

**КОНСЕРВАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ НА ОСТРИЯ АПЕНДИЦИТ - МЯСТО В
СЪВРЕМЕННАТА СПЕШНА ХИРУРГИЯ**

**Нурхан Юсеин¹, Г. Минков^{1,2}, Евг. Димитров^{1,2}, Емил Енчев^{1,2}, Ал. Петров¹, Ив.
Димитров^{1,2}, Й. Йовчев^{1,2}**

*1. Клиника по Хирургически Болести при УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович, гр. Стара
Загора*

*2. Катедра по Хирургически болести и Анестезиология при МФ на Тр Университет, Стара
Загора*

*Адрес: УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович“ АД, гр Стара Загора, 6000, ул. Столетов 2,
Клиника по Хирургически Болести*

Абстракт

Въведение

В наши дни неоперативното лечение на острия апендицит (ОА) е в етап на натрупване на доказателства, целящи въвеждането на лечението с антибиотици все повече в ежедневната клиничната практика.

Методи

Анализирахме ефективността на консервативното лечение на ОА и маркерите определящи прогнозата от лечението.

Резултати

Анализирахме 3 рандомизирани, контролирани проучвания и 1 проспективно уницентрично проучване включващи 457 пациенти с неусложнен ОА. При 87% от пациентите антибиотична терапия на ОА беше ефективна, а при 13% не се установи ефект и се приложи оперативно лечение. Средният честота на рецидив беше 17%.

Извод

Консервативното лечение на ОА е ефективен и безопасен метод на лечение при правилно подобрани пациенти. До момента липсват ясно обособени ефективни маркери или системи за подбор на кандидатите за консервативно лечение.

Ключови думи: *остър апендицит, консервативно лечение, маркери*

Въведение

В спешните отделения по света острата коремна болка се изявява от 7–10% от всички случаи. Най-честата диагноза при млади пациенти, приети в болница с болки в долния етаж на корема и остър корем е острия апендицит (ОА) (1). Най-честата спешна хирургична процедура при ОА в наши дни все още е апендектомията (2). Неоперативното лечение на ОА е в етап на натрупване на доказателства, целящи въвеждането на антибиотичното лечение в рутинната клинична практика. Това проучване има за цел, да оцени ефективността и значението в съвременната хирургична практика на консервативното лечение на ОА. Пациентите, които са показани за този подход на лечение трябва да отговарят на определени критерии, трябва да бъдат информирани обстойно спрямо същността на лечението. През целия си живот с риск за оперативно лечение за апендицит са 12% от мъжете и 23% от жените (3).

Скорови системи и лабораторни маркери за оценка на неусложнен ОА

Неусложненият апендицит се определя като апендицит без перфорация, без периапендикуларен абсцес, без инфилтративна формация (2).

Science & Technologies

Symptoms	Migratory right iliac fossa pain	1
	Nausea/vomiting	
	Anorexia	1
Signs	Right iliac fossa tenderness	2
	Elevation of temperature	1
	Rebound tenderness right iliac fossa	1
Laboratory	Leukocytosis	2
	Neutrophilic shift to the left (>75%)	1
Total Score		10
Sum	0-4 Not likely appendicitis 5-6 Equivocal 7-8 Probably appendicitis 9-10 Highly likely appendicitis	

Фиг.1 Alvarado score (4)

Vomiting		1
Pain in right inferior fossa		1
Rebound tenderness or muscular defense	Light	1
	Medium	2
	strong	3
Body temperature >38°C		1
WBC count	10.0–14.9×10 ⁹ /L	1
	15.0×10 ⁹ /L	2
Polymorphonuclear leukocytes	70–84%	1
	>85%	2
CRP concentration	10–49 g/L	1

	>50 g/L	2
Total score	12	
Sum	0-4 Low probability. Outpatient follow up if unaltered general condition	
	5-8 Indeterminate group. In hospital active observation with re scoring/imaging or diagnostic laparoscopy	
	9-12 High probability. Surgical exploration is proposed	

