

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ХИРУРГИИ ИМЕНИ А.В.ВИШНЕВСКОГО» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Юрковская Ангелина Иосифовна

МУЛЬТИМОДАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АЛЬВЕОКОККОЗА ПЕЧЕНИ

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Чжао Алексей Владимирович

Москва 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Этиология заболевания.....	13
1.2. Жизненный цикл.....	14
1.3. Клиническая картина.....	15
1.4. Современные подходы к классификации и стадированию альвеококкоза печени.....	16
1.5. Диагностика альвеококкоза печени.....	20
1.6. Лечение альвеококкоза печени.....	30
1.7. Медикаментозная терапия.....	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	43
2.1. Общая характеристика пациентов.....	43
2.2. Дизайн исследования.....	47
2.3. Особенности оперативных вмешательств и показания к ним.....	48
2.4. Методы обследования пациентов и оценка результатов.....	52
2.5. Методы статистической обработки материала.....	59
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АЛЬВЕОКОККОЗА ПЕЧЕНИ.....	60
3.1. Общая характеристика групп хирургического лечения.....	60
3.2. Сравнительный анализ исходной характеристики групп.....	66
3.3. Ближайшие результаты хирургического лечения.....	70
3.4. Отдаленные результаты хирургического лечения.....	79
3.5. Клинические примеры.....	87

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ АЛЬВЕОКОККОЗА ПЕЧЕНИ.....	99
4.1. Общая характеристика минимально инвазивных вмешательств.....	99
4.2. Ближайшие результаты минимально инвазивных вмешательств.....	103
4.3. Отдаленные результаты минимально инвазивных вмешательств.....	106
4.4. Клинический пример.....	108
4.5. Общая характеристика пациентов динамического наблюдения и трансплантации печени.....	116
4.6. Отдаленные результаты пациентов динамического наблюдения и трансплантации печени.....	119
4.7. Оценка качества жизни пациентов с альвеококкозом печени.....	120
ГЛАВА 5. ПОВТОРНЫЕ ОПЕРАТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ АЛЬВЕОКОККОЗЕ ПЕЧЕНИ.....	129
5.1. Общая характеристика группы повторных вмешательств.....	129
5.2. Результаты лечения повторно оперированных пациентов	140
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	148
ВЫВОДЫ.....	170
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	172
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	173
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	175
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Опросник EORTC-QLQ-C30 (версия 3.0).....	195

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Альвеококкоз – это редко встречающееся природно-очаговое паразитарное заболевание, вызываемое *Echinococcus multilocularis* [74,88,100,120]. Характеризуется развитием в печени множественных кистозных образований, способных к инфильтративному росту и метастазированию в другие органы [4,5,84]. Такой характер роста, в некотором роде, сближает данное заболевание со злокачественными опухолями [51,74].

В настоящее время, применяя комплекс лучевых диагностических методов, дополненных серологическими исследованиями, установить диагноз альвеококкоз печени удастся в большинстве наблюдений [142]. Трудности дифференциальной диагностики с другими злокачественными и доброкачественными очаговыми поражениями печени возникают в 13,8—17,6% наблюдений (гепатоцеллюлярная карцинома, нагноившаяся эхинококковая киста, абсцесс печени и др.) [81].

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 [104,108].

Лечебная тактика при альвеококкозе зависит от стадии заболевания. В настоящее время используется PNM классификация альвеококкоза, предложенная ВОЗ. Она разработана на основе классификации TNM для злокачественных заболеваний. Категория P обозначает локализацию и объем паразитарных масс в печени, N – наличие прорастания паразита в соседние с печенью органы, M – наличие отдаленных метастазов [81,178].

Радикальная резекция печени остается основным методом лечения альвеококкоза, на момент установления диагноза АП выполнить радикальное хирургическое вмешательство возможно лишь у 30% пациентов. При массивном распространенном альвеококкозе печени применимы методы локальной

деструкции (криодеструкция) с целью уничтожения жизнеспособных тканей паразита, однако эффективность данной методики в значительной степени ограничена крупными размерами паразитарных очагов [36,40].

Все вмешательства при альвеококкозе могут быть разделены на 3 большие группы — радикальные, циторедуктивные и паллиативные операции. Основным оперативным вмешательством при альвеококкозе является радикальное удаление паразитарного узла. Критерии радикальности соответствуют онкологическим: R0 — полное удаление очага, R1 — оставление микроскопических очагов, R2 — оставление макроскопических очагов [124].

Открытым остается вопрос о целесообразности циторедуктивных резекций. Европейские исследователи рекомендуют ограничить роль хирургического вмешательства только купированием осложнений заболевания, а пациентов, у которых нельзя полностью удалить паразита — лечить консервативно [111]. Также, по их мнению, выполнение циторедуктивной резекции печени не оправдано. Основными аргументами в пользу данного подхода являются высокая частота прогрессирования заболевания после нерадикальной операции, а также одинаковая вероятность развития осложнений. Однако другие специалисты, которые обладают большим опытом резекций печени по поводу альвеококкоза, считают, что пациентам, которым невозможно выполнить радикальную операцию, необходимо проводить циторедуктивную резекцию печени с удалением максимально возможного объема паразитарной массы в сочетании с последующей противопаразитарной химиотерапией альбендазолом [138].

Ввиду сложностей в дифференциальной диагностике, отсутствия в течение длительного периода клинических проявлений, случайного обнаружения заболевания пациенты с АП попадают в неспециализированные центры, где хирургическая тактика ассоциирована с увеличением частоты выполнения эксплоративной лапаротомии/лапароскопии, паллиативных резекцией (марсупиализации, альвеококкэктомии), которые приводят к большому числу осложнений и ухудшению качества жизни пациентов, а также ограничивают выполнение радикальной резекции.

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 [47].

При вовлечении всех сегментарных сосудисто-секреторных структур и/или тотальном вовлечении печеночных вен и/или дефиците функциональной паренхимы пациенту показано выполнение трансплантации печени. Трансплантация печени, по данным мультицентрового исследования также демонстрирует приемлемые показатели 1-, 5- и 10-летней выживаемости после ОТП 90%, 85%, и 75% соответственно [50,53,67]. ОТП противопоказана при наличии отдаленных метастазов, непереносимости противопаразитарной и/или иммуносупрессивной терапии [81].

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) [50, 60,106,146,155,170]. Для пациентов с нерезектабельным альвеококкозом печени данные вмешательства с дальнейшим пожизненным приемом альбендазола являются единственным возможным вариантом лечения [60,91].

В настоящее время во всем мире единственным признанным препаратом для лечения альвеококкоза является альбендазол [28,176]. 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 [81].

Несмотря на современные методы и подходы к лечению альвеококкоза печени, его осложнений, даже после радикальной резекции возникают рецидивы, а 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 [78,81]. Тем не менее, в практике такое наблюдается не во всех ситуациях. Разработка алгоритма диагностики и мультимодального лечения пациентов с АП позволит подойти к лечению персонафицированно, за счет чего может увеличить выживаемость и качество жизни пациентов, а также аргументировать показания к трансплантации печени.

Это и послужило гипотезой диссертационного исследования, в котором оценили и сравнили подходы к лечению АП, доступные в настоящее время при оказании специализированной медицинской помощи.

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 персонафицированного лечения пациентов с альвеококкозом печени.

Научная новизна:

– изучен мультимодальный подход к лечению авльвеококкоза 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. Мультиmodalное 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

Мультиmodalный 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. Диссертация была апробирована 26 июня 2023 года на заседании аттестационной комиссии по хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ.

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.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальностей 3.1.9 Хирургия (медицинские науки): изучение причин, механизмов развития и распространенности хирургических заболеваний; обобщение интернационального опыта в отдельных странах, разных хирургических школ и отдельных хирургов; экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику; экспериментальная и клиническая разработка современных высоко технологичных методов хирургического лечения, в том числе эндоскопических и роботических.

Благодарности

Прежде всего выражаю благодарность руководству НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского в лице его директора академика РАН А.Ш. Ревишвили за возможность выполнения настоящей работы. Искреннюю признательность выражаю д.м.н., профессору В.А. Вишневскому, благодаря которому накоплен колоссальный клинический материал и опыт в отделении хирургии печени и поджелудочной железы. Особую благодарность хочу выразить моему научному руководителю, д.м.н., профессору А.В. Чжао за руководство, ценные советы и замечания, научный и практический подход к написанию диссертации. Отдельную благодарность хотелось бы выразить д.м.н. И.А. Козлову за наставничество в практической и научной деятельности, развитие логики и практических навыков во время обучения в ординатуре и аспирантуре. Высокую признательность автор выражает ученому секретарю, д.м.н., профессору Ю.А. Степановой за ее поддержку, нелегкий и плодотворный труд в научной деятельности и подготовке диссертационных исследований. Автор выражает благодарность образовательному отделу центра под руководством к.б.н. И.В. Шутихиной, д.м.н., профессору О.В. Зеленовой, которая на всех этапах написания диссертации проводила консультации, оказывала необходимую методическую помощь в подготовке данного исследования. Автор искренне благодарен коллективам онкологического отделения хирургических методов лечения под руководством д.м.н. Б.Н. Гурмикова, рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ультразвуковой и лучевой диагностики, специалистам группы интервенционной эндоскопии под руководством к.м.н., доцента Л.А. Мариновой за помощь в реализации данной работы. Автор выражает глубокую признательность к.м.н. Д.А. Ионкину при содействии которого была выполнена часть диссертационной работы, посвященная криодеструкции. Также автор благодарен д.м.н. Р.З. Икрамову за помощь в оформлении иллюстраций к диссертационной работе.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Этиология заболевания

Альвеококкоз - гельминтоз из группы тениидозов, вызываемый личинками *Alveococcus multilocularis* [43, 84]. Возбудителем альвеококкоза является личиночная стадия цепня *Alveococcus multilocularis* (Leuckart, 1858 г.; Abuladse, 1960г.), рода *Alveococcus* (Abuladse, 1960 г.), подсемейства *Echinococcine* (Abuladse, 1960 г.), семейства *Taeniidae* (Ludwig, 1886 г.), подотряда *Taeniata* (Skryabin et Schulz, 1937 г.), класса *Cestoidea* (Rudolphi, 1808 г.), типа плоских червей *Plathelminthes* (Schneider, 1873 г.) [61]. Впервые альвеококкоз печени был описан немецким ученым Franz Buhl в 1852 г., а паразитарный характер заболевания в 1855 г. доказал Rudolf Virchow, обнаружив протосколексы при микроскопическом исследовании [61].

Половозрелая особь альвеококка достигает размеров в длину 1,3–3,27 мм, при этом количество члеников варьирует от 3 до 5 и по своему строению близка к эхинококкозу. Отличительными чертами альвеококка от эхинококка является число крючьев на сколексе – 28–32; в зрелом членике его матка имеет форму мешка или шара и никогда не имеет боковых выпячиваний. Личиночная форма альвеококка представлена узлом, состоящим из конгломерата микроскопических пузырьков, которые плотно прилегают друг к другу. Полость пузырьков внутри представлена желтоватой вязкой жидкостью или густой массой. На разрезе узел имеет ячеистое строение с некротическим распадом в центре [100,167].

Ареал распространения альвеококкоза с каждым днем имеет тенденцию к расширению своих границ. Заболеваемость встречается в Южной Германии, Швейцарии, Австрии, Франции, Турции, Аляске, Северной и Южной Америке, на острове Хакайдо в Японии, 90% случаев заражения альвеококкозом приходится на Китай [22,84,89]. Ежегодно в Российской Федерации регистрируется свыше 500 случаев эхинококкоза и альвеококкоза. В структуре заболевших 14,5% составляют дети. По данным оперативного мониторинга, осуществляемого Роспотребнадзором за последние 6 лет (2016-2021 гг.) по Российской Федерации

наиболее эндемичными являются республики – Алтай, Башкортостан, Марий Эл, Мордовия, Удмуртия; края – Забайкальский, Пермский, Красноярский, Хабаровский; а также области – Белгородская, Брянская, Калужская, Кемеровская, Кировская, Курганская, Мурманская, Нижегородская, Новосибирская, Омская, Оренбургская, Томская, Самарская, Саратовская, Свердловская, Смоленская, Ульяновская, Челябинская, Ярославская, Московская [22,36,40,43].

1.2. Жизненный цикл

Заражение человека происходит фекально-оральным путем непосредственно от песцов, лисиц и других диких плотоядных в результате проглатывания онкосфер, находящихся на их шерсти [103,109]. Каждое яйцо содержит первую личиночную стадию, онкосферу, которая высвобождается в просвет кишечника промежуточного хозяина [43,89,100,103,109]. Заражение окончательных хозяев происходит при поедании перечисленных выше грызунов, пораженных личиночной формой альвеококка [43,89]. Попав в пищеварительный тракт промежуточного хозяина (человек, грызуны), онкосферы освобождаются от наружной оболочки, внедряются в толщу слизистой оболочки желудка или тонкого кишечника, проникают в кровеносные или лимфатические капилляры, далее в воротную вену и оседают преимущественно в печени, где личинки формируются в ларвоцисты [43,89, 100]. Не исключается возможность попадания части онкосфер в нижнюю полую вену, в правое предсердие и правый желудочек сердца и через малый круг кровообращения в легкие, а части - в большой круг кровообращения. Онкосферы могут быть занесены в любые другие органы, однако, первичный альвеококкоз других органов встречается крайне редко [109]. Так заражаются охотники, члены их семей, сборщики пушнины, занятые ее обработкой, ухаживающие за вольерными пушными зверями; при употреблении в пищу дикорастущих ягод и трав, питье воды из загрязненных природных источников, растаявшего снега, льда; при тесном контакте с зараженными собаками, ездовыми упряжными собаками на Севере [22]. Сезон заражения связан с особенностями быта и хозяйственной деятельности:

сезон охоты, сбора и обработки пушнины, сбора дикорастущих ягод, трав, грибов [43].

