

Юрковская Ангелина Иосифовна

МУЛЬТИМОДАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АЛЬВЕОКОККОЗА ПЕЧЕНИ

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2024

Работа выполнена на базе онкологического отделения хирургических методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Чжао Алексей Владимирович

Официальные оппоненты:

Восканян Сергей Эдуардович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по хирургической помощи, руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, заведующий кафедрой хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России;

Шаповальянц Сергей Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии №2 лечебного факультета с Научно-исследовательской лабораторией (НИЛ) хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «___» _____ 2024 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.044.01 при ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России по адресу: 1177997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России и на сайте www.vishnevskogo.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета:

доктор медицинских наук Сапелкин Сергей Викторович

Актуальность темы исследования

Альвеококкоз – это редко встречающееся природно-очаговое паразитарное заболевание, вызываемое *Echinococcus multilocularis* [Gottstein V. et al., 2002; Wen H. et al., 2019]. Характеризуется развитием в печени множественных кистозных образований, способных к инфильтративному росту и метастазированию в другие органы [Альперович Б.И., 1972; Piargoux M. et al., 2011]. Такой характер роста сближает данное заболевание со злокачественными опухолями [Вишневский В.А. и др., 1996].

Характерной особенностью альвеококкоза печени является длительный бессимптомный период. Нередко заболевание можно выявить только на стадии развития осложнений, как следствие, болезнь диагностируется на поздних стадиях, в связи с чем в 61,3–70% наблюдений невозможно выполнить радикальную операцию [Ishizu H. et al., 1997; Kato T. et al., 2020].

Классическая резекционная хирургия печени позволяет радикально оперировать не более 30–40% пациентов [Артемьев А.И. и др., 2017; Cambier A. et al., 2018; Yang C. et al., 2019]. В настоящее время продолжаются дискуссии о целесообразности циторедуктивных резекций, резекций печени, дополненных локальными методами деструкции в сочетании с последующей противопаразитарной терапией при имеющихся возможностях выполнения резекций с любыми вариантами сосудистых реконструкций или трансплантаций печени [Kadry Z. et al., 2005; Kawamura N. et al., 2012; Артемьев А.И. и др., 2017].

Радикальная резекция печени является золотым стандартом хирургического лечения альвеококкоза печени [Журавлев В.А., 1986; Brunetti E. et al., 2010; Kamiyama T., 2020]. Большинство авторов заявляют о том, что 5- и 10-летняя выживаемость после радикальной резекции печени составляет от 95% до 99,6% [Brunetti E. et al., 2010; Восканян С.Э. и др., 2018; Загайнов В.Е. и др., 2016; Kamiyama T., 2020]. Частота рецидивов после радикальной резекции печени по данным литературы варьирует от 2 до 16% на 5-, 10-, 20-летнем отдаленном периоде наблюдения [Sato N. et al., 1997; Bresson-Hadni S. et al., 1996, 2000; Kadry Z. et al., 2005].

Дискутабельным остается вопрос применения повторных открытых оперативных вмешательств. В отечественной литературе озвучивается мнение, что использование этих операций целесообразно, ввиду возможного повторного проведения радикальной операции, с целью улучшения качества жизни пациентов и их продолжительности жизни [Альперович Б.И. и др., 2012].

При вовлечении всех сегментарных сосудисто-секреторных структур с невозможностью их реконструкции и/или тотальном вовлечении печеночных вен и/или дефиците функциональной паренхимы, с резектабельными внепеченочными метастазами пациенту показано выполнение трансплантации печени. Трансплантация печени по данным мультицентрового исследования

демонстрирует приемлемые показатели 1-, 5- и 10-летней выживаемости – 90%, 85%, и 75% соответственно [Загайнов В.Е. и др., 2016; Восканян С.Э. и др., 2016; Patkowski W. et al., 2016]. Трансплантация печени противопоказана при наличии отдаленных метастазов, непереносимости противопаразитарной и/или иммуносупрессивной терапии [Brunetti E. et al., 2010].

При механической желтухе, гнойном холангите, желчных свищах, послеоперационных и паразитарных стриктурах перед операцией или с целью окончательного дренирования выполняются минимально инвазивные вмешательства (ретроградные, антеградные, чрескожные пункционные) [Costamagna G. et al., 2010; Ambregna S. et al., 2017; Du F. et al., 2022]. Для пациентов с нерезектабельным альвеококкозом печени данные вмешательства с дальнейшим пожизненным приемом альбендазола являются альтернативным вариантом лечения [Vuitton D. et al., 2016; Ambregna S. et al., 2017].

В настоящее время во всем мире единственным признанным препаратом для лечения альвеококкоза является альбендазол [Vuitton D. et al., 2016; Козлов С. И др., 2019]. Согласно рекомендациям ВОЗ, химиотерапия должна проводиться в течение 2 лет всем пациентам после радикальной резекции печени и на протяжении всей жизни остальной когорте пациентов – с массивным поражением и с наличием рецидивного и резидуального АП [Brunetti E. et al., 2010].

Несмотря на современные методы и подходы к лечению альвеококкоза печени, его осложнений, как после радикальной резекции возникают рецидивы, так и после трансплантации печени возможно возникновение рецидива заболевания в трансплантате. Проблема резидуального и рецидивного альвеококкоза остается до сих пор открытой. Большинство авторов считает, что противопаразитарная терапия должна быть назначена после любого хирургического вмешательства, а при тяжелом массивном поражении печени и других органов – приниматься пожизненно [Reuter S. et al., 2000; Brunetti E. et al., 2010]. Тем не менее, в практике такое наблюдается не во всех ситуациях. Разработка алгоритма диагностики и мультимодального лечения пациентов с АП позволит подойти к лечению персонализировано, за счет чего может увеличить выживаемость и качество жизни пациентов, а также аргументировать показания к трансплантации печени.

Цель исследования: разработать научно-обоснованную стратегию лечения альвеококкоза печени.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ ближайших результатов различных методов лечения пациентов с альвеококкозом печени.

2. Провести сравнительный анализ отдаленных результатов различных методов лечения пациентов с альвеококкозом печени.
3. Оценить качество жизни в отдаленном периоде у пациентов с альвеококкозом печени.
4. Изучить результаты повторных операций при альвеококкозе печени.
5. Создать алгоритм персонализированного лечения пациентов с альвеококкозом печени.

Научная новизна:

- изучен мультимодальный подход к лечению альвеококкоза печени, включающий не только радикальные, циторедуктивные, но и резекции печени, дополненные криодеструкцией, а также возможность применения минимально инвазивных вмешательств;
- оценены ближайшие и отдаленные результаты различных методов лечения пациентов с альвеококкозом печени;
- проанализированы повторные открытые оперативные вмешательства, изучены причины необходимости выполнения повторных операций у пациентов с альвеококкозом печени;
- произведена оценка качества жизни пациентов в отдаленном периоде, оперированных по поводу альвеококкоза печени, а также пациентов группы динамического наблюдения и ТП;
- разработан лечебно-диагностический алгоритм при альвеококкозе печени, включающий в себя диагностику, оценку резектабельности АП, выбор метода лечения, длительность наблюдения в отдаленном периоде с использованием диагностических методов, а также длительность приема противопаразитарной терапии.

Теоретическая и практическая значимость

Мультимодальный подход к лечению альвеококкоза печени, включающий радикальные (R0), циторедуктивные (R1–R2) резекции печени, резекции печени, дополненные криодеструкцией, минимально инвазивные вмешательства, а также адекватную противопаразитарную терапию, позволяет повысить качество жизни и выживаемость пациентов в отдаленном периоде.

Разработанный персонализированный алгоритм лечения пациентов с АП позволяет аргументированно выбирать тот или иной вариант лечения, а также своевременно выставить показания к трансплантации печени.

Положения, выносимые на защиту:

1. Мультимодальное лечение альвеококкоза печени в комбинации с рациональной противопаразитарной терапией позволяет повысить продолжительность и качество жизни пациентов с распространенным альвеококкозом печени.
2. Повторные хирургические вмешательства при альвеококкозе печени увеличивают отдаленную выживаемость пациентов.

3. Разработанный алгоритм позволяет оптимизировать подходы к диагностике и лечению альвеококкоза печени с учетом индивидуальной специфики течения заболевания.

Внедрение полученных результатов

Мультимодальный алгоритм лечения альвеококкоза печени внедрен в практическую работу и учебный процесс онкологического отделения хирургических методов лечения ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А. В. Вишневского» Минздрава России, хирургическое отделение №50 ГКБ им. С. П. Боткина ДЗМ и хирургические отделения ФГБУ ФНКЦ ФМБА России и ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МР.

Апробация результатов исследования

Основные положения и результаты работы доложены и обсуждены на научно-практических конференциях:

1. XV Всероссийский форум с международным участием «Инновационные технологии в хирургии» (15 апреля 2022г., г. Воронеж, Россия);
2. III Всероссийская мультимедийная конференция «Медицина высоких технологий» с секцией по криотехнологиям в хирургии «Управляя холодом» (02 декабря 2021 г., г. Москва, Россия);
3. Международная научно-практическая конференция «Регенеративная медицина: интеграция хирургии и морфологии», посвященная 10-летию науки и технологий в Российской Федерации. (27 мая 2022г., г. Воронеж, Россия);
4. XXVIII Международный конгресс ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии» (23–24 сентября 2021 г., г. Москва, Россия);
5. VII Конгресс хирургов Казахстана с международным участием «Хирургия: вчера, сегодня, завтра», посвященного 75-летию со дня основания Национального научного центра хирургии им. А. Н. Сызганова (30 сентября – 1 октября 2021г., г. Алматы, Казахстан);
6. V Съезд Ассоциации врачей экстренной медицинской помощи Узбекистана и I Съезд Евроазиатского сообщества экстренной медицины (11–12 ноября 2021г., г. Ташкент, Узбекистан);
7. III Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Лучевая диагностика: Смоленск – зима 2022» (28 января 2022г., г. Смоленск, Россия);
8. II Международная конференция «Гастроэнтерологическая неделя» и мастер-класс по гастроэнтерологии и бариатрической хирургии (14–18 ноября 2022 г., г. Наманган, Узбекистан);

9. Всероссийская конференция молодых ученых «Современные тренды в хирургии» (26 марта 2022 г., г. Москва, Россия);
10. VIII Конгресс хирургов Казахстана с международным участием «Вклад академика Алиева М. А. в развитие хирургии Казахстана» посвященный 90-летию академика Алиева М. А. (8–9 сентября 2023г., г. Алматы, Казахстан);
11. Virtual 22 World Congress of the International Society of Cryosurgery (Vienna, Austria – Haifa, Israel, September 22nd – 23rd, 2023).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 3 статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ для публикации материалов диссертационного исследования.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор участвовал в планировании исследования, составлении его дизайна, анализе опубликованных работ по теме диссертационного исследования, обобщении и систематизации результатов исследования, описании полученных результатов. Диссертант самостоятельно выполнил сбор материала, статистическую обработку данных. Большинство вышеперечисленных докладов сделаны автором самостоятельно.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 197 страницах машинописного текста и состоит из оглавления, введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 59 отечественных и 123 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 49 рисунками и 52 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материал и методы исследования.