Фиг.2 AIR score (4)

Според Di Saverio и сътрудници повечето пациенти с неусложнен ОА могат да бъдат лекувани ефективно с антибиотици (5). Като пациенти с нисък Alvarado score под 4 (фиг 1), AIR score под 4(фиг 2) са лекувани успешно консервативно, с нисък процент на морбидност и нулев процент на смъртност. Пациенти със среден риск - Alvarado score 5-8, AIR score 5-8 се лекуваха консервативно само при изрично тяхно съгласие. Метод за диагноза и отдиференциране на усложнените форми бяха ехографско и/или компютър томографско (КТ) изследване на абдоминална кухина. Авторите динамично (в първите 8 часа) проследяваха и оценяваха ефективността от консервативния подход. Всички пациенти, при които се отчете влошаване претърпяха апендектомия в първите 48 часа (5).

Наличието на тифлит е независим прогностичен рисков фактор за неуспешно неоперативно лечение ОА. Тифлитът е свързан с повишен риск от перфорация или следоперативни компликации. Проучването на Mällinen и сътр. през 2019 г. установява тази клинична хипотеза (6)

Биохимичните маркери се използват при диагностиката на ОА. Според проучването на Chaudhary и сътр. общият серумен билирубин е значително повишен в случаи на деструктивно възпаление. Авторите анализират 50 пациента между 15- 60 години с ОА. От тях 42-ма са с неусложнен ОА, 3-ма са с гангренозен апендицит, 5 случая са с перфорация и перитонит. Средната стойност на общия серумен билирубин беше сигнификантно по-ниска при неусложнените форми (средно - 25,99 micromol/L) в сравнение със случаите на перфорация и/или гангренозно възпаление (61,9 micromol/L) (7, 8). Ранната промяна на С-реактивен протеин (CRP) не показва диагностично значение. При съчетаното използване на CRP с Alvarado score не се подобрява диагностичната перспектива при пациенти с ОА. В момента липсват утвърдени маркери, които да се използват рутинно за диференцирането на усложнените форми на ОА и съответно да подобрят ефективността на консервативното лечение с правилно подбрани пациенти.

Консервативно лечение при пациенти с ОА

През 2006г. Styrud и сътрудници анализират 252 мъже разпределени в 2 групи 128 за консервативно лечение и 124 за апендектомия. При това рандомизирано проучване всички пациенти са диагностицирани с ОА, като С-реактивният протеин > 10 g / L и без клинични и ехографски признаци на перфорация. Антибиотичната терапия се състоя в интравенозно

цефотаксим 2 g през 12 часа и тинидазол 800 mg дневно. При отзвучаване на симптомите пациентите са изписани след два дни с перорален офлоксацин 200 mg и тинидазол 500 mg два пъти дневно в продължение на 10 дни. При липса на отговор към лечението в рамките на първите 24 часа, се стига до апендектомия. От 128 пациента, лекувани консервативно, 18 стигат до операция поради неуспех на антибиотичната терапия. При 16 от 110 консервативно лекувани пациента се стига до рецидив в рамките на 1 година. Процентът на успешно консервативно лечение е 88%, а рецидив в рамките на 1 година 15% (9)

В рандомизираното проучване на Hansson и сътрудници от 2009г. се анализират 369 пациента с клинични признаци, лабораторни тестове, ехографски данни и КТ данни за ОА. Пациентите са разпределени на 2 групи на случаен принцип спрямо четността и нечетността на датата на раждане- 119 пациента са подложени на консервативно лечение, а 250 на апендектомия. При неоперативното лечение на пациентите се прилага интравенозно цефотаксим 1 g два пъти дневно и метронидазол 500mg веднъж дневно в продължение на 24 часа. Пациентите, които дават добър отговор към лечението са изписани 24 часа по-късно с перорален ципрофлоксацин 500 mg два пъти дневно и метронидазол 400 mg три пъти дневно в продължение на 10 дни. При 11 от 119 пациенти на консервативно лечение се налага апендектомия и 15 от 108 консервативно лекувани пациенти имат рецидив в рамките на 1 година. Проучването показва, че консервативното лечение с антибиотици е ефективно при 90,8%, от които 13,9% дават рецидив в рамките на 1 година (10)