Человек в жизненном цикле развития альвеококка является биологическим тупиком. Окончательными хозяевами альвеококка являются плотоядные животные – волки, собаки, лисицы, койоты, домашние и дикие лесные кошки. В их тонком кишечнике паразитируют половозрелые формы паразита. Промежуточными хозяевами являются дикие грызуны – полевка, хомяк, ондатра, суслик, в их организме формируется личиночная форма паразита. [43,74,103,141].

1.3. Клиническая картина

Клиническая картина альвеококкоза разнообразна и неспецифична, заболевание длительное время протекает бессимптомно (от 5 до 15 лет) [4,5,81,67]. У небольшого числа пациентов на первый план могут выступать аллергические проявления, в виде крапивницы и кожного зуда [22]. По мере прогрессирования заболевания, роста узла в печени, появляются следующие симптомы: боли в правом подреберье и эпигастрии, тяжесть в животе, отрыжка, горечь во рту, тошнота, общая слабость, снижение аппетита и потеря в весе [39,84,103]. Наиболее яркие клинические симптомы и синдромы развиваются на стадии осложненного течения: механическая желтуха, лихорадка с ознобами, портальная гипертензия, спленомегалия, формирование полости распада с абсцедированием, окклюзия нижней полой вены, синдром Бадда-Киари [27,38,44,35]. Для альвеококкоза характерно метастазирование в легкие и головной мозг, инвазия в соседние органы, что также может повлиять на проявление симптомов, характерных для данной локализации. Такие особенности клинического течения (инвазивный рост, склонность к отдаленному метастазированию) приравнивают АП к злокачественному процессу и иногда его называют «паразитарным раком» [4,61].

1.4. Современные подходы к классификации и стадированию АП

Для оценки стадии заболевания, степени распространенности на сосудистые и желчные структуры в печени, наличие или отсутствие отдаленных метастазов большее значение имеет стадирование альвеококкового поражения, как необходимый диагностический этап, а также дальнейший лечебный.

В 1967 году Б.И. Альперович на основе клинических проявлений и степени распространения альвеококкоза разработал классификацию, включающую в себя стадии бессимптомного, неосложненного и осложненного течения. Стадия осложнений характеризовалась наличием механической желтухи, портальной гипертензии, прорастанием в портальные (глиссоновы) или кавальные ворота печени и соседние органы, обширным гнойным распадом с образованием больших паразитарных каверн; прорыва полостей распада в соседние полости (брюшную, плевральную, перикард); в просвет желудочно-кишечного тракта или на брюшную стенку; возникновением желчных свищей; метастазированием; наличием атипичных форм – «масок» [4,8].

В настоящее время для стадирования АП используют классификацию альвеококкового поражения PNM [178]. Классификация PNM — это система, аналогичная TNM классификации, которая широко используется в классификации злокачественных опухолей. Стадию альвеококкоза определяют по 3-м основным факторам (таблица 1.1) [128,177]:

- 1) локализация и распространенность паразитарного первичного очага в печени (P);
- 2) вовлечение близлежащих органов (распространяется ли паразит на соседние органы и ткани, включая лимфатические узлы) (N);
- 3) наличие или отсутствие метастазов (распространяется ли паразит в отдаленные области организма, такие как легкие, мозг и другие локализации) (M).

Таблица 1.1 – Классификация альвеококкоза по ВОЗ (1996г.) [178]

P	Внутрипеченочная локализация	N	Внепеченочное вовлечение соседних органов	M	Отдаленные метастазы
Px	Первичный очаг не может быть оценен	Nx	Не определяются	Mx	Нет полной оценки
P0	Нет определяемого очага в печени	N0	Нет вовлечения	M0	Нет метастазов
P1	Периферические очаги без вовлечения сосудов и желчных протоков	N1	Вовлечение соседних органов и тканей	M1	Есть метастазы
P2	Центральные очаги с унилатеральным вовлечением сосудов и/или желчных протоков				
P3	Центральные очаги с билатеральным вовлечением сосудов и/или желчных протоков или вовлечение 2-х печеночных вен				
P4	Любое поражение с массивным вовлечением сосудов (нижняя полая вена, воротная вена, печеночная артерия, печеночные вены) и желчных путей				

Конечно, и у этой классификации есть свои недостатки, в большинстве случаев выбор метода лечения у каждого пациента индивидуален и слабо связан со стадийностью паразитарного процесса. Резектабельность и операбельность пациентов с альвеококкозом печени зависит от локализации и распространённости альвеококкоза в печени, наличия отдаленных метастазов и их возможности удаления, сопутствующих заболеваний, состояния печени (цирроз и гипертрофия), наличия печёночной недостаточности и что немаловажно, от опыта оперирующего хирурга [136,177].

В связи с этим проведено множество работ по созданию классификаций, которые помогли бы определиться с хирургической тактикой лечения АП. Так коллеги из Республики Башкортостан (г. Уфа) на основе собственного клинического материала за 26-летний период наблюдения, включающего 72 пациента с альвеококкозом печени, разработали классификацию оперативных вмешательств, а также варианты этапного подхода к оперативному лечению АП и его осложнений. В основе классификации использовались 2 составляющие: 1) радикальные и

условно-радикальные; 2) паллиативные и диагностические операции (таблица 1.2) [26]. Представленная классификация оперативных вмешательств при АП позволила разделить операции по нескольким критериям: определить локализацию и объем поражения; наличие метастазов; различные осложнения; инвазию в соседние органы и ткани; коморбидность [26].

Таблица 1.2 – Классификация оперативных вмешательств при альвеококкозе печени [26]

Радикальные/условно-радикальные операции (название и объем оперативного вмешательства)	Резекция PNM (R)	Паллиативные/диагностические операции (название и объем оперативного вмешательства)	Дренирующие PNM (R)
<i>Атипичная</i>	P1 N0 M0 (R0)	<i>Чрескожное чреспеченочное наружное дренирование желчных протоков под УЗ-контролем</i>	P2-4N0-1M0-1
<i>Анатомическая</i>	P2 N0 -1M0 (R0-1)	<i>Чрескожное чреспеченочное наружное дренирование желчных протоков под рентген-контролем</i>	P2-4N0-1M0-1
<i>Расширенная</i>	P3 N0 -1M0 (R0-1)	<i>Чрескожное чреспеченочное наружновнутреннее дренирование желчных протоков под рентген-контролем</i>	P3-4N0-1M0-1
<i>С реконструкцией сосудов</i>	P3 N0 -1M0 (R0-1)	<i>Гепатикоеюностомия на транспеченочных дренажах Дренирование полости распада под УЗ-контролем</i>	P3-4N0-1M0-1 P2-4N0-1M0-1
<i>После эмболизации ветвей воротной вены</i>	P3 N0 -1M0 (R0-1)	Другие	
<i>С гепатикоеюностомией</i>	P3 N1 M0 (R0-1)	<i>Циторедуктивная резекция</i>	P3-4N0-1M0-1 (R2)
Трансплантация печени PNM		<i>Стентирование желчных протоков</i>	P3-4N0-1M0-1
<i>Пересадка от живого родственного донора</i>	P4 N0-1M0	<i>Баллонная дилатация стриктуры желчевыводящих протоков</i>	P3-4N0-1M0-1
<i>Пересадка от посмертного донора</i>	P4 N0-1M0	<i>Биопсия печени под УЗ-контролем</i>	P1-4N0-1M0-1

Еще одна группа российских ученых провела анализ результатов лечения 323 пациентов с АП в трех крупных гепатологических центрах Москвы, Нижнего Новгорода и Новосибирска [50, 52, 53]. Результатом анализа послужила совместная разработка, внедрение и практическое применение единой хирургической

стратегии для лечения этой сложной категории пациентов. В основу этой классификации положены следующие факторы: объем поражения печени и топография паразитарного процесса, инвазия афферентных и (или) эфферентных сосудистых структур, билиарного тракта, объем предполагаемого остатка печени (Future Liver Remnant, FLR) с оценкой состояния его паренхимы, степени фиброза (F) наличие регионарных и отдаленных метастазов, их клиническая значимость и резектабельность, вовлечение соседних органов (таблица 1.3) [50,52,53].

Таблица 1.3 – Классификация альвеококкоза печени, диагностические критерии, варианты лечения [50,52,53,182]

Группа	FLR	Вовлечение магистральных сосудов (ВВ, ПВ, НПВ)	Отдаленные метастазы (легкие, головной мозг)	F	Лечебная тактика	PNM
<i>Резектабельный альвеококкоз</i>	Достаточный	нет	Нет или не определяют тяжесть состояния	F 0-3	Классическая резекция	P1-2 N0-1 M0-1
<i>Погранично-резектабельный альвеококкоз</i>	Достаточный	да	Нет или не определяют тяжесть состояния	F 0-2	РП в сочетании с реконструкцией афферентных и (или) эфферентных сосудов, НПВ, в том числе с ТСИ в условиях нормо- или гипотермии in vivo или ex vivo	P3-4 N0-1 M0-1
<i>Нерезектабельный альвеококкоз</i>	Любой	Нет (критический объем FLR) или (невозможность сосудистой реконструкции)	Нет или резектабельны	F 0-4	ОТП от посмертного или живого родственного донора	P1-4 N0-1 M0-1
<i>Инкурабельные больные</i>	Любой	Любое	Нерезектабельны определяют тяжесть состояния	F 0-4	Паллиативное лечение	P1-4 N0-1 M1

Примечание: F – степень фиброза паренхимы печени по Metavir [111]; ВВ – воротная вена; ПВ – печеночные вены; НПВ – нижняя полая вена; РП – резекция печени; ТСИ – тотальная сосудистая изоляция; ОТП – ортотопическая трансплантация печени, FLR (Future Liver Remnant) – размер остающейся паренхимы печени сосудистая изоляция; ОТП – ортотопическая трансплантация печени, FLR (Future Liver Remnant) – размер остающейся паренхимы печени

1.5. Диагностика альвеококкоза печени

Ультразвуковая диагностика

Методы рентгенологической визуализации являются основными направлениями в диагностике АП, а серологические исследования используются для подтверждения диагноза [81,82,99,103].

Визуализация альвеококкового узла на сегодняшний день остается одной из главных задач в диагностике. Использование различных диагностических методов крайне важно для постановки точного диагноза АП. На данный момент существует ряд паттернов, характеризующих стадию, локализацию, распространенность патологического процесса. Однако ни один из них не является определяющим для данного заболевания. Поэтому диагностика альвеококкоза печени нередко вызывает большие затруднения [172].

УЗИ считается лучшим методом диагностики в визуализации альвеококкового узла и дальнейшего наблюдения за пациентами с АП. Ввиду общественной доступности, отсутствия лучевого воздействия, адекватности и эффективности использования УЗИ является скрининговым методом диагностики АП. Ультразвуковое исследование целесообразно использовать в эндемичных регионах как инструмент быстрой диагностики [69,140,128]. Начальные стадии поражения АП представляют собой гиперэхогенные аденомоподобные узелки. Альвеококковый очаг представляет собой объемное образование чаще круглой формы, структура его неоднородна за счет чередующихся гипер- и гипозэхогенных зон (которые соответствуют зонам фиброза и некроза). Контур очага чаще четкие, гиперэхогенные, могут быть как ровными, так и неровными. На более поздних стадиях поражения может определяться центральная некротическая гипозэхогенная область, окруженная паразитарной гиперэхогенной областью. Включения кальция – один из наиболее достоверных признаков альвеококкового очага – обычно визуализируются в виде множества рассеянных гиперэхогенных образований с дистальной акустической тенью, так называемых «узор града» (hailstorm pattern) [152].

По данным отечественной литературы при ультразвуковом исследовании выделяют 3 формы альвеококкового поражения: очаговая, инфильтративная и смешанная [63]. Узловая форма альвеококкоза характеризуется наличием образования повышенной эхогенности, равномерной эхо-структуры [54,63]. При инфильтративной форме альвеококкоза нет четкой границы между узлом альвеококка и паренхимой печени. Визуализируются неправильной формы образования с равномерной, более высокой, чем ткань печени, эхогенностью, при этом верхняя часть узла, как правило, более эхопозитивная, чем нижняя, что объясняется постепенным затуханием ультразвуковых волн [54,63]. Смешанная форма альвеококкоза встречается более чем у половины пациентов. Она определяется как образование гиперэхогенной структуры, на отдельных участках которого можно видеть четкую границу между узлом и тканью печени [54,63]. Не занятая паразитарным узлом паренхима печени, повышенной эхогенности, неоднородной эхо-структуры указывает на трансформацию паренхимы печени в цирроз [54].

Отечественные авторы по ультразвуковой диагностике разработали ультразвуковую классификацию, согласно которой альвеококковые узлы можно разделить на два типа:

1) неоднородное образованием с относительно четкими контурами, с кальцинатами в 92% случаев, жидкостными полостями – в 48%;

2) солидное образование с нечеткими (65%) или относительно четкими контурами, с жидкостным компонентом – до 70% случаев, кальцинатами – в 47% [2,56].