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 145 пациентов с диагнозом АП, проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» с января 2009 по январь 2023 г. на базе онкологического отделения хирургических методов лечения. Из 145 пациентов женщин было 80 (55%), мужчин – 65 (45%). Средний возраст составил 43 года.

Согласно классификации PNM от 1996г. пациентов с P1N0M0 было 3 (2%), P1N1M0 и P1N1M1 – 1 (0,7%), P2N0M0 – 14 (9,7%), P2N1M0 – 6 (4,1%), P2N1M1– 2 (1,4%), P3N0M0 –14 (9,7%), P3N1M0 – 25 (17,2%), P3N1M1 и P3N0M1 –4 (2,8%), P4N0M0 –7 (4,7%), наибольшую частоту составили пациенты с P4N1M0 – 33 (22,8%), P4N1M1 – 31 (21,4%). Серологическое

подтверждение диагноза было получено у 41 (28,3%) пациента, отрицательный титр антител был выявлен у 12 (8,3%) пациентов, а у 92 (63,4%) пациентов анализ не был проведен.

Все пациенты в исследовании были разделены на следующие группы: 1-я группа – 50 (34,5%) пациентов, которым выполнены радикальные резекции печени; 2-я группа – 19 (13,1%) пациентов, которым выполнены циторедуктивные резекции печени; 3-я группа – 28 (19,3%) пациентов, которым выполнены комбинированные резекции печени, дополненные криодеструкцией, а также изолированная криодеструкция паразитарной ткани при нерезектабельных случаях; 4-я группа – 29 (20%) пациентов, которым были выполнены минимально инвазивные вмешательства (антеградные/ретроградные, чрескожные), как самостоятельный метод лечения; 5-я группа – динамическое наблюдение и трансплантация печени. В нее вошли 19 (13,1%) пациентов: 10 (6,9%) были отправлены на консервативное лечение (противопаразитарную терапию), а 9 (6,2%) – на трансплантацию печени. Отдельную группу составили 27 (29,3%) пациентов, которым были выполнены повторные открытые хирургические вмешательства. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

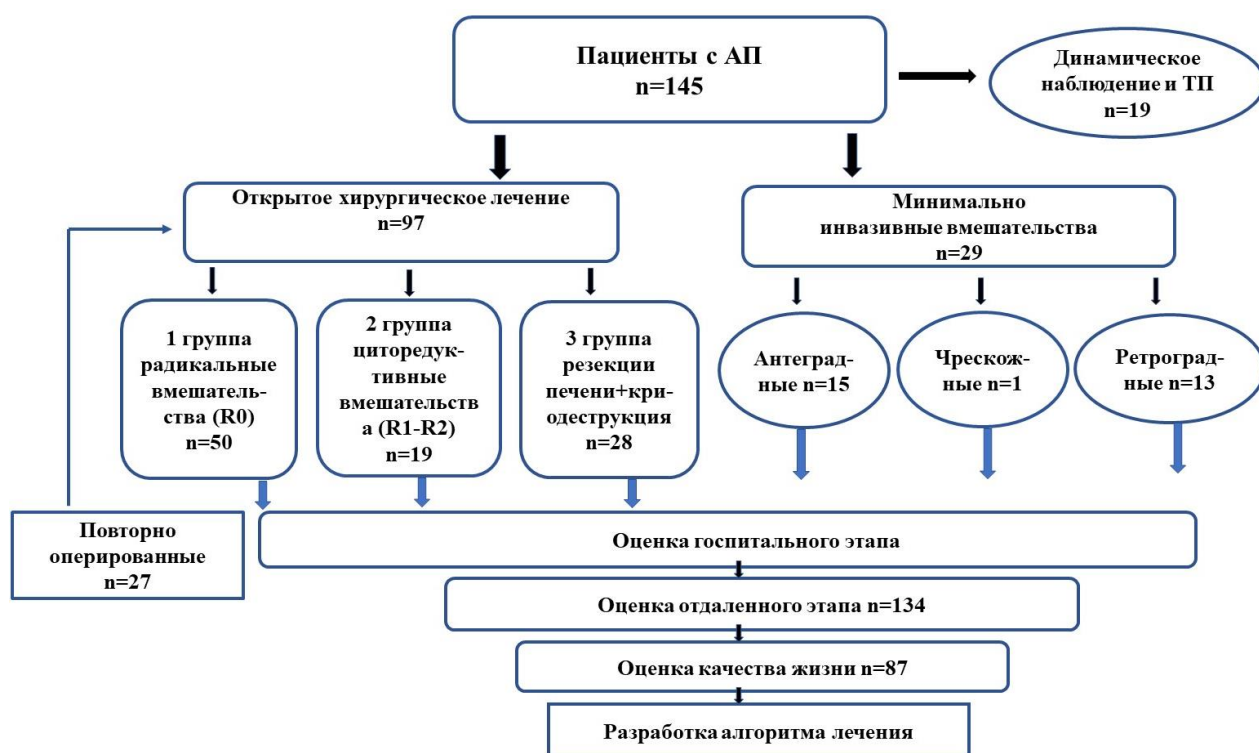


Рисунок 1. – Дизайн исследования

Всем пациентам проводилось клинично-инструментальное обследование (анализ жалоб, сбор анамнеза, физикальный осмотр, лабораторные тесты, комплекс диагностических мероприятий). При осмотре пациентов и сборе анамнеза принимали во внимание пол, возраст,

наличие сопутствующих заболеваний, тяжесть которых оценивалась по шкале ASA. При окончательном установлении диагноза учитывали наличие серологического анализа (ИФА на наличие титра антител к эхинококкозу). Также оценивался прием противопаразитарной терапии как до поступления в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского, так и после выписки (дозировка препарата, длительность приема, наличие непереносимости препарата и противопоказаний к приему). Морфологическую верификацию диагноза проводили всем оперированным пациентам путем исследования фрагментов резецированных тканей, радикальность операции проводили при оценке края резекции. Для проведения гистологического исследования использовали стандартные методики окраски препаратов гематоксилином и эозином. Интраоперационное ультразвуковое исследование (ИОУЗИ) было выполнено 95 пациентам – (78,5%). В раннем послеоперационном периоде на 1-е сутки для выявления жидкостных скоплений, биллом, гематом, полостей распада всем пациентам выполнялось УЗИ органов брюшной полости.

Выписку больных осуществляли при заживлении послеоперационной раны, отсутствии болевого синдрома, температурной реакции, купирования желтухи, нормализации лабораторных анализов крови. Отдаленные результаты оценивались: 1) по данным анкетирования (n=60), которое проводилась путем устного опроса по телефону. Оценивалось общее состояние пациента, жалобы, прием противопаразитарной терапии: дозировка препарата, длительность приема; наличие или отсутствия приступов холангита; если приступы имелись, по их числу, длительности. Были или нет эпизоды желтухи после операции, продолженный рост альвеококкового узла, наличие или отсутствие метастазов. Запрашивалась медицинская документация через электронную почту, в том числе лабораторные анализы, УЗИ, КТ или МРТ органов грудной клетки, органов брюшной полости. При летальном исходе изучалась причина смерти; 2) по данным консультативного обследования (n=85), которое кроме объективного осмотра включало исследование общего анализа крови, биохимических показателей крови, УЗИ/КТ/МРТ брюшной полости.

В отдаленном послеоперационном периоде оценивали возникновение и сроки рецидивного/резидуального альвеококкоза, выполнение повторных оперативных вмешательств, как в НМИЦ хирургии, так и в других медицинских учреждениях, а также качество жизни.

Качество жизни оценивалось с помощью опросника Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC QLQ-30, версия 3.0) [Aaronson N. Et al., 1993]. Преимуществом данного опросника является то, что в него включены не только вопросы, направленные на определение общего уровня здоровья, но и на детальное выявление симптомов заболевания [Aaronson N. Et al., 1993].

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью математического пакета «IBM SPSS Statistic» компании «Copyright IBM Corporation» (США) для операционной системы «Windows 10». Для проверки нормальности типа распределения параметров применяли W критерий Шапиро–Уилка. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Критерий Манна–Уитни использовался для сравнения количественных данных с распределением, отличным от нормального. При сравнении количественных величин в трёх независимых группах применялся критерий Краскелла–Уоллиса. Хи-квадрат Пирсона применялся для сравнения качественных признаков. Оценку статистической значимости проводили путем попарного сравнения данных анализируемых групп в четырёхпольных таблицах. Точный тест Фишера применялся для оценки значимости различий качественных признаков при условии, что число ожидаемых наблюдений в любых из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5. Для оценки кумулятивных показателей в отдаленном периоде наблюдения применялся метод Каплана – Мейера с учетом цензурированных данных, в которых значения признаков были известны только на некоторых интервалах наблюдения. Сравнительный анализ кривых «выживаемости» выполнялся с помощью тестов Log Rang, Breslow (Generalized Wilcoxon Test) и Tarone-Ware. При проверке статистических гипотез принимался 5% уровень значимости. Нулевая гипотеза об отсутствии различий отвергалась, если вероятность ошибочно её отвергнуть не превышала 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика групп открытого хирургического лечения

Пациентам 1-й группы (n=50) выполнены радикальные операции в объеме (R0) с полным удалением всей паразитарной ткани. В этой группе выполнялись, как большие, так и малые резекции печени, анатомические и атипичные резекции печени, с сочетанием с краевой резекцией НПВ (если имелась инвазия), резекция внепеченочных желчных протоков с формированием реконструктивных анастомозов.

Во 2-й группе (n=19) показанием для выполнения циторедуктивных вмешательств была невозможность полного удаления альвеококкового узла, инвазия в магистральные сосуды (НПВ), соседние органы с оставлением паразитарного очага на сосудистых структурах и смежных органах. Стоит отметить, что большинство вмешательств в этой группе были направлены на максимальное удаление паразитарного очага, и лишь в некоторых случаях резидуальные участки альвеококка были оставлены на НПВ, средней печеночной вене, на желчных протоках.

