

УДК 616.379-008.64:616.346.2-002:053

О.Г. Якименко, С.О. Сучок

# Патоморфологічні та морфометричні особливості гострого апендициту в дітей з цукровим діабетом І типу

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

Paediatric Surgery(Ukraine).2023.4(81):31-36; doi 10.15574/PS.2023.81.31

**For citation:** Yakymenko OG, Suchok SO. (2023). Pathomorphological and morphometric features of acute appendicitis in children with type I diabetes mellitus. Paediatric Surgery (Ukraine). 4(81): 31-36. doi: 10.15574/PS.2023.81.31.

Метаболічні порушення, спричинені хронічною гіперглікемією, у шлунково-кишковому тракті пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) І типу зумовлюють не лише особливості клінічного перебігу цієї патології та супутніх гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини в дітей, але й суттєво впливають на внутрішню будову кишкової стінки.

**Мета** – проаналізувати патоморфологічні та морфометричні особливості гострого апендициту в дітей із ЦД І типу.

**Матеріали та методи.** Проведено патоморфологічне та морфометричне дослідження видалених апендиксів і фрагментів очеревини «випадок-контроль»: І група (n=11) – пацієнти з гострим апендицитом, перитонітом і з ЦД І типу; ІІ група (n=24) – пацієнти з гострим апендицитом, перитонітом, але без ЦД І типу. Статистичний аналіз здійснено за допомогою програмного пакету для статистичного аналізу «STATISTICA v.10.0» (StatSoft, США).

**Результати.** У І групі відмічались ознаки діабетичної ангіопатії, спостерігалася значна кількість запально-ноклітинних елементів, представлених великою кількістю сегментоядерних лейкоцитів –  $431 \pm 18,2$  в  $1 \text{ мм}^2$ , плазмоцитів –  $146 \pm 11,13$  в  $1 \text{ мм}^2$ , лімфогістіоцитарних елементів –  $196 \pm 23,32$  в  $1 \text{ мм}^2$ . Щільність запально-клітинного інфільтрату при цьому становила  $773 \pm 36,2$  клітини в  $1 \text{ мм}^2$ .

У ІІ групі кількість сегментоядерних лейкоцитів очеревини становила  $228 \pm 15,7$  клітини в  $1 \text{ мм}^2$ , плазматичних клітин –  $112 \pm 10,41$  в  $1 \text{ мм}^2$ , лімфогістіоцитарних елементів –  $132$  в  $1 \text{ мм}^2$ . Щільність запально-клітинного інфільтрату при цьому становила  $472 \pm 28,6$  клітини в  $1 \text{ мм}^2$ .

**Висновки.** Для дітей з гострим апендицитом та ЦД І типу характерним є збільшення щільності запально-ноклітинного інфільтрату, кількості сегментоядерних лейкоцитів, плазмоцитів і лімфогістіоцитарних елементів у зразках видалених апендиксів та фрагментах очеревини порівняно з ІІ групою ( $p < 0,001$ ), наявність гіалінозу та потовщення судинної стінки з частковою облітерацією судин дрібного калібру. У ІІ групі (пацієнти без ЦД І типу) через 48 годин у парієтальній та вісцеральній очеревині відмічалася значна кількість запально-ноклітинних елементів, визначалася поява макрофагальних елементів на тлі нормальної гістологічної структури судин мікроциркуляторного русла.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** гострий апендицит, очеревина, цукровий діабет І типу, діти, апендикс, патоморфологічні зміни.

*Оригінальні дослідження. Абдомінальна хірургія***Pathomorphological and morphometric features of acute appendicitis in children with type I diabetes mellitus****O.G. Yakymenko, S.O. Suchok***National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine*

Metabolic disorders caused by chronic hyperglycemia in the gastrointestinal tract of patients with type I diabetes mellitus (T1DM) not only affect natural course of this disease but also modify clinical course of concomitant abdominal purulent-inflammatory diseases in children due to changes of the internal intestinal wall.

