "non-acute" appendicitis, and VIP was significantly higher in acute appendicitis. At the same time, the content of protein S100-positive structures in patients with CP in RLQA did not exceed that in patients with histologically confirmed acute appendicitis [10, 12, 13].

стически значимо выше при остром аппендиците, в то время как содержание S100-позитивных структур у больных с ХБ в ПНКЖ не превышало таковое у больных с подтверждённым гистологически острым аппендицитом [10, 12, 13].

Аппендикулярную фолликулярную гиперплазию считают индикатором хронического аппендицита у детей, а степень её выраженности – прогностическим критерием исчезновения синдрома ХБ после аппендэктомии [14]. Утолщение собственной пластинки при данном состоянии может приводить к гипердиагностике острого аппендицита, так как при сонографии обуславливает появление несжимаемого при компрессии аппендикса диаметром 6-8 мм [15].

По наблюдениям других авторов, среди «неострых аппендиксов» лишь в 16% случаев червеобразный отросток выглядит макроскопически нормальным, в то время как в остальных – отмечают инъецирование сосудов (81%) и изменения, указывающие на хронический характер патологического процесса (2%), а микроскопически лишь 5% аппендиксов оказываются не изменёнными, у остальных, помимо нейрогенной аппендикопатии (14% случаев), наблюдаются признаки хронического воспаления (39% случаев) [2].

Приведённые данные демонстрируют противоречивость существующих представлений о патогенезе и гистологической картине синдрома ХБ в ПНКЖ и нейрогенных аппендикопатий и вызывают необходимость их уточнения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнение ИГХ характеристик червеобразных отростков, удалённых у детей с острым аппендицитом и синдромом ХБ в ПНКЖ, а также проведение клинико-морфологических корреляций.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В данном исследовании ретроспективно проанализированы истории болезни пациентов с острым аппендицитом и синдромом ХБ в ПНКЖ/хроническим аппендицитом, которым была произведена аппендэктомия в 2008-2012 гг. в детских хирургических отделениях № 1 и № 2 Городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 7 города Волгограда. Возраст пациентов был в диапазоне от 5 до 14 лет. Данные клинических, лабораторных и инструментальных (УЗИ, ФГДС, фиброколоноскопия, рентгеноскопия толстой кишки) исследований, а также консультаций смежных специалистов были сведены в таблицы. Всего проанализирована 51 история болезни.

Критерии включения: возраст до 14 лет, аппендэктомия в анамнезе, наличие данных о наблюдении за больным на протяжении более 7 месяцев (для больных с синдромом ХБ в ПНКЖ).

Критерии исключения: недоступность необходимых клинических данных, гангренозный аппендицит и осложнённые формы острого аппендицита.

На основании клинических данных и результатов гистологического исследования удалённых червеобразных отростков больные были разделены на 2 группы. Первую группу составили пациенты с минимальными гистологическими изменениями в стенке червеобразного отростка (24 больных), с наличием мезаденита в 14 случаях (58%). Во вторую группу вошли больные с подтверждённым гистологически диагнозом острого флегмонозного аппендицита (27 больных). Продолжительность заболевания до аппендэктомии составила у больных I группы от 11 до 32 месяцев, у больных II группы – до 24 часов.

Аппендицеальная фолликулярная гиперплазия считается индикатором хронического аппендицита у детей, а степень её выраженности является прогностическим критерием для восстановления хронического болевого синдрома после аппендэктомии [14]. Она может вызывать утолщение собственной пластинки и приводить к гипердиагностике острого аппендицита, так как при сонографии обуславливает появление несжимаемого при компрессии аппендикса диаметром 6-8 мм [15].

Другие авторы сообщают, что лишь 16% случаев «неострых» аппендиксов выглядят внешне нормально. В отличие от них, 81% имеют кровеносные инъекции, а 2% показывают изменения, указывающие на хронический патологический процесс. Микроскопически, лишь 5% аппендиксов остались неизменными, в то время как остальные, помимо признаков нейрогенной аппендикопатии, наблюдаемой в 14% случаев, имеют признаки хронического воспаления в 39% случаев [2].

Литературные источники демонстрируют противоречивые представления о синдроме ХБ в ПНКЖ/нейрогенной аппендикопатии, подчеркивая необходимость уточнения её патогенеза и гистологического appearances.

PURPOSE OF THE STUDY

To compare the immunohistochemical (IHC) characteristics of appendices removed from children with acute appendicitis and CP syndrome in RLQA, as well as to define clinical and morphological correlations.

METHODS

This study retrospectively analyzed the medical histories of patients with acute appendicitis and CP syndrome in RLQA/chronic appendicitis who underwent an appendectomy in 2008-2012 in Children's Surgical Departments № 1 and № 2 of the Municipal Clinical Emergency Hospital № 7 (Volgograd, Russian Federation). The ages of the patients ranged from 5 to 14 years. Data from clinical, laboratory, imaging examinations (ultrasound, esophago-gastroduodenoscopy, colonoscopy, fluoroscopy), and specialist consultations were summarized in tables. A total of 51 patients' medical records were analyzed.

Inclusion criteria: <14 years, history of appendectomy, >7 months patient observation (CP syndrome in RLQA).

Exclusion criteria: unavailability of necessary clinical data, gangrenous appendicitis, complicated forms of acute appendicitis.

Based on clinical data and the results of histological examination of the surgically removed appendices, the patients were divided into two groups. Group I comprised 24 patients with minimal changes in the appendix wall, of which 14 had mesenteric adenitis. Group II included patients with a histologically confirmed diagnosis of acute phlegmonous appendicitis (27 patients). The duration of the disease before appendectomy in patients of Group I was from 11 to 32 months, and in patients of Group II – up to 24 hours.

Histological sections 3 µm thick were prepared from archival paraffin blocks of vermiform appendices using a rotary microtome Microm HM 306 (Karl Zeiss, Germany) followed by hematoxylin-eosin and IHC streptavidin-biotin-peroxidase staining. IHC analysis was carried out in accordance with the recommendations of the reagent manufacturers in compliance with the requirements for IHC research following the principles of good laboratory practice. Paraffin sections were placed on Poly-L-lysine-coated slides (Thermo Fisher Scientific, USA) and deparaffinized. Endog-

С архивных парафиновых блоков червеобразных отростков на ротационном микротоме Microm HM 306 (Karl Zeiss, Germany) изготавливались гистологические срезы толщиной 3 мкм с последующим окрашиванием гематоксилином-эозином и иммуногистохимически стрептавидин-биотин-пероксидазным методом. ИГХ анализ проводился в соответствии с рекомендациями фирм-производителей реактивов с соблюдением требований, предъявляемых к ИГХ исследованию в соответствии с принципами добросовестной лабораторной практики. Парафиновые срезы помещались на адгезионные предметные стёкла Menzel-Glaser (Thermo Fisher Scientific, USA), депарафинировались, эндогенная пероксидаза подавлялась выдерживанием в 3% растворе перекиси водорода в метаноле; восстановление антигена (кроме окрашивания на белок S100) проводилось в официальном растворе для восстановления антигена #S100 (DAKO, Denmark); уменьшение неспецифического окрашивания обеспечивалось выдерживанием срезов в белковом блокаторе, не содержащем сыворотки, #X0909 (DAKO, Denmark). Окрашивание проводилось в иммуностейнере Shandon™ Sequenza (Thermo Fisher Scientific, USA) инкубацией в растворе первичного антитела, затем вторичного биотин-связанного антитела, стрептавидин-пероксидазного комплекса #K0377 (DAKO, Denmark) разведении 1:50 и 0,05% растворе диаминобензидина в 0,03% растворе перекиси водорода с последующей докраской гематоксилином Харриса. Обезвоженные и просветлённые срезы заключались в среду для заключения ИГХ окрашенных срезов #S3026 (DAKO, Denmark).