Пациентам 3-й группы (n=28) выполнены различные виды резекционных вмешательств на печени, дополненные криодеструкцией и изолированная криодеструкция части паразитарной

ткани при нерезектабельных случаях. Размер рабочей части криогенного аппликатора подбирался в зависимости от размера и формы опухоли, от 2 до 5 см. В течение 3–5 мин. температуру аппликатора снижали до температуры минус 180° - минус 187 °С экспозицией 1–10 минут и последующей медленной разморозкой. Криодеструкция проводилась при помощи аппарата «КРИО-МТ» и «КРИО ПУЛЬС -01» или никелид-титановых пористых криозондов.

Криодеструкция выполнялась по ткани паразитарного очага в плоскости резецированной печени, на диафрагме, пораженных сегментах печени, ГДС, НПВ с целью предупреждения локального прогрессирования заболевания.

Сравнительный анализ в группах открытого хирургического лечения

Для сравнительного анализа открытых хирургических вмешательств были отобраны следующие параметры: пол, возраст, ранее проведенные операции по поводу альвеококкоза печени, наличие желтухи, холангита, кожного зуда, болей в правом подреберье, прием противопаразитарной терапии в анамнезе, наличие положительного титра антител к эхинококкозу, хронические заболевания печени в анамнезе, поражение четырех и более сегментов печени, поражение 1S печени, показатель Р (по классификации PNM), резидуальный альвеококк печени. По большинству параметров группы были сопоставимы и статистически не отличались.

Достоверно чаще кожный зуд встречался в группе циторедуктивных вмешательств – ($p1/p2=0,032$), по локализации первичного очага и степени его инвазии – P2 и P3, достоверно чаще встречались в группе радикальных вмешательств: P2 ($p1/p3=0,043$) и P3 ($p1/p2=0,000$; $p1/p3=0,040$), в свою очередь P4 ($p1/p2=0,000$; $p1/p3=0,000$) достоверно чаще встречался в группе криохирургического вмешательства, что и объясняет тяжесть поражения альвеококком у пациентов и выбор хирургического вмешательства данной группы. При описании групп пациентов ранее упоминалось, что до поступления в наш центр им были выполнены хирургические вмешательства различного объема, у части из них был продолженный рост, у части – рецидив в зоне резекции. Резидуальный альвеококк до повторной операции достоверно чаще встречался в 3-й группе ($p1/p2=0,029$; $p1/p3=0,004$).

При оценке объема выполненных хирургических вмешательств в группах достоверно чаще атипичные резекции выполнялись во 2-й группе ($p1/p2=0,000$; $p1/p3=0,013$), ввиду невозможности полного удаления паразитарной ткани.

При оценке выполненных хирургических вмешательств по их продолжительности, объему кровопотери и гемотрансфузии (включая использование аппарата возврата крови), а также по применению Прингл-маневра статистически достоверных различий в группах получено не было (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика интраоперационных показателей в группах

Средние показатели	1 группа (n=50)	2 группа (n=19)	3 группа (n=28)	p-критерий		
				p1/p2	p1/p3	p2/p3
Длительность операции; мин (мин—макс)	368 (190;665)	351 (125;605)	329 (145;600)	0,952	0,879	0,940
Объём кровопотери; мл (мин—макс)	1504 (0;23000)	1039 (100;4000)	662 (100;3000)	0,304	0,151	0,481
Прингл-маневр; мин (мин—макс)	26,4 (4;60)	16,2 (3;43)	24,4 (17;34)	0,702	0,956	0,652
Объём гемотрансфузии; мл	1553 (243;2863)	1941 (432;3450)	1014 (180;1848)	0,847	0,730	0,594
АВК (аппарат возврата крови); мл	1612 (200;7000)	1150 (300;4000)	480 (250;810)	0,780	0,431	0,451

Несмотря на то, что радикальные вмешательства предполагают большую длительность операций, согласно полученным данным, не было выявлено статистически значимых различий в группах по средней продолжительности операций ($p > 0,05$), что отражено на рисунке 2.

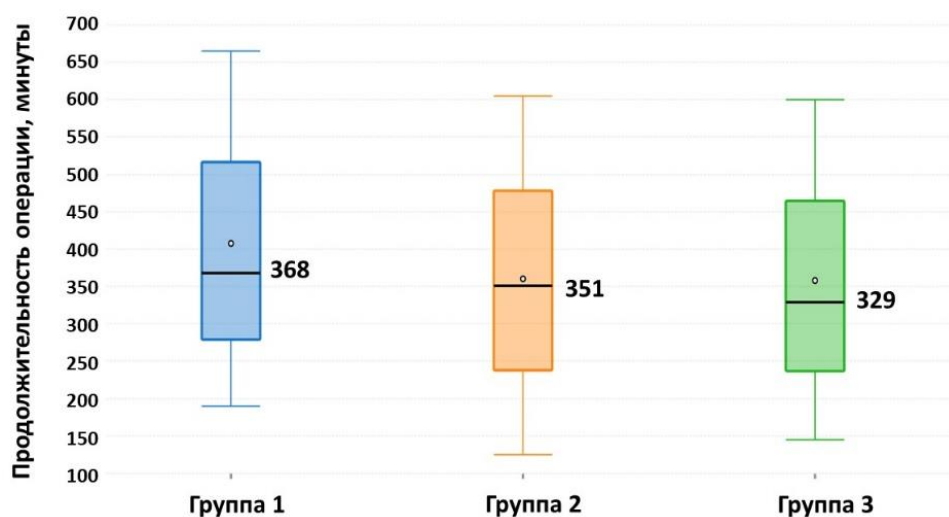


Рисунок 2 – Продолжительность операций (минуты) в группах

Объём кровопотери в группах представлен на рисунке 3.

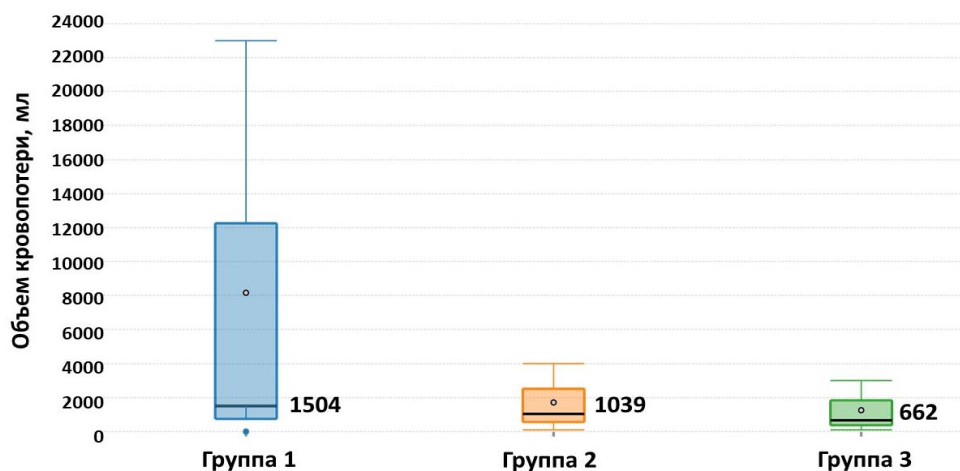


Рисунок 3 – Объем кровопотери (мл) в группах

Во всех трех группах во время операции использовался маневр Прингла (перезажатие гепатодуоденальной связки). В первой группе продолжительность Прингл-маневра составила 26,4 мин (4;60); во второй группе – 16,2 мин (3;43) и в третьей – 24,4 мин (17;34), что было сопоставимо между собой ($p=0,272$).

При больших резекциях печени для достижения радикальности во время операций требуется прецизионное выделение ствола и ветвей воротной вены, печеночной артерии, печеночной вены, что в свою очередь, может сопровождаться большой кровопотерей (более 50% ОЦК) и в таких случаях оправдано использование аппарата возврата крови (АВК). В 1-й группе возвращено 1612 мл (200;7000) отмытых эритроцитов; во 2-й – 1150 мл (300;4000) и в 3-й группе – 480 мл (250;810), что статистически не различалось в группах ($p=0,106$).

При анализе интраоперационной техники различия в группах были обусловлены выполнением лимфодиссекции ($p1/p3=0,031$); резекции средней печеночной вены ($p1/p3=0,019$), что достоверно чаще применялось в группе радикальных вмешательств (таблица 2).

Таблица 2 – Интраоперационная техника в группах

Показатель	Всего (n=96)	1 группа (n=50)	2 группа (n=19)	3 группа (n=28)	p-критерий		
					p1/p2	p1/p3	p2/p3
Лимфодиссекция	42 (44,7%)	27 (54%)	7 (36,8%)	8 (28,6%)	0,203	0,031	0,551
Резекция I сегмента	12 (12,8%)	6 (12%)	3 (15,8%)	3 (10,7%)	0,677	0,865	0,609
Краевая резекция НПВ	12 (12,8%)	6 (12%)	2 (10,5%)	4 (14,3%)	0,865	0,773	0,705
Резекция средней печеночной вены	27 (28,7%)	20 (40%)	4 (21%)	4 (14,3%)	0,140	0,019	0,545
Полость распада	46 (48,9%)	19 (38%)	12 (63,2%)	15 (53,6%)	0,061	0,184	0,515

Статистически значимых различий в длительности пребывания в стационаре получено не было ($p1/p2=0,663$; $p1/p3=0,918$; $p2/p3=0,744$) – рисунок 4.

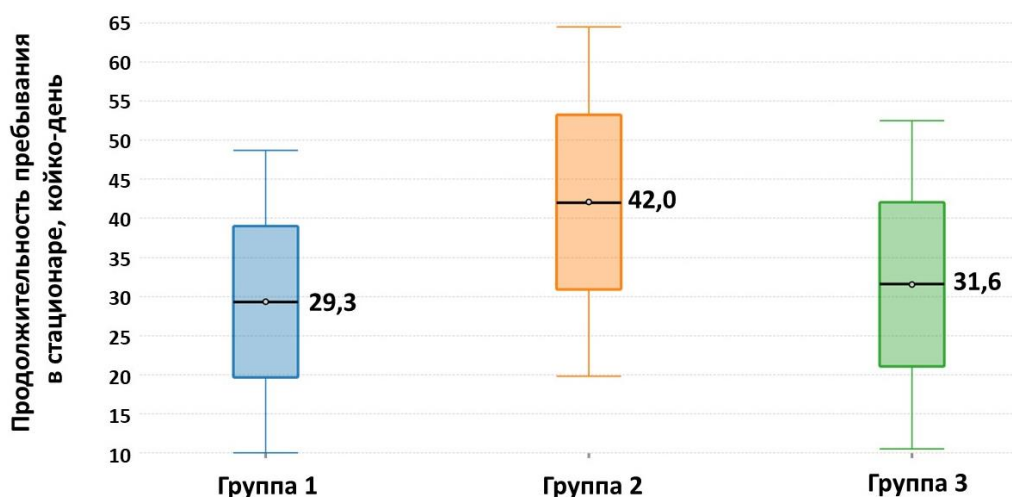


Рисунок 4 – Продолжительность пребывания в стационаре (койко-день) в группах

Ближайшие результаты открытого хирургического лечения.