Группа немецких ученых в 2015 г. на основании данных, полученных при обследовании 185 пациентов с альвеококкозом печени в Университетской клинике Ульма, предложили классификацию основных ультразвуковых паттернов альвеококкового поражения печени (Echinococcus Multilocularis United Classification – EMUC-US). На основе этой классификации были выделены следующие типы паразитарных очагов (рисунок 1.1) [152]:

I – Паттерн Nailstorm («шквал»): зона с нечеткими контурами, выражено гетерогенной структуры, с множественными гиперэхогенными включениями, дающими густую акустическую тень.

II – Псевдокистозный очаг: гиперэхогенная зона, с нерегулярным и неоднородным ободком, который не васкуляризируется при мощной доплерографии и дуплексном ультразвуковом исследовании с цветовым картированием.

III – Гемангиомоподобный очаг: эти поражения трудно отличить от атипичных (например, частично тромбированных) гемангиом и часто представляют значительную диагностическую проблему. Сономорфологически очаги поражения представляют собой относительно четко очерченную неоднородную опухоль, которая кажется гиперэхогенной по сравнению с окружающей паренхимой печени.

IV – Оссифицированный (кальцинированный) очаг: картина оссификации представлена одиночными или сгруппированными, в основном резко очерченными поражениями с дорсальной акустической тенью.

V – Метастазо-подобный очаг: в основном гипоэхогенные, эти поражения проявляются как типичная характеристика по сравнению с типичными метастазами в печень (например, при колоректальном раке) - отсутствие явления ореола. Вместо этого имеется центральный, гиперэхогенный, неоднородный рубец.

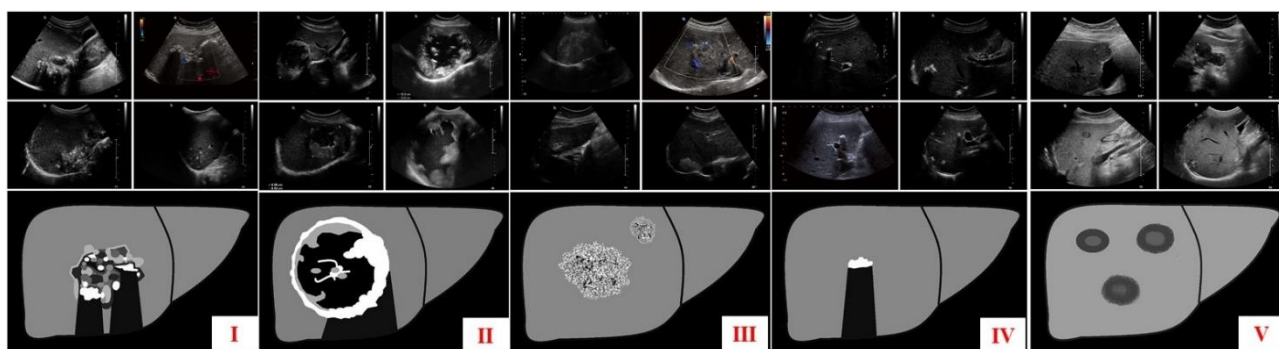


Рисунок 1.1 – Классификация ультразвуковых паттернов альвеококкоза печени [152]

Сономорфологическая классификация, предложенная в настоящем исследовании, может облегчить диагностику, интерпретацию, классификацию и

сравнение результатов ультразвукового исследования у пациентов с альвеолярным эхинококкозом печени, как в обычной клинической практике, так и в контексте научных исследований [152].

Интраоперационное ультразвуковое исследование

Первое использование этого метода было описано в 60-е годы прошлого века, однако наибольшее распространение интраоперационный ультразвук получил в 80-е годы, с появлением специализированных ультразвуковых датчиков, которые возможно использовать в условиях операционной (необходимым условием для интраоперационной ультразвуковой аппаратуры является возможность ее стерилизации) [23].

Основными задачами интраоперационного ультразвукового исследования являются:

- 1) уточнение количества и локализации очагов в паренхиме;
- 2) определение границ опухолевого образования;
- 3) определение состояния сосудистой системы печени и соотношения сосудов с опухолевым узлом;
- 4) уточнение локализации опухолевого образования в паренхиме печени при отсутствии пальпаторных данных;
- 5) выявление дополнительных очагов, не определявшихся на дооперационном этапе при использовании стандартного комплекса диагностических мероприятий вследствие их малых размеров или изоэхогенной структуры;
- 6) дифференциальная диагностика злокачественных и доброкачественных новообразований (гемангиомы, кисты и т. д.);
- 7) обеспечение навигации при выполнении интраоперационной радиочастотной термоабляции метастазов и криодеструкции паразитарных очагов;
- 8) выполнение прицельной пункционной биопсии для срочного морфологического исследования при отсутствии точных данных о природе выявленного очага [39].

Мультиспиральная компьютерная томография

Компьютерная томография является одним из главных методов визуализации АП, который позволяет определить анатомическое расположение и

распространение паразитарного процесса не только в печени, но и в других органах, а также визуализировать характерные для альвеококкоза печени кальцинаты [48,87,145]. С помощью мультиспиральной КТ возможно оценить количество, размер и расположение паразитарных очагов, их связь с магистральными сосудами и желчными протоками, а также оценить внепеченочное распространение на соседние органы и ткани, что является ведущими факторами для оценки резектабельности очага [63,72,128].

На нативной фазе КТ альвеококкоз печени выглядит как опухолевидное образование с неправильными контурами, гетерогенным внутренним содержимым, зоной некроза и с множественными включениями кальция. В то время как на КТ с контрастным усилением не наблюдается значительного изменения в интенсивности сигнала, однако в отсроченную фазу можно наблюдать повышение плотности участков фиброза и грануляционной ткани [129].

Легкие и головной мозг являются наиболее часто поражаемыми органами при диссеминированном альвеококкозе. Другие органы брюшной полости поражаются прямой инвазией или метастатическим распространением первичных очагов альвеококкоза. Наиболее распространенными зонами поражения альвеококкозом является: диафрагма, околопочечная область, лимфатические узлы ГДС и брюшной полости, брюшины, брыжеечных сосудов, селезенка, поджелудочная железа, надпочечники, почки, желчный пузырь, забрюшинное пространство, желудок, брюшная стенка и т. д. [72,93,102]. Что касается костного аппарата, то в редких случаях встречается альвеококкоз грудины, ребер, костей таза и костей нижних конечностей. Деструктивные паразитарные поражения в костях могут имитировать и злокачественные метастазы [72].

Для облегчения распознавания и интерпретации поражений при АП группа ученых в 2016 году на основании анализа 228 пациентов разработала КТ-классификацию альвеококковых очагов, включающую в себя 5 типов : I тип – диффузно-инфильтративный (с кистозным компонентом; без кистозного компонента); II тип – первично-отграниченный (с кистозным компонентом; без кистозного компонента); IIIа тип – первично-кистозный, средний размер очага от 3

до 8 см (с солидным пристеночным компонентом; без солидного пристеночного компонента); IIIb тип – первично-кистозный, распространенный очаг (более 8 см) совместно с IIIa (с солидным пристеночным компонентом; без солидного пристеночного компонента); IV тип – малый (кистозный/метастазоподобный) тип (менее 3 см); V – преимущественно кальцинированный тип [153].

Предложенная классификация КТ-картины в этом исследовании направлена не только на поиск морфологических типов АП, но и на сложную дифференциальную диагностику, которая включает другие образования в печени, такие как холангиоцеллюлярная карцинома (сходная с типом I), цистаденома и цистаденокарцинома (сходная с типом III), или метастазы злокачественных опухолей (сходные с типом II или IV) [153].

Группа отечественных хирургов и лучевых специалистов совместно на базе трех центров разработала алгоритм радикального хирургического вмешательства при АП по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии. По данным КТ и МРТ с гадооксетовой кислотой оценивали локализацию паразитарных масс, определяли функциональное состояние паренхимы (FRL) и ее объем в процентах (%) по отношению к объему сохраненной паренхимы, определяли варианты строения магистральных сосудов печени (дополнительные и замещающие печеночные артерии, тип деления воротной вены), определяли контакт паразитарного поражения с печеночными артериями, портальной и печеночной венами, протяженность контакта по окружности НПВ, оценивали распространение паразита за пределы печени и его контакт с окружающими органами и сосудами. Все это сподвигло создать алгоритм для оценки резектабельности процесса, необходимости сосудистых реконструкций, тотальной сосудистой изоляции и повышения радикальности для пациентов с АП [42].

По данным литературы КТ является ведущим методом диагностики альвеококкоза печени [145]. В выражено кальцифицированных очагах КТ позволяет оценить изменения позади них, так как эта зона не лоцируется при УЗИ. На 22 изображениях нативной КТ прослеживается опухолеподобный инфильтрат с неровными очертаниями и гетерогенной структурой, включая рассеянные

гиперденсные кальцинированные включения, а также жидкостные зоны, соответствующие некрозу [145]. АП на момент диагностики может также проявляться как образование, поражающее диффузно всю долю печени, но при внутривенном (в/в) введении контрастного препарата плотность патологических масс не меняется. Однако, фиброзно-воспалительный компонент, окружающий паразитарный узел, может умеренно накапливать контрастный препарат в отсроченной фазе [87].

Магнитно-резонансная томография

В случае диагностических затруднений магнитно-резонансная томография (МРТ) может продемонстрировать структуру альвеококкоза печени, состоящую из множественных мелких пузырьков [145]. Этот метод является информативным при визуализации желчных протоков, поэтому МРТ может быть включена в предоперационный этап обследования, особенно у пациентов, которым планируется выполнить обширную резекцию или трансплантацию печени [134].

Типичная МР-картина альвеококкоза печени – это гетерогенная масса с неровными краями и с зоной некроза в центре, который демонстрирует сигнал низкой или промежуточной интенсивности на взвешенных по T1 изображениях и сигнал смешанной интенсивности на T2-взвешенных изображениях [122]. Структура, представленная множественными везикулами размером обычно менее 1см, лучше всего визуализируется на T2-взвешенных изображениях, она напоминает «гроздь винограда» или «пчелиные соты». T2-взвешенные изображения позволяют четко разграничить области некроза (однородный высокоинтенсивный сигнал) и паразитарной/фиброзной ткани (негомогенный сигнал различной интенсивности) [122,144].

Еще в 2003г. Kodama с соавторами разработали МРТ- классификацию поражений альвеолярным эхинококкозом, которая включает в себя 5 типов (рисунок 1.2):

- 1 тип** – множественные мелкие кисты без солидного компонента;
- 2 тип** – множественные мелкие кисты с солидным компонентом;

3 тип – солидный компонент, окружающий большую и / или неправильную псевдокисту с множественными маленькими круглыми кистами;

4 тип – солидный компонент без кист;

5 тип – большая киста без солидного компонента [133].

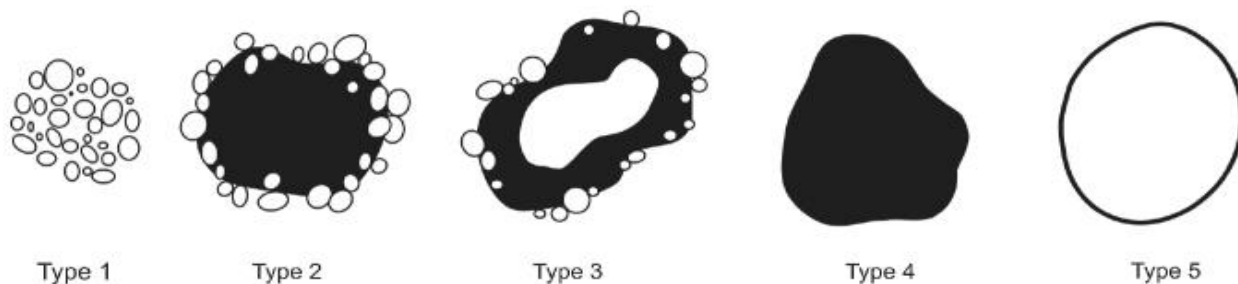


Рисунок 1.2 – Иллюстративная схема МРТ-классификации Kodama для поражений альвеолярным эхинококкозом печени [133].

Авторы данной классификации считают, что поражения типа 1 представляют собой самую раннюю стадию заболевания, поражения типа 2 – вторую стадию, а поражения типа 3 – продвинутую стадию. Кроме того, утверждалось, что поражения 4-го типа имеют сходство со 2-м типом, а поражения 5-го типа – с 3-м типом [133]. Однако в литературе недостаточно данных о взаимосвязи между классификацией Kodama и прогнозом.

На основании лучевых и патоморфологических сопоставлений отечественные исследователи в 2005г. выделили 6 вариантов изображений очагов альвеококкоза в печени на магнитно-резонансных томограммах [56]:

1 тип – множественные мелкие округлые кисты (преобладают) и солидный компонент;

2 тип – солидный компонент (преобладает) в сочетании с мелкими округлыми кистами;

3 тип – солидный компонент с одной или несколькими большими полостями неправильной формы и мелкими округлыми;

4 тип – солидный компонент без кист и полостей;

5 тип – большая полость с толстыми стенками, без солидного узла;

b tip – большая полость с выростами паразитарной ткани и/или паразитарными секвестрами [56].

Для оценки поражения паразитарным процессом билиарной системы целесообразно применение магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) [33,35,128]. МРХПГ позволяет оценить взаимоотношение альвеококка с желчным деревом, компрессию и деформацию желчных протоков, связь желчных протоков с полостью распада (зоной некроза), а также определяет тактику открытых хирургических и минимально инвазивных вмешательств [18,56,136,133].

