

40. Valtchanova-Matchouganska A., Ojewole J.A. Mechanisms of opioid delta and kappa receptors' cardioprotection in ischaemic preconditioning in a rat model of myocardial infarction // *Cardiovasc. J. S. Afr.* - 2003. - № 14(2). - P. 73-80.
41. Ventura C., Zinellu E., Maninchedda E., Maioli M. Dynorphin B is an agonist of nuclear opioid receptors coupling nuclear protein kinase C activation to the transcription of cardiogenic genes in GTR1 embryonic stem cells // *Circ. Res.* - 2003. - № 92(6). - P. 623 - 629.
42. Wallace J.L., Ignarro L.J., Fiorucci S. Potential cardioprotective actions of noreleasing aspirin // *Nat. Rev. Drug Discov.* - 2002. - Vol. 5. - P. 375-382.
43. Wenni Tong, Qin Xue, Yong Li, Lubo Zhang Maternal hypoxia alters matrix metalloproteinase expression patterns and causes cardiac remodeling in fetal and neonatal rats // *AJP – Heart.* - 2011. - № 301(5). - P. H2113-H2121.
44. Wu G, Morris S.M. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond // *Biochem. J.* - 1998. - Vol. 336. - P. 1–17.
45. Xue Q., Zhang L. Prenatal hypoxia causes a sex-dependent increase in heart susceptibility to ischemia and reperfusion injury in adult male offspring: role of protein kinase Cε // *AJP – Heart.* - 2011. - № 301(5). - P. H2113-H2121.
46. Yang X., Cohen M.V., Downey J.M. Mechanism of cardioprotection by early ischemic preconditioning // *Cardiovasc. Drugs Ther.* - 2010. - № 24(3). - P. 225-234.
47. Yektaei-Karin E., Moshfegh A., Lundahl J. et al. The stress of birth enhances in vitro spontaneous and IL-8-induced neutrophil chemotaxis in the human newborn. // *Pediatr. Allergy Immunol.* - 2007. - № 18(8). - P. 643-651.
48. Yung Hyun Choi, Hye Young Park Anti-inflammatory effects of spermidine in lipopolysaccharide-stimulated BV2 microglial cells // *J. Biomed. Sci.* - 2012. - Vol. 19. - In print.
49. Zhao Y.J., Xu C.Q, Zhang W.H. et al. Role of polyamines in myocardial ischemia/reperfusion injury and their interactions with nitric oxide // *Eur. J. Pharmacol.* - 2007. - Vol. 562. - P. 236–246.
50. Zhao Y.J., Zhang W.H., Xu C.Q. et al. Involvement of the ornithine decarboxylase/polyamine system in precondition-induced cardioprotection through an interaction with PKC in rat hearts // *Mol. Cell Biochem.* - 2009. - Vol. 332. - P. 135–144.

Координаты для связи с авторами: Сазонова Елена Николаевна – зав. кафедрой нормальной физиологии ДВГМУ, вед. науч. сотр. ЦНИЛ ДВГМУ, доктор мед. наук, тел.: +7-924-206-34-63, e-mail: sazen@mail.ru; Тимошин Сергей Серафимович – зав. ЦНИЛ ДВГМУ, доктор мед. наук, профессор, тел.: 8-(4212)-32-99-64.



УДК 616.346.2-002-085 (048.8)

М.Н. Каминский

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА

*Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, д. 35, тел.: 8-(4212)-32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск*

Резюме

В статье приводится краткая историческая справка по проблеме развития концепции лечения острого аппендицита. Рассматриваются предпосылки возрастающего интереса к консервативному лечению: имевшиеся эпизодические случаи и небольшие исследования консервативного лечения до введения принципов доказательной медицины, изменения представлений о патогенезе заболевания. Проводится обзор имеющихся на данный момент исследований консервативного лечения при остром аппендиците с позиций доказательной медицины. Приведены результаты двух метаанализов и четырех рандомизированных контролируемых исследований с описанием моделей исследований, схем лечения.

Ключевые слова: аппендицит, консервативная терапия, антибиотикотерапия, антибиотики, нехирургическое лечение.

M.N. Kaminskiy

CONSERVATIVE TREATMENT OF ACUTE APPENDICITIS

The Far Eastern state medical university, Khabarovsk

Summary

The article presents a brief historical background on the development of the appendicitis treatment. There is a growing interest to the conservative treatment. The article also covers the results of small trials, performed before the development of evidence-based medicine, and changes of pathogenesis understanding. A number of randomized trials of acute appendici-

tis conservative treatment are analyzed from the evidence-based medicine perspective. The results of two metaanalyses and four randomized controlled trials with description of trial models and schemes of treatment are discussed.