В ближайшем послеоперационном периоде в 1-й группе послеоперационные осложнения развились у 35 (70%) из 50 пациентов, во 2-й группе у 16 (84,2%) из 19 пациентов, в 3-й – 21 (75%) из 28 пациентов. В каждой из групп на долю специфических осложнений, таких как биломы и гематомы в зоне резекции, жидкостные скопления в зоне резекции, развитие желчных свищей и печеночной недостаточности пришлась самая высокая встречаемость, из неспецифических чаще всего встречался реактивный плеврит. Большинство осложнений были не опасными для жизни и были купированы медикаментозной терапией и лишь по 1 случаю в каждой группе привели к летальному исходу. Летальность в группах составила: 1-я группа – 2%, 2-я группа – 5,3%, 3-я группа – 5,3%. Достоверно чаще во 2-й группе (при циторедуктивных вмешательствах) было отмечено развитие гематомы в зоне резекции ($p1/p2=0,005$); холангита ($p1/p2=0,044$); послеоперационного кровотечения ($p1/p2=0,017$; $p2/p3=0,030$); нагноения послеоперационной раны ($p1/p2=0,029$); релапаротомии ($p1/p2=0,020$) – таблица 4. Для лечения послеоперационных осложнений в каждой группе требовались малоинвазивные вмешательства (чрескожная пункция и эндоскопическое вмешательство – ЭПСТ, транспапиллярное стентирование). Пункционно-дренажному лечению в послеоперационном периоде чаще подвергались пациенты 2-й группы циторедуктивных вмешательств – 47,4%, в 1-й группе – 26,5%, в 3-й – 35,7%. Релапаротомия понадобилась во 2-й – (11%) и 3-й – (7%) группах. Ее причинами во 2-й группе послужили кровотечения, в 3-й – эвентрация и желчный перитонит. Сравнительный анализ госпитальных осложнений в группах представлен в таблице 3.

Таблица 3 – Сравнение ранних послеоперационных осложнений в группах

Осложнение	1 группа (n=50)	2 группа (n=19)	3 группа (n=28)	p-критерий		
				p1/p2	p1/p3	p2/p3
Билома	8 (16%)	6 (32%)	4 (14%)	0,151	0,841	0,156
Гематома в зоне резекции	0	3 (16%)	2 (7%)	0,005	0,056	0,346
Жидкостное скопление в зоне резекции	14 (28%)	6 (32%)	6 (21%)	0,770	0,524	0,434
Желчный свищ	12 (24%)	7 (37%)	5 (18%)	0,287	0,529	0,143
Холангит	4 (8%)	5 (26%)	5 (18%)	0,044	0,192	0,487
Желтуха	1 (2%)	2 (11%)	1 (4%)	0,121	0,674	0,339
Печеночная недостаточность	10 (20%)	4 (21%)	7 (25%)	0,923	0,608	0,754
Реактивный плеврит	15 (30%)	8 (42%)	11 (39%)	0,341	0,404	0,847
Перитонит	0	1 (5%)	2 (7%)	0,103	0,056	0,796
Сепсис	0	1 (5%)	1 (4%)	0,103	0,179	0,778
Кровотечение	1 (2%)	3 (16%)	0	0,029	0,452	0,030
Нагноение п/о раны	1 (2%)	3 (16%)	2 (7%)	0,029	0,258	0,346
Серома послеоперационной раны	5 (10%)	2 (11%)	3 (11%)	0,949	0,921	0,984
Релапаротомия	0	2 (11%)	2 (7%)	0,020	0,056	0,684
Летальность	1 (2%)	1 (5%)	1 (4%)	0,471	0,674	0,778

Частота осложнений по Clavien-Dindo в 1-й группе составила 62%, во 2-й – 84,2%; в 3-й – 60,7%. В 1-й группе наибольшее число составили осложнения I степени – 15,8%; во 2-й группе осложнения IIIa – 52,6%; в 3-й группе IIIa – 28,6%. Частота развития послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo IIIb степени достоверно чаще встречалась в 3-й группе ($p1/p3=0,007$), по остальным степеням Clavien-Dindo осложнения были сопоставимы. Частота развития тяжелых осложнений (класс IV–V по Clavien) составила 11% (3 пациента, по 1 летальному случаю в каждой группе).

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что применение циторедуктивных вмешательств в нашем исследовании привело к большему числу осложнений ввиду попыток полного удаления альвеококка с НПВ, ГДС, при билобарном поражении. Однако, большинство осложнений были купированы консервативными методами лечения, а летальность в этой группе составила 5,3%. Вероятно, при подготовке пациентов к оперативному лечению необходимо было пересмотреть объем вмешательств в этой группе в пользу криодеструкции нерезектабельных очагов, либо ограничиться противопаразитарной терапией.

Отдаленные результаты открытого хирургического лечения

Оценить отдаленные результаты лечения удалось у 134 (92,4%) из 145 пациентов, у 11 пациентов отдаленные результаты не могли быть оценены ввиду того, что связь с ними была потеряна. В группе радикальных вмешательств отдаленные результаты проанализированы у 47 (94%) из 50 пациентов, с 3 пациентами связь потеряна. В ближайшем послеоперационном периоде умерла 1 (2%) пациентка, в отдаленном периоде – 4 пациента (8,6%). В группе циторедуктивных вмешательств отдаленные результаты проанализированы у 17 (89,5%) из 19 пациентов, с 2 связь потеряна. В ближайшем послеоперационном периоде умерла 1 (5,3%) пациентка, в отдаленном – 6 пациентов (37,5%). В группе резекций печени + КД, изолированная криодеструкция отдаленные результаты проанализированы у 27 из 28 (96,4%) пациентов, с 1 пациентом связь потеряна. В ближайшем послеоперационном периоде умер 1 (5,3%) пациент, в отдаленном – 5 пациентов (19,2%). Срок наблюдения за пациентами в отдаленном периоде составил от 3 месяцев до 264 месяцев (максимальный период наблюдения за пациенткой составил 22 года с момента выявления заболевания). В отдаленные сроки наблюдения умерло 15 пациентов (17%), В 1-й группе причинами летальных исходов в отдаленном периоде были: коронавирусная инфекция – 1 (2,2%), прогрессирование онкологического заболевания – 1 (2,2%), ДТП – 1 (2,2%), неизвестная причина – 1 (2,2%). Во 2-й группе причинами летальных исходов в отдаленном периоде были: прогрессирование альвеококкового поражения – 1 (6,25%), СД 2 типа – 1 (6,25%), коронавирусная инфекция – 1 (6,25%), инфаркт миокарда – 1 (6,25%), неизвестная причина – 1 (6,25%). У одной пациентки, которая была отправлена в специализированный центр, после трансплантации печени в раннем послеоперационном периоде отмечен летальный исход,

наступивший в результате рецидивного кровотечения из острой стероидной язвы двенадцатиперстной кишки. В 3-й группе причинами летальных исходов в отдаленном периоде были: прогрессирование альвеококкоза с развитием гнойно-септических осложнений – 3 (11,5%), ТЭЛА – 1 (3,8%), желудочно-кишечное кровотечение из ВРВ III степени на фоне цирроза печени – 1 (3,8%).

В отдаленном периоде наблюдения оценивался рецидив альвеококкоза после радикальных вмешательств и продолженный рост после циторедуктивных вмешательств, резекций печени, дополненных криодеструкцией, так называемый резидуальный альвеококкоз, что представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Рецидивный и резидуальный альвеококкоз в группах

Группа пациентов	Рецидивы		Всего
	Да	Нет	
1 группа (R0)	13 (28,3%)	33 (71,7%)	46
2 группа (R1-2)	10 (62,5%)	6 (37,5%)	16
3 группа (R1-2+крио, крио)	20 (77%)	6 (23%)	26
Всего	43 (49%)	45 (51%)	88

Кумулятивная безрецидивная выживаемость в группе радикальных вмешательств на 5- и 10-летнем периоде наблюдения составила 74% и 63%, в группе циторедуктивных – 44% и 35%; в группе резекций печени, дополненных криодеструкцией – 17% и 9% соответственно (рисунок 5).

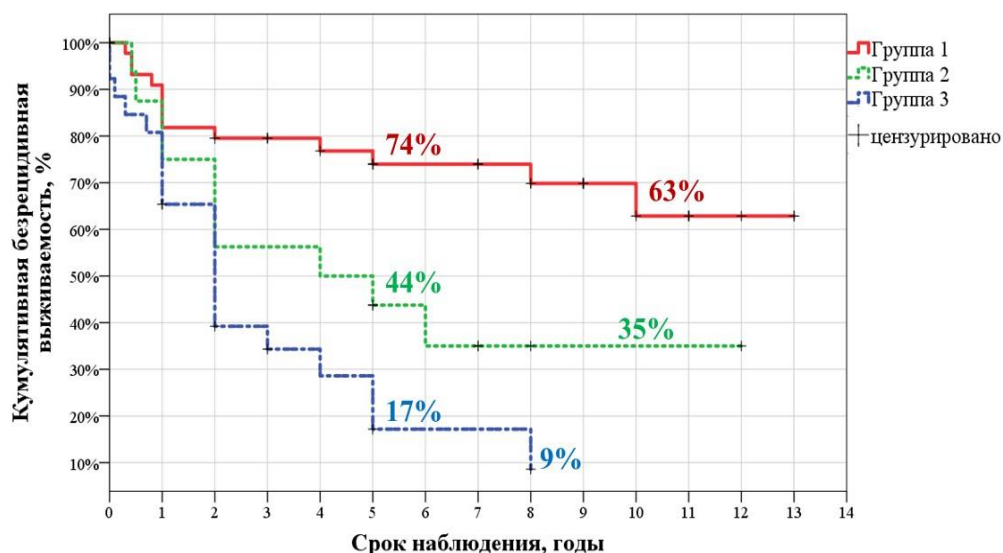


Рисунок 5 – Кумулятивная безрецидивная выживаемость у пациентов группы радикальных вмешательств (красная кривая), группы циторедуктивных вмешательств (зеленая кривая), группы резекций печени, дополненных криодеструкцией (синяя кривая)

Статистически достоверными оказались различия в 1-й и во 2-й группах (Log Rank $p=0,022$; Breslow $p=0,042$ и Tarone-Ware $p=0,029$), а также в 1-й и 3-й (Log Rank $p=0,000$; Breslow

$p=0,000$ и Tarone-Ware $p=0,000$), в то время как различия во 2-й и в 3-й группах достоверными не были (Log Rank $p=0,107$; Breslow $p=0,178$; Tarone-Ware $p=0,142$), что представлено на рисунке 6.