Для ИГХ исследования использовались поликлональные антитела против белка S100, #Z0311 (DAKO, Denmark) для выявления шванновских клеток и моноклональные антитела против PCNA (клон PC10) – ядерного антигена пролиферирующих клеток, MCA1558 (AbDSerotec, USA) – для определения уровня клеточной пролиферации. При ИГХ окрашивании срезов червеобразного отростка использовались как негативные бессубстратные контроли, так и позитивные контроли с использованием архивных срезов лимфатических узлов и толстой кишки.

ИГХ окрашенные срезы оценивались количественно посредством цифрового анализа с помощью микроскопа Eclipse E600 и камеры Coolpix 995 (Nikon, Japan) в программе Image-Pro+ 8.0 (Media Cybernetics, USA). С помощью имидж анализа определялась удельная площадь и численная плотность иммунореактивных клеток, а также площадь интрамуральных ганглиев их численная плотность, численная плотность лимфоидных узелков (герминативных центров) на 5 мм длины аппендикса, а также численная плотность их макрофагов, захвативших апоптозные тельца.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Excel с вычислением средней арифметической, среднеквадратического отклонения, средней ошибки средней арифметической, коэффициента корреляции Пирсона для нормальных распределений, необходимого числа исследования; различия средних по критерию Стьюдента. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0.05$.

Исследование поддержано грантом Министерства высшего образования Малайзии FRGS/2/2013/SKK01/UITM/01/4.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гистологическая картина у больных I группы в большинстве случаев сводилась к незначительным атрофическим изменениям в стенке червеобразного отростка, в ряде случаев к её лёгкому фиброзированию и наличию незначительных циркуляторных расстройств в виде полнокровия и краевого стояния эритроцитов

enous peroxidase was suppressed by exposure to a 3% solution of hydrogen peroxide in methanol; antigen retrieval (except for S100 protein staining) was carried out in official antigen retrieval solution, #S100 (DAKO, Denmark) reduction of nonspecific staining was provided by serum-free protein blocker #X0909 (DAKO, Denmark). Staining was carried out in a Shandon™ Sequenza immunostainer (Thermo Fisher Scientific, USA) by incubation in a solution of primary antibody, a secondary biotin-linked antibody, streptavidin-peroxidase complex #K0377 (DAKO, Denmark) at a dilution of 1:50 and a 0.05% solution of diaminobenzidine in a 0.03% solution of hydrogen peroxide, followed by counterstaining with Harris hematoxylin. Dehydrated and cleared sections were mounted in mounting medium #S3026 (DAKO, Denmark).

For IHC studies, polyclonal antibodies against S100 protein #Z0311 (DAKO, Denmark) were used to detect Schwann cells, and monoclonal antibodies against PCNA (clone PC10), a nuclear antigen of proliferating cells, MCA1558 (AbDSerotec, USA) to determine the level of cell proliferation. Negative substrate-free controls and positive controls from archival lymph nodes and colon were used in IHC staining.

Digital analysis was applied to quantitatively analyze the IHC sections using Eclipse E600 Microscope, Coolpix 995 digital camera (Nikon, Japan), and Image-Pro+ 8.0 software (Media Cybernetics, USA). VD and ND of immunoreactive cells, size of the intramural ganglia and their ND, the ND of lymphoid nodule germinal centers per 5 mm of the appendix length, and tingible body macrophages.

The obtained data was processed using Excel software to calculate the mean, standard deviation, mean error, Pearson correlation coefficient for normal distributions, and minimal sample size. Student's test was used for statistics of differences with $p < 0.05$ significance level.

The study was supported by grant of the Malaysian Ministry of Higher Education FRGS/2/2013/SKK01/UITM/01/4/.

RESULTS

In most cases, the histological appearance of Group 1 patients specimens included minor atrophic changes in the wall of the appendix; in some cases, mild fibrosis and insignificant circulatory disorders in the form of plethora and adhesion of RBCs along the periphery of the vessel (Fig. 1, 2). At the same time, patients in Group II displayed edema of the appendicular wall, abundant inflammatory cell infiltration, and severe microcirculation alterations with numerous congested, thrombosed blood vessels and local hemorrhages (Fig. 3, 4).

In both groups' specimens, intramural ganglia were detected in the submucosa and muscularis externa, but in Group 1, they were more frequent and extensive. Lymphoid nodules were identified in the lamina propria and submucosa of biopsy specimens of both groups. In Group II patients, the boundaries of lymphoid nodules were obscured due to the abundant infiltration of inflammatory cells in the appendicular wall. In the biopsy specimens of Group II, an abundance of large macrophages capturing apoptotic bodies created a "starry sky" appearance within the lymphoid nodules. Macrophages were also present in Group 1 lymphoid nodules' germinal centers but in smaller quantities and sizes.

IHC staining with S100 protein revealed immunopositive cells in all layers of Group 1 biopsy specimens, with high density in the submucosa and muscularis externa (Fig. 5). It was observed

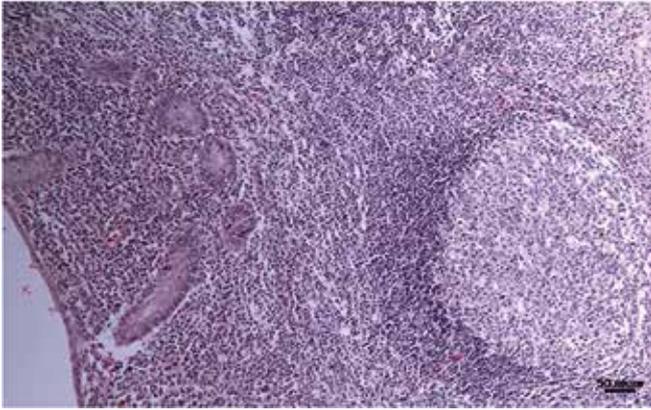


Рис. 1 Червеобразный отросток больного 8 лет с ХБ в ПНКЖ. Микрофотография, окраска Г-Э

Fig. 1 The appendix of an 8-year-old patient with CP in the RLQA. Micrograph (hematoxylin and eosin [H&E], intermediate power)

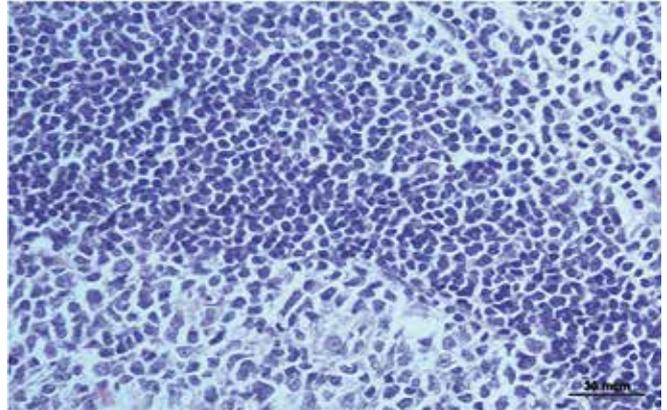


Рис. 2 Червеобразный отросток больного 12 лет с ХБ в ПНКЖ. Микрофотография, окраска Г-Э

Fig. 2 The appendix of a 12-year-old patient with CP in the RLQA. Micrograph (hematoxylin and eosin [H&E], high power)

