



В. В. Ващук,
В. П. Андрющенко,
Т. В. Хомченко, Т. П. Кирик

Львівський національний
медичний університет імені
Данила Галицького

Львівська обласна лікарня
позалегенового туберкульозу

© Колектив авторів

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО НЕУСКЛАДНЕНОГО АПЕНДИЦИТУ: АПЕНДЕКТОМІЯ АБО АНТИБІОТИКИ?

Резюме. В роботі здійснено огляд результатів рандомізованих контрольованих досліджень і даних мета-аналізів з порівняння антибіотиків і апендектомії при лікуванні гострого неускладненого апендициту. Доведено, що апендектомія і надалі у більшості випадків залишається золотим стандартом лікування гострого неускладненого апендициту. Водночас, зазначено, що в окремих групах пацієнтів з відсутнім ризиком розвитку ускладнень і/або з наявним високим операційним ризиком у осіб з критичними порушеннями вітальних функцій організму, у випадку неможливості виконати операцію, антибіотикотерапія може бути високоефективним і безпечним методом лікування. Препаратами вибору є карбапенеми (мепенам), фторхінолони III (левофлоксацин) і метронідазол/орнізол.

Ключові слова: *гострий неускладнений апендицит, антибіотики, апендектомія, мета-аналіз*

Гострий апендицит – одна з частих ургентних хірургічних патологій. Вважається, що 7-8 % населення впродовж життя мають ймовірність захворіти на гострий апендицит, тому значна частка економічних витрат припадає на дане захворювання. За кордоном розрізняють неускладнений і ускладнений (утворення абсцесу, флегмона, перфорація) апендицит. У нас прийнятним є розподіл на простий (катаральний) і деструктивний (флегмонозний, гангренозний) апендицит, що суті своєї не змінює. Парадигма лікування гострого апендициту прийнята майже 125 років назад (1883 рік вперше апендектомію виконав Abraham Groves) і полягає у оперативному лікуванні і десятиліття назад супроводжувалось достатньо високими відсотками ускладнень і смертності. На сучасному етапі частка випадків лікується зі застосуванням антибіотиків широкого спектру, подібно до лікування гострого дивертикуліту з доволі прийнятним рівнем ефективності, частоти рецидивів і ускладнень [10,20,27,30,36,41]. Мотивація консервативного лікування дивертикуліту полягає у можливості уникнути колостоми з наступними повторними операціями за рахунок ефективності антибіотикотерапії [4].

Лікування ускладненого апендициту поступово змінюються у бік малоінвазивних технологій (наприклад, основна частка апендектомій у США виконується лапароскопічно), відтак, тактика лікування неускладненого апендициту має право на корекцію [1]. Дійсно, хірургічне лікування гострого апендициту залишається золотим стандартом лікування. У 1886 році Reginald Fitz опублікував дані аутопсії змін червоподібного паростка і довів, що запальні зміни швидко прогресують і призводять до гангрені, перфорації і утворення абсцесів малої миски з високими показниками летальності до ери запровадження антибіотиків. Згодом, робо-

тами Fitz і Charles McBurney доведено, що ранні апендектомії профілактують утворення абсцесів малої миски, і відтоді апендектомія понад століття залишається основним методом лікування гострого апендициту. Незважаючи на те, що цю тактику підтримувала вся хірургічна спільнота, з'являються роботи, в яких висловлюється думка, що діагноз гострий апендицит не дає мандат на оперативне втручання. У 1959 Coldrey на основі п'ятирічного дослідження консервативного лікування гострого апендициту у 471 пацієнтів з невеликим відсотком ускладнень і смертності довів, що у 20 % хворих захворювання приймає абортивний характер. Метою роботи було визначити місце консервативного лікування проти хірургічного гострого неускладненого апендициту [10,18].

Інше питання для дискусії: чи можна лікувати пацієнта консервативним шляхом з підозрою на гострий апендицит в ситуаціях, коли відсутня можливість хірургічної допомоги? Консервативна терапія гострого апендициту як альтернатива виникла на основі історичних випадків. Так, у 1961 році радянський лікар Л. Рогозов в екстремальних умовах на Антарктичній станції виконав автоапендектомію під місцевим знеболенням за допомогою сторонніх осіб. Після цього випадку у Радянському Союзі була прийнята доктрина профілактичного видалення червоподібного паростка, яка тривалий час користувалась популярністю в Німецькій Демократичній республіці. Під час II Світової війни проведено три апендектомії на борту підводного човна, одна з яких тривала понад 4 години. На відміну від першої тактики в США пішли шляхом розпрацювання консервативного лікування антибіотиками. Протоколи лікування тепер знаходяться на кожному військовому човні США. Існують дані 127 випадків лікування гострого апендициту на флоті з відсутністю ефекту



у 11,1 % пацієнтів, які вимагали екстреної евакуації або виконання апендектомії на човні зі значними труднощами. Згідно інших даних, ефект консервативної терапії сягав 55,6 %. Тактика лікування передбачає інсталяцію назогастрального зонду, в/в вливання і парентеральне застосування цефокситину, гентаміцину і метронідазолу. Для Королівського морського флоту Нідерландів розпрацьований циркуляр з консервативної терапії гострого апендициту із зазначенням ефективності і безпечності методу в екстремальних ситуаціях за відсутності кваліфікованої медичної допомоги. Доведено, що подібна тактика має право на застосування і для інших не лише військових ситуацій. Згодом, з'явилися дані про можливість консервативного лікування гострого апендициту у дітей [19, 24, 33, 37].

Діагностична програма гострого апендициту включає клінічні ознаки, лабораторні дослідження і візуалізаційні методи верифікації [38]. Стосовно клінічних проявів гострого апендициту часто використовуються різноманітні схеми і шкали, зокрема, шкала Альворадо (табл.1)

Таблиця 1

Шкала Альворадо для визначення ймовірності гострого апендициту [41]

Симптоми і ознаки	Бали*
Мігруючий біль у правій здухвинній ділянці	2
Нудота /блювання	1
Напруження у правій здухвинній ділянці	2
Блюмберга симптом	1
Збільшення температури	1
Симптом Ровзінга/позитивний кашльовий симптом / напруження при ректальному обстеженні	1
Лейкоцитоз	2

Примітка: *сума балів від 0 свідчить про низький рівень вірогідності і до 10 високий рівень вірогідності гострого апендициту

Низка досліджень стосується аналізу ознак для прогнозування ускладнень апендициту. Вищий ризик ускладненого апендициту асоціюється з клінічними (стать, вік понад 60 років наростання відповідник ознак і симптомів) і лабораторними (в т.ч. лейкоцитоз збільшення рівня С-реактивного білка і білірубіну) ознаками [17, 23].