Кумулятивная выживаемость в группе радикальных вмешательств на 5- и 10-летнем периоде наблюдения составила 93% и 85%, в группе циторедуктивных – 82% и 60% соответственно; в группе резекций печени, дополненных криодеструкцией – 84% и 63%, при этом статистически достоверными различия оказались только между 1-й и 2-й группами (Log Rank $p=0,018$; Breslow $p=0,036$ и Tarone-Ware $p=0,025$), что представлено на рисунке 6.

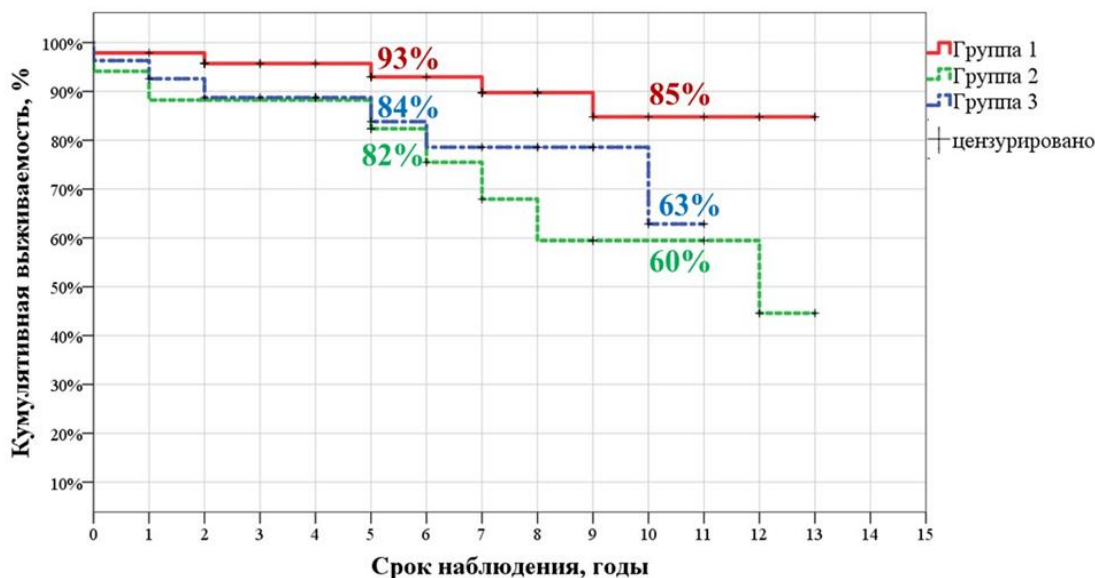


Рисунок 6 – Кумулятивная выживаемость у пациентов группы радикальных вмешательств (красная кривая), группы циторедуктивных вмешательств (зеленая кривая), группы резекций печени, дополненных криодеструкцией (синяя кривая)

Статистической разницы по медиане выживаемости между группами выявлено не было ($p1/p2=0,773$; $p1/p3=0,903$; $p2/p3=0,886$) – рисунок 7.

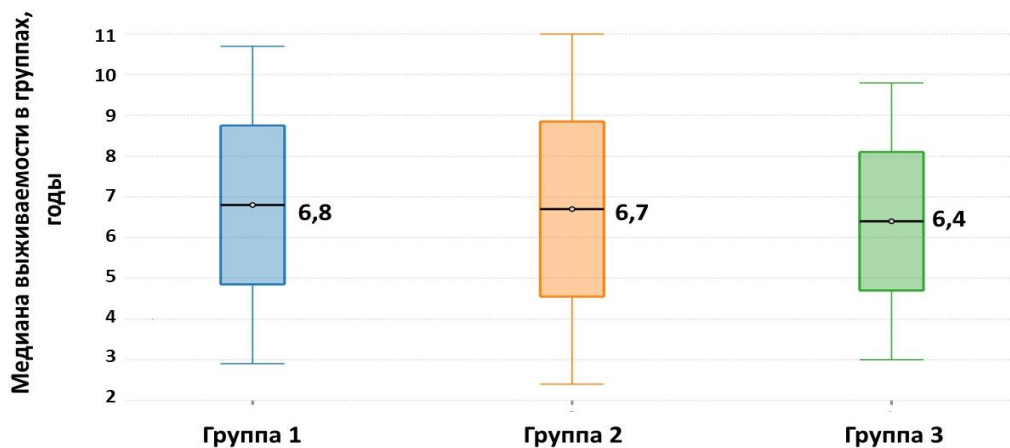


Рисунок 7 – Медиана выживаемости в группах

В отдаленном периоде наблюдения за пациентами оценивался прием противопаразитарной терапии, длительность приема в годах, дозировка согласно ВОЗ, а также отмена препарата и причины отмены (таблица 5 и 6).

Таблица 5 – Прием противопаразитарной терапии в отдаленном периоде в группах

Группа пациентов	Прием альбендазола/немазола		Всего
	Да	Нет	
1 группа (R0)	33 (78,6%)	9 (21,4%)	42
2 группа (R1–R2)	8 (66,6%)	4 (33,4%)	12
3 группа (R1-2+крио, крио)	17 (74%)	6 (26%)	23
Всего	58 (75%)	19 (25%)	77

Таблица 6 – Оценка приема противопаразитарной терапии в отдаленном периоде в группах

Группа пациентов	По схеме ВОЗ	Не по схеме ВОЗ	Самостоятельная отмена	Отмена инфекционистом
1 группа (R0)	17 (41%)	16 (38%)	3 (7%)	6 (14%)
2 группа (R1–R2)	2 (17%)	6 (50%)	4 (33%)	0
3 группа (R1-2+крио, крио)	15 (65,3%)	2 (8,7%)	6 (26%)	0

В 1-й группе непереносимость препарата отмечена только у 1 пациента (тошнота, рвота, кожный зуд). Самый длительный прием противопаразитарной терапии отмечен у 3 (9%) пациентов: 7, 10 и 13 лет. Стоит отметить, что большинство пациентов принимали альбендазол в течение 2-х лет без перерыва в суточной дозировке 800 мг, после контрольных анализов крови, а также выполнения МСКТ или МРТ органов брюшной полости при отсутствии продолженного роста или рецидива альвеококкоза противопаразитарные препараты были отменены инфекционистами или самостоятельно, что подтверждает таблица 7.

Во 2-й группе непереносимость препаратов не отмечена ни у одного из пациентов. Длительный прием противопаразитарной терапии отмечен у 1 пациента в течение 9 лет, но курсами по 28 дней. Учитывая, что этим пациентам выполнены циторедуктивные вмешательства и им показан пожизненный прием альбендазола, показатель приема противопаразитарной терапии в этой группе самый низкий – 66,6%.

В 3-й группе непереносимость препаратов не отмечена ни у одного из пациентов. Длительный прием противопаразитарной терапии отмечен у 10 (59%) пациентов в течение 7, 8, 9, 11 лет. Это связано с тем, что эта группа отличается наиболее массивным распространённым поражением альвеококком, наличием резидуального альвеококкоза. Отмена препарата зарегистрирована в нашем центре у одной пациентки ввиду планирования беременности.

Результаты минимально инвазивного лечения

Минимально инвазивные вмешательства были выполнены 29 (20%) пациентам с альвеококкозом печени с целью купирования билиарной гипертензии при сдавлении и/или

прорастании паразитом области портальных ворот с развитием механической желтухи, а также для восстановления пассажа желчи в кишечник при наличии желчных свищей после перенесенных ранее вмешательств. Женщин было 13 (44,8%), мужчин 16 (55,2%). Средний возраст составил $41,5 \pm 14,9$ лет. Паразитарный процесс локализовался чаще всего в правой доле печени – 11 (38%) случаев, билобарное поражение – 9 (31%); поражение левой доли – 4 (13,8%), в культе печени – 5 (17,2%). Резидуальный альвеококкоз печени выявлен у 10 (34,5%) пациентов. На момент госпитализации 10 (34,5%) пациентов уже имели метастазы в другие органы и ткани.

Антеградные вмешательства были выполнены у 15 (52%) пациентов, стентирование желчных протоков – у 13 (44,8%) пациентов данной группы. У 1 (3,2%) пациента – дренирование полости распада в зоне резекции печени, дренирование полости распада мягких тканей паравертебральной области под УЗ-контролем.

В группе минимально инвазивных вмешательств осложнения развились у 12 (41,4%) из 29 пациентов. Из специфических осложнений чаще всего встречался острый холангит – 11 (38%), постманипуляционный панкреатит – 4 (13,8%), 156 желчные свищи – 2 (6,8%), печеночная недостаточность – 2 (6,8%). Из неспецифических осложнений реактивный плеврит и послеоперационный асцит развились у 2 (6,8%) пациентов. Летальность составила 3,4%. Согласно классификации Clavien-Dindo осложнения I степени развились у 8 (27,6%) пациентов, II степени – 0, IIIa – 2 (6,9%), IIIb – 3 (10,3%) и V – 1 (3,4%) (тяжелый панкреатит, который привел к летальному исходу).

Оценить отдаленные результаты после минимально инвазивных вмешательств удалось у 28 (97%) пациентов, с одним пациентом связь была потеряна. В ближайшем послеоперационном периоде умерла одна (3,4%) пациентка, в отдаленном периоде – 10 (34,5%) пациентов. Причиной смерти были: цирроз печени, портальная гипертензия – 1 (3,7%), билиарные осложнения (сепсис, механическая желтуха, гнойный холангит) – 4 (14,8%), прогрессирование паразитарного заболевания – 2 (7,4%), инфаркт миокарда – 1 (3,7%), онкологическое заболевание – 1 (3,7%), коронавирусная инфекция – 1 (3,7%). Оценить адекватность приема медикаментозной терапии удалось у 17 пациентов группы минимально инвазивных вмешательств. В отдаленном периоде противопаразитарную терапию принимали 13 (76,5%) пациентов, 4 (23,5%) – не принимали (ввиду стоимости препаратов). Максимальный срок приема альбендазола в группе минимально инвазивных вмешательств был отмечен у 3 пациентов и составил 8, 9 и 13 лет. Срок наблюдения за пациентами в отдаленном периоде составил от 3 месяцев до 228 месяцев (максимальный период наблюдения за пациентом составил 19 лет). Стоит отметить, что 12 (92%) пациентов до сегодняшнего дня принимают альбендазол в дозировке 800 мг в сутки ежедневно согласно рекомендациям, которые им давались при выписке. Пациенты группы минимально инвазивных

вмешательств в отдаленном периоде наблюдения госпитализировались повторно для замены стентов/ТПД каждые 3–6–12 месяцев.