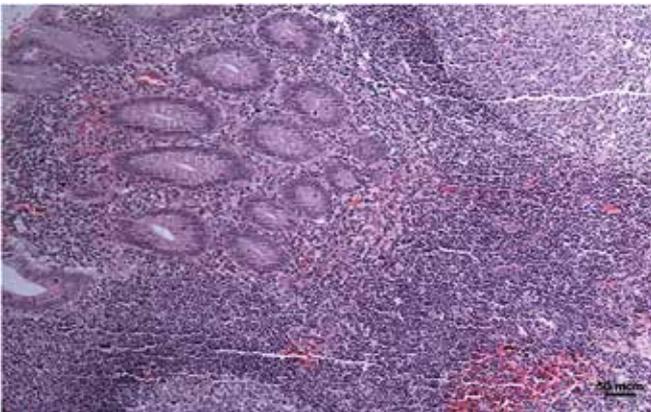


Рис. 3 Червеобразный отросток больного 11 лет с острым гнойным аппендицитом. Эпителий представлен в основном колоноцитами и небольшим количеством бокаловидных клеток в состоянии отёка и пикноза. Собственная пластинка слизистой сдавлена нейтрофильным инфильтратом и гиперпластическим лимфоцитарным инфильтратом. Кровеносные сосуды с явлениями застоя и тромбоза. Лимфоидные узелки с диффузной нейтрофильной инфильтрацией, отёком и локальными кровоизлияниями. Микрофотография, окраска Г-Э

Fig. 3 The appendix of an 11-year-old patient with acute purulent appendicitis. The epithelium is represented mainly by colonocytes and a small number of goblet cells with edema and pyknosis. The lamina propria is compressed by a neutrophilic infiltrate and a hyperplastic lymphocytic infiltrate. Blood vessels with signs of congestion and thrombosis. Lymphoid nodules with diffuse neutrophilic infiltration, edema, and local hemorrhages. Micrograph (hematoxylin and eosin [H&E], intermediate power)

(рис. 1, 2). В то же время у больных II группы отмечались явления отёка, обильной воспалительно-клеточной инфильтрации и выраженных расстройств микроциркуляции с многочисленными застойными, тромбированными кровеносными сосудами, локальными кровоизлияниями (рис. 3, 4).

Интрамуральные ганглии присутствовали в подслизистой основе и мышечной оболочке биоптатов обеих групп, однако в I группе они определялись чаще и были больше по размерам. Лимфоидные узелки определялись в собственной пластике слизистой и подслизистой основе биоптатов обеих групп. В ряде случаев из-за обильной инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами в

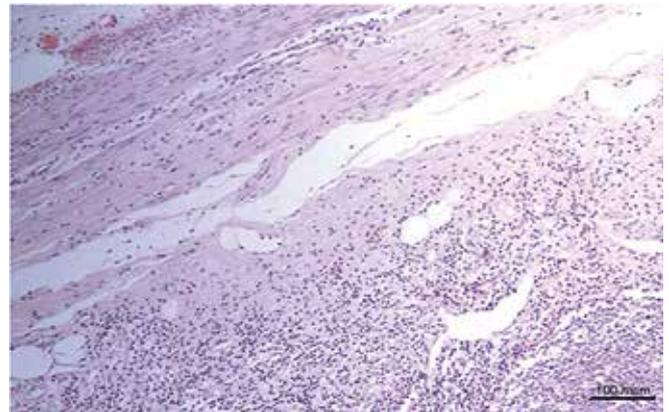


Рис. 4 Червеобразный отросток больного 6 лет с острым гнойным аппендицитом. Подслизистая основа утолщена из-за отёка и воспалительной инфильтрации. Граница лимфоидного узелка не визуализируется из-за диффузной инфильтрации. Мышечная оболочка утолщена из-за отёка и рассеянной инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами. Кровеносные сосуды застойны и тромбированы. Микрофотография, окраска Г-Э

Fig. 4 The appendix of a 6-year-old patient with acute purulent appendicitis. The submucosa is thickened due to edema and inflammatory infiltration. The border of the lymphoid nodule is obscured due to diffuse neutrophilic infiltration. The muscularis externa is thickened due to edema and scattered inflammatory cell infiltration. Blood vessels are congested and thrombosed (hematoxylin and eosin [H&E]. Micrograph, intermediate power)

that the cells were much less frequently seen in the biopsy samples of Group II (Fig. 6).

The findings from the image analysis have been illustrated in Figures 7 and 8.

Biopsy specimens from Group I showed significantly higher VD and ND of S100-protein+ compared to Group II ($p < 0.05$).

PCNA immunoreactive cells were found in the epithelium, lamina propria, and submucosa of the vermiform appendix, with the highest density in lymphoid nodules of both groups (Fig. 9, 10). PCNA IHC staining was used for detection.

биоптатах II группы больных, границы лимфоидных узелков определялись с трудом. В лимфоидных узелках биоптатов II группы наблюдалась картина «звёздного неба» – обилие крупных макрофагов захвативших апоптозные тельца. Эти макрофаги определялись и в герминативных центрах лимфоидных узелков I группы, но меньших размеров и, видимо, в меньших количествах.

ИГХ окрашивание на белок S100 биоптатов I группы показало присутствие иммунопозитивных клеток в собственной пластинке, мышечной пластинке слизистой оболочки, подслизистой основе и мышечной оболочке, нередко плотность клеток была высокой, особенно в подслизистой основе и мышечной оболочке (рис. 5). В биоптатах II группы они встречались значительно реже (рис. 6).

Результаты имидж-анализа представлены на рис. 7, 8.

Как следует из результатов морфометрического исследования, и удельная площадь, и численная плотность S100-иммунореактивных клеток в эпителии, в собственной пластинке и подслизистой основе червеобразного отростка. Наибольшая их плотность отмечалась в лимфоидных узелках в биоптатах обеих групп (рис. 9, 10).

ИГХ окрашивание на PCNA показало наличие иммунореактивных клеток в эпителии, в собственной пластинке и подслизистой основе червеобразного отростка. Наибольшая их плотность отмечалась в лимфоидных узелках в биоптатах обеих групп (рис. 9, 10).

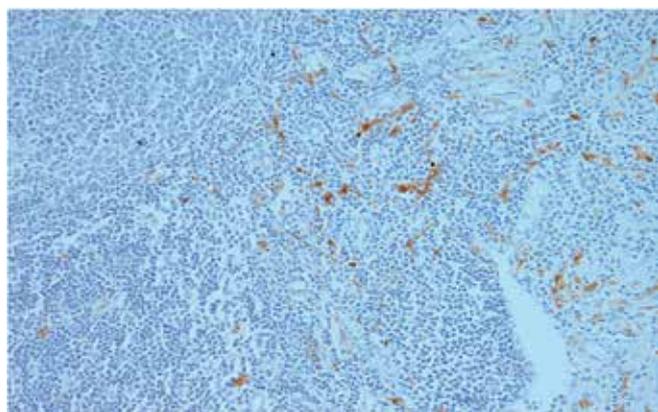


Рис. 5 Червеобразный отросток больного 10 лет с хроническим аппендицитом. Множественные иммунопозитивные клетки в стенке отростка. Окраска на белок S100, докраска гематоксилином. Микрофотография, объектив $\times 20$

Fig. 5 The appendix of a 10-year-old patient with chronic appendicitis. Multiple S-100 protein immunopositive cells in the wall of the appendix. The IHC stain for S100 protein counterstained with hematoxylin. Micrograph (intermediate power)