**Purpose** – to analyze pathomorphological and morphometric features of acute appendicitis in children with T1DM.

**Materials and methods.** We carried out a pathomorphological and morphometric case-control study of the surgical specimens (appendices and fragments of the peritoneum). Two groups were created: the Group I (n=11) – patients with acute appendicitis, peritonitis and T1DM; the Group II (n=24) – patients with acute appendicitis, peritonitis but without T1DM. Statistical analysis was performed using software package STATISTICA v.10.0 (StatSoft, USA).

**Results.** There were signs of diabetic angiopathy in the Group I and a significant number of inflammatory cells, represented by a large number of segmented nuclear leukocytes –  $431 \pm 18.2$  in  $1 \text{ mm}^2$ , plasma cells –  $146 \pm 11.13$  in  $1 \text{ mm}^2$ , lymphohistiocytic elements –  $196 \pm 23,32$  in  $1 \text{ mm}^2$ . The density of the inflammatory cell infiltrate was  $773 \pm 36.2$  cells in  $1 \text{ mm}^2$ .

Morphometric features of the Group II are as follows, number of segmented nuclear leukocytes –  $228 \pm 15,7$  in  $1 \text{ mm}^2$ , plasma cells –  $112 \pm 10,41$  in  $1 \text{ mm}^2$ , lymphohistiocytic elements –  $132 \pm 21,2$  in  $1 \text{ mm}^2$ . The density of the inflammatory cell infiltrate was  $773 \pm 36.2$  cells in  $1 \text{ mm}^2$ .

**Conclusions.** There is an increase in the density of the inflammatory cell infiltrate, the number of neutrophils, plasma cells, and lymphohistiocytic elements in samples of appendices and peritoneum in children with acute appendicitis and T1DM in comparison with the Group II ( $p < 0.001$ ). Furthermore, those specimens feature presence of hyalinosis, thickening of the vascular wall and partial obliteration of small caliber vessels. In the Group II (patients without T1DM), the parietal and visceral peritoneum had a large number of inflammatory elements and presence of macrophage elements upon normal histological structure of the microcirculatory vessels.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Keywords:** acute appendicitis, peritoneum, type I diabetes mellitus, children, appendix, pathomorphological changes.

**Вступ**

Метаболічні порушення в шлунково-кишковому тракті пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) I типу зумовлюють не лише особливості клінічного перебігу цієї патології та супутніх захворювань у дітей [7], але й суттєво впливають на внутрішню будову кишкової стінки. Зокрема, експериментальне дослідження I. Bilinskyi (2020) свідчить, що навіть короткотерміновий ЦД I типу (14–56 діб) викликає набряк, лімфогістіоцитарну інфільтрацію та зміни структури крипт і ворсинок кишкового ендотелію в щурів [1]. Дослідження S.M. Miller та співавт. (2008) вказує на зменшення c-KIT (receptor tyrosine kinase type III, рецептор тирозинкінази III типу) позитивних інтерстиціальних клітин Каджала та nNOS-експресуючих нейронів (nNOS – neuronal nitric oxide synthase, нейрональна синтаза оксиду азоту) в апендиксі пацієнтів із ЦД I типу [3], що вірогідно зумовлює порушення перистальтики. Підвищення кишкової парацелюлярної проникності, описане в дітей із ЦД I типу, також може призводити до виникнення запальних і гнійних захворювань черевної порожнини, при цьому наявність більше 2 типів острівцевих антитіл позитивно корелює зі ступенем проникності кишкової стінки [2]. Гострий апендицит залишається найпоширенішою причиною госпіта-

лізації до дитячих хірургічних відділень, при цьому наявність ЦД I типу може потенціювати метаболічні та функціональні розлади кишкової стінки та є одним із факторів ризику виникнення ускладнень під час діагностики та лікування в таких пацієнтів [4,5,8]. Наразі немає опублікованих даних щодо патоморфологічних і морфометричних змін апендикса та запального конгломерату очеревини в дітей з ЦД I типу.