Key words: appendicitis, conservative therapy, antibacterial therapy, antibiotics, nonsurgical treatment.

История вопроса. В 1839 г. Bright и Addison в «Элементах практической медицины» указали на воспаление червеобразного отростка, как на основную причину болей в правой подвздошной области. Термин «аппендицит» впервые предложен Reginald Fitz в 1886 г. Летальность при заболевании без лечения в XIX в. составляла 67% [11]. Первоначально хирургическое лечение заключалось во вскрытии и дренировании гнойников правой подвздошной ямки. Первая успешная аппендэктомия по поводу острого аппендицита выполнена в 1883 г. Fergus в Канаде. В 1889 г. Charles Mc Burney описал показания к ранней аппендэктомии при остром аппендиците [21]. Внедрение концепции «ранней аппендэктомии» позволило уменьшить летальность при данном заболевании <1%. С 1933 г. в качестве антиинфекционных агентов стали применяться сульфаниламидные препараты, а в 1941 г. в клиническую практику введен пенициллин. Учитывая, что инфекционный фактор является этиологическим в большинстве случаев заболевания, появление эффективных антибактериальных препаратов предопределило попытки их использования для лечения острого аппендицита. В 1952 г. Harisson сообщил об эффективности консервативного лечения у 42 из 47 пациентов [14]. Coldrey описывает уже применение консервативного лечения у 471 пациента. Выздоровление отмечено у 413 пациентов, 48 пациентам была выполнена аппендэктомия (11,6%), 9 - дренирование аппендикулярных абсцессов (2,4%), 1 больной умер от бронхопневмонии (0,21%) [8]. Опубликованы также результаты консервативного лечения ОА на американских подводных лодках и советских кораблях в морских походах [1,4]. Указанные исследования не отвечали принципам доказательной медицины, в них отсутствовала рандомизация, схемы антибиотикотерапии не были стандартизованы, во многих не проводилось долгосрочное наблюдение за пациентами. До сих пор «ранняя» аппендэктомия остается «золотым» стандартом лечения острого аппендицита, а консервативное лечение признается только при лечении плотного аппендикулярного инфильтрата [2, 3]. Однако частота осложнений после оперативного лечения составляет 3% при неструктивных формах, возрастая до 47 % при перфорации отростка. Смертность возрастает от 0,1 % при неосложненном аппендиците до 15% при перфорации отростка у пожилых пациентов. Общая анестезия сопровождается увеличением смертности на 0,06% [7]. Клинические проявления спаечной болезни после лапаротомической аппендэктомии отмечаются у 45-63%. Доля напрасных аппендэктомий, несмотря на развитие современных методов диагностики, составляет в среднем около 15 % [7]. По данным D.R. Flum, частота осложнений после аппендэктомий при неизменном отростке выше, чем после аппендэктомий при подтвержденном аппендиците в 3 раза (!) [12]. В 1997 г. в США лечение одного пациента с острым аппендицитом стоило в среднем 11645 \$. А годовые расходы составили 3 млрд \$, причем около

половины суммы было затрачено на лечение послеоперационных осложнений [9].

К вопросу о патогенезе. В настоящее время подход к патогенезу острого аппендицита, как к последовательному стадированию течения заболевания (катаральный-флегмонозный-гангренозный) с неуклонным характером прогрессирования, ставится под сомнение. Roland E. Andersson на основании анализа нескольких клинических и эпидемиологических исследований (всего около 56 000 наблюдений) сделал следующие выводы:

Частота перфораций не зависит от времени наблюдения в стационаре. При наблюдении до 48 ч после поступления доля перфораций не увеличивается.

Частота перфораций не зависит от возраста. Доля перфоративного аппендицита в группах пожилых лиц возрастает в связи с уменьшением неперфоративных форм острого аппендицита, но количественно на 100 000 населения сохраняется практически на одном уровне в разных возрастных группах. (Подобные данные были получены и в анализе всех выполненных в 1984 г. в Калифорнии аппендэктомий [19]).

Перфорация червеобразного отростка может рассматриваться не в качестве последовательной стадии развития аппендицита, а как самостоятельная форма заболевания («перфоративная» форма). «Неперфоративная» форма заболевания способна к обратному развитию [5].