Vons и съавтори, публикуват резултатите от рандомизирано проучване от 2011г., в което анализират 239 пациенти между 18 и 69 години като ги разделят в две групи - 120 за консервативно лечение и 119 за оперативно лечение. При всеки се извърши КТ на коремни органи за диагностично верифициране. Антибиотичното лечение включва амоксицилин плюс клавуланова киселина (3 g на ден, ако <90 kg или 4 g за пациенти > 90 kg) в продължение на 48 часа. Ако персистират симптомите, пациентите се оперираха. При отзвучаване на симптомите след 48-мия час антибиотичната терапия се продължи в дома за 8 дни. След което се подбират пациенти за отложена лапароскопска апендектомия. Проследяването на консервативната група продължава 8 дни средно и максимално 15 дни. При влошаване на състоянието (персистиращ фебрилитет, абдоминална болка, липса на дефекация) се извършваше апендектомия. Ефективността от антибиотичното лечение е 88%, като до 1 та година рецидив се наблюдава в 29% от случаите (11).

В проспективното проучване на Mumtaz KH.Alnaser и сътрудници се изследват 90 пациенти с неусложнен остър апендицит, които са подложени на консервативно лечение. Пациентите са над 16-годишна възраст с анамнеза за болка в дясната илиачна ямка за по-малко от 72 часа и клинично диагностицирани като остър апендицит с Alvarado score ≥ 5 (фиг. 1). Диагнозата е потвърдена, чрез ултразвуково изследване. Антибиотичното лечение се изразява в цефотаксим 1 g два пъти дневно и метронидазол 500 mg / 100 ml 3 пъти на ден в продължение на 24 часа. Клиничното състояние на пациентите се подлага на преоценка през 6 часа. При пациенти с отзвучаване на симптомите се извършва дехоспитализация след 24-ия час с перорални антибиотици за дома - ципрофлоксацин 500 mg два пъти дневно и метронидазол 500 mg три пъти дневно в продължение на общо 10 дни. Пациенти с незадоволителен отговор към терапията, са апендектомирани. Консервативното лечение е успешно при 68 пациенти без рецидив в продължение на 6 месеца. При останалите 22 пациенти консервативното лечение е неуспешно, 10 пациента са оперирани след 2 дни лечение, 5 пациента са оперирани след завършване на курса на лечение след 10 дни и 7

пациента са с рецидив и са оперирани през периода на проследяване от 6 месеца. Ефективност -76%, рецидиви 10%(12).

Таблица 1

Автор	Случаи	Вид	година	Интравенозно лечение	Преоценка	Перорална терапия	Успешно лечение	Апендектомирани в хода на лечението(п-брой)	Рецидив
Styru (10)	128	RCT*	2006	Cefotaxime 2 g 12 h + Tinidazole 800mg+инфузии	Апендектомия след 24 часа без резултат	Изписване след 2 дена с Ofloxacin 200mg x2 ,Tinidazol 500mg x2 за 10 дни	88%	18	15%
Hansson (11)	119	RCT*	2009	Cefotaxim 1 g x2, Metronidazole 500mg x1 + инфузии	След 24 часа	След 24 ч -изписване с Ciprofloxacin 500mg x2, metronidazol 400mg x 3 за 10 дни	91%	11	14%
Vons (9)	120	RCT*	2011	Amoxicillin/clavulanic acid 3g 24h+ инфузии	След 48 часа	Изписване след 48 часа Amoxicillin/clavulanic acid 3g 24h p.o. за 8 дни	88%	14	29%
Mumtaz KH. Alnaseer (12)	90	Проспективно проучване	2018	Cefotaxim 1 g x2, Metronidazole 500mg x3	След 24 час	След 24 ч -изписване с Ciprofloxacin 500mg x2, metronidazol 500mg x 3 за 10 дни	76%	15	10%