Дебати навколо значення лабораторних досліджень при встановленні діагнозу гострого апендициту все ще тривають. Boshnak N. і співавт. (2017) провели проспективне дослідження з визначення діагностичної цінності (чутливість, специфічність та точність діагностики) низки лабораторних показників (зміни середнього об'єму тромбоцитів, ширини розподілу тромбоцитів, ширини розподілу еритроцитів у порівнянні з рівнями лейкоцитів, кількістю лімфоцитів, співвідношенням нейтрофілів/лімфоцитів, кількістю тромбоцитів та рівнем С-реактивного білка). Включено до дослідження 200 хворих, які перенесли екстрену апендектомію. За даними післяопераційної гістології

пацієнти були поділені на три групи: гострий неускладнений (62,5%), гострий ускладнений (10%) апендицит (групи позитивних апендектомій) та група негативних апендектомій (27,5%). Встановлено, що чутливість, специфічність та точність діагностики гострого апендициту для показника лейкоцитів становила відповідно 44,83, 100 і 72,41 %, для нейтрофілів – 72,41, 81,82 і 77,11 %, для рівня ширини розподілу тромбоцитів – 48,28, 90,91 і 69,59 %, для рівня С реактивного білка – 89,66, 63,64 і 76,65 %. Автори довели, що підвищення рівня ширини розподілу тромбоцитів у поєднанні з підвищеними показниками лейкоцитів та нейтрофілів можуть бути використані як діагностичні критерії, які свідчать на користь гострого апендициту [17].

Задля встановлення швидкого і надійного тесту для виявлення гострого ускладненого апендициту, який був би корисним при вирішенні питання про необхідність екстреної хірургії, Yamashita H. і співавт (2016) дослідили клінічну цінність рівня прокальцитоніну для виявлення гострого ускладненого апендициту. Вони ретроспективно проаналізували 63 пацієнтів, які зазнали апендектомії без прийому антибіотиків до госпіталізації і визначали до операції рівень прокальцитоніну плазми, температуру тіла, кількість лейкоцитів, співвідношення нейтрофілів/лімфоцитів і рівень С-реактивного білка. Пацієнти були розділені на 3 групи: група А (запальна інфільтрація клітин відростка з інтактною архітектурою стінки), група В (запальна інфільтрація клітин з руйнуванням архітектури стінки, але без абсцесу або перфорації), і група С (макроскопічно абсцес і/або перфорація). Автори довели, що діагностична точність рівня прокальцитоніну була найвищою серед п'яти показників запалення для виявлення абсцесу і/або перфорації, навіть у порівнянні до рівня С-реактивного білка (73% проти 48%). На думку авторів, отримані дані свідчать про те, що визначення прокальцитоніну є корисним маркером гострого апендициту з абсцесом і/або перфорацією [23].

Клініцисти часто стикаються з дилемою збалансування негативної швидкості апендектомії та швидкості виникнення перфорації, якщо діагноз ґрунтується лише на клінічній картині. Лабораторні результати часто не є специфічними. Візуалізація відіграє важливу роль не тільки при діагностиці апендициту та його ускладнень, але також дає можливість верифікувати альтернативний діагноз у відповідних випадках. Проте, не існує універсального алгоритму візуалізаційних методів діагностики для гострого апендициту. Сучасна діагностика гострого апендициту потребує оптимізації і містить плюси і мінуси наявних методів дослідження. Рентгенографія сьогодні практично не має ролі в діагностиці і впливу на тактику лікування гострого апендициту. Ультра-

сонографія (УСГ) є першим етапом малоінвазивної діагностики для пацієнтів будь-якого віку, особливо для дітей і жінок репродуктивного віку. Якщо висновки УСГ є однозначними та співвідносяться з клінічною оцінкою, тоді необхідність у додаткових методах обстеження відпадає. У разі виявлення неоднозначних результатів УСГ або клініко-рентгенологічної дисоціації, рекомендується проведення інших сучасних методів інструментальної діагностики (комп'ютерна томографія (КТ) і магнітно-резонансна томографія (МРТ)). Для діагностики гострого апендициту у дітей і вагітних хворих КТ і МРТ є наступним варіантом. Рутинне використання КТ для діагностики гострого апендициту вимагає чіткого обґрунтування. Багатьма клініцистами запропонований наступний алгоритм візуалізаційних методів обстеження: спочатку завжди першою УСГ, потім інші доступні методи [22].

Для визначення ефективності УСГ як первинного методу візуалізації при гострих апендицитах та визначення ролі комп'ютерної томографії як шляху другої лінії вирішення проблем діагностики Debnath J. і співавт. (2015) провели дослідження 121 пацієнта з підозрою на гострий апендицит. У 84 випадках провели хірургічне втручання на основі клінічних та візуалізаційних результатів, з яких у 76 пацієнтів апендицит підтвердився при морфологічному дослідженні. У 3-х пацієнтів (3,6%) при УЗД помилково діагностовано гострий апендицит. Автори зазначили, що у 82,8 % випадках отримано чіткі ознаки апендициту при УСГ і не виникала необхідність у додаткових методах обстеження. З 121 пацієнта у 10 % випадків потребували КТ з огляду на нетипову картину за ходом УСГ. З них у 7 виявився ретроцекальний апендицит, у 3 – підпечінкове розміщення апендиксу. Даними дослідження доведено що застосування лише УСГ має чутливість, специфічність, позитивне прогностичне значення, негативне прогностичне значення та точність на рівні 81, 88, 92,6, 71,6 та 83 %, відповідно. При поєднанні з КТ, в окремих випадках, вище зазначені показники зростали до 96, 89, 93, 93,5 та 93 %, відповідно. За допомогою УСГ 23 % пацієнтів отримали альтернативний діагноз. Тому, УСГ слід використовувати як первинну ланку візуалізації при підтвердженні або виключенні діагнозу гострий апендицит [34].