**Мета** дослідження – проаналізувати патоморфологічні та морфометричні особливості гострого апендициту в дітей із ЦД I типу.

**Матеріали та методи дослідження**

Проведено патоморфологічне та морфометричне дослідження видалених апендиксів і фрагментів очеревини «випадок-контроль» у 35 дітей із клінічним діагнозом гострого апендициту, перитоніту, пролікованих на базі Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради» Тривалість захворювання становила понад 24 години. Пацієнтів поділено на дві групи: I група (n=11) – хворі з гострим апендицитом, перитонітом і ЦД I типу; II група (n=24) – хворі з гострим апендицитом, перитонітом, але без ЦД I типу.

**Таблиця 1**

Загальна характеристика пацієнтів досліджуваних груп

Характеристика		I група (n=11)	II група (n=24)	p
Вік, роки		11±4,5	11±4,3	0,7597
Стать	чол.	5	18	0,1297
	жін.	6	6	
Тривалість захворювання (гострий апендицит), години		35,6±9,2 (медіана 36)	38,16±9,87 (медіана 36)	0,4777
Тривалість ЦД I типу, роки		5,22±4,02 (медіана 4)	н/з	н/з
Діаметр апендикса, мм		24,54±8,83	15,37±5,14	0,00046*
Довжина апендикса, см		6,72±1,73	6,52±1,20	0,6915

Примітки: н/з – незастосований показник; \* – статистично значущі відмінності між I та II групами (p<0,05).

Взятий ексцизійний матеріал фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, промивали, зневоднювали, заливали в парафін за стандартною схемою та готували зрізи на мікротомі товщиною 7 мкм. Виготовлені гістологічні препарати забарвлювали гематоксиліном та еозином. Зрізи оцінювали під світловим мікроскопом «OLYMPUS BX-41» (Міністерство охорони здоров'я України, Свідоцтво про державну реєстрацію № 8120/2008, код 9011800000, збільшення: ×40; ×100; ×200). У дослідженні застосовували загальноприйнятту патоанатомічну класифікацію за А.І. Абрикосовим (1957). За допомогою плати відеозахоплення «Leadtek WinFast VC 100» кольорове зображення гістологічних препаратів виводили на екран монітора з подальшим збереженням знімків. Морфометрію здійснювали за допомогою морфометричної програми «Quickphoto micro 2.3» (ліцензійна згода № 925113924). Склад і співвідношення елементів запальної клітинної інфільтрації вивчали за допомогою імерсійної мікроскопії (збільшення ×1000). Підрахунок паличкоядерних лейкоцитів, лімфоїдних, макрофагальних елементів здійснювали не менше ніж у 10 полях зору. Діаметр видаленого апендикса вимірювали штангенциркулем після апендектомії, лінійні розміри – металевою лінійкою з ціною поділки 1 мм.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено інституційним комітетом з біоетики для всіх, хто брав участь. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків пацієнтів або їхніх опікунів.

З метою статистичної обробки використано програмний пакет для статистичного аналізу «STATISTICA v.10.0» (StatSoft, USA). Дані наведено у вигляді  $M \pm SD$ , де  $M$  – середнє значення показників,  $SD$  – стандартне відхилення і/або медіани значень. Параметричний аналіз нормально розподілених да-

них здійснено на основі 2-вибіркового, 2-хвостового t-тесту Стьюдента, непараметричні дані оцінено за допомогою точного критерію Фішера. Значення  $p < 0,05$  вважалося достовірним.

### Результати дослідження та їх обговорення

Загальну характеристику обох груп наведено в таблиці 1.