Возможность спонтанного обратного развития при остром аппендиците была подтверждена в ряде исследований с помощью современных неинвазивных инструментальных диагностических методов [15, 17, 22]. Так, в исследовании P. Lodewijk описывается 60 случаев соноскопически подтвержденного спонтанного разрешения острого аппендицита на фоне антибактериальной терапии. Ультразвуковое исследование проводилось до начала лечения, через 3-4 сут после проводившейся терапии. На фоне лечения по данным УЗИ отмечалась нормализация размеров отростка. При этом частота рецидивов составила в среднем 38% (70% рецидивов в течение 1 г.).

Рандомизированные исследования консервативного лечения острого аппендицита. Первое подобное исследование S. Eriksson и L. Granstrom проведено в Швеции в 1995 г. В исследование были включены 40 человек: 20 проводилась консервативная антибактериальная терапия (тинидазол 0,8/сут + цефотаксим 2,0 г 2 р/сут 2 дн. внутривенного введения и 8 дн. перорального приема), 20 была выполнена операция. Из группы консервативного лечения у 7 пациентов (35%) в течение 1 г. наблюдения развился рецидив аппендицита, в связи с которым они были оперированы. В группе оперативного лечения интраоперационно острый аппендицит подтвержден в 85% случаев [10]. В многоцентровом исследовании J. Styrud приняли участие 252 мужчины (женщины не включались в исследование по решению локального этического комитета) в возрасте 18-50 лет, находившиеся на лечении по поводу острого

аппендицита с 1996 по 1999 г. [23]. 124 пациента были рандомизированы в «хирургическую» группу и 128 – в группу антибиотикотерапии. Антибиотикотерапия проводилась по следующей схеме: цефотаксим в/в по 2 г 2 р/дн. + тинидазол 0,8г/сут. Частота осложнений в хирургической группе в течение 1 г. наблюдения (в основном раневых инфекций) составила 14%. Из 128 пациентов, получавших антибактериальную терапию, 12% были оперированы через 24 ч в связи с неэффективностью последней. Остальные 113 пациентов успешно прошли полный курс антибиотикотерапии в соответствии с протоколом исследования. У 16 пациентов (14%) отмечен рецидив острого аппендицита в течение 1 г. (в среднем, через 4 мес.). В результате в группах исследования не выявлено достоверных различий продолжительности, нетрудоспособности. Частота осложнений после аппендэктомии составила 14% и сопоставима с частотой рецидивов аппендицита после консервативного лечения – 14%, что, однако, не может быть принято в качестве объективных сравнительных критериев. Отмечена также большая приверженность пациентов к консервативному лечению. В работе J. Hansson et coll. (2009г.) были выделены 2 группы: первую группу составили 106 мужчин, которые получали консервативную терапию (1 г цефуроксим 2 р/дн. + 500 мг метронидазол 3 р/дн.), вторую группу составили 154 чел., которым была выполнена аппендэктомия. Частота рецидивов аппендицита после консервативного лечения составила 13,9%, треть рецидивов развились в первые 10 дн. (что может трактоваться как неэффективность антибиотикотерапии), другие же две трети развились в период от 3 до 16 мес. после завершения курса лечения. «Большие» осложнения после аппендэктомии наблюдались в 3 раза чаще, чем в группе консервативного лечения. К. Krishna Varadhan, J. David Humes et al. был проведен метаанализ на основании 3-х вышеописанных исследований (всего 661 больной). Выявлена лишь тенденция к снижению количества осложнений при применении антибиотикотерапии по сравнению с хирургической группой без увеличения продолжительности времени госпитализации. Эффективность антибиотикотерапии показана у 68% обследованных из 350 больных [16]. В исследование A. Malik и S. Bari было включено 80 пациентов. Диагноз острого аппендицита устанавливался на основании клинических данных (в том числе подсчет баллов по шкале Алвардо), лабораторных изменений (лейкоцитоз, повышение уровня С-реактивного белка), а также в сочетании с данными УЗИ (позитивно в 80% случаев в данном исследовании). Антибактериальная терапия проводилась по схеме: ципрофлоксацин 500 мг 2 р/дн. + 500 мг метронидазола 3 р/дн. в/в. В группе консервативного лечения у 4 больных (10%) отмечен рецидив острого аппендицита в течение 1 г. Авторы исследования отмечают значительное уменьшение потребности в анальгетиках. Количество осложнений в группах не сравнивалось [20].