В іншому ретроспективному дослідженні з оцінки ефективності УСГ у пацієнтів з клінічною підозрою гострого апендициту залучено 309 пацієнтів. Огляд проводили оператори змішаного досвіду. Загальна чутливість УСГ до виявлення апендициту становила 50 %, специфічність - 98,5%. Позитивне значення прогнозування та негативне прогностичне значення становили 84 % та 92,6 % відповідно. Апендикс візуалізувався у 14 % позитивних випадків. За таких обставин, чутливість та специфічність УСГ становила 95,2 та 69,2 % відповідно. Автори відзначили, що чутливість УСГ при діагностиці апендициту виявилась меншою, ніж це зазвичай повідомлялося в літературі, хоча це не зменшує ролі зазначеного методу в алгоритмі діагностики гострого апендициту [42].

Отже, візуалізаційні методи покращують діагностичні можливості, дозволяють уникнути застосування консервативної терапії за наявності деструктивного апендициту. КТ, УЗД і клінічні обстеження окремо або в комбінації дозволяють верифікувати гострий неускладнений апендицит. КТ в діагностиці гострого апендициту має вищу чутливість і специфічність, що дозволяє уникнути необґрунтованих апендектомій у пацієнтів з низьким рівнем шкали Альворадо. З іншого боку, КТ супроводжується рентген-випромінюванням. Тому застосування комбінації клінічних обстежень з раціональним застосуванням візуалізаційних методик у кожному випадку дозволяє чітко визначити тактику лікування.

Режими і вибір стартової емпіричної антибіотикотерапії позалікарняної інтра-абдомінальної інфекції у дорослих подано у низці доступних довідників. Одну з останніх наведено в табл.2.

Вибіркові порівняльні дослідження лікування антибіотиками гострого неускладненого апендициту подано у табл. 3.

В подальшому за ходом накопичення результатів порівняльних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) «антибіотики проти апендектомії при лікуванні гострого неускладненого апендициту почали проводити мета-аналізи з метою визначення місця антибіотиків, їх ефективність і безпечність застосування для пацієнтів (табл.4) [2,3,7,8,15,,16,25]. Результати аналізу даних включали визначення ефективності (в т. ч. рецидив симптомів) і побічні ефекти, патофізіологічні про-

Таблиця 2

Стартова емпірична терапія позалікарняної інтра-абдомінальної інфекції у дорослих (наведено за J.E. Mazuski і співавт., 2017)[39]

Незначний ризик або важкість	Високий ризик або важкість
Цефотаксим або цефтріаксон + метронідазол	Піперацилін/тазобактам
Ертапенем	Цефепім або цефтазидим + метронідазол
Моксифлоксацин або ципрофлоксацин + метронідазол (у випадку важкої алергії до бета-лактамів або доведена локальна чутливість згідно антибіотикограми)	Доріпенем або іміпенем/циластатин або меропенем Азтреонам + ванкомицин + метронідазол (у випадку важкої алергії до бета-лактамів)

Огляд протоколів лікування антибіотиками гострого неускладненого апендициту
(модифіковано за K.H. Wojciechowicz і співавт., 2010 і L. Ansaloni і співавт., 2011)

Автори рік	n /Тип дослідження	Режими стартової терапії в лікарні ¹	Амбулаторне лікування	Еф ²	Рец. ³
Eriksson & Granstrom 1995 [25]	20/ пілотне дослідження	Цефотаксим 2 г 2 рази + Тінідазол 0,8 г 1 раз; в/в; припинення харчування 2 дні; відсутній ефект 24 год. апендектомія	Офлоксацин 200 мг 2 рази; Тінідазол 500 мг 2 рази; 8 днів	95%	37%
Winn et al. 2004 [36]	48/ лікування базувалось згідно шкали Альворадо	Гентаміцин в/в 6 мг/кг одна доза; Метронідазол 1500 мг одна доза; інше лікування не вказане; оцінка через 24 год.	Аугментин 875/125 мг 2 рази; 7 днів	92%	5 %
Styrud et al. 2006 [15]	128/ проспективне РКД	Цефотаксим 2 г 2 рази + Тінідазол 0,8 г 1 раз; в/в; припинення харчування 2 дні; відсутній ефект 24 год. апендектомія	Офлоксацин 200 мг 2 рази; Тінідазол 500 мг 2 рази; 10 днів	88%	15%
Hansson et al. 2009 [35]	106/ проспективне модифіковане РКД	Цефотаксим 1 г 2 рази + Метронідазол 500 мг 1 раз; припинення харчування, в/в; контроль 24 год	Ципрофлоксацин 500 мг 2 рази; Метронідазол 400 мг 3 рази; 10 днів	91%	14%
Malik & Bari 2009 [28]	40/ проспективне РКД	Ципрофлоксацин 500 мг 2 рази; Метронідазол 400 мг 3 рази; в/в	Ципрофлоксацин 500 мг 2 рази; Тінідазол 600 мг 2 рази; 7 днів	95%	10%
P. Salminen et al. 2015 [8]	257/ проспективне РКД	Ертапенем 1 г в/в 3 дні, припинення харчування, в/в, контроль 12-24год.	Ципрофлоксацин 500 мг 1 раз; Метронідазол 500 мг 3 рази, 7 днів	72,7%	27,3%
Hokkam et al. 2016 [20]	45/ проспективне не рандомізоване	Не наведено	Не наведено	93,3%	17,8%
Всього 7	644			89,5%	18,0%

Примітка: 1) хірургічне лікування: апендектомія – відкрита/лапароскопічна; режим застосування антибіотиків в периопераційному періоді. В роботі Eriksson і Granstrom не наведено методику втручання; антибіотики призначались впродовж 24 год. тільки у випадках перфорації кишки і наявності випоту. Styrud і співавт. 116/8; режим застосування антибіотиків не наведено. Malik і Bari не наведено методику втручання; антибіотики призначались впродовж 48 год. тільки у випадках перфорації кишки і наявності випоту. P. Salminen і співавт. методику операцій не наведено; призначалась одна доза цефуроксиму 1,5 і метронідазол 500 мг за 30 хв. до операції. Hansson і співавт. методику операцій не наведено; для профілактики призначали одну дозу антибіотиків і антибіотикотерапію у випадку гангренозного або перфоративного апендициту; 2) Еф. – ефективність; 3) Рец.- частота рецидивів.