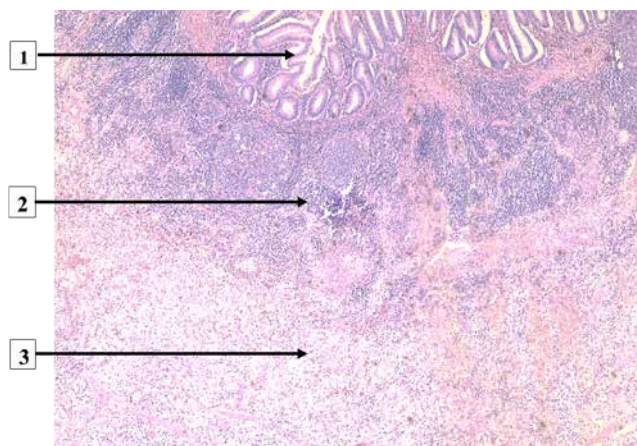
У I групі макроскопічно відмічався виражений набряк апендикса – 24,54±8,83 мм у діаметрі, що достовірно відрізнявся від цього показника в II групі ( $p=0,00046$ ). За даними А.Т. Trout (2014), середній діаметр інтактного апендикса в дітей становить менше 8,7 мм, і у 39% дітей він більший за 6 мм [9]. Максимальний ріст у діаметрі спостерігається до 6–7-річного віку та в подальшому залишається незмінним. Стать при цьому не є предиктором діаметра апендикса [9].

Окрім нашарувань фібрину та вишнево-бурого забарвлення серозної оболонки в обох групах, для дітей з ЦД I типу характерним було залучення парієтальної очеревини до патологічного процесу з переважним поширенням запалення на дистальний відділ здухвинної кишки (ілеїт) і купол сліпої (тифліт). У II групі відмічалось переважне ураження великого сальника без виражених макроскопічних змін інших відділів кишок.

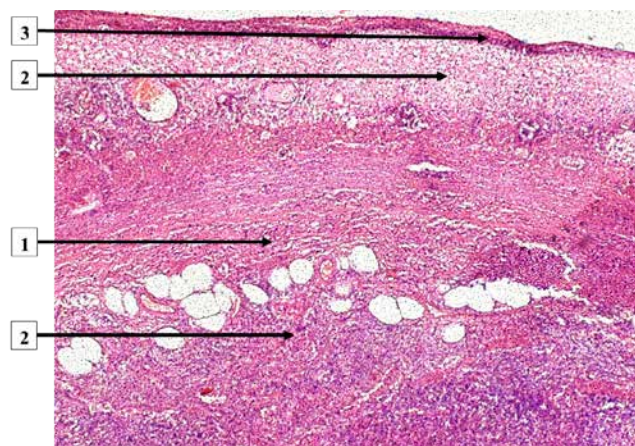
Середня довжина апендикса вірогідно не різнилася між двома групами ( $p=0,6915$ ). Подібні дані щодо довжини інтактного апендикса в дитячому віці опубліковано А.Р. Searle та співавт. (2013): у віці від 3 до 9 років – 66,3±15,3 мм, від 9 до 13 років – 63,7±21,3 мм, від 13 років – 68,8±18,2 мм [6].

За результатами мікроскопічного дослідження, визначалися типові запальні зміни апендикса в обох групах: поліморфноклітинна інфільтрація слизової, власної пластинки, наявність світлих центрів подразнення фолікулярного лімфоїдного апарату (рис. 1).

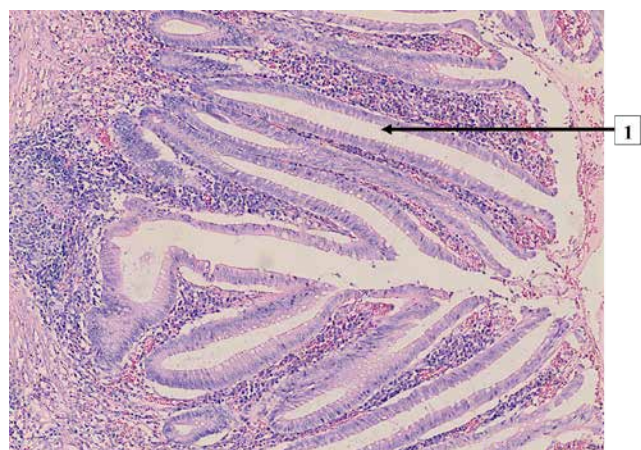
Оригінальні дослідження. Абдомінальна хірургія