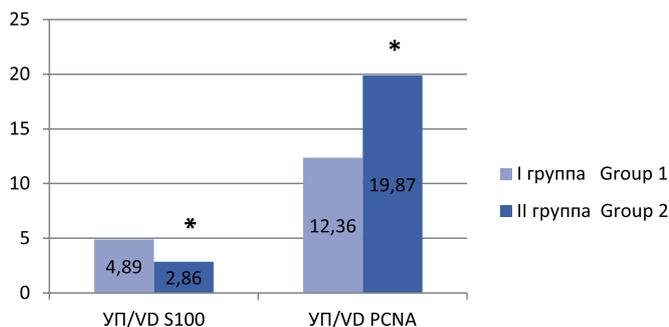


Рис. 7 Удельная площадь (УП, %) белок S100 и PCNA-иммунореактивных клеток, $M \pm m$. * – $p < 0,05$

Fig. 7 VD (%) of S100 protein and PCNA+ cells, $M \pm m$. * – $p < 0.05$

Image analysis of biopsy samples from Group II patients had significantly higher VD and ND of PCNA-immunoreactive cells compared to Group I ($p < 0.05$). Due to abundant inflammatory cell infiltration of the lamina propria and submucosa, only the germinal centers of the lymphoid nodules were included in the morphometric analysis for patients in Group II. Images analysis revealed that the ND of germinal centers was significantly higher ($p < 0.05$) in Group I biopsy specimens. On the other hand, the ND of tingible body macrophages was significantly higher in Group II biopsy specimens ($p < 0.001$) (as shown in Fig. 11 and 12).

Upon analyzing the submucosal and myoenteric plexuses, the intramural ganglia of biopsy samples from Group 1 demonstrated a significantly higher area and ND than Group 2.

Thus, our appendix analysis in both patient groups showed multidirectional neuroimmune changes.

Our data on the prevalence of Schwann cells and intramural ganglia do not match those of several other authors. According to some authors, the pain syndrome is more pronounced in acute appendicitis, and the proportion of neural elements is higher than

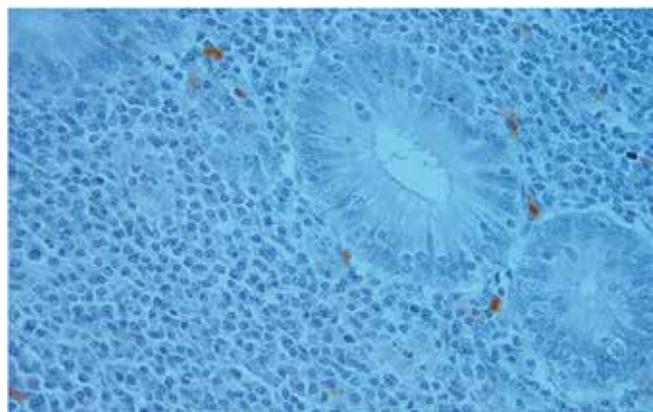


Рис. 6 Червеобразный отросток больного 7 лет с острым гнойным аппендицитом. Единичные иммунопозитивные клетки в собственной пластинке слизистой вокруг крипт. ИГХ окраска на белок S100, докраска гематоксилином. Микрофотография, объектив $\times 40$

Fig. 6 The appendix of a 7-year-old patient with acute purulent appendicitis. Occasional S-100 protein immunopositive cells in the lamina propria around the crypts. IHC staining for S100 protein, counterstaining with hematoxylin. Micrograph (high power)

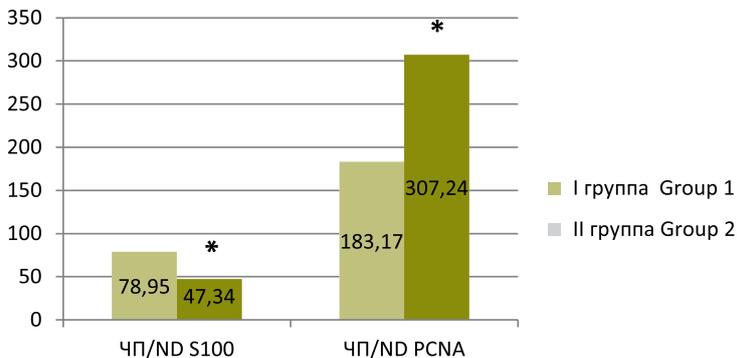


Рис. 8 Численная плотность (ЧП, mm^{-2}) белок S100 и PCNA-иммунореактивных клеток, $M \pm m$; * – $p < 0,05$

Fig. 8 ND (mm^{-2}) of S100 protein and PCNA+ cells, $M \pm m$; * – $p < 0.05$

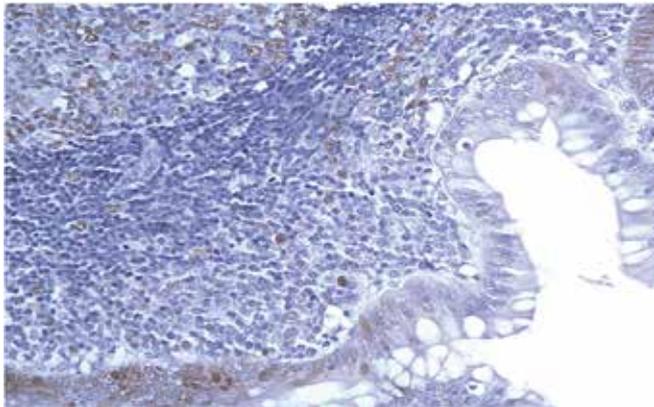


Рис. 9 Червеобразный отросток больного 14 лет с хроническим аппендицитом. Окраска на PCNA, докраска гематоксилином. Микрофотография, объектив $\times 20$.

Fig. 9 The appendix of a 14-year-old patient with chronic appendicitis. Multiple PCNA immunopositive cells in the epithelium, lamina propria, and submucosa of the appendix. IHC staining for PCNA, counterstaining with hematoxylin. Micrograph (intermediate power)

Имидж анализ показал статистически значимо более высокую удельную площадь и численную плотность PCNA-иммунореактивных клеток в биоптатах II группы больных по сравнению с I группой ($p < 0,05$). В связи с тем, что у больных II группы границы лимфоидных узелков были размыты из-за обильной инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами собственной пластинки и подслизистой основы, в морфометрический анализ включались только их герминативные центры. Имидж анализ показал, что численная плотность герминативных центров была статистически значимо выше ($p < 0,05$) в биоптатах I группы, в то время как численная плотность в них макрофагов, захвативших апоптозные тельца, была значимо выше в биоптатах II группы ($p < 0,001$) (рис. 11, 12).

Имидж анализ интрамуральных ганглиев, относящихся в подслизистому и миоэнтеральному сплетениям, показал, что в биоптатах I группы их площадь и численная плотность были статистически значимо больше, чем во II группе.

Таким образом, проведённый морфометрический анализ показал разнонаправленность нейроиммунных сдвигов в червеобразном отростке больных I и II групп.