Graeter T. с соавторами в 2022г. предложили модернизированную схему интермодальной классификации альвеококкоза печени с учетом ультразвуковой, КТ (EMUC-CT) классификации и МРТ-классификации Kodama, в которой выделили пять стадий эволюции альвеококкового поражения: «начальная стадия», «прогрессирующая стадия», «продвинутая стадия», «переходная стадия» и «регрессивная стадия» (рисунок 1.3). Представленная схема позволяют проводить комбинированную диагностику, адаптированную к стадиям развития поражений альвеококкоза печени с целью дальнейшего лечения и наблюдения за пациентами [117].

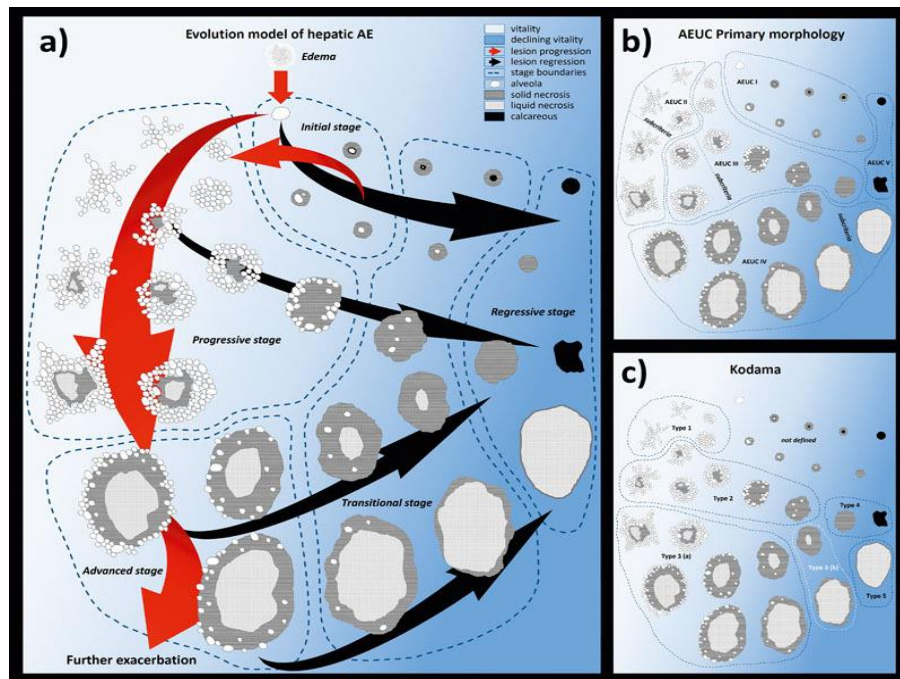


Рисунок 1.3 – Схема классификации интермодального подхода к эволюции поражений альвеококкоза печени [117].

Позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ).

Обычные методы инструментальной диагностики не дают информации о метаболической активности паразитарного образования. Только позитронно-эмиссионная томография в сочетании с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с ^{18}F -дезоксиглюкозой (ФДГ) может предоставить данные об активности патологического процесса на основе скорости метаболизма [75]. Вокруг паразитарных масс в печени формируется мощный воспалительный ответ, который определяет гиперфиксацию радиофармпрепарата (РФП) [166]. В этом контексте отсутствие накопления (РФП) после медикаментозного лечения является признаком хорошего ответа на терапию [116]. Исследования *in vitro* показали, что накопление происходит за счет иммунных клеток, а не личинок *E. multilocularis* [147]. Таким образом, ПЭТ/КТ не может напрямую оценить жизнеспособность паразита, а отрицательные данные метода не означают его полной гибели. Однако можно косвенно оценить паразитарную активность по интенсивности метаболизма и по воспалительному валу, который окружает паразитарные массы [95,116,147]. В результате это наиболее подходящий метод для оценки эффективности терапии, в том числе в нерезектабельных случаях, а также для наблюдения за пациентами в динамике [141].

Серологическая диагностика

Для выявления и скрининга альвеококкоза печени ряд авторов рекомендуют двухэтапную процедуру диагностики [86,70,97]. Во-первых, сначала проводится серологический скрининг. Обычно используемые методы включают иммуноферментные сорбентные анализы (ELISA), радиоаллергические сорбентные тесты (RAST) и непрямую гемагглютинацию (ИНА). Затем результаты дополнительно подтверждаются иммуноэлектрофорезом (ИЕР) или иммуноблотом (ИБ). Для диагностики альвеококкоза исследование должно проводиться с Em2-, Em2plus -, Em10-, Em18- ELISA или Em18-Western [110]. Недавно Em18 (диагностический антиген *Echinococcus multilocularis*, массой 18 кДа) был выделен из метацестоды паразитов, который обладает высокой чувствительностью и специфичностью для диагностики альвеококкоза с помощью ELISA или ИБ от 94%

до 97% [70,86,110]. Однако эти исследования включали только относительно небольшую группу образцов сыворотки АЭ (примерно 20–30 пациентов с АЭ). Значение рекомбинантного Em18 (recEm18) в диагностике АП с большим количеством образцов сыворотки было проведено группой ученых в 2022г., и они доказали, что диагностика rEm18 проста в использовании и достаточно дешева. Этот метод может быть использован для подтверждения клинических результатов и последующего хирургического вмешательства при АП [96].

Иммунодиагностика (с помощью непрямого теста на гемоагглютинацию или ИФА) более надежна для диагностики альвеококкоза, чем для эхинококкоза, поскольку имеются более специфические антигены. Например, Em2plus-ELISA, представляющий собой смесь аффинно-очищенных *E. multilocularis metacestode antigens* (Em2-антиген) и рекомбинантный антиген (Em П/3-10), проявивший большую чувствительность и специфичность, но не способный различать активные и неактивные очаги поражения; фактически, Em2-ИФА может быть положительным в течение многих лет после спонтанного или фармакологически индуцированного отмирания метацестоды у пациентов с кальцифицированными поражениями, поскольку основным источником антигена Em2 является слоистая капсула паразита, которая, очевидно, сохраняется в этих неактивных формах поражения [71].

Использование молекулярной диагностики с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на образцах печени, полученных пункционной биопсией или при хирургическом вмешательстве используется для серонегативных пациентов с ослабленным иммунитетом, а также при внепеченочных локализациях альвеококка. Данный метод не позволяет оценить жизнеспособность паразита и получение отрицательного результата не исключает наличие альвеококкоза у человека [83].

1.6. Лечение альвеококкоза печени

Современные методы лечения альвеококкоза печени включают в себя:

1. радикальные (классические резекции печени в объеме R0, резекции с применением трансплантационных технологий, трансплантация печени);

2. циторедуктивные (максимальное удаление паразитарного очага, с оставление пластины альвеококка на культе печени, магистральных сосудах);
3. комбинированные (резекции печени различного объема, дополненные криодеструкцией);
4. минимально инвазивные вмешательства (чрескожные пункционные, антеградные, ретроградные вмешательства);
5. медикаментозные препараты (противопаразитарная консервативная терапия).

Радикальная резекция печени является золотым стандартом хирургического лечения альвеококкоза печени, однако на момент постановки диагноза ее возможно выполнить лишь у 30% пациентов [22,49,81,130,138]. Оценка полноты удаления паразитарного очага выполняется по онкологическим принципам: R0 резекция – отсутствие альвеококка в крае резекции; R1 – микроскопический остаток; R2 – макроскопический остаток. Данные принципы и подходы были предложены в конце 20 века и с тех пор не претерпели никаких изменений [119]. Была проанализирована роль края резекции, которая в значительной степени влияет на развитие рецидива и выживаемость в отдаленном периоде. Несмотря на то, что альвеококк растет инфильтративно и близко располагается к важным центральным сосудам и желчным протокам печени и вызывает трудности при макроскопической визуализации во время хирургического вмешательства [151], рекомендуется резекция паразитарного очага с захватом непораженной паренхимы печени на расстоянии 20 мм во избежание местного рецидива [81]. Тем не менее, безопасное расстояние не менее 1 мм в сочетании с адьювантной терапией ВЗМ (бензимидазолы) в течение двух лет приводит к высоким показателям безрецидивной выживаемости [124].

Первую резекцию при альвеококкозе печени в 1896 году выполнил немецкий хирург Р. Bruns, в России же ее выполнил профессор В.М. Мыш в 1912 году [20]. Большой вклад в разработку и изучение различных методов лечения альвеококкоза печени в отечественной хирургии внесли такие известные хирурги, как Б.И. Альперович, В.А. Журавлев, В.А. Вишневский, В.Е. Загайнов, С.Э. Восканян, А.В. Чжао [10,17,20,27,41,44,45,49,50,53,58,59].

Крупнейшее исследование по хирургическому лечению альвеококкоза печени, проведенное в Японии показало, что радикальная резекция печени в сочетании с адьювантной терапией производными бензимидазола в течение 2-х лет способствует 20-летней выживаемости в 98–100% случаев [160]. Частота рецидивов после радикальной резекции печени варьирует от 2 до 16% через 5–20 лет отдаленного периода наблюдения [123,159]. Большинство авторов заявляют о том, что 5- и 10-летняя выживаемость после радикальной резекции печени составляет от 95% до 99,6% [1,50,81,111,130,136,148,159,180].

При альвеококковом поражении всех сегментарных сосудисто-секреторных структур в воротах печени и (или) тотальном вовлечении печеночных вен и (или) дефиците функционирующей паренхимы, выполнение радикальной резекции печени ограничивается и требуется применение трансплантационных технологий [53,115,130]. На сегодняшний день резекционные вмешательства сочетаются с резекционно-реконструктивными вмешательствами на афферентных и/или эфферентных сосудистых структурах при местно-распространенном АП [21,27,37,41,50,53,58,59,112,115,130]. Впервые экстракорпоральная резекция печени была выполнена R. Pichlmaier 1988 году [102]. Первую экстракорпоральную резекцию печени при альвеококкозе в 2011 году выполнил хирург H. Wen [113]. Использование данных технологий у пациентов с распространенным альвеококкозом печени обеспечивает хорошие результаты и позволяет уменьшить количество пациентов, которым показана трансплантация печени [114].

При наличии у пациента с альвеококкозом печени тяжелой печеночной недостаточности (вторичный билиарный цирроз, синдром Бадда-Киари), массивного поражения обеих долей печени с вовлечением печеночных вен, воротной вены, показано выполнение ортотопической трансплантации печени [67,107]. Первую ОТП 1 марта 1963 года выполнил американский хирург T. Starzl в Денвере штат Колорадо, а первую трансплантацию по поводу массивного АП в 1986 году выполнил Gillet [134]. Анализ как отечественных, так и зарубежных источников литературы продемонстрировал высокие показатели общей выживаемости после трансплантации печени, выполненной по поводу

альвеококкоза на 1-, 5-, 10-летнем наблюдении от 65% до 95% [67,107,113,130,134]. Имеются исследования, которые подтверждают, что и после трансплантации печени возможно возникновение рецидива с частотой от 0 до 60% [150]. После трансплантации печени пациенты получают иммуносупрессивную терапию, на фоне которой повышается риск возникновения рецидива и появления новых метастазов альвеококка. В целях профилактики и снижения возникновения таких осложнений пациентам показан длительный прием противопаразитарной терапии, при этом комбинация альбендазола с иммуносупрессивными препаратами не требует дополнительной коррекции дозировок препаратов [52,81,127,150,154].

До сих пор остается открытым вопрос использования циторедуктивных резекций печени по поводу АП. Большинство авторов считает, что пациентам, которым невозможно выполнить радикальную резекцию печени, стоит ограничиться консервативным лечением, а хирургические методы использовать только для купирования осложнений [111,136,137]. Однако, другие исследователи придерживаются мнения, что использование циторедуктивных вмешательств целесообразно, при условии максимального удаления паразитарных тканей. В своем исследовании N. Kawamura приводит убедительные данные общей выживаемости у пациентов с альвеококкозом печени после циторедуктивных вмешательств, показатели 5-, 15-, 20-летней выживаемости составляют 97,1%; 92,8% и 61,9% соответственно [138]. И среди отечественных хирургов есть сторонники циторедуктивных вмешательств. В своих работах они показывают высокие показатели выживаемости, упоминая о комбинации противопаразитарной терапии с резекционными вмешательствами [3,55].

Частота циторедуктивных вмешательств по данным литературы варьирует от 21,2 до 25,6% [173]. По своей драматичности циторедуктивные операции близки к радикальным, так как направлены на максимальное удаление паразитарного узла в пределах здоровых тканей, однако на сосудах в воротах печени, на нижней полой вене, соседних органах остаются резидуальные ткани альвеококка. Ряд авторов считает, что использование циторедуктивных вмешательств безопасно, так как эти операция продлевают жизнь пациентам с распространённым АП [136,173].

Применение методов локальной деструкции при альвеококкозе печени

Для лечения альвеококкоза печени многие ученые разрабатывали как физические, так и химические методы воздействия на рост паразитарной ткани. Отечественные исследователи вводили сулему, формалин и спирт в пораженную альвеококкозом печень, однако эти попытки были безуспешны, так как у пациентов развивались признаки интоксикации [47]. В 2011 году были опубликованы результаты использования лазера «Ланцет» с лазерной активацией антибиотиков во время резекций печени [33]. Данные исследования показали снижение частоты гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде с 26,3 до 6% и летальности с 10,5 до 0% [33].

Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU) – это безыгольный, неионизирующий инструмент термической абляции, который был разработан для лечения различных опухолей и применялся еще с 1950-х годов. Первое применение HIFU-терапии, получившее одобрение, было выполнено пациентке с миомой матки под контролем МРТ в 2004 году [174]. В 2012 году отечественные исследователи внедрили в свою практику использование HIFU-абляции для пациентов с АП и при морфологическом исследовании участков абляции выявили деструкцию паразитарной ткани [171].

Основоположником криохирургии следует считать К. Stucke, который с 1966 года изучал данный метод и прогнозировал для него большое будущее в лечении АП. Наглядное представление криохирургического метода было показано в 1971 году на Московском конгрессе [6]. С тех пор данный метод вошел в хирургическую практику, как одно из направлений в лечении АП. В отечественной хирургии криохирургические методы стали использовать О.Б. Милонов с коллегами в Москве, Б.И. Альперович с коллегами в Томске [8,29]. В основе механизма криодеструкции лежит воздействие сверхнизких температур от -160° до -190° на участки паразитарной ткани, при этом глубина крионекроза зависит от экспозиции и размера деструкторов. В дальнейшем происходит дегидратация биологических мембран и внутриклеточных структур, кристаллизация и разрушения мембранных структур клетки (ядро, митохондрии, лизосомы), денатурация внутриклеточных

структур, механическое повреждение компонентов клетки [16]. Использование нескольких сеансов криодеструкции способствует еще большему разрушению пораженной печеночной паренхимы, через 8 недель после криодеструкции асептический некроз замещается соединительнотканым рубцом. В эксперименте было доказано, что при использовании криодеструкции после оттаивания циркуляция крови по крупным сосудам не прекращается, при этом мелкие сосуды разрушаются, а на крупных сосудах остается коллагеновый каркас. Знание этих механизмов позволяет использовать криохирургическое воздействие на крупных кровеносных сосудах, в воротах печени [30,32,77,88].

Криодеструкцию при альвеококкозе печени целесообразно использовать:

- 1) в труднодоступных зонах (область глиссоновых и кавальных ворот), где механическое воздействие представляет особую опасность;
- 2) в целях повышения абластичности во время операции и предупреждения развития рецидивов (зародышевые элементы могут проникать в толщу фиброзной капсулы, являясь причиной рецидива) [31].

С 2011 года в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» резекции печени дополняются криодеструкцией в лечении пациентов с АП (приведено по Кубышкину В.А. с соавт. [24]).

По мнению различных отечественных авторов, продолжительность жизни после выполнения резекции печени, дополненной криодеструкцией в комбинации с приемом противопаразитарной терапии, составляет более 10 лет [7,9,32]. Но четких данных как в отечественной, так и в зарубежной литературе о выживаемости пациентов после резекций печени, дополненных криодеструкцией по поводу АП не приводится, что требует дальнейшего изучения и сравнения данной методики с другими видами хирургических вмешательств.

Минимально инвазивные вмешательства

При массивном альвеококковом поражении с инвазией не только в магистральные сосуды, но и в желчные протоки, могут возникать такие серьезные осложнения как механическая желтуха, присоединение острого холангита, паразитарная стриктура желчных протоков (после ранее выполненной резекции

печени резидуальный альвеококкоз может стать причиной стриктур, полных и неполных наружных желчных свищей) [106, 170]. При осложненных нерезектабельных вариантах АП решается вопрос о целесообразности использования минимально инвазивных технологий, которые включают в себя антеградные, ретроградные и чрескожные пункционные вмешательства.

Механизм билиарных осложнений при альвеококкозе печени существенно отличается от эхинококкоза, они развиваются в результате инвазии паразита в желчные протоки с образованием плотного фиброза [106,146]. Паразит инфильтрирует паренхиму печени и трубчатые структуры, включая желчные протоки, печеночные артерии и вены [106]. После фиксации паразита к паренхиме печени в гранулематозной ткани, окружающей молодые личинки паразита, происходят цитотоксические и фиброзные процессы, связанные с иммунным ответом хозяина, что приводит к необратимому бесклеточному рубцовому фиброзу. Вышеизложенные механизмы приводят к формированию в послеоперационном периоде желчных свищей, послеоперационных рубцовых стриктур, механической желтухи, холангита, формированию абсцессов печени с полостями распада [146].

В резектабельных случаях минимально инвазивные вмешательства используются, как один из этапов лечения с целью снижения билиарной гипертензии, разрешения механической желтухи с последующей возможностью проведения радикального вмешательства.

ЧЧХД (чрескожное чреспеченочное холангиодренирование) позволяет облегчить состояние пациента, избавиться от явлений рецидивирующего холангита и мучительного зуда, но может сопровождаться обтурацией ТПД, его миграцией, что влечет за собой частые замены дренажей (каждые 3-6-9-12 месяцев). Дренажи на передней брюшной стенке снижают качество жизни, но позволяют значительно продлить жизнь пациентов [60,91].

Эндоскопическое транспапилярное дренирование при альвеококкозе может быть осуществлено путем введения назобилиарного дренажа или стента. Показанием для проведения НБД является механическая желтуха, обусловленная

сдавлением гепатикохоледоха альвеококковым узлом, а также гнойный холангит [105, 155].

При наличии большой полости, образовавшейся в результате распада паразитарного узла, выполняют чрескожное дренирование полости распада под ультразвуковым контролем. Благодаря этому методу улучшается состояние пациента, уменьшаются симптомы интоксикации, из-за удаления гнойного содержимого (часто с примесью желчи) и снижается механическое давление паразитарного узла на внутрипеченочные структуры и прилегающие органы [105,155].

Повторные оперативные вмешательства

Роль и значение повторных оперативных вмешательств изучается достаточно долгое время. Еще с 1960-х годов такие известные отечественные хирурги, как В.С. Шапкин, П.Н. Яковлев, Н.В. Мерзликин, В.А. Журавлев, В.А. Бахтин, П.С. Миронов, И.Л. Брегадзе проводили повторные оперативные вмешательства при альвеококкозе печени. Наибольший опыт выполнения повторных хирургических вмешательств был накоплен Б.И. Альперовичем и И.С. Зайцевым [5,47].

В зарубежной литературе не удалось найти данных о роли повторных оперативных вмешательств при АП, известна лишь одна классификация повторных вмешательств, разработанная в 1997 году Б.И. Альперовичем [55]. В классификации повторных вмешательств были выделены радикальные резекции печени; паллиативные резекции печени; марсупиализация и желчеотводящие операции; резекция метастазов альвеококка и пробные операции с криодеструкцией узлов [47,55].

По данным литературы повторные оперативные вмешательства выполнялись после ранее проведенной диагностической лапаротомии, а также при выявлении рецидива. Первую ререзекцию по поводу рецидива АП выполнил Ю.М. Дедерер и Б.И. Альперович [19,47]. Также при большом объеме резекции первым этапом предлагалось осуществлять перевязку ветвей воротной вены, далее через месяц добивались гипертрофии непораженного участка печени и производили радикальную резекцию печени [21,22,59].

В своих работах Б.И. Альперович с соав. для выполнения повторных оперативных вмешательств применяли криодеструкцию паразитарных участков и доказали, что многократное холодовое воздействие на паразитарную ткань значительно улучшает исходы вмешательств. Результатом таких сочетанных операций являются длительная ремиссия и увеличение послеоперационной продолжительности жизни пациентов на 12 лет [47].

Ряд авторов считает, что при выявлении у пациентов с АП большой полости распада, механической желтухи, холангита, желчных свищей целесообразно первым этапом использовать минимально инвазивные вмешательства (ЭРХПГ, ЧЧХД, чрескожное дренирование полости распада), а вторым этапом выполнять радикальную резекцию [98,131].

В литературе описаны случаи трансплантации печени после предшествующих циторедуктивных резекций, показанием явился рецидивный и резидуальный АП [68]. Также сообщалось о повторных операциях после трансплантации печени по поводу альвеококкоза, причинами повторных вмешательств были рецидивы заболевания в трансплантате, им были выполнены радикальные резекции в трансплантате [158].

Изучение результатов повторных оперативных вмешательств при АП остается актуальным и на сегодняшний день.

1.7. Медикаментозная терапия

На протяжении длительного времени единственным методом лечения АП было хирургическое вмешательство [57,80]. Синтезирование, открытие и использование производных бензимидазола, а именно мебендазола и альбендазола в 1975 году стало поворотным моментом в медикаментозном лечении альвеококкоза [92,156].

Более ранние эксперименты на грызунах продемонстрировали паразитостатические эффекты митомицина С, производных пиперазина и хинолона, алкиламиноэфиров и пропаргиловых спиртов, либо на более низком уровне, либо сравнимые с бензимидазолами. Другие препараты, такие как

празиквантел или альфа-дифторметилорнитин, оказались неэффективными [101,118]. Нитазоксанид, противопаразитарный препарат широкого спектра действия, относящийся к семейству тиазolidов, продемонстрировал многообещающую антиэхинококковую активность *in vitro*. Препарат также был эффективен у экспериментально инфицированных мышей, и было показано, что комбинированное лечение альбендазолом и нитазоксанидом более эффективно, чем только альбендазолом [73,157]. Однако препарат не оправдал ожиданий: ни монотерапия нитазоксанидом, ни комбинированная терапия альбендазолом + нитазоксанидом не были эффективны у пациентов с АП [132].

S. Reuter et al. в 2006г. исследовали эффективность *in vitro* ряда соединений против метацестод *E. multilocularis*, включая альбендазол, артемизинин, каспофунгин, итраконазол, ивермектин, метиазол, милтефозин, нитазоксанид, рифампицин и триметоприм/сульфаметоксазол [125]. Авторы обнаружили, что альбендазол, итраконазол, метиазол и нитазоксанид эффективно разрушали пузырьки паразитов *in vitro*, но эффект был только паразитостатическим. Было показано, что противогрибковое средство амфотерицин В эффективно ингибирует рост метацестод *E. multilocularis* сначала *in vitro*, а затем у пациентов *in vivo* [125,161].

B. Stadelmann et al. в 2010 году разработали и апробировали новый метод скрининга лекарственных средств *E. multilocularis*, основанный на высвобождении фермента фосфоглюкозоизомеразы (EmPGI) паразитами, у которых снижается жизнеспособность из-за медикаментозного лечения *in vitro*. Увеличение активности PGI, измеренное в культуральных супернатантах (надосадочная жидкость, остающаяся после осаждения нерастворимого материала), коррелировало с прогрессирующей дегенерацией и разрушением ткани метацестоды в зависимости от времени и концентрации [76].

Противомалярийные соединения, такие как артемизинин и полученные соответственно пероксиды (озоиды), мефлохин и энантиомеры мефлохина были оценены с использованием метацестод, культивируемых *in vitro* [126]. Помимо альбендазола, также оценивались другие производные бензимидазола такие как триклабендазол, фенбендазол, оксфендазол (фенбендазола сульфоксид) и фебантел,

как было показано, активны против *E. Multilocularis metacestodes in vitro* и только альбендазол и триклабендазол показали высокую эффективность [64].

В недавно опубликованном исследовании китайскими учеными в эксперименте была разработана многоэпитопная вакцина GILE, содержащая В-клеточные и Т-клеточные эпитопы, против альвеококкоза на основе доминантных эпитопов (антигенная детерминанта/часть антигена) *E. Multilocularis*. В эксперименте было показано, что иммунизация вакциной GILE у мышей, показала высокие уровни сывороточных антител, а также привела к значительному снижению максимального диаметра и массы паразитарной кисты, а также стимулировала выработку CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток. В этом исследовании была успешно сконструирована многоэпитопная вакцина GILE с хорошими показателями иммуногенности и антигенности, которая в будущем сможет обеспечить важные теоретические и экспериментальные основы для профилактики и лечения АП [62].

Несмотря на активные исследования и разработку противопаразитарной терапии на сегодняшний день не зарегистрировано ни одного нового препарата для лечения АП [66,169]. Наиболее известным и широко используемым препаратом является альбендазол группы бензимидазолов [28,176]. Альбендазол обладает только паразитостатическим действием, то есть рост паразита прекращается без его уничтожения [78]. Согласно практическим рекомендациям, суточная дозировка альбендазола составляет 10–15 мкг/кг, которая разделяется на 2-х кратный прием во время еды, обогащенной жирами, для повышения его биодоступности (на практике суточная дозировка альбендазола составляет 800 мг, разделенная на 2 приема). Альтернативой является применение мебендазола в дозировке 40–50 мкг/кг/сут, разделенного на 3-кратный прием [176].

Экспертный консенсус международной рабочей группы ВОЗ по исследованию эхинококкоза и альвеококкоза (IWGE) считает, что:

- 1) альбендазол необходимо использовать на всех этапах лечения;
- 2) непрерывное лечение альбендазолом хорошо переносится и используется у некоторых пациентов более 20 лет;

3) не рекомендуется курсовой прием препарата с перерывами [81].

Поскольку резидуальные ткани паразита могут оставаться необнаруженными и при радикальной резекции печени, включая трансплантацию печени, бензимидазолы следует назначать в течение 2-х лет, а за этими пациентами следует наблюдать не менее 10 лет на предмет возможного рецидива, во всех остальных случаях терапия назначается пожизненно [78,81].