03.05.11г. в «Digestive surgery» были опубликованы результаты и еще одного метаанализа, включавшего в себя исследования J. Styrud, J. Hansson, D. Andersen и A. Malik - 351 пациенту выполнена «ранняя аппендэктомия», и 390 получали консервативное лечение [6]. По результатам ранняя операция показала достоверно

большую эффективность. А тем временем при консервативном лечении отмечалось меньшее количество осложнений (5,4/10,8%, конс/опер, $p < 0,05$), уменьшение боли и потребности в анальгетиках ($p < 0,001$) (по данным Eriksson и Malik), **значительно меньшие экономические затраты** (в исследовании Hansson они составили 26,300 и 36,400 шведских крон в консервативной и хирургической группах соответственно – $p < 0,01$). Продолжительность госпитализации не отличалась в обеих группах, однако длительность нетрудоспособности была достоверно ниже в группе антибиотикотерапии. Интересно также, что не было выявлено различий в частоте перфоративного аппендицита в обеих группах (Hansson). **Хочется, тем не менее, отметить, что в проведенных метаанализах отмечалось низкое качество существующих на данный момент рандомизированных исследований.** Ни одно из них не было слепым, в каждом имелись нарушения протоколов, переводы пациентов из одной группы исследования в другую [6, 16].

Также в мае 2011 г. в «Lancet» были опубликованы результаты самого последнего на сегодняшний момент рандомизированного исследования C. Vons et al. Исследование проводилось в 6 университетских клиниках во Франции. В нем приняли участие 239 пациентов, у которых диагноз острого аппендицита был установлен на основании данных КТ. 119 были рандомизированы в группу оперативного лечения и 120 чел. – в группу антибактериальной терапии. Первичной конечной точкой было выбрано развитие признаков перитонита в течение 30 дн. от момента поступления. Пациенты группы консервативного лечения получали амоксициллин + клавулоновую кислоту 3 г/сут в течение 8-15 дн. Развитие перитонита в течение 30 дн. после начала лечения наблюдалось чаще в группе антибактериальной терапии (8%, $p=9$), чем в группе оперативного лечения (2%, $p=2$). У 14 из 120 пациентов группы антибактериального лечения (12%) в течение 30 дн. после поступления выполнена аппендэктомия, и еще у 30 (29%) аппендэктомия выполнена в течение 1 г. в связи с рецидивом аппендицита. Интраоперационно аппендицит был подтвержден у 26 чел. (суммарная частота рецидивов составила 26%). Несмотря на то, что авторы делают вывод о большей эффективности оперативного лечения, в этом исследовании на фоне монотерапии (в остальных исследованиях использовалась комбинация антибактериальных агентов) достигнута эффективность лечения в 88% (!) случаев [24].

Результаты проведенных исследований уже приняты во внимание зарубежной хирургической общест-венностью. Так, на ежегодном съезде Американского общества хирургов в 2008 г. в Сан-Франциско консервативное лечение острого аппендицита рекомендовано в следующих случаях:

- пациентам, перенесшим недавно острый инфаркт миокарда;
- пациентам с тяжелыми заболеваниями легких;
- женщинам в первый триместр беременности;
- пациентам, находящимся вне досягаемости квалифицированной хирургической помощи [18].

Заключение. Современная хирургия все больше стремится к уменьшению инвазивности и агрессивности вмешательств. Развитие технологий в хирургии

позволило значительно уменьшить операционную травму. Развитие фармацевтических технологий приводит к сужению показаний к оперативному лечению. В этих условиях возрастает интерес к медикаментозной терапии при острых воспалительных заболеваниях органов брюшной полости. За последние годы появился целый ряд исследований, посвященных консервативной терапии при неструктивных формах острого аппендицита. Применялись различные схемы антибактериальной терапии. Наиболее часто использовалась комбинация цефалоспоринов + тинидазол, либо фторхинолон + тинидазол. Антибактериальная терапия без операции показала эффективность в 52,5-95% случаев. Частота реци-

дивов в течение 1 г. составила от 10,5 до 36,8%. Во всех исследованиях показано значимо меньшее количество осложнений в группах консервативного лечения, по сравнению с оперированными больными. Кроме того, консервативное лечение сопровождается уменьшением сроков нетрудоспособности, уменьшением потребности в анальгетиках, уменьшением стоимости лечения. На основе имеющихся данных нельзя рекомендовать антибактериальную терапию в качестве замены операции. Однако данная проблема перспективна, требует дальнейшего исследования, разработки показаний к консервативному лечению и протоколов ведения больных.