Наши данные о распространённости шванновских клеток и интрамуральных ганглиев не совпадают с результатами ряда авторов. По данным некоторых исследователей, при остром аппенди-

Рис. 11 Численная плотность (ЧП, мм^{-2}) интрамуральных ганглиев (ИГ) и герминативных центров лимфоидных узелков (ЛУ), $M \pm m$; * – $p < 0,05$

Fig. 11 ND (mm^2) of intramural ganglia and germinal centers of lymphoid nodules, $M \pm m$; * – $p < 0.05$

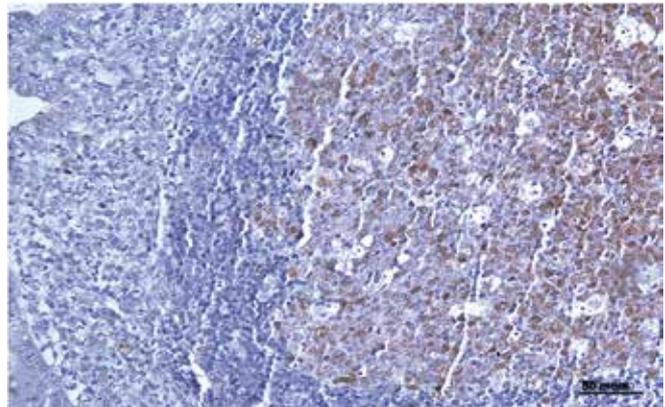
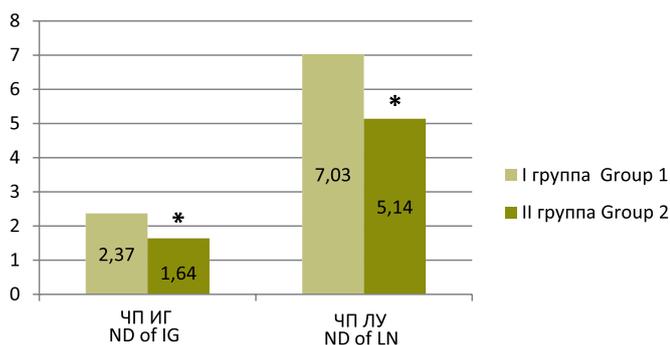


Рис. 10 Червеобразный отросток больного 13 лет с острым гнойным аппендицитом. Многочисленные иммунопозитивные клетки в герминативном центре лимфоидного узелка, содержащим многочисленные макрофаги с апоптозными тельцами. Окраска на PCNA, докраска гематоксилином. Микрофотография, объектив $\times 20$

Fig. 10 The appendix of a 13-year-old patient with acute purulent appendicitis. Multiple PCNA immunopositive cells in the germinal center of the lymphoid nodule contain numerous tingible body macrophages with apoptotic bodies. IHC staining for PCNA, counterstaining with hematoxylin. Micrograph (intermediate power)

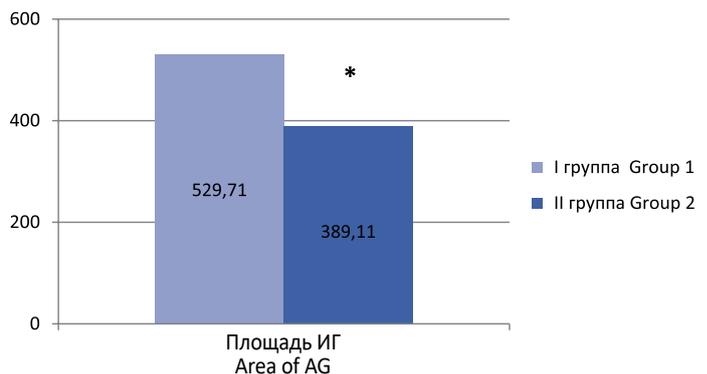
in chronic appendicitis. Some authors argue that the duration of pain in acute appendicitis is not long enough for the hyperplasia of nervous tissue elements to reach the high degrees described in some papers. They suggest that other triggering episodes often precede an actual episode of appendiceal pain.

DISCUSSION

The diagnosis of chronic appendicitis has always been debated and controversial [1]. In neurogenic appendicopathy, there is no neutrophilic infiltration of the appendix wall, nor are there erosions or intramural microabscesses. However, hyperplastic S100-positive nerve fibers are in the distal part of the appendix [3]. In the absence of signs of acute inflammation, the appearance of CP in RLQA may be due to neurochemical changes in the appendix, neuroproliferation, and the involvement of neuroendocrine cells that produce an increased amount of me-

Рис. 12 Численная плотность (ЧП, мм^{-2}) макрофагов, захвативших апоптозные тельца, в герминативных центрах и площадь интрамуральных ганглиев (ИГ, $\mu\text{м}^2$), $M \pm m$; * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$

Fig. 12 ND of tingible body macrophages (mm^2) in germinal centers and area of intramural ganglia (μm^2), $M \pm m$; * – $p < 0.05$; *** – $p < 0.001$



ците выраженнее болевой синдром, и удельный вес нейральных элементов выше. Однако другие авторы считают, что при относительно короткой продолжительности болевого синдрома при остром аппендиците вряд ли гиперплазия нервной ткани смогла бы достигнуть такого высокого уровня, как это описывают некоторые авторы, если бы настоящему приступу аппендикулярных болей не предшествовали другие патологические процессы, приводящие к морфофункциональным изменениям в аппендиксе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Существование такой нозологической единицы как хронический аппендицит всегда было спорным [1]. При нейрогенной аппендикопатии в червеобразном отростке нет ни нейтрофильной инфильтрации, ни эрозий, ни интрамуральных микроабсцессов, но есть гиперплазия нервных волокон, окрашиваемых на белок S100 в дистальной его части [3]. В отсутствие признаков острого воспаления появление ХБ в ПНКЖ может быть обусловлено нейрохимическими сдвигами в аппендиксе, нейропролиферацией и участием нейроэндокринных клеток, вырабатывающих повышенное количество медиаторов (синаптофизин, энлаза, PGP-9.5) [1, 13]. При отсутствии иных изменений, которые могут быть причиной возникновения этих болей, в подобных ситуациях с учётом клинической картины ряд авторов считает обоснованным диагноз хронического аппендицита или нейрогенной/нейроэндокринной аппендикопатии, а больные подлежат elective аппендэктомии, даже если нет никаких изменений, определяемых в аппендиксе радиологически до операции и макроскопически в ходе лапароскопии [16, 17]. У этих больных примерно в 20% случаев в аппендиксе не обнаруживают гистологических изменений, в 80% определяются незначительные изменения, указывающие на перенесённое воспаление; у 70% после аппендэктомии боли исчезают, а у остальных происходит резкое их уменьшение до 1 балла по шкале VAS [3, 17]. Избавление от болей в результате негативной аппендэктомии считают указанием на нейроиммуноэндокринную патологию аппендикса [18]. Вместе с тем, другие авторы [19] считают аппендикулярную нейрогенную гиперплазию редкой казуистикой (1 случай на 5 тысяч аппендэктомий).

Проанализировав гистологическую картину в червеобразных отростках у больных с синдромом ХБ в ПНКЖ и острым аппендицитом при ИГХ окрашивании на белок S100 мы обнаружили статистически значимое увеличение содержания шванновских клеток у первых, что согласуется с данными других авторов [3]. Так же, как и другие авторы, выдвигающие концепцию нейроиммунного аппендицита [1], мы наблюдали скопления шванновских клеток в собственной пластинке слизистой и подслизистой основе у маргинальной зоны лимфоидных узелков (при их отсутствии в герминативных центрах) у этой группы больных, что играет важную роль в патогенезе ХБ в ПНКЖ [1]. Наши результаты согласуются, таким образом, с представлениями других авторов о том, что нейропролиферация связана с увеличением продукции нейротрансмиттеров, таких как SP и VIP, которые, в свою очередь, вызывают спастические сокращения и аномальную перистальтику червеобразного отростка, провоцируя болевой синдром в отсутствие острых воспалительных изменений. Вместе с тем, ряд авторов [10] приводит другие данные, в частности о том, что увеличение количества S-100-позитивных клеток чаще наблюдается при остром аппендиците, чем при «неостром» (100% против 40%); другие [13] не подтверждают увеличения доли S100-позитивных структур у больных с неизменённым аппендиксом, удалённым на фоне клинической картины острого аппендицита; или [12] при

diators, such as synaptophysin, enolase, PGP-9.5 [1, 13]. If there are no other apparent causes for chronic abdominal pains, some authors suggest that chronic appendicitis or neurogenic/neuroendocrine appendicopathy could be the diagnosis. In such cases, elective appendectomy is recommended based on the patient's clinical picture, even if there are no radiological changes seen in the appendix before surgery and no gross changes detected during laparoscopy [16, 17]. Approximately 20% of the patients show no histological changes in the appendix, while the remaining 80% display minor changes indicating previous inflammation. In 70% of cases, pain disappears after appendectomy, while in the remaining cohort, pain sharply decreases to 1.0 points on the VAS scale [3, 17]. Relief from pain following negative appendectomy may indicate neuroimmunoendocrine pathology [18]. However, according to other authors [19], neurogenic hyperplasia of the appendix is considered a controversial, infrequent entity, with only one case found in every five thousand appendectomies.