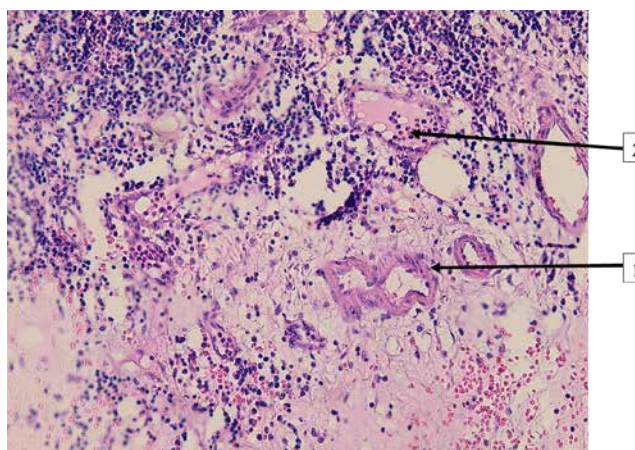
**Рис. 1.** Гострий флегмонозно-виразковий апендицит, периапендицит, цукровий діабет I типу. *Пацієнт С.*, віком 10 років. Забарвлення гематоксилін-еозин,  $\times 40$ . Слизова оболонка з поліморфною запальноклітинною інфільтрацією власної пластинки (1); фолікулярний лімфоїдний апарат підслизової оболонки зі світлими подразненими центрами (2); дифузна поліморфноклітинна запальна інфільтрація, набряк м'язової оболонки (3)



**Рис. 2.** Ліпоматоз стінки апендикса. Гострий флегмонозний апендицит, цукровий діабет I типу. *Пацієнт К.*, віком 16 років: (1) ліпоматоз стінки апендикса; (2) дифузна поліморфноклітинна запальна інфільтрація всіх оболонок стінки апендикса; (3) вісцеральна очеревина, дифузно інфільтрована запальноклітинними елементами. Забарвлення гематоксилін-еозин,  $\times 100$



**Рис. 3.** Гострий флегмонозно-виразковий апендицит, периапендицит; цукровий діабет I типу. *Пацієнт С.*, віком 10 років: (1) подовжені крипти слизової оболонки. Забарвлення гематоксилін-еозин,  $\times 100$



**Рис. 4.** Гострий флегмонозно-виразковий апендицит, периапендицит, ЦД I типу. *Пацієнт Р.*, віком 12 років: (1) товстостінні судини з гіалінозом стінки; (2) дилатовані судини з лімфолейкостазом. Забарвлення гематоксилін-еозин,  $\times 200$

У двох пацієнтів із ЦД I типу спостерігався ліпоматоз стінки апендикса (рис. 2).

Відмічалось подовження крипт слизової оболонки (рис. 3). При цьому запалення поширювалося на м'язову оболонку, виявлявся периапендицит.

За даними F. Del Chierico та співавт. (2022), втрата щільних міжклітинних зв'язків (tight junctions) у кишкової стінці при ЦД I типу зумовлює підвищення парацелюлярної проникності [9], тому виражене залучення м'язового шару до патологічного процесу зумовлене передусім втратою інтегративної цілісності слизової та підслизової оболонок. Подібні зміни виявлені в експерименті на лабораторних щурах [10].

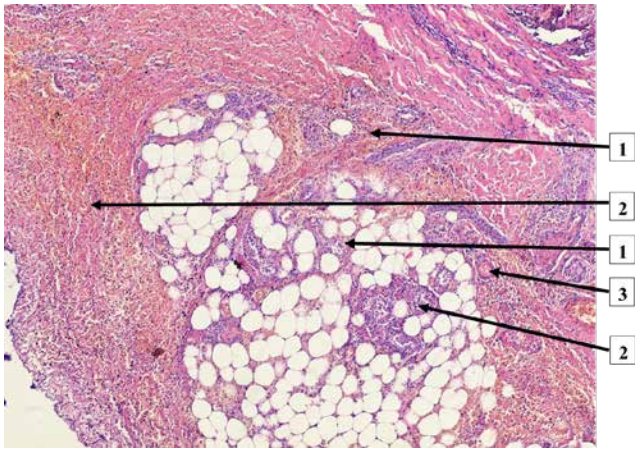
Судини апендикса були повнокровними, дилатованими з лімфо-, еритро- та лейкостазами. Харак-

терними ознаками була наявність гіалінозу та потовщення стінки судин, що вказує на патологічні зміни вісцерального кровоносного русла, спричинені ЦД I типу в дітей (рис. 4).