Литература

1. Гурин Н.Н., Слободчук Ю. С., Гаврилов Ю. Ф. Об эффективности консервативного лечения больных с острым аппендицитом на судах в море // Вест. хирургии им. Грекова. - 1992. - Т. 148. - С. 144-150.
2. Клиническая хирургия: национальное руководство: в 3 т. [под ред. В.С. Савельева, А.И. Кириенко]. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - Т. II. - 832 с.
3. Колесов В. И. **Клиника и лечение острого аппендицита.** - Л.: Медицина, 1972. - 343с.
4. Adams M.L. The medical management of acute appendicitis in a nonsurgical environment: a retrospective case review // Milit. Med. - 1990. - Vol. 155. - P. 345-347.
5. Andersson R. E. The Natural History and Traditional Management of Appendicitis Revisited: Spontaneous Resolution and Predominance of Prehospital Perforations Imply That a Correct Diagnosis is More Important Than an Early Diagnosis // World. J. Surg. - 2007. - Vol. 31. - P. 86-92.
6. Ansaloni L., Catena F. Surgery versus Conservative Antibiotic Treatment in Acute Appendicitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // Dig. Surg. - 2011. - Vol. 28. - P. 210-221.
7. Brunicaudi F., Andersen D., Billiar T. et al. Schwartz's principles of surgery, 8-th ed. New York: McGraw-Hill, 1989. - P. 1315.
8. Coldrey E. Five years of conservative treatment of acute appendicitis // J. Int. Coll. Surg. - 1959. - Vol. 32. - P. 55-261.
9. Davies G.M., Dasbach E.J., Teutsch S. The burden of appendicitis related hospitalizations in the United States in 1997 // Surg. Infect. - 2004. - Vol. 5. - P. 160-165.
10. Eriksson S., Granstrom L. Randomized controlled trial of appendectomy versus antibiotic therapy for acute appendicitis // Br. J. Surg. - 1995. - Vol. 82, № 2. - P. 166-169.
11. Fitz R.H. Perforating inflammation of the vermiform appendix: With special reference to its early diagnosis and treatment // Trans Assoc Am Physicians. - 1886. - № 1. - P.107.
12. Flum D.R., Koepsell T. The clinical and economic correlates of misdiagnosed appendicitis: nationwide analysis // Arch. Surg. - 2002. - Vol. 137. - P. 799-804.
13. Hansson J., Korner U., Khorram-Manesh A. et al. Randomized clinical trial of antibiotic therapy versus appendectomy as primary treatment of acute appendicitis in unselected patients // Br. J. Surg. - 2009. - Vol. 96, № 5. - P. 473-81.
14. Harrison P.W. Appendicitis and antibiotics. // Am. J. Surg. - 1953. - Vol. 85. - P. 160-163.
15. Kirshenbaum M., Mishra V., Kuo D., Kaplan G. Resolving appendicitis: role of CT. // Abdom. Imaging. - 2003. - Vol. 28. - P. 276-279.
16. Krishna K. Varadhan, Humes D.J. Antibiotic Therapy Versus Appendectomy for Acute Appendicitis: A Meta-Analysis // World. J. Surg. - 2010. - Vol. 34. - P. 199-209.
17. Lodewijk P.J., Cobben L.P., Puylaert J.B. Spontaneously resolving appendicitis: frequency and natural history in 60 patients // Radiology. - 2000. - Vol. 215. - P. 349-352.
18. Lowenfels A. B. **Highlights of the American College of Surgeons 94th Annual Clinical Congress.** «Evaluating Acute Appendicitis: Does Everyone Need an Operation?» // medscape.org. **Декабрь. 2009 г. - Режим доступа:** <http://www.medscape.org/viewarticle/586865> (дата обращения 14.12.2009).
19. Luckmann R. Incidence and case fatality rates for acute appendicitis in California. A population-based study of the effects of age // Am. J. Epidemiol. - 1989. - Vol. 12. - P. 905-918.
20. Malik A.A., Bari S. Conservative management of acute appendicitis // J. Gastrointest. Surg. - 2009. - Vol. 13. - P. 966-970.
21. McBurney C. Experiences with early operative interference in cases of disease of the vermiform appendix // NY. Med. J. - 1889. - Vol. 50. - P. 1676-1684.
22. Migraine S., Atri M., Bret P.M. et al. Spontaneously resolving acute appendicitis: clinical and sonographic documentation // Radiology. - 1997. - Vol. 205, № 1. - P. 55-58.
23. Styrd J. Appendectomy versus Antibiotic Treatment in Acute Appendicitis. A Prospective Multicenter Randomized Controlled Trial // World. J. Surg. - 2006. - Vol. 30. - P. 1033-1037.
24. Vons C., Barry C., Maitre S. et al. Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial // Lancet. - 2011. - Vol. 377, № 7. - P. 1573-1579.

Координаты для связи с автором: Каминский Максим Николаевич – клин. ординатор кафедры госпитальной хирургии ДВГМУ, тел.: +7-914-193-25-49, e-mail: Kamani85@yandex.ru.