Противопоказаниями для приема противопаразитарной терапии является: беременность, хронические заболевания печени, заболевания кроветворной системы, индивидуальная непереносимость препаратов [28,78,81]. Тератогенный эффект альбендазола был доказан только экспериментально, несмотря на это, в ряде клинических наблюдений не отмечалось развития осложнений во время беременности и в исходах родов [79,81].

Как правило, лечение альбендазолом хорошо переносится и может приниматься как пожизненное лекарство [56]. Известные побочные эффекты включают токсический гепатит, нейтропению, обратимую алопецию и головокружение [78]. В связи с потенциальной гепатотоксичностью необходим мониторинг сывороточных трансаминаз на протяжении всей терапии альбендазолом [78].

Завойкин В.Д. с соавт. в 2021 году провели исследование клинической переносимости и эффективности альбендазола у больных альвеолярным эхинококкозом в зависимости от объема предшествующего оперативного вмешательства или его отсутствия и продолжительности антипаразитарной терапии. В своем исследовании отечественные паразитологи проанализировали данные 117 пациентов с АП. Эффективность медикаментозной терапии проявлялась в торможении развития опухоли у 88% пациентов после циторедуктивной резекции печени и 60% у нерезектабельных пациентов. У пациентов после радикальной резекции, в комбинации с альбендазолом появление рецидивов и новых метастазов обнаружено не было. У пациентов с выявленным рецидивом на фоне приема противопаразитарной терапии также новых очагов альвеококкоза обнаружено не было [181].

Ряд контролируемых, не рандомизированных исследований подтверждает, что длительный прием альбендазола улучшает 10-летнюю выживаемость у нерадикально прооперированных пациентов в сравнении с пациентами без лекарственной терапии с 6–25% до 80–83% соответственно, и существенно снижает частоту рецидивов после хирургических вмешательств [71,111].

Длительное (пожизненное наблюдение) за пациентами с АП, применение противопаразитарной терапии в правильных дозировках согласно ВОЗ, своевременное обнаружение рецидивов, разработка новых лекарственных препаратов и вакцин позволит улучшить результаты лечения АП.

Таким образом, в лечении альвеококкоза печени остается еще много нерешенных проблем, связанных с комбинацией различных вариантов лечения, необходимостью повторных операций, влияние индивидуального подхода на качество и продолжительность жизни, а также своевременность выполнения трансплантации печени. Это и послужило основанием для проведения данного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика пациентов

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 отделения хирургии печени и поджелудочной железы, а также онкологического отделения хирургических методов лечения.

Из 145 пациентов женщин было 80 (55%), мужчин – 65 (45%) (рисунок 2.1)



Рисунок 2.1 – Распределение пациентов по полу

Средний возраст составил 43 года. Распределение пациентов по возрасту согласно классификации ВОЗ отражено на рисунке 2.2.

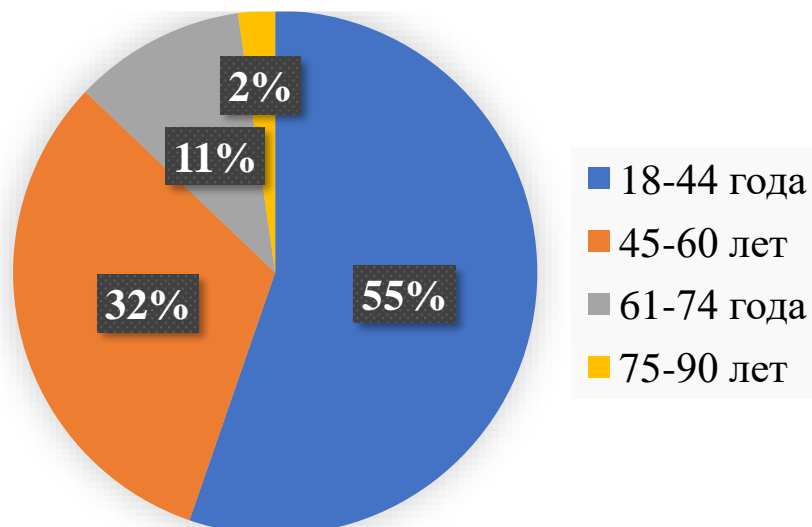


Рисунок 2.2 – Распределение пациентов по возрасту по классификации ВОЗ

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%), данные представлены на рисунке 2.3.

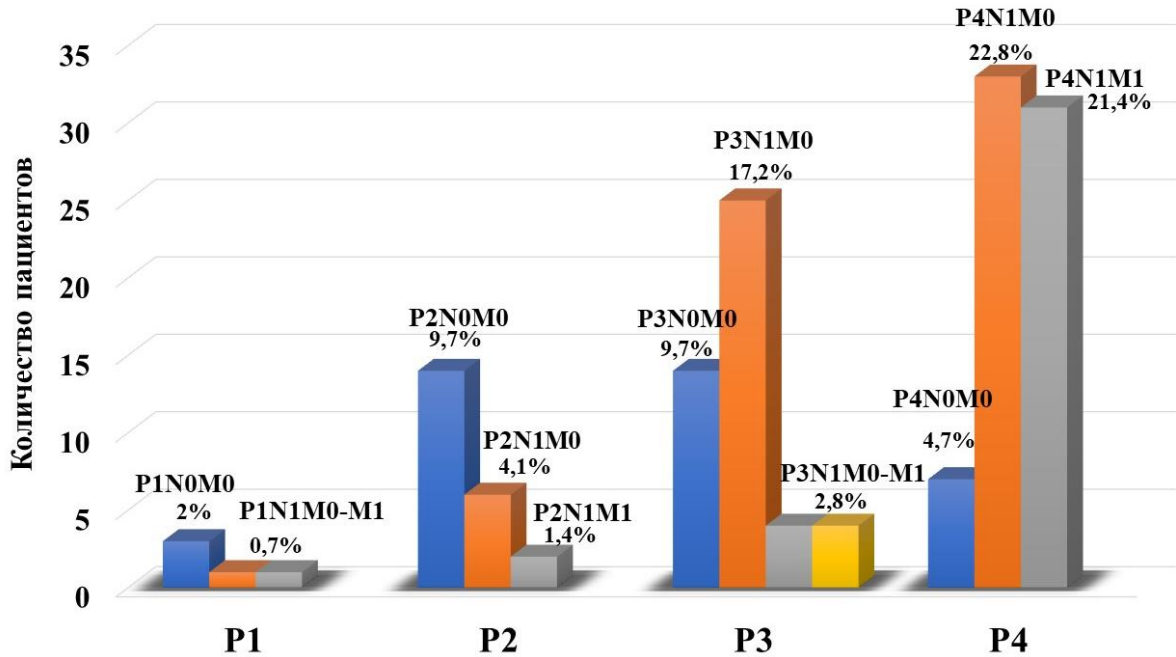


Рисунок 2.3 – Распределение пациентов с АП по классификации ВОЗ

Распространенность альвеококкового узла в паренхиме печени представлена на рисунке 2.4.

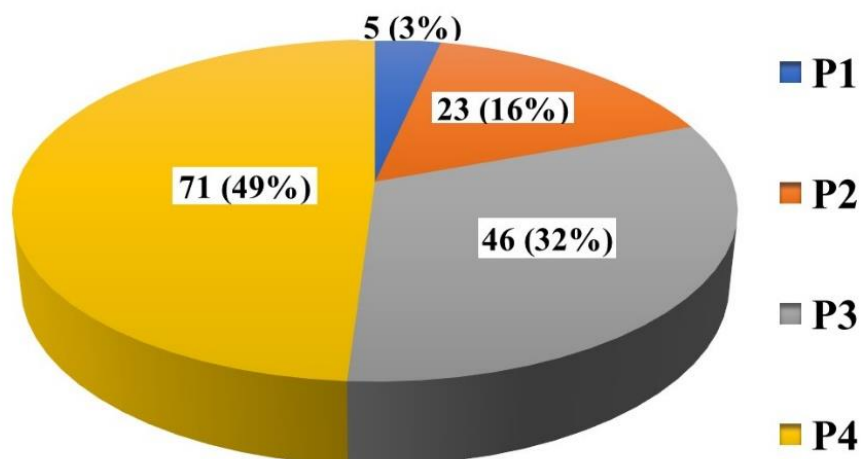


Рисунок 2.4 – Распространенность паразитарной ткани в печени (P)

Клинические проявления у пациентов с АП отражены в таблице 2.1

Таблица 2.1 – Симптомы и синдромы заболевания на момент поступления

Симптомы и синдромы	Абсолютное число	%
Болевой синдром	118	81,4
Механическая желтуха	34	23,4
Холангит	28	19,3
Кожный зуд	24	16,6
Тошнота, рвота	21	14,5
Потеря массы тела	19	13,0
Боли в области стояния дренажных трубок	5	3,4
Наличие свищевого отверстия на передней брюшной стенке	4	2,8
Пальпируемая опухоль в правом подреберье	2	1,4
Общая слабость, головокружение	4	2,8
Выпадение дренажной трубки из полости распада	2	1,4
Отеки нижних конечностей	1	0,7
Билиарная гипертензия	17	11,7
Портальная гипертензия	17	11,7
Бессимптомное течение	21	15,9

Локализация альвеококкоза по сегментам, долям печени и по сосудам представлена в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Распределение поражения по сегментам и сосудам печени

Локализация	Абсолютное число	%
Правая доля	67	46,2
Левая доля	23	15,8
Билобарное	33	22,8
Культия печени	5	3,4
ПД + 4,1 сегменты	4	2,8
ПД + 1 сегмент	3	2
ЛД + 6 сегмент	1	0,7
ЛД + 5 сегмент	2	1,4
ЛД + НПВ	1	0,7
НПВ	1	0,7
БА, ЧС, ВБА	1	0,7
Правое забрюшинное пространство	1	0,7
Культия печени + НПВ	1	0,7
Культия печени+НПВ+средостение	1	0,7
БИЛ+ВВ+ПА+НПВ	1	0,7

Поражение альвеококкозом по количеству сегментов печени представлено на рисунке 2.5.

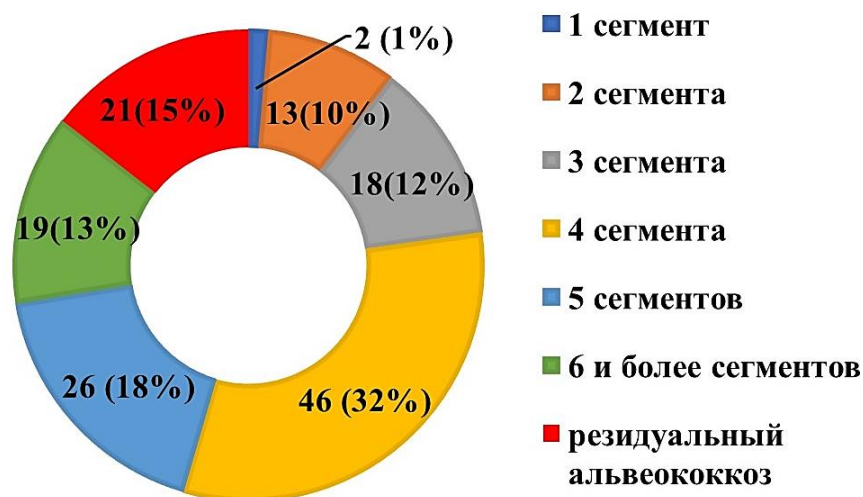


Рисунок 2.5 – Распространенность АП по сегментам

Серологическое подтверждение диагноза было получено у 41 (28,3%) пациента, что представлено в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Серологическое подтверждение диагноза

Титр антител класса Ig G	Абсолютное число	%
Положительный титр	41	28,3
Отрицательный титр	12	8,3
Анализ не проводился	92	63,4

У 70 пациентов (48,3%) из общего количества отмечались сопутствующие заболевания (таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Сопутствующие заболевания у пациентов

Заболевание	Абсолютное число	%
Сердечно-сосудистые заболевания	21	30
Заболевания органов дыхательной системы	4	5,8
Заболевания эндокринной системы	7	10
Гинекологические заболевания	1	1,4
Аутоиммунные заболевания	2	2,9
Заболевания пищеварительной системы	12	17,1
Заболевания нервной системы	3	4,3
Аллергические заболевания	2	2,9
Заболевания мочевыделительной системы	10	14,3
Инфекционные заболевания	2	2,9
Варикозное расширение вен нижних конечностей	3	4,3
Хроническая железодефицитная анемия	3	4,3

Таким образом, в диссертационном исследовании наибольшее количество пациентов было с распространенным, запущенным АП – 44,2%, при этом чаще всего из симптомов встречался болевой синдром – 81,4%; холангит – 19,3% и механическая желтуха – 23,4%. Серологическое подтверждение диагноза имела только треть пациентов, а 48,3% пациентов имели сопутствующую патологию, но несмотря на полученные данные в ходе обследования для каждого пациента с АП был сформулирован научно-обоснованный алгоритм диагностики, лечения и наблюдения в отдаленном периоде.

2.2. Дизайн исследования

В диссертационном исследовании пациентам были выполнены как открытые хирургические вмешательства, так и минимально инвазивные. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.6.