Таблиця 4

Дані мета-аналізів рандомізованих контрольованих досліджень з порівняння антибіотиків і апендектомії при гострому неускладненому апендициті
(наведено за J.M. Huston і співавт., 2017)

Дослідження	Кількість і тип дослідження	Ефективність/ побічні прояв	Патофізіологічні ознаки	Використання ресурсів	Якість життя
Findlay et al. (2016) [32]	6 РКД	X	X	X	X
Rollins et al. (2016) [5]	5 РКД	X	-	X	X
Sallinen et al. (2016) [29]	5 РКД і 1 майже-РКД	X	-	X	X
Harnoss et al. (2016) [11]	4 RCTs і 4 не-РКД	X	X	X	-
Rocha et al. (2015) [4]	8 мета-аналізів	X	X	X	X
Kirby et al. (2015) [12]	3 РКД	X	-	-	-
Liu et al. (2014) [30]	5 РКД	X	-	-	X
Varadhan et al. (2012) [40]	4 РКД	X	-	X	X
Mason et al. (2012) [31]	5 РКД	X	-	X	X
Wilms et al. (2011) [14]	5 РКД	X	-	X	X
Ansaloni et al. (2011) [36]	4 РКД	X	X	X	X
Liu and Fogg (2011) [26]	4 РКД і 2 не-РКД	X	-	-	-
Varadhan et al. (2010) [9]	3 РКД	X	-	-	-

яви (в т.ч. маркери запалення в крові, гістопатологічні зміни), витрати ресурсів (в т. ч. вартість, тривалість ліжко-дня), і якість життя пацієнтів (в т. ч. біль і терміни непрацездатності) [13, 21, 33, 37].

Liu K., Fogg L. (2011,2014) для дослідження використали пошук в Медлайн, опублікованих у період з 1970 по 2009 роки. Здійснили аналіз шести досліджень, які підпадали за відповідними

критеріями і містили результати лікування 1201 пацієнта. Визначено, що пацієнти, які отримували лише антибіотики у 6,9 ± 4,4 % випадків не реагували на консервативне лікування і потребували апендектомії, рецидиви захворювання відзначено у 14,2 ± 10,6 % випадків. Нормальний апендикс був виявлений у 7,3 ± 5,1 % пацієнтів при апендектомії. Менша кількість ускладнень була при

лікуванні антибіотиками, ніж при апендектомії. Найважливіші хірургічні ускладнення включали тонко-кишкові нориці та випадки повторних операцій. Автори дійшли висновку, що у деяких випадках лікування антибіотиками може призвести до невдачі, і є ризик рецидивів захворювання. Проте пацієнти, яким виконали хірургічне лікування, у тому числі тих, які мають потенціал для спонтанного розривання, і ті, у яких виявили нормальний апендикс після морфологічного дослідження, піддаються ризику післяопераційних ускладнень та смертності. Антибіотикотерапія має значно меншу кількість ускладнень. Для остаточного визначення ролі апендектомії та антибіотиків при лікуванні неускладненого гострого апендициту необхідні подальші проспективні рандомізовані дослідження. Нижче наведено результати мета-аналізів, висновки і думки дослідників стосовно лікування гострого неускладненого апендициту антибіотиками у порівнянні до апендектомії [9, 40].

Wilms I.M. і співавт. (2011) оцінювали результати п'яти рандомізованих контрольованих досліджень (901 пацієнт). У підсумку ефективність лікування склала 73,4 % (95% ДІ від 62,7 до 81,9) в групі пацієнтів, які отримували антибіотики, і 97,4 % (95% ДІ 94,4 до 98,8) в групі пацієнтів, яким первинно виконали апендектомію. Водночас, зазначено, що тривалість одужання в обох групах становила два тижні без серйозних ускладнень (включаючи випадки рецидивів) протягом одного року. За висновками авторів кінцевий результат залишився нез'ясованим з огляду на якість досліджень (від низької до середньої), тому результати слід тлумачити з обережністю і не можна зробити чітких висновків. Тому автори дійшли висновку, що апендектомія залишається стандартним лікуванням при гострому апендициті. Антибіотикотерапія може бути використана як альтернативне лікування у конкретних пацієнтів за умови, коли існують протипоказання до операції або відсутні можливості для її проведення [14].

Ansaloni L. і співавт. (2011) вибрали до аналізу чотири рандомізованих контрольованих дослідження (741 пацієнт). Результати аналізу довели значно вищу ефективність хірургічного методу лікування (СР 6,01; 95% ДІ 4,27-8,46). Водночас, не виявлено суттєвих відмінностей у кількості випадків перфоративного апендициту (ОР 0,73; 95% ДІ 0,29-1,84) у групі пацієнтів, які отримували антибіотики (СР 0,04; 95 % ДІ 0,00-3,27). Хоча загальна частота ускладнень була вищою у пацієнтів групи хірургічного лікування (СР 1,92; 95 % ДІ 1.30-2.85). Автори зазначили, що незважаючи на те, що нехірургічний підхід в лікуванні гострого неускладненого апендициту може зменшити частоту ускладнень, все ж таки нижча його клінічна ефективність стримує лікування антибіотиками як альтернативу операції. Оскільки

доступна лише невелика кількість досліджень з даної царини з низькою методологічною якістю, то для подальшого вивчення проблеми потрібні нові добре продумані і коректно проведені дослідження [36].