After analyzing the tissue samples of appendices IHC stained for S100 protein, we found that patients with CP syndrome in RLQA had more Schwann cells than those with acute appendicitis. These findings are consistent with previous studies conducted by other researchers [3]. We have observed increased numbers of Schwann cells in the lamina propria and submucosa at the marginal zone of lymphoid nodules in Group I patients, similar to what other authors have proposed as neuroimmune appendicitis. This plays a crucial role in the pathogenesis of CP in the RLQA [1]. Our findings show that neuroproliferation is linked to the production of neurotransmitters, such as SP and VIP. This can lead to spasmodic contractions and abnormal peristalsis of the appendix, causing pain even without acute inflammatory changes. These results are consistent with those of other authors who have studied this topic. According to some authors [10], there is a higher number of patients with an increased number of protein S-100-positive cells in acute appendicitis compared to the "non-acute" appendix (100% versus 40%). However, others [13] do not confirm an increase of protein S100-positive elements in patients with negative appendectomies. Meanwhile, another study [12] found similar patterns of hyperplasia of S100 protein-positive neural elements in patients with a clinical diagnosis of acute appendicitis, both confirmed and non-confirmed histologically. The contradictory results of previous studies could be due to differences in methodological approaches. Some authors used semi-quantitative methods to evaluate IHC stained samples, whereas we used highly accurate image analysis with minimal inter- and intra-observer variability. Our findings indicate a significant increase in S100-positive nerve fibers, which may be the underlying cause of CP in RLQA due to their proliferative nature. In addition, most of these studies included adult patients, while in our work, age over 14 years was an exclusion criterion. Age-related changes in the appendix start earlier than in other systems, including lymphoid organs. According to other authors [10], if there is evidence of neuronal hypertrophy in acute appendicitis, it is unlikely that this is the first episode. This is because the process of nerve fiber proliferation and neuronal hypertrophy takes time to occur, indicating chronicity. Hence, neuronal hyperplasia is more pronounced in chronic appendicitis despite the greater pain severity of acute appendicitis.

окрашивании на белок S100 обнаруживают сходные паттерны гиперплазии нейральных элементов у больных с клиническим диагнозом острого аппендицита, как подтверждённого, так и не подтверждённого гистологически. Одной из причин указанных противоречий могут быть методические подходы, поскольку перечисленные авторы использовали полуколичественные методы оценки ИГХ окрашенных препаратов, в то время как в наших исследованиях использовался высокоточный имидж анализ с минимальными различиями при оценке разными исследователями или одним и тем же исследователем, который показал увеличение числа белок S100-позитивных нервных волокон, пролиферация которых может быть причинным механизмом возникновения ХБ в ПНКЖ. Кроме того, в данные исследования были включены взрослые больные, в то время как в нашей работе возраст старше 14 лет был критерием исключения. Как известно, в аппендиксе, как и в других органах иммунной системы возрастные изменения появляются в организме значительно раньше других систем. При этом, как считают другие авторы [10], если при остром аппендиците выражена нейрональная гипертрофия, то можно усомниться в том что это процесс недавний, так как для достижения пролиферации нервных волокон и гипертрофии нейронов нужно время на то, чтобы пройти через серию молекулярных и клеточных событий, и не удивительно, что именно при хроническом аппендиците они выражены сильнее, несмотря на большую силу болей при остром аппендиците.

Описана субсерозная локализация миоэнтерального сплетения, что может быть причиной возникновения ХБ в ПНКЖ в связи с прямым раздражающим действием окружающих органов ЖКТ [20]. Мы не обнаружили подобного расположения интрамуральных ганглиев в аппендиксе, но, безусловно эти данные требуют более детального изучения с применением соответствующих методов выявления нервных волокон и глиальных клеток.

При «неостром» аппендиците описано увеличение лимфоидных узелков с выраженными герминативными центрами, а в собственной пластинке и подслизистой – рассеянная инфильтрация лимфоцитами, плазмócитами и моноцитами [1]. Лимфоидная гиперплазия – одно из ранних проявлений при ХБ в ПНКЖ [14]. Аппендиксы, удалённые у больных с ХБ в ПНКЖ, были в 27% случаев аппендэктомий не изменены, а в остальных наблюдениях, помимо реактивной лимфоидной гиперплазии, имели признаки острого воспаления: застойные явления, воспалительноклеточный экссудат в просвете органа и подслизистый склероз. Если фолликулярная гиперплазия превышает 9 герминативных центров на 5 мм длины аппендикса (а такая гиперплазия статистически значимо чаще у отмечается у больных с хроническим аппендицитом), то данный признак становится предиктором разрешения болевого синдрома после аппендэктомии [14].

Данные по частоте обнаружения лимфоидной гиперплазии в аппендиксе отличаются у разных авторов. Считается, что она отмечается у 15-20% всех удалённых аппендиксов [5, 21]. При этом достоверной разницы в размере лимфоидных узелков в биоптатах больных с гистологически подтверждённым острым аппендицитом и при «негативных» аппендэктомиях обнаружено не было [22]; более 80% больных с «негативными» аппендэктомиями имели лимфоидную гиперплазию аппендикса, а с «позитивными» аппендэктомиями – 8% [5]. Лимфоцитоз также был статистически значимо выше при наличии лимфоидной гиперплазии. Если пусковым моментом к развитию хронического аппендицита считать обструкцию просвета, а она может быть вызвана лимфоидной гиперплазией, то последняя, как правило, обусловлена реакцией на попадание вирусного агента в лимфатические узлы брыжейки

The myoenteric plexus has been recently found to be located subserosally, which may be directly irritated by the surrounding gastrointestinal organs and cause CP in the RLQA. [20]. We did not detect subserosal ganglia in the appendix in our samples. However, further investigation is needed to identify neurons and glial cells accurately.

In "non-acute" appendicitis, there is an increase in the number of lymphoid nodules with germinal centers. This is accompanied by infiltration of scattered lymphoid cells and monocytes in the lamina propria and submucosa [1]. Lymphoid hyperplasia is one of the early manifestations of CP in RLQA [14]. In 27% of the cases of appendectomies performed on patients with CP in RLQA, the removed appendices did not show any histological changes. However, in other cases, along with reactive lymphoid hyperplasia, the removed appendices exhibited acute inflammation, including congestion, inflammatory cells in the lumen of the organ, and submucosal sclerosis. The authors found no differences in signs of inflammation and fibrosis between appendices removed in patients with chronic appendicitis and other diseases not involving the appendix. If follicular hyperplasia exceeds 9 germinal centers per 5 mm of appendix length, it predicts pain resolution after appendectomy. This hyperplasia is more common in patients with chronic appendicitis than acute appendicitis [14].