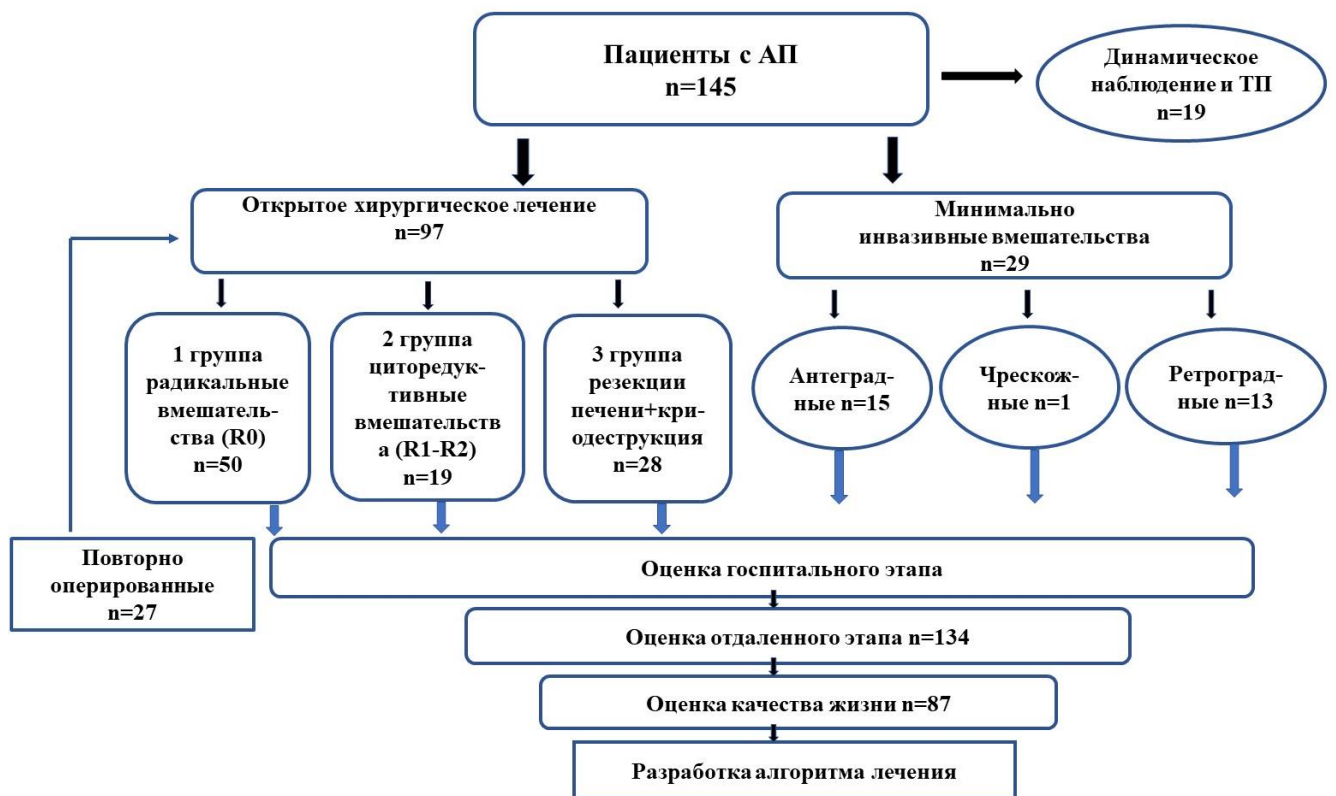


Рисунок 2.6 – Дизайн исследования

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.

Эта группа выделена как отдельная ввиду того, что у 29 пациентов распространенность процесса не позволила выполнить радикальную резекцию, а минимально инвазивные вмешательства в данном случае явились альтернативным методом лечения. При наличии показаний для дренирования желчных протоков, купирования острого холангита, разрешения механической желтухи перед резекцией печени пациентам также выполнялись минимально инвазивные вмешательства, каждый случай описан для каждой группы в конкретной главе.

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 пациенты, которые были оперированы повторно, эта группа выделена отдельно в 5-й главе. В исследование включено 27 (29,3%) пациентов, которым были выполнены повторные открытые хирургические вмешательства.

2.3. Особенности оперативных вмешательств и показания к ним при АП

По типу открытого хирургического вмешательства пациенты были разделены на 3 группы.

Пациентам 1-й группы (n=50) выполнены радикальные операции в объеме (R0) с полным удалением всей паразитарной ткани. В этой группе были выполнены

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.

Для определения показаний и противопоказаний к радикальным резекциям печени всем пациентам выполнялось МСКТ с в/в контрастным усилением (при отсутствии аллергических реакций) и УЗИ ОБП, по показаниям МРТ (МРХПГ) ОБП, по которым оценивались размеры паразитарного поражения, его локализация по сегментам печени, инвазия в нижнюю полую вену, воротную вену, печеночную артерию, гепатодуоденальную связку, поражение лимфатических узлов, близкое расположение и инвазия в соседние органы, объем остающейся паренхимы печени. Диагноз АП устанавливался согласно классификации ВОЗ от 1996г. по PNM, согласно которой можно определить локализацию паразитарного процесса, степень инвазии в сосуды, желчные протоки, а также наличие регионарных и отдалённых метастазов [22].

При анализе собственного клинического материала были выделены следующие показания для выполнения радикального хирургического вмешательства:

- 1) отсутствие паразитарного прорастания в кавальные и/или портальные ворота печени;
- 2) объем остающейся паренхимы печени не менее двух сегментов;
- 3) наличие резектабельных отдаленных метастатических очагов и участков паразита, проросших в соседние с печенью органы (диафрагма, сальник, желудок, надпочечник, почка, толстая кишка и т. д.);
- 4) отсутствие тяжелой сопутствующей патологии.

Во 2-й группе (n=19) показанием для выполнения циторедуктивных вмешательств была невозможность полного удаления альвеококкового узла, инвазия в магистральные сосуды, соседние органы с оставлением пластины альвеококка на сосудистых структурах и смежных органах. Эта операция фигурирует в зарубежной литературе, как масс- и циторедуктивная резекция,

позволяет удалить большую часть паразита и, таким образом, продлить жизнь больным. Диагностический подход к выбору тактики хирургического вмешательства был такой же, как и в группе радикальных вмешательств. Однако использование интраоперационного УЗИ позволило с большей точностью определить наличие или отсутствие инвазии в сосуды и соседние органы, что и послужило определением дальнейшей тактики хирургического вмешательства.

Пациентам 3-й группы (n=28) выполнены различные виды резекционных вмешательств на печени, дополненные криодеструкцией резидуальных участков, изолированная криодеструкция паразитарных тканей. Криодеструкция выполнялась по линии резекции печени, на диафрагме, пораженных сегментах печени, ГДС, НПВ с целью предупреждения рецидивов заболевания, которые могли развиваться за счет микроскопических очагов паразита, расположенных в культе органа, а также в рубцовых тканях после предыдущих вмешательств.

У пациентов данной группы при инструментальном, а также при интраоперационном исследовании было выявлено вовлечение в паразитарный процесс как магистральных сосудов, так и желчных протоков, а также инвазия в соседние органы, что явилось противопоказанием для выполнения радикального вмешательства. Единственным доступным методом хирургического вмешательства у пациентов 3-й группы явилась резекция печени в комбинации с криодеструкцией, изолированная криодеструкция нерезектабельных паразитарных тканей.

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. Близкое расположение магистральных сосудов не является противопоказанием к проведению КД при альвеококкозе печени. Криодеструкцию выполняли на ГДС, ВВ, НПВ и т. д. Криодеструкция проводилась при помощи аппарата «КРИО-МТ» и «КРИО ПУЛЬС-01» или никелид-титановых пористых криозондов (рисунок 2.7).

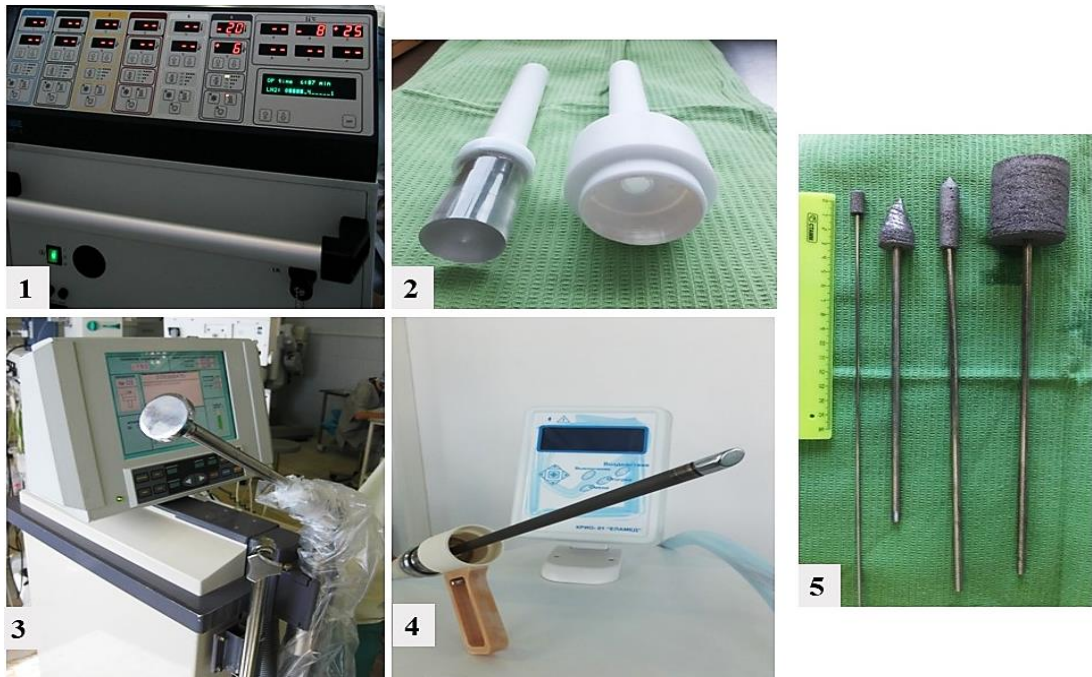


Рисунок 2.7 – Криоинструменты: 1 – «ERBE CRYUO-6»; 2 – Криоапликаторы из искусственного сапфира; 3 – «КРИО-МТ»; 4 – «КРИО-01» (ЕЛАМЕД); 5 – пористо-проницаемые апликаторы из (TiNi)

Криодеструкция по срезу печени после атипичной резекции 2,3 сегментов печени, что представлено на рисунке 2.8.

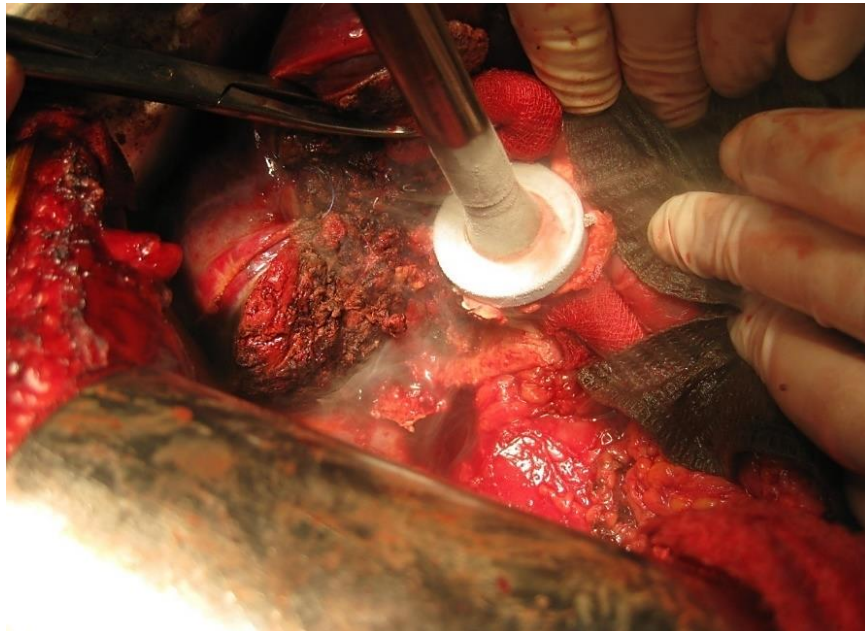


Рисунок 2.8 – Криодеструкция по срезу после атипичной резекции 2,3 сегментов печени, пораженных альвеококком

Минимально инвазивные вмешательства были выполнены 29 (20%) пациентам с АП 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.

В группу динамического наблюдения и трансплантации печени вошли 19 (13,1%) пациентов. Из них 9 (6,2%) пациентов были направлены в специализированные центры, где было возможно проведение трансплантации печени. Остальные 10 (6,9%) пациентов были направлены на медикаментозную терапию (пожизненный прием альбендазола).

В диссертационном исследовании отдельно проанализированы повторные оперативные вмешательства, ранее было оперировано 92 (63%) из 145 пациентов, при этом открытые повторные вмешательства были выполнены 27 (29,3%) пациентам, 65 (70,7%) пациентам были выполнены повторные минимально инвазивные вмешательства. Для более точного и удобного анализа пациенты, которым выполнены повторные оперативные вмешательства были разделены на 3 группы: радикальные вмешательства в объеме R0 выполнены 6 (22,2%) пациентам, циторедуктивные вмешательства – 8 (29,6%) пациентам, резекции печени, дополненные криодеструкцией – 13 (48,1%).