Mason R. J. і співавт. (2012) проаналізували п'ять досліджень із залученням 980 пацієнтів (когорта антибіотиків – 510, когорта апендектомії – 470). У трьох дослідженнях, підсумкові оцінки результатів довели перевагу антибіотиків над апендектомією, при цьому на 46 % зменшився відносний коефіцієнт ускладнень (СР 0,54, 95% ДІ 0,37, 0,78). Автори відзначили зменшення кількості випадків перебігу хвороби/непрацездатності (стандартизовані середні відмінності -0,19; ДІ -0,33; -0,06); зниження рівня використання анальгетиків для лікування болю (стандартизовані середні відмінності -1.55; ДІ -1.96; -1.14). Сумарна точка оцінювання неефективності лікування була на користь апендектомії (8,7 % випадків проти 40,2 % у групі антибіотиків антибіотиків (СР 6,72; ДІ 0,08, 12,99). Висновки авторів – консервативне лікування неускладненого апендициту із застосуванням антибіотиків корелює зі значно меншою кількістю ускладнень, кращим контролем болю та коротшими термінами непрацездатності, проте в цілому їх ефективність була меншою з огляду на високу частоту рецидивів у порівнянні з апендектомією [31].

Rollins K.E. і співавт. (2016) здійснили аналіз п'яти рандомізованих контрольованих досліджень із загальним обсягом 1430 пацієнтів (727 отримували антибіотикотерапію та 703 – апендектомію). Загальний рівень ускладнень у пацієнтів, які лікувалися антибіотиками зменшувався на 39 % порівняно з тими, кому виконали апендектомію (СР 0,61, 95 % ДІ 0,44-0,83). Не відзначено суттєвої різниці у показниках перебування у лікарні (середня різниця 0,25 днів, 95% ДІ від -0,05 до 0,56). У когорті пацієнтів, які отримували антибіотики, у 123 з 587 після успішної АБТ, виникли рецидиви захворювання. Цікавим є той факт, що частота ускладнень апендициту у пацієнтів, які перенесли апендектомію після «невдалого» лікування антибіотиками (10,8%) не перевищувала у порівнянні до групи, хто переніс первинну апендектомію (17,9%). Автори зазначили, що підвищення доказових показників підтверджує можливість первинної терапії гострого неускладненого апендициту антибіотиками з точки зору частоти ускладнень, тривалості перебування в стаціонарі та ризику ускладнень апендициту. Антибіотики повинні бути призначені, коли діагноз гострого неускладненого апендициту підозрюється або розглядається як робочий [5]. Подібні думки і висновки в своєму мета-аналізі висловлювали Z. H. Liu і співавт. [30].

Harjoss і співавт. (2017) використали системний огляд літератури задля верифікації рандомі-



зованих і нерандомізованих досліджень з наступним аналізом із застосуванням моделі Mantel-Haenszel, тесту співвідношення ризиків (СР) і 95 % довірчого інтервалу (ДІ) для визначення ефективності антибіотиків і апендектомії при лікуванні гострого неускладненого апендициту. Матеріал базувався на даних 4 рандомізованих і 4 когортних дослідженнях (2551 пацієнт). Авторами доведено, що 26,5 % пацієнтів, яких лікували консервативно вимагають оперативного втручання впродовж року, загальний рівень ефективності при лікуванні антибіотиками становить 72,6 %, що значно є нижчим ніж 99,4 % в групі, де виконано апендектомії (СР 0,75; 95 % ДІ 0,7-0,79). Післяопераційні ускладнення були однаковими в обох групах (СР 0,95; 95 % ДІ 0,35-2,58), побічні прояви (СР 3,18; 95 % ДІ 1,63-6,21) й інцидентність ускладнень апендициту (СР 2,52; 95 % ДІ 1,17-5,43), тривалість перебування в стаціонарі (СР 0,3 дні; 95 % ДІ 0,07-0,53) були вищими в групі консервативного лікування. Автори висловили думку, що антибіотики у деяких пацієнтів можуть попередити виконання апендектомії, але при врахуванні чинників ризику. Хоча віддалені впливи антибактеріальної терапії на якість життя пацієнтів і економічні витрати і надалі залишаються не визначеними. Автори мають надію, що результати огляду допоможуть практикуючим лікарям у виборі методу лікування враховуючи ризики і побічні ефекти кожного з методів лікування [11].

Тобто дані існуючих мета-аналізів з порівняння стратегії лікування антибіотиками і апендектомії, включаючи амбулаторне лікування, довели, що даний підхід є можливим для оцінки ефективності та безпеки для пацієнтів. Назагал, характеристика опрацьованих досліджень наведена в табл. 5.

Нами здійснено аналіз даних десяти мета-аналізів, кожний з яких містить в середньому $4,38 \pm 1,07$ робіт. Відзначено, що якість кожного з досліджень коливалась від низької до середньої,

відповідно до методів оцінки. Позитивний ефект при застосуванні антибіотиків відзначено при порівнянні ускладнень, зменшення болю і тривалості застосування анальгетиків, термінів відновлення працездатності, тоді як оперативні втручання впливали на якість лікування, повторні госпіталізації, неефективність первинного лікування. Вплив на тривалість перебування в стаціонарі і перебіг деструктивного апендициту не визначив перевагу консервативного і хірургічного методів лікування за рахунок недостатньої доказової бази.

Результати більшості мета-аналізів, довели що консервативна антибактеріальна терапія значно зменшує як малі (в т.ч. поверхневу ранову інфекцію, пролонгацію післяопераційного лікування, грибову інфекцію, інфекцію *Clostridium difficile*), так і великі за проявами ускладнення (формування абсцесів, глибоку ранову інфекцію, релапаротомії, тонко-кишкову обструкцію, післяопераційні серцеві порушення і венозні тромбози).

Водночас, консервативна терапія асоціюється зі швидкою нормалізацією порушень, пов'язаних із запальним процесом (нормалізація показників крові і С-реактивного білка). У пацієнтів, які піддавались лише антибактеріальній терапії, меншою була тривалість больового синдрому, а відтак, рідше виникала необхідність у застосуванні анальгетичних середників [10, 20, 30].