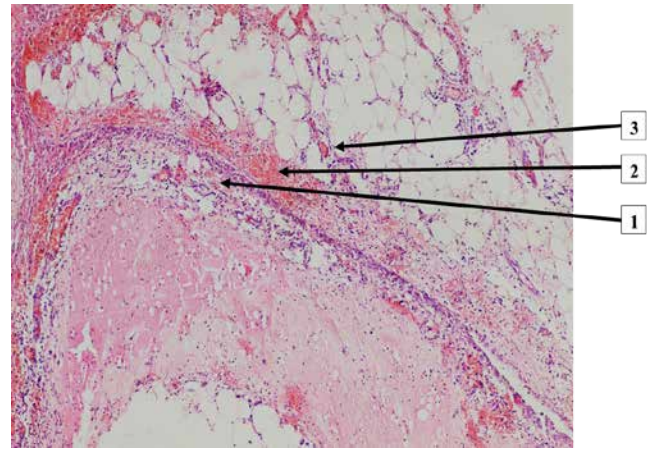
Патоморфологічні зміни очеревини в пацієнтів з ЦД I типу відповідали флегмонозному оментиту з поліморфною запальноклітинною інфільтрацією, лімфо- та еритростазами в дилатованих судинах та явищами гіалінозу (рис. 5).

У II групі (пацієнти без ЦД I типу) через 48 годин у паріетальній та вісцеральній очеревині відмічалася значна кількість запальноклітинних елементів (рис. 6), визначалася поява макрофагальних елементів.

Судини мікроциркуляторного русла були представлені артеріолами та венулами в нормальній кіль-



**Рис. 5.** Гострий флегмонозно-виразковий апендицит, периапендицит, парієтальна очеревина дитини з цукровим діабетом I типу при перитоніті (48 год). *Пацієнт С.*, віком 10 років: (1) дифузна поліморфноклітинна запальна інфільтрація; (2) поширені крововиливи; (3) дрібні судини з гіалінозом стінок. Забарвлення гематоксилін-еозин,  $\times 100$



**Рис. 6.** Гострий флегмонозний апендицит, перитоніт (48 год), без цукрового діабету I типу. *Пацієнт К.*, віком 8 років. Забарвлення гематоксилін-еозин,  $\times 100$ . Парієтальна очеревина: помірна поліморфноклітинна запальна інфільтрація (1), поширені крововиливи (2), дрібні повнокровні судини (3)

кості, які мали нормальну гістологічну будову судинної стінки. Однак судини вісцеральної та парієтальної очеревини були дилатованими та повнокровними, стінки судин та їхній ендотелій були набряклими, з некротичними змінами, спостерігався значний периваскулярний набряк. У більшій кількості судин спостерігався сладж-феномен еритроцитів і тромбоз. Такі зміни в судинах свідчили про значні порушення мікрогемодируляції в ураженій очеревині.

За даними морфометричного аналізу, кількість сегментоядерних лейкоцитів очеревини становила  $228 \pm 15,7$  клітини в  $1 \text{ мм}^2$ , плазматичних клітин –  $112 \pm 10,41$  в  $1 \text{ мм}^2$ , лімфогістіоцитарних елементів –  $132$  в  $1 \text{ мм}^2$ . Щільність запальноклітинного інфільтрату при цьому дорівнювала  $472 \pm 28,6$  клітини в  $1 \text{ мм}^2$  (табл. 2). Відносна площа русла судин грануляційної тканини становила при цьому  $27,16 \pm 0,72\%$ , а їхній середній діаметр –  $18,02 \pm 0,92$  мкм. Ці зміни в судинах свідчили про значні порушення мікрогемодируляції в уражених тканинах.