*RCT-рандомизирано клинично изпитване

Общият брой пациенти подложени на консервативно лечение от четирите проучвания на различните автори са 457, успешно лечение при консервативното лечение в общо процентно съотношение е 87 %, процентът на рецидивите за 1 година след консервативното лечение е 17%. (таблица1)

Дискусия

Една от най-честите причини за остър корем е острият апендицит . Въпреки че апендектомията се разглежда като златен стандарт, консервативното лечение с антибиотици получава все повече признание. Консервативното лечение на острия апендицит има големи предимства пред оперативното лечение. Антибиотиците дават възможност за лечение , когато хирургичните средства не са достъпни. Лечението с антибиотици може да предотврати операция. Отговорът към лечение при неоперативния подход изисква внимателен подбор на пациенти и изключване на пациенти с усложнения. Hansson и сътр. през 2014г.в проучване включващо 581 пациенти с остър апендицит , установяват, че пациентите , които отговарят на критериите CRP <60 g / L, WBC <12 × 10⁹ / L и възраст <60 години, имат 89% шанс за успешно лечение с антибиотици без операция. (13)

В настоящия обзор са разгледани 457 пациенти с диагноза остър неусложнен апендицит, от четири различни проучвания на различни автори, подложени на консервативно лечение с антибиотици. От разгледаните клинични случаи процентът на ефективност е 87% -399 пациента, а при 13% - 58 пациента се стига до апендектомия кратко време след началото на лечението. От успешно излекувалите се 399 пациента общо за четирите проучвания 17% показват рецидив на апендицит по време на периода на проследяване.

Най-честата комбинация от интравенозни антибиотици Cefepime 2x1g + Metronidazol 3x0,5g, а перорално р.о- Ciprofloxacin 2x500mg + Metronidazol 3x500m

Yang и сътрудници създават метаанализ от 2019 г. включващ единадесет проучвания с 2751 възрастни пациенти с диагностициран остър апендицит, при които консервативно са лекувани 1463 души а, апендектомирани 1288. Авторът публикува, че при консервативното лечение апендицит успешно лекувани са общо 82,8 %.Честотата на усложнения след консервативно лечение на остър апендицит -10,3%.(14) В друго проучване на Talan и сътрудници от 2019 г. се разглеждат тридесет и четири проучвания, с 2944 участници, с КАТ и ехографски данни за остър апендицит, които са лекувани консервативно с антибиотици. При 4 от тези проучвания успех се постига от 60 до 70% от участниците, а при останалите 30 успешно консервативно лечение се постига при повече от 80% от случаите.(15)

Антибиотичното, консервативно лечение при остър апендицит може да бъде успешно при добре подбрани пациенти, които искат да избегнат оперативната намеса и приемат възможността за рецидив. В диагностичен план при повечето от пациентите от разгледаните проучвания намират място абдоминалната ехография и компютърната томография, които са без данни за перфорация и оформен абсцес. От биохимичните маркери увеличеният тотален билирубин би могло да се използва за отхвърляне на гангренозен апендицит.(7)

Заклучение

В момента липсват утвърдени маркери, които да се използват рутинно за диференцирането на усложнените форми на ОА и съответно да подобрят ефективността на консервативното лечение с правилно подбрани пациенти.

Процентът на ефективност от нашето проучване е съпоставим с това от метаанализа и систематичния обзор. Липсата на ефективни критерии за подбор на пациенти с ОА за консервативно лечение е главната причина за провал при част от пациентите. За достигането на по- голям успех при антибиотичното лечение са нужни по-надеждни критерии за селектиране.