В контрольованому рандомізованому порівняльному дослідженні з коректним дизайном і достатньою доказовою базою, де проводилось порівняння ефективності лікування пацієнтів з гострим неускладненим апендицитом (256 пацієнтів) зі застосуванням антибіотиків (ертапенем в/в впродовж 3-х днів з наступним застосуванням левофлоксацину і метронідазолу всередину впродовж 7 днів) і апендектомії (272 пацієнтів) доведено, що ефективність операції сягала 99,6 % проти 72,7 % (відсутність рецидивів апендициту і оперативних втручань впродовж року) в групі, яка

Таблиця 5

Характеристика досліджень з порівняння застосування окремо антибіотиків і апендектомії у пацієнтів з гострим неускладненим (простим) апендицитом
(модифіковано за L. L. Rocha і співавт., 2015)

Автори	Кількість пацієнтів Всього	Ант/Хір.	Дизайн дослідження	Якість оцінки
Varadhan et al. (2010) [9]	661	350 /311	РКД	2,7 ¹
Liu et al.(2011) [26]	1201	433 /768	РКД	≥5 ²
Ansaloni et al.(2011) [36]	741	390 351	РКД	Недостатня
Wilms et al.(2011) [14]	901	415 486	РКД	Низька-середня
Mason et al.(2012) [17]	980	510 470	РКД	1,8 ¹
Varadhan et al.(2012) [40]	900	470 430	РКД	Середня ³
Liu et al.(2014) [30]	983	391 592	РКД	3,2 ¹
Kirby et al.(2015) [12]	531	268 263	РКД	Відсутня
P. Salminen et al.(2015) [8]	530	257 273	РКД	Відсутня
E. Hokkam et al.(2016) [20]	116	45 71	РКД	Відсутня

Примітка: 1)шкала Jadad ,2) шкала NOQAS, 3)система GRADE. Скорочення: Ант. група отримувала АБТ, Хір. група, де виконували апендектомію, РКД рандомізовані контрольовані дослідження, NOQAS шкала якості оцінки Ньюкасл-Оттава, GRADE шкала розподілу критеріїв оцінки стосовно рекомендацій.



отримувала антибактеріальну терапію. Водночас, не визначено суттєвої різниці в частоті ускладнень між групами, тривалість перебування в стаціонарі була дещо вищою в групі консервативного лікування, яка не мала суттєвого клінічного значення [8]. Аналогічні дані наведено в роботі Talan D.A. і співавт. (2016), хоча і на основі невеликої когорти пацієнтів [7]. На сучасному етапі здійснюються інші дослідження за подібним сценарієм, які будуть доступними для ознайомлення і ймовірно залучені до наступних мета-аналізів [6].

На думку низки дослідників, в схемі, де застосовували ертапенем, зазначається, що препарат вартісний і не всюди є доступним як за наявністю, так і за соціальними можливостями деяким верствам населення. Відтак, ми пропонуємо як альтернативу наступну схему препаратами вітчизняного виробництва: мепенам в/в 3 дні з наступним застосуванням флоксіуму і орнідазолу всередину впродовж 7 днів, що не суперечить загально прийнятним режимам, які застосовуються в Країнах Європи і США.

Отже, ефективність лікування гострого неускладненого апендициту лише антибактеріальною терапією коливається в межах 58-75 % і тільки 42 % пацієнтів в подальшому потребують оперативного втручання. Навіть попередня антибіотикотерапія є безпечною у випадку виконання апендектомії. Застосування антибіотиків з профілактичною метою при апендектомії вірогідно зменшує частоту післяопераційної ранової інфекції майже в три рази (2,8 % проти 11,8 %). Іншим проблемним моментом є різноманітність схем застосування антибіотиків, які включають моно і комбіновану терапію із застосуванням тільки всередину або парентерально, і їх поєднання. Деякі схеми мають контроверсійне значення, наприклад, застосування амоксицилін/клавуланату не буде ефективним стосовно штамів *Escherichia coli*, які є частою причиною інфекцій шлунково-кишкового тракту.

Таким чином, огляд існуючих мета-аналізів дає нам додаткові знання для оптимального вибору тактики лікування гострого неускладненого апендициту. Отримані результати досліджень свідчать, що консервативна терапія антибіотиками гострого неускладненого апендициту асоціюється з меншою кількістю ускладнень, швидше усувається запальний процес, коротшими є больові відчуття і зменшується необхідність у додатковому

знеболенні. З іншого боку, консервативна терапія не завжди є ефективною і призводить до частих повторних госпіталізацій у порівнянні до первинної апендектомії. При виборі лікувальної тактики гострого апендициту слід пам'ятати, що дане захворювання характеризується широким спектром проявів, від легких випадків, які часто самостійно приймають абортивний характер, до важких форм з перфорацією і розлитим перитонітом. Дуже важко передбачити в якому керунку буде розвиватися патологічний процес. По-першому сценарію, чи по-другому, відповідно з розвитком ускладнень (гангрена, абсцес, перфорація, перитоніт).

Відкрита апендектомія, яка частіше виконується у всьому світі (окрім, США) супроводжується тривалішим больовим синдромом і вищим рівнем післяопераційної ранової інфекції у порівнянні до лапароскопічної операції, а більшість пацієнтів, які залучаються до досліджень з порівняння консервативної терапії і оперативного втручання власне піддаються відкритій апендектомії [10,21]. Отже, це дещо змінює точність результатів оцінки переваги того чи іншого методу лікування. Низка досліджень характеризуються методологічним різноманіттям і підходами до рандомізації пацієнтів, оцінкою отриманих даних, що в кінцевому результаті знижує цінність і не дає остаточного висновку, що краще: апендектомія, чи антибіотики.

Висновки

Апендектомія і надалі у більшості випадків залишається золотим стандартом лікування гострого неускладненого апендициту. Хоча у окремих групах пацієнтів з відсутнім ризиком розвитку ускладнень і/або з наявним високим операційним ризиком у осіб з критичними порушеннями витальних функцій організму, у випадку неможливості виконати операцію за особливих обставин (військово морський флот, різноманітні експедиції у віддалених районах і ін.) антибіотикотерапія може бути високо ефективним і безпечним методом лікування. Препаратами вибору є карбапенеми (наприклад, мепенам), фторхінолони III (левофлоксацин) і метронідазол/орнізол. Рішення про застосування консервативного або хірургічного методу лікування гострого неускладненого апендициту приймається у індивідуальному порядку, зваживши всі за і проти.