The prevalence of lymphoid hyperplasia in the appendix varies among different authors. It is described in 15-20% of all removed appendices [5, 21]. According to other studies, there is no significant difference in the size of lymphoid nodules between patients with histologically confirmed acute appendicitis and those with "negative" appendectomies [22]. Over 80% of patients with "negative" appendectomies had lymphoid hyperplasia of the appendix, while only 8% of those with positive appendectomies showed the same change [5]. Lymphocytosis was also significantly higher in the presence of lymphoid hyperplasia. Appendicitis usually occurs when the appendix lumen is obstructed. This obstruction can be caused by lymphoid hyperplasia, usually caused by a viral agent that enters the mesenteric lymph nodes or lymphoid nodules of the appendix. It is believed that lymphoid hyperplasia requires a cluster of at least 10 nodules, with one being over 2 mm. It is unsurprising that in 7% of all appendectomies, there is a combination of features of acute appendicitis and lymphoid hyperplasia since lymphoid hyperplasia can cause luminal obstruction and acute appendicitis. This study aligns with the views of others [23] that acute appendicitis is often caused by obstruction of the appendix due to fecolith or lymphoid hyperplasia. However, these conditions are rarely found in patients with a fecolith and may instead be linked to a viral infection. During the early stages, lymphoid nodules are large and have a clear structure. However, as circulatory disorders and necrosis develop, the nodules become disorganized, the germinal centers' contours become obscured, and it is easy to overlook lymphoid hyperplasia as the cause of obstruction of the appendix and the development of the clinical picture of appendicitis.

Our observations showed that patients with CP in RLQA showed more significant lymphoid hyperplasia than patients with acute appendicitis, confirmed by histological analysis. However, patients with acute appendicitis had a significantly higher number of tingible body macrophages, indicating the multidirectional nature of morphogenetic events in the "non-acute" appendix.

аппендикса или в лимфоидные узелки аппендикса. Считается, что при лимфоидной гиперплазии скопление узелков должно иметь не менее 10 по численности, при этом в нём должен быть узелок более 2 мм в диаметре. Поскольку сама лимфоидная гиперплазия может вызвать обструкцию просвета и способствовать развитию острого аппендицита, не удивительно, что в 7% всех аппендэктомий обнаружено сочетание признаков острого аппендицита и лимфоидной гиперплазии. Это исследование перекликается с мнением других исследователей [23], что клиническая картина острого аппендицита развивается при обструкции червеобразного отростка, вызванной копролитом или лимфоидной гиперплазией, которая редко отмечается у больных с копролитами и предположительно связана с вирусной инфекцией. При этом на ранних стадиях лимфоидные фолликулы крупные, с чёткой структурой; однако с развитием циркулярных расстройств, некроза, наблюдается их дезорганизация, герминативные центры становятся нечёткими, контуры – размытыми, и на этой стадии лимфоидную гиперплазию, как причину обструкции червеобразного отростка и появления клинической картины аппендицита, легко пропустить.

В наших наблюдениях лимфоидная гиперплазия была статистически значимо более выраженной у больных с ХБ в ПНКВ по сравнению с пациентами с подтверждённым гистологически острым аппендицитом, однако число макрофагов, захвативших апоптозные тельца, было значимо выше у больных с острым аппендицитом, что свидетельствует о разнонаправленности морфогенетических событий, развивающихся в «неостром» червеобразном отростке. Кроме того, обнаружение мезаденита в 58,3% случаев у пациентов с ХБ в ПНКВ при минимальных гистологических изменениях в стенке червеобразного отростка может свидетельствовать о наличии фактора (вероятно, вирусной инфекции) способствующего развитию болевого синдрома и вовлечению в воспалительный процесс регионарных лимфатических узлов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование подтвердило существующее представление о роли нейроиммунного компонента в патогенезе хронического абдоминального синдрома у детей и показало значимость ряда новых релевантных гистологических показателей (численная плотность PCNA-позитивных клеток и макрофагов, захвативших апоптозные тельца) для дифференцировки данной патологии и острого аппендицита.

CONCLUSION

The study confirmed the current understanding of the role of the neuroimmune component in the pathogenesis of chronic abdominal syndrome in children. It showed several new histological indicators for differential diagnosis between CP in the RLQA and acute appendicitis (ND of PCNA-positive cells and tingible body macrophages).

ЛИТЕРАТУРА

- Di Sebastiano P, Fink T, di Mola FF, Weihe E, Innocenti P, Friess H, et al. Neuroimmune appendicitis. *Lancet*. 1999;354(9177):461-6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)10463-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)10463-4)
- Zdichavsky M, Gögele H, Blank G, Kraulich M, Meile T, von Feilitzsch M, et al. Histological characterization of appendectomy specimens with intraoperative appearance of vascular injection. *Surg Endosc*. 2013;27(3):849-53. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2523-x>
- Peisl S, Burckhardt O, Egger B. Neurogenic appendicopathy: An underestimated disease-systematic review of the literature. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36(9):1995-2005. <https://doi.org/10.1007/s00384-021-03901-1>
- Hussein MRA, Al Bshabshe A, Elhakeem AA, Elsamman MK. Neurogenic appendicitis: A reappraisal of the clinicopathological features and pathogenesis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(6):1386. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12061386>
- Kaya A, Karaman K, Aziret M, Ercan M, Köse E, Kahraman YS, et al. The role of hematological parameters in distinguishing acute appendicitis from lymphoid hyperplasia. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2022;28(4):434-9. <https://doi.org/10.14744/tjtes.2020.69027>

REFERENCES

- Dohner E, Kierdorf F, Moreno P, Langer R, Zuber M, Fahrner R. Neurogenic appendicopathy: A rare differential diagnosis of acute appendicitis. *J Visc Surg*. 2023;S1878-7886(23)00035-8. <https://doi.org/10.1016/j.jvisurg.2023.02.006>
- Güller U, Rosella L, McCall J, Brügger LE, Candinas D. Negative appendicectomy and perforation rates in patients undergoing laparoscopic surgery for suspected appendicitis. *Br J Surg*. 2011;98:589-95.
- Sesia SB, Mayr J, Bruder E, Haecker FM. Neurogenic appendicopathy: Clinical, macroscopic, and histopathological presentation in pediatric patients. *Eur J Pediatr Surg*. 2013;23(3):238-42. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1333119>
- Franke C, Gerharz CD, Böhrer H, Ohmann C, Heydrich G, Krämling HJ, et al. Neurogenic appendicopathy in children. *Eur J Pediatr Surg*. 2002;12(1):28-31. <https://doi.org/10.1055/s-2002-25092>
- Xiong S, Puri P, Nemeth L, O'Briain DS, Reen DJ. Neuronal hypertrophy in acute appendicitis. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(10):1429-33. <https://doi.org/10.5858/2000-124-1429-NHIAA>
- Partecke LI, Thiele A, Schmidt-Wankel F, Kessler W, Wodny M, Dombrowski F, et al. Appendicopathy – a clinical and diagnostic dilemma. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28(8):1081-9. <https://doi.org/10.1007/s00384-013-1677-x>