Кумулятивная выживаемость в этой группе составила на 5-летнем сроке наблюдения 65%, а к 10-летнему сроку снижалась до 50% (рисунок 8).

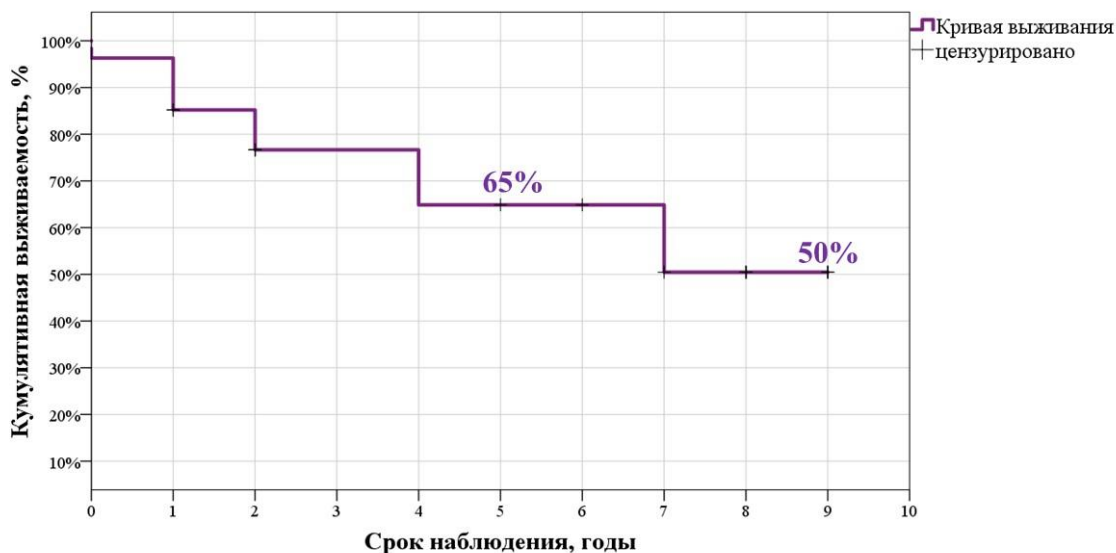


Рисунок 8 – Кумулятивная выживаемость пациентов группы минимально инвазивных вмешательств

Общая характеристика пациентов динамического наблюдения и ТП

Длительный бессимптомный период, несвоевременная диагностика, постановка диагноза на поздней стадии с наличием отдаленных и региональных метастазов и невозможность выполнения оперативного вмешательства, послужило обоснованием выделить отдельную группу пациентов динамического наблюдения и трансплантации печени.

В эту группу вошли 19 (13,1%) пациентов, 9 (6,2%) пациентов были направлены в специализированные центры, где было возможно проведение трансплантации печени. Невозможность удаления всех очагов альвеококка в брюшной полости и (или) наличие нерезектабельных дистантных метастазов (легкие, головной мозг) у 10 (6,9%) пациентов послужило отказом от трансплантации печени и назначением пожизненного приема противопаразитарной терапии.

Женщин было 14 (73,7%), мужчин было 5 (26,3%). Средний возраст составил 39,7 лет (варьировал от 21 до 83 лет). Серологическое подтверждение диагноза (иммуноферментный анализ антител класса Ig G к антигенам эхинококка) было выполнено у 7 (36,8%) пациентов, отрицательный анализ отмечен у 2 пациентов (1%), при этом у 10 (52,6%) пациентов анализ не был выполнен. Стоит отметить, что билобарное поражение АП без инвазии в сосуды и желчные протоки – P2N0M0 было отмечено у 1 (5,3%) пациента, наибольшее число пациентов пришлось на P4N1M0-1–6 (31,6%).

Отдаленные результаты пациентов динамического наблюдения и ТП

Оценить отдаленные результаты удалось у всех 19 пациентов группы динамического наблюдения и трансплантации печени. Срок наблюдения за пациентами в отдаленном периоде составил от 12 до 132 месяцев (максимальный период наблюдения за пациенткой составил 11 лет).

Из 9 пациентов, направленных на трансплантацию печени, были выполнены следующие вмешательства: трансплантация печени от родственного донора – 2 (10,5%) в Индии; трансплантация печени от умершего донора – 1 (5,3%); экстракорпоральная резекция 1-4 сегментов печени в условиях холодной перфузии с протезированием печеночных вен и ауто трансплантацией печени – 1 (5,3%); РПГГЭ – 1 (5,3%). Стоит отметить, из тех пациентов кому выполнены резекции печени и трансплантационные технологии принимали альбендазол только 3 пациентов, один пациент принимал до операции в течение 1 года.

Из 10 пациентов, которые были направлены на противопаразитарную терапию, принимали альбендазол ежедневно в дозировке 800 мг только 7 (70%), одна пациентка принимала в целях профилактики курсами (1 месяц с перерывом в 3 месяца по 400 мг), у одной пациентки отмечена непереносимость альбендазола (тошнота, рвота, аллергические реакции), ввиду чего она была вынуждена прервать терапию.

Кумулятивная выживаемость у пациентов группы динамического наблюдения и ТП к 5-летнему сроку наблюдения составила 81%, а к 10-летнему сроку снижалась до 54% (рисунок 9).

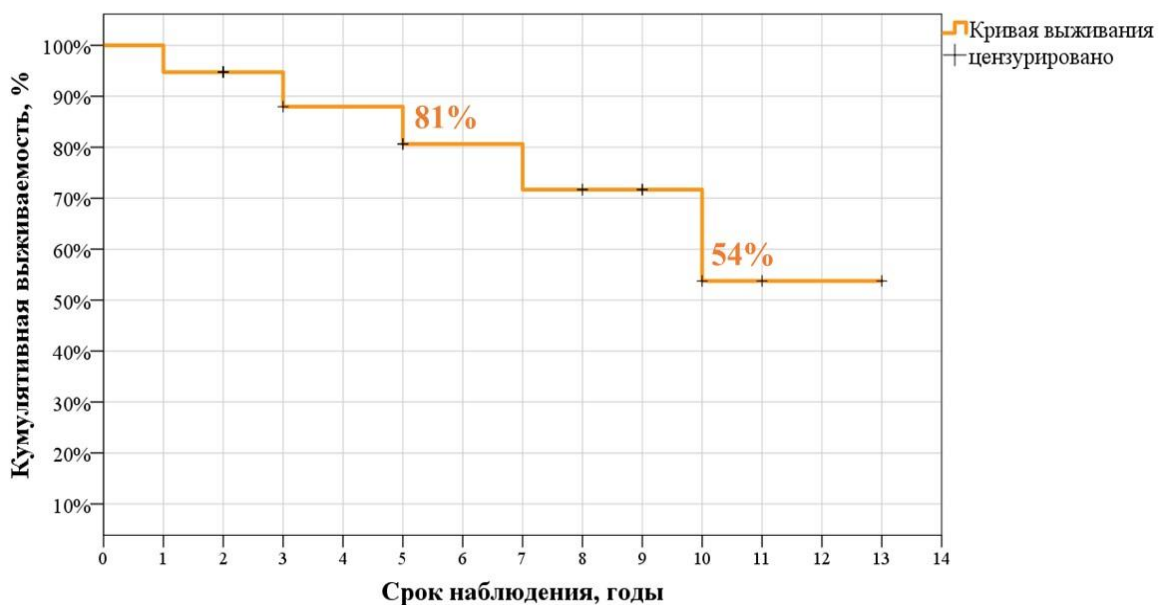


Рисунок 9 – Кумулятивная выживаемость пациентов группы динамического наблюдения

В отдаленные сроки наблюдения в этой группе умерло 5 пациентов (26,3%), причинами летальных исходов были портальная гипертензия – 2 (10,5%), билиарные осложнения – 1 (5,3%), отторжение трансплантата – 1 (5,3%), коронавирусная инфекция – 1 (5,3%).

Оценка качества жизни

В отдаленном периоде качество жизни оценено у 87 (65%) из 134 пациентов. Послеоперационный контроль оценивался не ранее чем через 3 месяца после выписки. Анкетирование проводилось как во время личного посещения пациентом клиничко-диагностического отделения института, так и по телефону.

Для определения качества жизни использовали онкологический опросник EORTC QLQ C-30, версия 3.0. При помощи данного опросника возможно определение общего здоровья (ОЗ), физического функционирования (ФФ), ролевого функционирования (РФ), эмоционального функционирования (ЭФ), когнитивного функционирования (КФ), социального функционирования (СФ), а также таких симптомов как усталость, тошнота, боль, одышка, бессонница и другие.

Самый высокий уровень общего здоровья отмечался у пациентов 3-й группы – 97 баллов, после выполнения резекций печени, дополненных криодеструкцией, несмотря на то что пациентам 1-й группы выполнены радикальные вмешательства, уровень их общего здоровья снижался до 92 баллов. Наименьший показатель отмечен у 2-й группы циторедуктивных вмешательств – 90 баллов. Такой результат может быть связан с разным количеством пациентов в группах, которым выполнена оценка качества жизни, однако статистически различия между группами выявлены не были. При анализе качества жизни наилучшее физическое функционирование (ФФ) – 100 баллов и ролевое функционирование (РФ) – 100 баллов отмечено у пациентов 3-й группы, что также подтверждает статистические различия между 1-й и 3-й группой: ФФ – ($p1/p3=0,035$); РФ – ($p1/p3=0,022$). Самый высокий показатель (ЭФ) – 97,9 баллов отмечен у пациентов группы циторедуктивных вмешательств, а показатели КФ и СФ в трех группах находились в пределах 98 баллов. Общее здоровье у пациентов группы минимально инвазивных вмешательств оказалось выше – 93,7 баллов, чем у пациентов группы динамического наблюдения и ТП – 90,3. Показатели ФФ в группе минимально инвазивных вмешательств варьировали от 93,8 до 100 баллов, в группе динамического наблюдения и ТП показатели были незначительно ниже и варьировали от 90,4 до 96,2 баллов (рисунок 10).

По шкале симптомов в 1-й, 2-й, 3-й группах все показатели были сопоставимы между собой ($p < 0,05$). Наиболее выраженными симптомами в дооперационном периоде у пациентов были: слабость, бессонница – 29,6; бессонница – 22,2; боль – 21,3; снижение аппетита – 18,5

баллов; запоры и диарея не отмечена ни в одном наблюдении. В послеоперационном периоде частота этих симптомов значительно снижалась (рисунок 11).