JIITEPATYPA

1. Acute appendicitis: Epidemiology, treatment and outcomes- analysis of 16544 consecutive cases/ M. Ceresoli, A. Zucchi, N. Allievi, [et al.]// *World J Gastrointest. Surg.*-2016;8(10):693-699.
2. Acute uncomplicated appendicitis study: rationale and protocol for a multicentre, prospective randomised controlled non-inferiority study to evaluate the safety and effectiveness of non-operative management in children with acute uncomplicated appendicitis/ J. Xu, Y.C. Liu, S. Adams [et al.]// *BMJ Open.*-2016;6(12):e013299.
3. Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: An open-label, non-inferiority, randomised controlled trial/ C. Vons, C. Barry, S.Maitre [et al.]// *Lancet.*-2011;377:1573-1579.
4. Antibiotics alone versus appendectomy to treat uncomplicated acute appendicitis in adults: What do meta-analyses say?/ L.L. Rocha, F.M. Rossi, C.M. Pessoa [et al.]// *World J Emerg. Surg.*- 2015;10:51.
5. Antibiotic versus appendectomy for the treatment of uncomplicated acute appendicitis: An updated meta-analysis of randomised controlled trials/ K.E. Rollins, K.K.Varadhan, K.R. Neal [et al.]//*World J Surg.*-2016;40: 2305-2318.
6. Antibiotics-first strategy for uncomplicated acute appendicitis in adults is associated with increased rates of peritonitis at surgery. A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials comparing appendectomy and non-operative management with antibiotics/ M. Podda, N. Cillara, S. Di Saverio [et al.] *ACOI (Italian Society of Hospital Surgeons) Study Group on Acute Appendicitis//Surgeon.*-2017: S1479-666X(17)30056-2 [Epub ahead of print]
7. Antibiotics-first versus surgery for appendicitis: A US pilot randomized controlled trial allowing outpatient antibiotic management/ D.A. Talan, D.J. Saltzman, G.J. Mower [et al.]// *Ann. Emerg. Med.*-2016 [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.annemergmed 2016.08.446.
8. Antibiotic therapy vs appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: The APPAC randomized clinical trial/ P. Salminen, H. Paajdnen, T.Rautio [et al.] // *JAMA.*-2015;313:2340-2348.
9. Antibiotic therapy versus appendectomy for acute appendicitis: A meta-analysis/ K.K.Varadhan, D.J. Hmumes, K.R. Neal [et al.] // *World J Surg.*-2010;34:199-209.
10. Antibiotics vs. Appendectomy for Acute Uncomplicated Appendicitis in Adults: Review of the Evidence and Future Directions/ J.M. Huston, L.S. Kao, Ph.K. Chang [et al.]// *Surg. Infect.*- 2017;18(5):527-535.
11. Antibiotics versus surgical therapy for uncomplicated appendicitis: Systematic review and meta-analysis of controlled trials (PROSPERO 2015: CRD42015016882)/ J.C. Harnoss, J. Zelienskap, P. Probst [et al.]// *Ann. Surg.*-2017; 265:889-900.
12. Appendectomy for suspected uncomplicated appendicitis is associated with fewer complications than conservative antibiotic management: meta-analysis of post-intervention complications/ A. Kirby, R.P. Hobson, D.Burke [et al.]// *J Infect.*-2015;70:105-110.
13. Appendectomy as a Risk Factor for Bacteremic Biliary Tract Infection Caused by Antibiotic-Resistant Pathogens/ K. Kawanishi , J. Kinoshita , H. Abe [et al.]// *Biomed. Res. Int.*-2017; 2017:3276120.
14. Appendectomy versus antibiotic treatment for acute appendicitis/ I.M. Wilms, D.E. de Hogg, D.C. de Visser [et al.]// *Cochrane Database Syst Rev* 2011(11):CD008359. doi: 10.1002/14651858.CD008359.pub2.
15. Appendectomy versus antibiotic treatment in acute appendicitis. A prospective multicenter randomized controlled trial/ J. Styruud, S. Eriksson, I. Nilsson [et al.]// *World J Surg.*-2006; 30: 1033-1037.
16. A prospective randomized controlled multicenter trial comparing antibiotic therapy with appendectomy in the treatment of uncomplicated acute appendicitis (APPAC trial)/ H. Paajanen, J.M. Grönroos, T. Rautio [et al.] // *BMC Surg.*-2013;13:3.
17. Boshnak N. Evaluation of Platelet Indices and Red Cell Distribution Width as New Biomarkers for the Diagnosis of Acute Appendicitis/ N. Boshnak, M. Boshnaq, H. Elgohary// *J Invest Surg.*-2017:1-9. [Epub ahead of print]
18. Coldrey E. Five years of conservative treatment of appendicitis/ E.Coldrey // *J Int. Coll. Surg.*-1959;32:255-261.
19. Comparison of Antibiotic Therapy and Appendectomy for Acute Uncomplicated Appendicitis in Children A Meta-analysis/L. Huang, Y. Yin, L.Yang [et al.]// *JAMA Pediatr.*-2017; 171(5):426-434.
20. Conservative Treatment Versus Appendectomy for Acute Uncomplicated Appendicitis/ E. Hokkam, A. Gonna, A. Saber [et al.] // *J Surg.*- 2016; 4(2-1): 27-30.
21. Cost effectiveness of nonoperative management versus laparoscopic appendectomy for acute uncomplicated appendicitis/ J.X. Wu, A.J. Dawes, G.D. Sacks [et al.]// *Surgery.*-2015;158:712-721.
22. Debnath J. Imaging in acute appendicitis: What, when, and why?/ J Debnath, R.A. George, R. Ravikumar// *Med. J Armed Forces India.*-2017;73(1):74-79.
23. Diagnostic value of procalcitonin for acute complicated appendicitis/ H Yamashita, N. Yuasa, E. Takeuchi [et al.]// *Nagoya J Med. Sci.*-2016;78(1):79-88.
24. Effectiveness of patient choice in nonoperative vs surgical management of pediatric uncomplicated acute appendicitis/ P.C. Minneci, J.B. Mahida, D.L. Lodwick [et al.]// *JAMA Surg.*-2016;151:408-415.
25. Eriksson S. Randomized controlled trial of appendectomy versus antibiotic treatment therapy for acute appendicitis/ S. Eriksson, L Granstrom // *Br. J Surg.*-1995; 82: 166-169.
26. Liu K. Use of antibiotics alone for treatment of uncomplicated acute appendicitis: A systematic review and meta-analysis/ K. Liu, L.Fogg// *Surgery.*-2011;150 (4):673-683.
27. Livingston E. Treating appendicitis without surgery/ E Livingston, C.Vons// *JAMA.*- 2015;313:2327-2328.
28. Malik A.A. Conservative management of acute appendicitis/ A.A. Malik, S.U. Bari // *J Gastrointest. Surg.*-2009;13: 966-970.
29. Meta-analysis of antibiotics versus appendectomy for non-perforated acute appendicitis/ V. Sallinen, E.A. Akl, J.J. You [et al.]// *Br J Surg.*-2016;103:656-667.
30. Meta-analysis of the therapeutic effects of antibiotic versus appendectomy for the treatment of acute appendicitis/ Z.H. Liu, C. Li, W. Zhang [et al.] *Exp. Ther. Med.*- 2014;7: 1181-1186.
31. Metaanalysis of randomized trials comparing antibiotic therapy with appendectomy for acute uncomplicated (no abscess or phlegmon) appendicitis/ R.J. Mason, A. Mouzzeza, J.R. Moroney [et al.]// *Surg Infect.*-2012;13:74-84.
32. Nonoperative management of appendicitis in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials/ J.M. Findlay, J.E. Kufsi, C. Hammer [et al.]// *J Am. Coll. Surg.*- 2016;223:814-824.
33. Nonoperative treatment of acute appendicitis in children: A feasibility study/ J. Hartwich, F.I. Luks, D. Watson-Smith [et al.]// *J Pediatr. Surg.*-2016;51(1):11-6.
34. On the Role of Ultrasonography and CT Scan in the Diagnosis of Acute Appendicitis/J. Debnath, R. Kumar, A. Mathur [et al.]// *Indian J Surg.*- 2015;77(2):221-6.
35. Randomized clinical trial of antibiotic therapy versus appendectomy as primary treatment of acute appendicitis in unselected patients/ J. Hansson, U. Korner, A. Khorram-Manesh [et al.]// *Br J Surg.*-2009; 96: 473-481.