12. Amber S, Mathai AM, Naik R, Pai MR, Kumar S, Prasad K. Neuronal hypertrophy and mast cells in histologically negative, clinically diagnosed acute appendicitis: A quantitative immunophenotypical analysis. *Indian J Gastroenterol.* 2010;29(2):69-73.
13. Petroianu A, Barroso TVV, Buzelin MA, Theobaldo BM, Tafuri LSA. Neuroendocrine appendicopathy in morphologically normal appendices of patients with diagnosis of acute appendicitis: *Diagnostic study. Ann Med Surg (Lond).* 2020;60:344-51. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.10.044>
14. Seifarth FG, Barry JN, Forse CL, Plesec TP, Worley S, Mahajan L. Appendiceal follicular hyperplasia: A possible indicator for chronic appendicitis in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2023 Jun 16. <https://doi.org/10.1089/lap.2023.0026>
15. Xu Y, Jeffrey RB, DiMaio MA, Olcott EW. Lymphoid hyperplasia of the appendix: A potential pitfall in the sonographic diagnosis of appendicitis. *AJR.* 2016;206(1):189-94. <https://doi.org/10.2214/AJR.15.14846>
16. Phillips AW, Jones AE, Sargen K. Should the macroscopically normal appendix be removed during laparoscopy for acute right iliac fossa pain when no other explanatory pathology is found? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2009;19:392-4.
17. van Rossem CC, Treskes K, Loeza DL, van Geloven AA. Laparoscopic appendectomy for chronic right lower quadrant abdominal pain. *Int J Colorectal Dis.* 2014 Oct;29(10):1199-202. doi: 10.1007/s00384-014-1978-8.
18. Villar Barroso TV, Petroianu A. Neuroimmunoendocrine peptides on inflamed and morphologically normal appendices removed due to clinical acute appendicitis. *Int J Surg.* 2019;67:76-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2019.05.017>
19. Akbulut S, Tas M, Sogutcu N, Arikanoglu Z, Basbug M, Ulku A, Semur H, et al. Unusual histopathological findings in appendectomy specimens: A retrospective analysis and literature review. *World J Gastroenterol.* 2011;17(15):1961-70. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i15.1961>
20. Kubikova E, Sivakova I, Falougy HE, Perzelova A. Subserosal localization of myenteric ganglia in normal human appendix: Immunostaining with neuronal and glial markers. *Bratisl Lek Listy.* 2018;119(12):743-6. https://doi.org/10.4149/BLL_2018_135
21. Ucar Karabulut K, Erinanc H, Yonar A, Kisinma A, Ucar Y. Correlation of histological diagnosis and laboratory findings in distinguishing acute appendicitis and lymphoid hyperplasia. *Ann Surg Treat Res.* 2022;103(5):306-11. <https://doi.org/10.4174/ast.2022.103.5.306>
22. Gupta G, Srivastava SK, Mathur SK, Gupta V. Histomorphometric characteristics of human vermiform appendix with special reference to lymphoid tissue. *J Morphol Sci.* 2012;29(3):135-9.
23. Swischuk LE, Chung DH, Hawkins HK, Jadhav SP, Radhakrishnan R. Non-fecalith-induced appendicitis: Etiology, imaging, and pathology. *Emerg Radiol.* 2015;22(6):643-9. <https://doi.org/10.1007/s10140-015-1338-1>
24. Trivedi N, Gupta D, Sood R, Singh A, Tewari A, Agarwal Sh, et al. A review on placental tuberculosis. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research.* 2020;32(15):42-7. <https://doi.org/10.9734/jammr/2020/v32i1530605>
25. Heerema-McKenney A. Defense and infection of the human placenta. *Journal of Pathology, Microbiology and Immunology.* 2018;126(7):570-88. <https://doi.org/10.1111/apm.12847>

❶ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Капитонова Марина Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фундаментальных медицинских наук, факультет медицины и здравоохранения Университета Малайзии Саравак

Researcher ID: Y-6429-2018

Scopus ID: 8854275100

ORCID ID: 0000-0001-6055-3123

SPIN-код: 5647-3218

Author ID: 121504

E-mail: kmarina@unimas.my

Брохи Имам Букс, доктор медицины, доцент кафедры семейной медицины, факультет медицины и здравоохранения Университета Малайзии Саравак

ORCID ID: 0000-0001-7574-2154

E-mail: bimam@unimas.my

Гупало Сергей Петрович, доктор медицины, доцент патологии, Сент Джеймс медицинский институт

Scopus ID: 56657520000

ORCID ID: 0000-0002-8487-1409

E-mail: sgupalo@mail.sjsm.org

Смирнов Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии Волгоградского государственного медицинского университета

Scopus ID: 57213379797

ORCID ID: 0000-0001-5351-6105

E-mail: alexey-smirnov@rambler.ru

Петренюк Вячеслав Саввович хирург высшей категории, заведующий детским хирургическим отделением № 1, Клиническая больница скорой медицинской помощи № 7 (умер в мае 2023 года)

Scopus ID: 6505949589

Азхар Ахмад, кандидат биологических наук, научный сотрудник Института медицинской молекулярной биотехнологии, Университет Технологии МАРА

Scopus ID: 57212513419

ORCID ID: 0000-0001-5456-079X

E-mail: biotech.azhar@gmail.com

❶ AUTHORS' INFORMATION

Kapitonova Marina, MD, PhD, Professor, Professor of Anatomy, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak

Researcher ID: Y-6429-2018

Scopus ID: 8854275100

ORCID ID: 0000-0001-6055-3123

SPIN: 5647-3218

Author ID: 121504

E-mail: kmarina@unimas.my

Brohi Imam Bux, MD, Associate Professor of the Family Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak

ORCID ID: 0000-0001-7574-2154

E-mail: bimam@unimas.my

Gupalo Sergey, MD, MS, Associate Professor of Pathology, Saint James School of Medicine

Scopus ID: 56657520000

ORCID ID: 0000-0002-8487-1409

E-mail: sgupalo@mail.sjsm.org

Smirnov Aleksey Vladimirovich, MD, PhD, Professor, Head of Pathology Department, Volgograd State Medical University

Scopus ID: 57213379797

ORCID ID: 0000-0001-5351-6105

E-mail: alexey-smirnov@rambler.ru

Petrenyuk Vyacheslav Savvovich MD, General Surgeon, Head of the 1st Children's Surgical Department, Municipal Clinical Emergency Hospital № 7 (died in May, 2023)

Scopus ID: 6505949589

Ahmad Azhar, BSc, MSc, Researcher, Institute of Medical Molecular Biotechnology, Faculty of Medicine, Universiti Teknologi MARA

Scopus ID: 57212513419

ORCID ID: 0000-0001-5456-079X

E-mail: biotech.azhar@gmail.com

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Исследование поддержано грантом Министерства высшего образования Малайзии FRGS/2/2013/SKK01/UITM/01/4. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

 АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Гупало Сергей Петрович

доктор медицины, доцент патологии, Сент Джеймс медицинский институт

A-1, Albert Lake Dr, The Quarter 2640, Anguilla

Тел.: +6017 6205710

E-mail: sgupalo@mail.sjsm.org

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The study was supported by grant of the Malaysian Ministry of Higher Education FRGS/2/2013/SKK01/UITM/01/4/. The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

 ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Gupalo Sergey, MD, MS

Associate Professor of Pathology, Saint James School of Medicine

A-1, Albert Lake Dr, The Quarter 2640, Anguilla

Tel.: +6017 6205710

E-mail: sgupalo@mail.sjsm.org

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: КМЮ

Сбор материала: **[ПВС]**

Статистическая обработка данных: АА

Анализ полученных данных: ГСП, САВ

Подготовка текста: БИБ

Редактирование: ГСП

Общая ответственность: КМЮ

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: KM

Data collection: **[PVS]**

Statistical analysis: AA

Analysis and interpretation: GS, SAV

Writing the article: BIB

Critical revision of the article: GS

Overall responsibility: KM

Поступила 08.07.23

Принята в печать 23.11.23

Submitted 08.07.23

Accepted 23.11.23