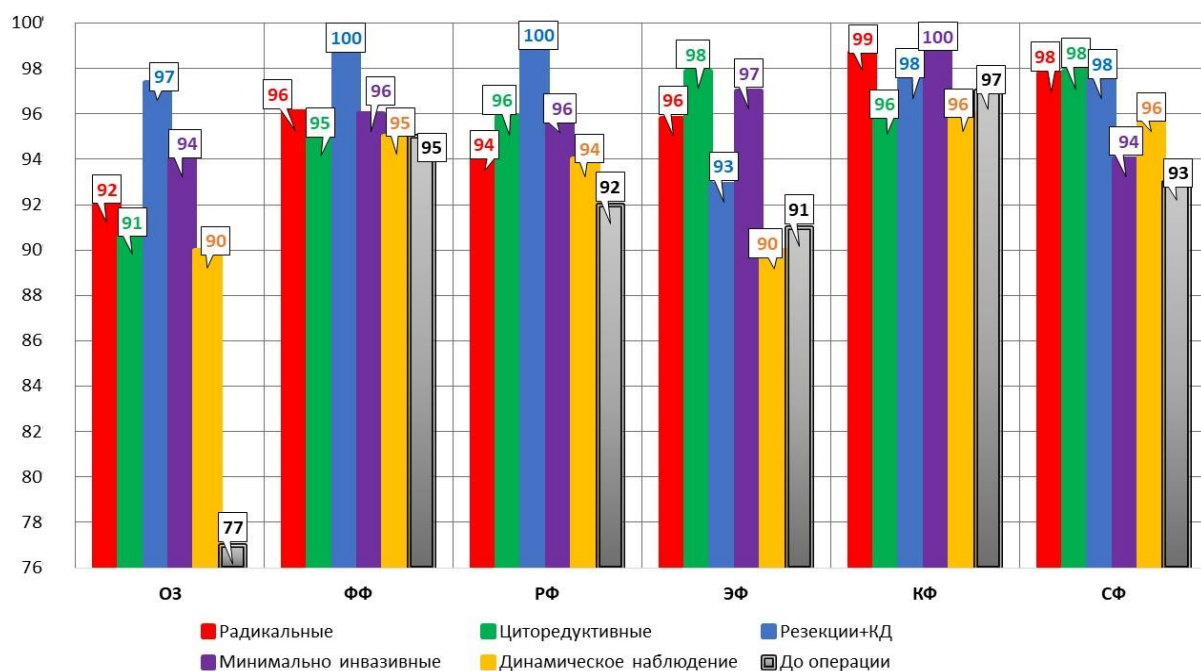


Рисунок 10 – Качество жизни пациентов всех групп (показатели физического функционирования)

Пациенты в группе минимально инвазивных вмешательств предъявляли жалобы на слабость и утомляемость – 11,1 баллов; снижение аппетита 8,3 баллов; боль – 6,3 баллов. Показатель финансовых затрат в этой группе составил 25 баллов (рисунок 11).

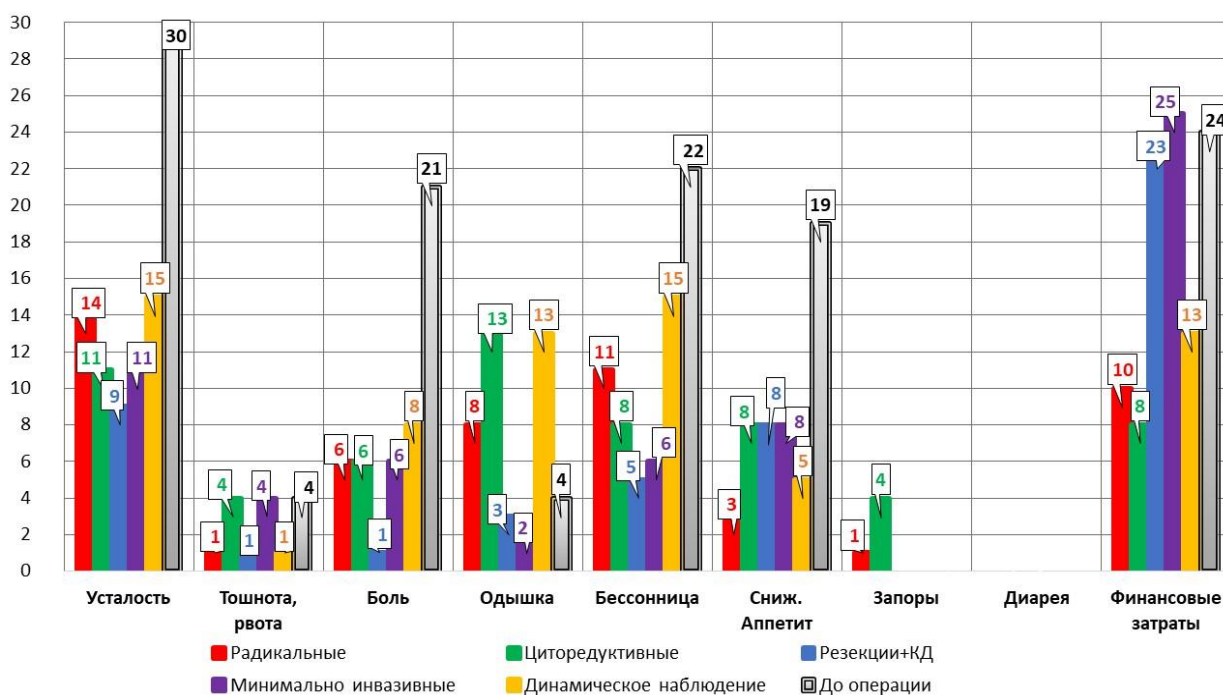


Рисунок 11 – Шкала симптомов по опроснику EORTC QLQ C-30

По шкале симптомов пациенты группы динамического наблюдения предъявляли жалобы на слабость, утомляемость и бессонницу – 15,4 баллов; одышку – 12,8 баллов; а также боль – 7,7 баллов. А вот такие жалобы, как диарея и запоры не были отмечены ни в группе минимально инвазивного лечения, ни в группе динамического наблюдения (0 баллов) (рисунок 11).

Повторные оперативные вмешательства при альвеококкозе печени

Из 145 пациентов с альвеококкозом печени ранее оперированы 92 (63%) пациента, из них 5 (5,4%) – в НМИЦ хирургии, 87 (94,5%) – в других стационарах. 38 (26,2%) пациентам была выполнена диагностическая лапаротомия. Повторные открытые вмешательства выполнены – 27 (29,4%); минимально инвазивные – 65 (70,6%) пациентам (антеградные, ретроградные, чрескожные, а также их сочетание между собой). Пациенты, которым были выполнены повторные открытые операции были разделены на 3 группы: радикальные вмешательства в объеме R0 – 6 (22,2%) пациентам, циторедуктивные вмешательства с оставлением альвеококкового узла на НПВ, средней печеночной вене, по линии резекции, на сегментах печени – 8 (29,6%), резекции печени в дополнении с криодеструкцией – 13 (48,1%). Дизайн анализа представлен на рисунке 12.

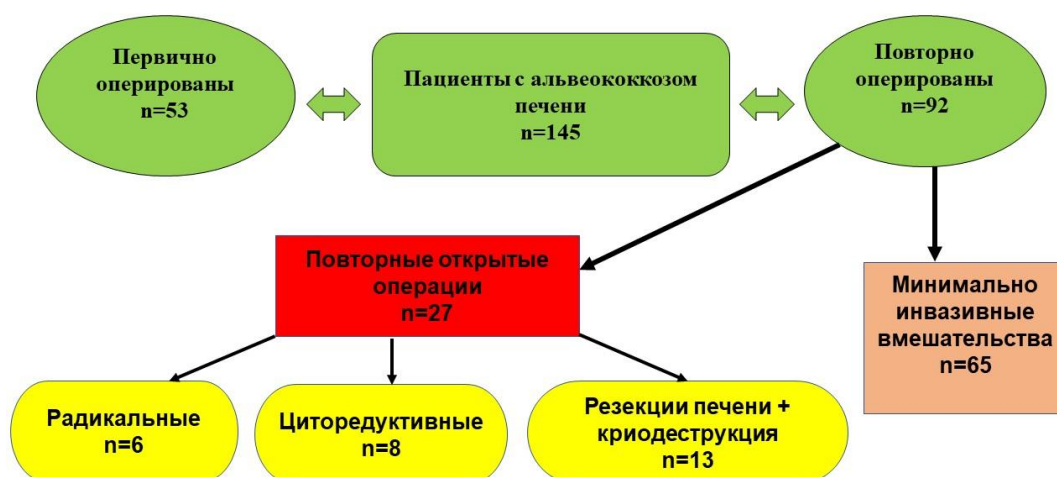


Рисунок 12 – Дизайн анализа повторных оперативных вмешательств

В группе радикальных повторных вмешательств послеоперационные осложнения развились у 3 (50%) из 6 пациентов, в группе циторедуктивных повторных вмешательств – у 7 (87,5%) из 8 пациентов, в группе повторных резекций печени, дополненных криодеструкцией – у 9 (69%) из 13 пациентов. Послеоперационные осложнения по Clavien-Dindo статистически в группах не отличалась ($p > 0,05$), чаще всего осложнения IIIa степени – 23% встречались в 3-й группе повторно оперированных пациентов.

Оценить отдаленные результаты после повторных оперативных вмешательств удалось у всех 27 пациентов. В отдаленном периоде летальность у повторно оперированных пациентов составила (19,2%) – 5 пациентов. В группе радикальных повторных вмешательств 5- и 10-летняя

выживаемость составила 100% и 50%; в группе повторных циторедуктивных вмешательств 100% и 69%; в группе повторных резекций печени, дополненных крио – 92% и 69% соответственно. При анализе кумулятивной выживаемости у повторно оперированных пациентов в группах достоверных различий не было ввиду малого количества пациентов, что требует дальнейшего динамического наблюдения за этими пациентами.

У повторно оперированных пациентов общая 5-летняя выживаемость составила 96%, 10-летняя выживаемость – 80%, 15-летняя выживаемость 55%. Анализ повторных вмешательств в нашем исследовании показал высокие результаты выживаемости в отдаленном периоде, но ввиду небольшого количества пациентов (n=27) требуются дальнейшие исследования и динамическое наблюдение.

Таким образом, полученные данные в ходе нашего исследования позволили разработать следующий мультимодальный алгоритм диагностики, лечения и дальнейшего наблюдения за пациентами с АП, включающий различные подходы к лечению (R0, R1-R2, резекции печени+криодеструкция, минимально инвазивные технологии), повторные оперативные вмешательства с адекватной противопаразитарной терапией на каждом этапе лечения, динамическое наблюдение в отдаленном периоде (рисунок 13).