Відносна площа стромального набряку дорівнювала  $32,12 \pm 0,68\%$ , що є свідченням вираженої реак-

ції судин і підвищеної проникності їхньої стінки в ураженій очеревині.

У I групі за результатами вивчення гістологічних препаратів ураженої очеревини через 48 годин встановлено більш виражені ознаки запалення та патологічної судинної реакції порівняно з II групою, про що свідчило збільшення периваскулярного та стромального набряку, відносна площа якого становила  $36,24 \pm 0,54\%$  ( $p < 0,001$ ). Діаметр судин дорівнював  $14,21 \pm 0,8$  мкм ( $p < 0,001$ ), їхня відносна площа –  $16,12 \pm 0,56\%$  ( $p < 0,001$ ). Визначались ознаки повнокров'я, еритростазів у багатьох судинах і мікротромбози. Гістологічно судинне русло було представлене судинами дрібного калібру (капілярами, венулами, артеріолами), частина їх була з гіалінозом, склерозом, потовщенням стінок з облітерацією просвіту в частині судин (ознаки діабетичної ангіопатії).

Виявлено значну кількість запальноклітинних елементів, представлених великою кількістю сегментоядерних лейкоцитів –  $431 \pm 18,2$  в  $1 \text{ мм}^2$ , плазмоцитів –  $146 \pm 11,13$  в  $1 \text{ мм}^2$ , лімфогістіоцитарних

**Таблиця 2**

Морфометрична характеристика пацієнтів досліджуваних груп

Показник	I група (n=11)	II група (n=24)	p
Відносна площа русла судин мікроциркуляторного русла, %	$16,12 \pm 0,56$	$27,16 \pm 0,72$	$< 0,001^*$
Середній діаметр судин грануляційної тканини, мкм	$14,21 \pm 0,8$	$18,02 \pm 0,92$	$< 0,001^*$
Відносна площа стромального набряку, %	$36,24 \pm 0,54$	$32,12 \pm 0,68$	$< 0,001^*$
Щільність запальноклітинного інфільтрату, мкм <sup>2</sup>	$773 \pm 36,2$	$472 \pm 28,6$	$< 0,001^*$
Кількість сегментоядерних лейкоцитів у $1 \text{ мм}^2$	$431 \pm 18,2$	$228 \pm 15,7$	$< 0,001^*$
Кількість плазмоцитів у $1 \text{ мм}^2$	$146 \pm 11,13$	$112 \pm 10,41$	$< 0,001^*$
Кількість лімфогістіоцитарних елементів у $1 \text{ мм}^2$	$196 \pm 23,32$	$132 \pm 21,2$	$< 0,001^*$

Примітка: \* – статистично значущі відмінності між I та II групами.

## Оригінальні дослідження. Абдомінальна хірургія

елементів –  $196 \pm 23,32$  в  $1 \text{ мм}^2$ . Щільність запально-клітинного інфільтрату при цьому становила  $773 \pm 36,2$  клітини в  $1 \text{ мм}^2$ .

## Висновки

Встановлено, що в дітей з гострим апендицитом на тлі ЦД І типу макроскопічні зміни включають виражений набряк стінки апендикса –  $24,54 \pm 8,83$  мм порівняно з дітьми без ЦД І типу ( $p=0,00046$ ), дифузний характер запального процесу із залученням парієтальної очеревини та дистального відділу здухвинної кишки, ознаками тифліту. За даними морфометричного аналізу видалених апендиксів та фрагментів очеревини, для І групи особливістю є збільшення щільності запально-клітинного інфільтрату, кількості сегментоядерних лейкоцитів, плазмоцитів і лімфоцитів елементів порівняно з ІІ групою ( $p < 0,001$ ). У ІІ групі відмічаються артеріоли та венули в нормальній кількості та нормальній гістологічній будові судинної стінки, тоді як у І групі в стінці апендикса та парієтальній очеревині визначаються ознаки мікроангіопатії з наявністю гіалінозу та потовщення судинної стінки й частковою облітерацією судин дрібного калібру; а це, на нашу думку, призводить до ускладненого перебігу гострого апендициту в дітей з ЦД І типу та зумовлює більш виражене ушкодження тканин за коротший термін захворювання порівняно з дітьми без порушень вуглеводного обміну.