Литература

- (1) Cervellin G, Mora R, Ticinesi A, et al. Epidemiology and outcomes of acute abdominal pain in a large urban Emergency Department: retrospective analysis of 5,340 cases. *Ann Transl Med.* 2016;4:362
- (2) Coccolini F, Fugazzola P, Sartelli M, et al. Conservative treatment of acute appendicitis. *Acta Biomed.* 2018;89(9-S):119-134. Published 2018 Dec 17. doi:10.23750/abm.v89i9-S.7905
- (3) Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, Tauxe RV. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *Am J Epidemiol.* 1990;132(5):910–92

- (4) Michele Pisano, Michela Giulii Capponi, Luca Ansaloni, Chapter 6 - Acute Appendicitis: An Open Issue. Current Trends in Diagnostic and Therapeutic Options, Editor(s): Kateryna Kon, Mahendra Rai, Microbiology for Surgical Infections, Academic Press, 2014, Pages 97-110
- (5) Di Saverio, S., Podda, M., De Simone, B. et al. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. *World J Emerg Surg* 15, 27 (2020)
- (6) Mällinen J, Vaarala S, Mäkinen M, et al. Appendicolith appendicitis is clinically complicated acute appendicitis—is it histopathologically different from uncomplicated acute appendicitis. *Int J Colorectal Dis.* 2019;34:1393–400
- (7) Chaudhary P, Kumar A, Saxena N, Biswal UC. Hyperbilirubinemia as a predictor of gangrenous/perforated appendicitis: a prospective study. *Ann Gastroenterol.* 2013;26(4):325-331.
- (8) Msolli MA, Beltaief K, Bouida W, et al. Value of early change of serum C reactive protein combined to modified Alvarado score in the diagnosis of acute appendicitis. *BMC Emerg Med.* 2018;18:15
- (9) Styruud J, Eriksson S, Nilsson I, Ahlberg G, Haapaniemi S, Neovius G, Rex L, Badume I, Granström L World J Appendectomy versus antibiotic treatment in acute appendicitis. a prospective multicenter randomized controlled trial. *Surg.* 2006 Jun; 30(6):1033-7
- (10) Hansson J, Körner U, Khorram-Manesh A, Solberg A, Lundholm K. Randomized clinical trial of antibiotic therapy versus appendectomy as primary treatment of acute appendicitis in unselected patients. *Br J Surg.* 2009 May; 96(5):473-81
- (11) Vons C, Barry C, Maitre S, Pautrat K, Leconte M, Costaglioli B, Karoui M, Alves A, Dousset B, Valleur P, Falissard B, Franco D *Lancet.* Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. 2011 May 7; 377(9777):1573-9.
- (12) Mumtaz KH. Alnaser, Qays A. Hassan, Laith N. Hindosh, Effectiveness of conservative management of uncomplicated acute appendicitis: A single hospital based prospective study, *International Journal of Surgery Open*, Volume 10, 2018, Pages 1-4, ISSN 2405-8572
- (13) Hansson J, Khorram-Manesh A, Alwindawe A, et al. A model to select patients who may benefit from antibiotic therapy as the first line treatment of acute appendicitis at high probability. *J Gastrointest Surg.* 2014;18:961–7
- (14) Yang Z, Sun F, Ai S, Wang J, Guan W, Liu S. Meta-analysis of studies comparing conservative treatment with antibiotics and appendectomy for acute appendicitis in the adult. *BMC Surg.* 2019;19(1):110. Published 2019 Aug 14. doi:10.1186/s12893-019-0578-5
- (15) Talan, David A. MD; Saltzman management of intra-abdominal infections from a global, Darin J. MD, PhD; DeUgarte, Daniel A. MD, MS; Moran, Gregory J. MD Methods of conservative antibiotic treatment of acute uncomplicated appendicitis: A systematic review, *Journal of Trauma and Acute Care Surgery:* April 2019 - Volume 86 - Issue 4 - p 722-736 doi: 10.1097/TA.0000000000002137