36. Surgery versus conservative antibiotic treatment in acute appendicitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials/ L. Ansaloni, F. Catena, F. Cocolini [et al.] Dig. Surg.- 2011;28:210–221.
37. The cost-effectiveness of nonoperative management versus laparoscopic appendectomy for the treatment of acute, uncomplicated appendicitis in children/ J.X. Wu, A.J. Sacks, G.D. Sacks [et al.]/J Pediatr. Surg.-2016 DOI 10.1016/j.surg.-2015;06.021
38. The NOTA Study (Non Operative Treatment for Acute Appendicitis): prospective study on the efficacy and safety of antibiotics (amoxicillin and clavulanic acid) for treating patients with right lower quadrant abdominal pain and long-term follow-up of conservatively treated suspected appendicitis// S. Di Saverio, A. Sibilio, E. Giorgini [et al.]/ Ann. Surg.-2014;260(1):109-17.
39. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection/ J.E. Mazuski, J.M. Tessier, A.K. May [et al.]/ Surg. Infect.- 2017;18:1–76.
40. Varadhan K.K. Safety and efficacy of antibiotics compared with appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: Meta-analysis of randomised controlled trials/ K.K. Varadhan, K.R. Neal, D.N.Lobo // BMJ.-2012;344:e2156.
41. Wojciechowicz K.H. Conservative treatment of acute appendicitis: An overview/K.H. Wojciechowicz, H.J. Hoffkamp, R.A. van Hulst // Int.Marit. Health.- 2010;62:265–272.
42. Yuan F. Retrospective audit of patients presenting for ultrasound with suspicion of appendicitis/ F. Yuan, M. Necas// Australas. J Ultrasound Med.-2015;18(2):67-69.

СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО НЕОСЛОЖНЕННОГО АППЕНДИЦИТА: АППЕНДЭКТОМИЯ ИЛИ АНТИБИОТИКИ?

**V. V. Ващук,
V. P. Андрющенко,
T. V. Хомченко, T. P. Кирик**

Резюме. В работе проведен обзор результатов рандомизированных контролируемых исследований и данных мета-анализов по сравнению эффективности антибиотиков и аппендэктомии при лечении острого неосложненного аппендицита. Доказано, что аппендэктомия и в дальнейшем в большинстве случаев остается золотым стандартом лечения острого неосложненного аппендицита. В то же время, отмечено, что в отдельных группах пациентов с сопутствующим риском развития осложнений и / или с имеющимся высоким операционным риском у лиц с критическими нарушениями витальных функций организма, в случае невозможности выполнить операцию, антибиотикотерапия может быть высокоэффективным и безопасным методом лечения. Препаратами выбора являются карбапенемы (Мепенам), фторхинолоны III (левофлоксацин) и метронидазол /орнизол.

Ключевые слова: острый неосложненный аппендицит, антибиотики, аппендэктомия, мета-анализ.

MODERN VIEWS FOR THE TREATMENT OF ACUTE UNCOMPLICATED APPENDICITIS: APPENDECTOMY OR ANTIBIOTICS?

**V. V. Vashchuk,
V. P. Andrushchenko,
T. V. Khomchenko, T. P. Kyryk**

Summary. The paper reviews the results of randomized controlled trials and meta-analysis data from comparisons of antibiotics and appendectomy in the treatment of acute uncomplicated appendicitis) is carried. It has been shown that appendectomy remains in most cases the gold standard for the treatment of acute uncomplicated appendicitis is proved. At the same time, it is noted that in separate groups of patients with no risk of development of complications and / or with high operational risk in persons with critical violations of vital functions of the body, in case of impossibility to perform an operation, antibiotic therapy can be a highly effective and safe method of treatment is established. Preparations of choice are carbapenems (mepenes), fluoroquinolones III (levofloxacin) and metronidazos/ornizol is indicated.

Key words: acute uncomplicated appendicitis, antibiotics, appendectomy, meta-analysis.