**Перспективи подальших досліджень.** Рекомендовано проведення мультицентрових досліджень для порівняння змін за тривалості захворювання до 24 годин, від 24 до 48 годин та від 48 годин у дітей із гострим апендицитом та ЦД І типу в подальших дослідженнях шляхом взаємодії з іншими клінічними центрами.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## Відомості про авторів:

**Якименко Олександр Григорович** – к.мед.н., доц. каф. дитячої хірургії Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, 108. <https://orcid.org/0000-0003-0387-6799>.

**Сучок Світлана Олександрівна** – аспірант каф. дитячої хірургії Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, 108. <https://orcid.org/0000-0002-9507-7849>.

Стаття надійшла до редакції 02.10.2023 р., прийнята до друку 11.12.2023 р.

## References/Література

1. Bilinskyi I. (2020). Morphological Characteristics of Changes in the Duodenal Wall Within 14–56 Days of the Development of Streptozotocin-Induced Experimental Diabetes Mellitus. *Galician Medical Journal*. 27(4): E2020413. <https://doi.org/10.21802/gmj.2020.4.13>.
2. Del Chierico F, Rapini N, Deodati A, Matteoli MC, Cianfarani S, Putignani L. (2022). Pathophysiology of Type 1 Diabetes and Gut Microbiota Role. *International Journal of Molecular Sciences*. 23(23): 14650. <https://doi.org/10.3390/ijms232314650>.
3. Miller SM, Narasimhan RA, Schmalz PF, Soffer EE, Walsh RM, Krishnamurthi V et al. (2008). Distribution of interstitial cells of Cajal and nitroergic neurons in normal and diabetic human appendix. *Neurogastroenterology & Motility*. 20: 349–357. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2007.01040.x>.
4. Panahi A, Bangla VG, Divino CM. (2023). Diabetes as a Risk Factor for Perforated Appendicitis: A National Analysis. *The American surgeon*. 89(2): 204–209. <https://doi.org/10.1177/00031348221124334>.
5. Roupakias S, Apostolou MI, Anastasiou A. (2021). Acute Appendicitis in a Diabetic Child with Salmonella Infection. *Prague medical report*. 122(1): 34–38. <https://doi.org/10.14712/23362936.2021.4>.
6. Searle AR, Ismail KA, Macgregor D, Hutson JM. (2013). Changes in the length and diameter of the normal appendix throughout childhood. *Journal of pediatric surgery*. 48(7): 1535–1539. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.02.035>.
7. Selbuz S, Buluş AD. (2020). Gastrointestinal symptoms in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*. 33(2): 185–190. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0350>.
8. Stewart CL, Wood CL, Bealer JF. (2014). Characterization of acute appendicitis in diabetic children. *Journal of pediatric surgery*. 49(12): 1719–1722. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.09.003>.
9. Trout AT, Towbin AJ, Zhang B. (2014). Journal club: The pediatric appendix: defining normal. *AJR. American journal of roentgenology*. 202(5): 936–945. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.11030>.
10. Yakymenko O, Suchok S, Lukiiianets O, Havryliuk A. (2022). Macroscopic and histopathological features of acute peritoneal infection in diabetic and euglycemic Wistar rats. *Makroskopowe i histopatologiczne cechy ostrego zakażenia otrzewnej u szczurów Wistar z cukrzycą i euglikemią. Pediatric endocrinology, diabetes, and metabolism*. 28(1): 30–34. <https://doi.org/10.5114/pedm.2022.112497>.