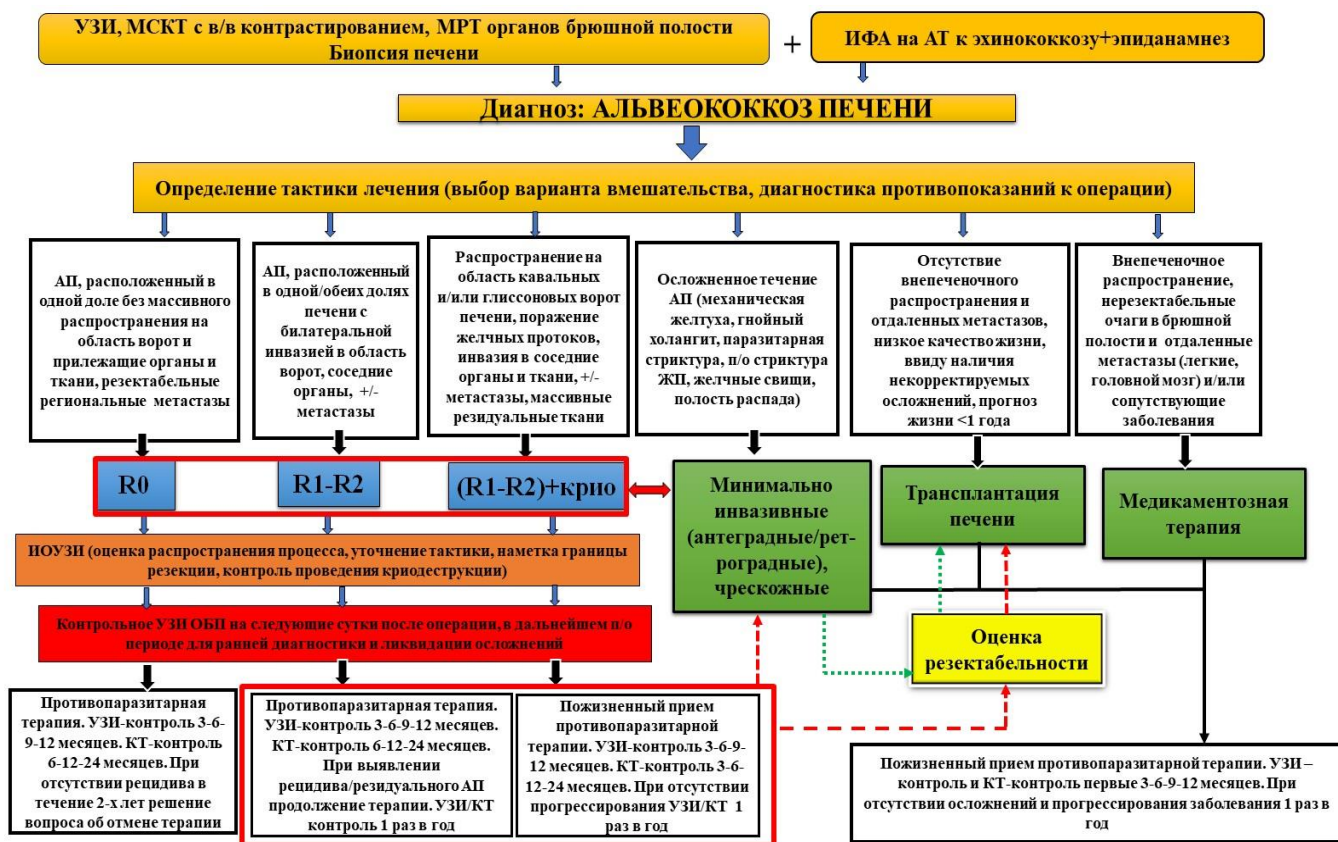


Рисунок 13 – Алгоритм лечения альвеококкоза печени

Выводы

1. Частота осложнений в группах радикальных, циторедуктивных и резекций печени, дополненных криодеструкцией нерезектабельной части паразитарного очага, составила 70%, 84,2% и 75% соответственно, в группе минимально инвазивных – 41,4%, при этом статистические различия были отмечены между группой радикальных и циторедуктивных вмешательств ($p < 0,05$). Достоверно чаще при циторедуктивных вмешательствах было отмечено развитие гематомы в зоне резекции ($p = 0,005$), холангита ($p = 0,044$), послеоперационного кровотечения ($p = 0,017$), нагноения послеоперационной раны ($p = 0,029$), релапаротомии ($p = 0,020$) ввиду попыток полного удаления паразитарных тканей. Послеоперационная летальность в группах варьировала от 2% до 5,3%.

2. Наилучшие результаты отдаленной 5- и 10-летней выживаемости отмечены в группе радикальных вмешательств – 93% и 85%, резекций печени, дополненных криодеструкцией и изолированной криодеструкции – 84% и 63%, в группе циторедуктивных вмешательств – 82% и 60%, в группе динамического наблюдения и трансплантации печени – 81% и 54% соответственно (Log Rank $p = 0,015$; Breslow $p = 0,028$; Tarone-Ware $p = 0,020$). Худшие отдаленные результаты получены в группе минимально инвазивных вмешательств – 65% и 50% соответственно, тем не менее для пациентов этой группы данный вид вмешательства оправдан с учетом распространенности альвеококкоза и невозможности выполнения радикальных и циторедуктивных вмешательств.

3. Персонифицированная комбинация различных вариантов лечения пациентов с альвеококкозом печени в сочетании с медикаментозной терапией позволяет улучшить качество жизни в отдаленном периоде, особенно у пациентов, которым были выполнены резекции печени, дополненные криодеструкцией и изолированная криодеструкция: их показатели физического (ФФ) и ролевого (РФ) функционирования составили 100 баллов, что было достоверно выше, чем у пациентов других групп ($p = 0,035$ и $p = 0,022$ соответственно). Показатели общего здоровья и физического функционирования в группах достоверно не различались ($p > 0,05$) и варьировали от 90 до 100 баллов.

4. При повторных операциях по поводу альвеококкоза печени выполнение радикальных резекций возможно у 22,2% пациентов, циторедуктивных – у 29,6%, резекций печени, дополненных криодеструкцией – у 48,1%. Отдаленная 5-, 10-, 15-летняя выживаемость у повторно оперированных пациентов составила 96%, 80% и 55% соответственно.

5. Аргументированный выбор варианта лечения позволяет добиться высоких показателей выживаемости и качества жизни в отдаленном периоде у 33% пациентов с нерезектабельным альвеококкозом печени, при этом показания к трансплантации печени возникают лишь в 19,9% случаев, что нашло свое отражение в разработанном лечебно-диагностическом алгоритме.

Практические рекомендации

1. При подозрении у пациентов альвеококкоза печени целесообразно направлять их в специализированные гепатологические центры для оценки резектабельности и адекватного выбора метода лечения.
2. Любое хирургическое вмешательство должно сопровождаться адекватной противопаразитарной терапией, а у нерезектабельных пациентов должно носить пожизненный характер с долгосрочным мониторингом в отдаленном периоде.
3. Наиболее эффективным методом лечения пациентов с массивным местно-распространенным альвеококкозом является резекция печени, дополненная криодеструкцией нерезектабельных участков и изолированная криодеструкция части паразитарной ткани в комбинации с пожизненным приемом противопаразитарной терапии.
4. Повторные оперативные вмешательства показаны при возможности выполнения резекции печени (радикальной, циторедуктивной, а также резекции, дополненной криодеструкцией) и наличии у пациента осложненного течения заболевания: механической желтухи, полости распада паразита, резектабельных метастатических очагов, резидуального альвеококкоза.
5. При осложненном альвеококкозе печени лечение рекомендовано начинать с минимально инвазивных методов с последующим решением вопроса о дальнейшей тактике.
6. В отдаленном периоде наблюдения всем пациентам необходимо проводить контроль приема противопаразитарной терапии (длительность, дозировка, возникшие осложнения и их купирование), особенно у пациентов с рецидивным и резидуальным альвеококкозом печени.
7. Стратификацию пациентов по группам рекомендуется проводить в соответствии с разработанным мультимодальным алгоритмом, позволяющим четко определить план и метод лечения. При этом в процессе лечения и в отдаленном периоде наблюдения пациенты могут мигрировать из одной группы в другую.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Юрковская А.И., Маринова Л.А., Чжао А.В. Альвеококкоз печени. Клиника, диагностика, лечение (обзор литературы) // Высокотехнологическая медицина. 2022; №1: 47–61. doi:10.52090/2542–1646_2021_9_1_47
2. Юрковская А.И., Чжао А.В., Степанова Ю.А. Сегментэктомия в пользу большой резекции у больного с альвеококкозом печени (клиническое наблюдение) // Высокотехнологическая медицина. 2022; №4: 53–62. doi:10.52090/2542–1646_2021_9_4_53
3. Юрковская А.И., Чжао А.В., Степанова Ю.А., Маринова Л.А., Жаворонкова О.И., Трифонов С.А. Когда дренировать полость распада при альвеококкозе печени? //

4. Юрковская А.И., Чжао А.В., Степанова Ю.А., Ионкин Д.А. Повторные оперативные вмешательства при альвеококкозе печени // Медицина высоких технологий. 2023; № 2: 45–55.

Список сокращений

АВК – аппарат возврата крови	ПГГЭ – правосторонняя гемигепатэктомия
АП – альвеококкоз печени	ПЦР – полимеразная цепная реакция
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения	РЛГГЭ – расширенная левосторонняя гемигепатэктомия
ГДС – гепатодуоденальная связка	РПГГЭ – расширенная правосторонняя гемигепатэктомия
ИОУЗИ – интраоперационное ультразвуковое исследование	РФ – ролевое функционирование
ИФА – иммуноферментный анализ	СФ – социальное функционирование
КД – криодеструкция	ТП – трансплантация печени
КФ – когнитивное функционирование	ТПД – транспеченочный дренаж
ЛГГЭ – левосторонняя гемигепатэктомия	УЗИ – ультразвуковое исследование
мин. – минуты	ФФ – физическое функционирование
мл. – миллилитры	ЭПСТ – эндоскопическая папиллосфинктеротомия
мм. – миллиметры	ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
МРТ – магнитно-резонансная компьютерная томография	ЭФ – эмоциональное функционирование
МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография	ASA – American Society of Anesthesiologists
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография	EORTC QLQ-30 версия 3.0 – онкологический опросник качества жизни
НПВ – нижняя полая вена	n – number (число, количество)
ОБП – органы брюшной полости	p – уровень статистической значимости
ОЗ – общее здоровье	PNM – классификация альвеококкоза печени
ОТП – ортотопическая трансплантация печени	S – сегмент печени