2.4. Методы обследования пациентов и оценка результатов

Всем пациентам проводилось клинико-инструментальное обследование (анализ жалоб, сбор анамнеза, физикальный осмотр, лабораторные тесты, комплекс диагностических мероприятий):

- 1) клиническое обследование;
- 2) лабораторные методы исследования: уровень гемоглобина, гематокрита, лейкоцитарная формула, тромбоциты, билирубин, альбумин, мочевины, креатинин, общий белок, трансаминазы крови (АлТ, АсТ), щелочная фосфатаза (ЩФ); исследование свертывающей системы крови: определение уровня активированного

частичного тромбoplastинового времени, протромбинового индекса, международного нормализованного отношения, фибринолитической активности;

3) трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) в В-режиме и в режимах цветового доплеровского картирования (ЦДК) для оценки кровотока по магистральным сосудам печени;

4) мультиспиральное компьютерно-томографическое исследование (МСКТ) с внутривенным болюсным контрастированием органов брюшной полости, органов грудной клетки, головного мозга;

5) магнитно-резонансное исследование (МРТ) с магнитно-резонансной холангиопанкреатографией (МРХПГ);

6) гистологическое исследование;

7) эзофагогастродуоденоскопия с ретроградной холангиопанкреатографией;

8) чрескожная чреспеченочная холангиография;

9) фистулография – при наличии наружных желчных свищей, полости распада.

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 энтенококкозу). 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).

Определение уровня гемоглобина, гематокрита выполняли с помощью аппарата: «гематологический счетчик «Swelab Auto Counter AC 920 EO+» (Boule Medical AB, Швеция), оценку уровня билирубина, альбумина, трансаминаз проводили с помощью аппарата: «автоматический биохимический анализатор ILab 650» (Shimadzu Corporationon Instrumentation Laboratory, Япония). Оценку коагулограммы проводили с помощью аппарата: «автоматический

коагулометрический анализатор ACL 9000» (Instrumentation Laboratory Co, Япония).

Ультразвуковое исследование проводилось на экспертных аппаратах General Electrics Voluson 730 ProV Expert, General Electrics Voluson 730 и General Electrics Logiq P6, с использованием конвексных датчиков 3,5–5 МГц в В-режиме, режиме дуплексного сканирования (цветовое доплеровское картирование, энергия отражённого доплеровского сигнала и импульсная доплерография) и трёхмерной реконструкции УЗ-изображения.

Компьютерную томографию выполняли на аппаратах Phillips Brilliance 41 СТ 64 и Brilliance iCT 256. Для исключения поражения головного мозга всем пациентам проводили МСКТ головного мозга. При необходимости проводилось МСКТ органов грудной клетки, малого таза. Во всех случаях пациентам проводили нативное сканирование. В случае необходимости применялись йодсодержащие контрастные препараты. Для пошаговой компьютерной томографии использовалось внутривенное струйное введение контрастного препарата с повторным сканированием через 30 секунд, 1, 3 и 5 минут после введения контрастного препарата.

В случае необходимости проводилась динамическая МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием, 10 сканов с задержкой сканирования на 15 секунд и частотой сканирования 1 срез/5 секунд, и через 5 минут от начала введения контрастного препарата дополнительно 1 отсроченный скан. Компьютерная томография с контрастным усилением включала однократное введение через кубитальный катетер 100 мл препарата Омнипак 300 мг йода/мл или Ультравист 300 мг йода/мл (скорость введения 2,5–3 мл/сек). Выполнялось трехкратное сканирование: артериальная фаза - с задержкой 20–30 сек после начала введения контрастного вещества, венозная фаза - с задержкой 60–70 сек, паренхиматозная фаза - с задержкой 120 сек. Плотность органов и тканей определяли в единицах Hounsfield (ед. Н). Помимо поперечных сканов при необходимости использовалось построение мультипланарных и трехмерных реконструкций. Объем паразитарных очагов, объем интактной паренхимы и суммарный объём печени считали в

программе «Roi Volume», для чего были использованы серии последовательных сканов.

Магнитно-резонансное исследование с магнитно-резонансной холангиопанкреатографией проводили на аппарате «Philips Achieva 3T» (Philips, 37 Нидерланды). По данным МРТ/МРХПГ оценивали локализацию и выраженность билиарной гипертензии, связь альвеококкового узла с желчными протоками, уровень и протяженность паразитарной (рубцовой) стриктуры, признаки холангита, наличие/отсутствие конкрементов в желчных протоках, наличие/отсутствие абсцедирования печени.

При необходимости пациентам выполнялась магнитно-резонансная томография с контрастным усилением с применением внеклеточных или гепатоспецифических препаратов. Препарат гадолиамид (Омнискан, Примовист) 0,1 мМоль/л объемом 15 мл вводился струйно через кубитальный катетер, после чего выполнялось исследование с получением T1- и T-взвешенных изображений в необходимых проекциях.

Объем паразитарных очагов, объем интактной паренхимы и суммарный объём печени по данным МРТ определяли, используя серию последовательных аксиальных сканов.

Полученные при обследовании данные позволяли оценивать анатомические особенности печени, локализацию и плотностные характеристики паразитарного узла, степень его контакта с элементами кавальных и глиссоновых ворот печени, вовлечение в патологический процесс кровеносных сосудов. Учитывалось вовлечение в патологический процесс нижней полой вены, печеночных вен и артерий, воротной вены и ее ветвей. Оценивалось состояние интактной паренхимы печени, выраженность компенсаторной гипертрофии органа, оценивались патологические изменения структур, прилежащих к печени, наличие или отсутствие отдаленных метастазов.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) выполнялась с помощью видеодуоденоскопа OlympusTGF – 160 VR (Olympus

Corporation, Япония) для оценки возможности стентирования желчных протоков при наличии послеоперационной рубцовой стриктуры, желчных свищах.

Фистулография выполнялась на рентгеновском аппарате Абрис (Россия) с использованием водорастворимого контрастного вещества (Омнипак 350, Визипак 320). При фистулографии оценивалась уровень стриктуры желчных протоков, наличие или отсутствие связи с полостью распада, двенадцатиперстной кишкой, отводящей петлей тонкой кишки.

Чрескожная чреспеченочная холангиография выполнялась на рентгенохирургических аппаратах с С-дугой ОЕС 9900 Elite (GeneralElectric, Франция) и ОЕС Flurostar 7900 Compact (GeneralElectric, Франция).

Антеградное билиарное дренирование производилось под местной инфильтрационной анестезией (в ряде случаев дополнительно проводилась внутривенная седация). Методика дренирования проходила в 2 этапа:

- 1) пункция желчного протока под УЗ-навигацией и рентгенохирургических аппаратах с С-дугой ОЕС 9900 Elite с выполнением антеградной холангиоскопии;
- 2) введение струны в желчевыводящую систему и установка дренажа по Сельдингеру под рентгеноскопическим контролем.

Критерием выбора оптимальной точки пункции протока являлось наличие паренхимы печени на пути проведения иглы до протока, отсутствие крупных сосудистых структур, желчного пузыря, плеврального синуса по ходу трассы, паразитарных узлов.

Чрескожная чреспеченочная холангиография применялась и как самостоятельный метод лечения, и в качестве подготовки к оперативному вмешательству (разрешение механической желтухи, рецидивирующего холангита).

Морфологическую верификацию диагноза проводили всем оперированным пациентам путем исследования фрагментов резецированных тканей. 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, билом, гематом, полостей распада всем пациентам выполнялось УЗИ органов брюшной полости.

Ближайшие результаты оценивались по числу и характеру осложнений, развившихся в послеоперационном периоде. К специфическим осложнениям в послеоперационном периоде относили желчеистечение по страховочному дренажу, формирование билом, гематом, абсцессов печени в брюшной полости, формирование жидкостных скоплений в зоне резекции, развитие холангита, асцита, перитонита, сепсиса, механической желтухи, обтурации стентов, постманипуляционного панкреатита, внутрибрюшных кровотечений и несостоятельности анастомозов. К числу неспецифических осложнений относили послеоперационные серомы, нагноение послеоперационных ран, развитие пневмоний, плевритов, инфаркт миокарда и другие сердечно-сосудистые нарушения. Тяжесть послеоперационных осложнений оценивалась по шкале Clavien – Dindo.

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) – приложение 1 [164].

EORTC QLQ-30, версия 3.0 относится к неспецифическим опросникам для оценки качества жизни, широко распространенным в США и странах Европы при проведении исследований. Опросник включает в себя 30 вопросов, направленных на оценку различных аспектов человеческой жизни. 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 [164]. В анкете для каждого симптома предусмотрен диапазон значений от 1 до 4. Ответ высокого ранга (4 балла) отражает наиболее высокую оценку, а низкий ранг – (1 балл) – самую низкую оценку пациентами своего состояния здоровья по данному признаку. Уровень качества жизни оценивался при помощи самостоятельного заполнения пациентами опросника и/или опроса по телефону и проводился через 6 месяцев с момента выписки до максимального срока наблюдением за пациентом (в нашем исследовании от 6 до 264 месяцев). Современная 3-я версия включает 30 вопросов и состоит из 5 функциональных шкал – физическая функция (ФФ), ролевая функция (РФ), эмоциональное функционирование (ЭФ), когнитивное функционирование (КФ), социальное функционирование (СФ), а также симптомов, таких как, усталость, тошнота, боль, одышка, бессонница и другие. Ответы на вопросы каждой шкалы подвергались процедуре линейной трансформации, в результате чего значения шкал имели диапазон от 0 до 100. Для функциональных шкал и шкалы общего статуса здоровья наилучшее состояние пациента соответствует 100% (или баллам), а худшее состояние – 0. Для всех симптоматических шкал наилучшее состояние соответствует 0, а худшее – 100% (или баллам) [163].

2.5. Методы статистической обработки материала

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.

Chi-квадрат Пирсона применялся для сравнения качественных признаков. Данный критерий оценивает значимость различий между фактическим количеством исходов или количественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. 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% ($p < 0,05$).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АЛЬВЕОКОККОЗА ПЕЧЕНИ

3.1. Общая характеристика групп хирургического лечения

1 группа (n=50) – радикальные вмешательства

Пациентам 1-й группы (n=50) выполнены радикальные операции в объеме (R0) с полным удалением всей паразитарной ткани. Женщин было 28 (56%), мужчин 22 (44%). Средний возраст составил $44,8 \pm 12,9$ лет. Паразитарный процесс локализовался чаще всего в правой доле у 30 (60%) пациентов, в левой доле (ЛД) – 13 (26%), ЛД + 6 сегмент – 1 (2%), в ЛД с переходом на правую – 6 (12 %).

Из осложнений основного заболевания механическая желтуха зарегистрирована в 4 (8%) случаях, холангит в 2 (4%) случаях. В 5 (10%) случаях пациентам ранее была выполнена диагностическая лапароскопия с биопсией образования в печени, в 12 (24%) случаях диагностическая лапаротомия с биопсией, у одного пациента выполнена лапаротомия, биопсия, портоэмболизация правой ветви воротной вены. ЧЧХС, наружное дренирование желчных протоков ранее выполнено 2 (4%) пациентам; ЭРХПГ, ЭПСТ, унилатеральное стентирование справа 1 (2%) больному; дренирование полости распада – 2 (4%).

При анализе пациентов с альвеококкозом по данным УЗИ, МРТ и МСКТ органов брюшной полости была выявлена инвазия в другие органы брюшной полости, регионарные лимфоузлы, а также отдаленные метастазы. Полученные данные представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Локализация отдаленных метастазов в 1-й группе

Локализация метастазов	Абсолютное число	%
Брюшная стенка	4	8
Диафрагма	11	22
Почки/надпочечники	1	2
Круглая связка	1	2
Легкие	3	6
Головной мозг	1	2
Лимфоузлы	20	40

Все пациенты радикально прооперированы согласно концепции R0 – резекций, что подтверждено данными гистологического исследования операционного материала. Выполнены стандартные резекции без сосудистых реконструкций. Характер оперативных вмешательств представлен в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Оперативные вмешательства в 1-й группе

Оперативное вмешательство		Абс. число, %
Бисегментэктомия		5 (10%)
Трисегментэктомия		3 (6%)
Атипичные резекции:	- 1 сегмента	1 (2%)
	- 3-х сегментов	2 (4%)
	- 4-х сегментов	2 (4%)
Расширенные резекции печени:	- РПГЭ	9 (18%)
	- РЛГЭ	4 (8%)
Большие резекции печени:	- ПГЭ	7 (14%)
	- ЛГЭ	5 (10%)
РПГЭ +гепатикоеюностомия на выключенной по Ру петле тощей кишки с левым долевым протоком:		4 (8%)
Бигепатикоеюностомия:		2 (4%)
ПГЭ с краевой резекцией НПВ		2 (4%)
РПГЭ с резекцией правой порции 1S печени, краевой резекцией НПВ, резекция внепеченочных желчных протоков, гепатикоеюностомия на отключенной по Ру петле тонкой кишки, дренирование брюшной полости.		1 (2%)
РПГЭ с резекцией правой части 1 сегмента печени, плоскостной резекцией правой почки, резекцией правого надпочечника, правого купола диафрагмы, краевой резекцией НПВ. Холецистэктомия.		1 (2%)
РЛГЭ экстракорпоральная, протезирование ретропеченочного отдела нижней полой вены и правой печеночной вены в условиях холодной перфузии, наружное дренирование общего желчного протока, пакетирование печени.		1 (2%)
РПГЭ, тромбэктомия из НПВ		1 (2%)
Всего:		50 (100%)

2 группа (n=19) – циторедуктивные вмешательства

При анализе группы циторедуктивных вмешательств женщин было 12 (63%), мужчин 7 (37%). Средний возраст составил $43,8 \pm 14,5$ лет. Паразитарный процесс чаще всего локализовался в правой доле у 10 (52,6%) пациентов, в правой доле с переходом на 4 сегмент у 1 (5,3%) пациента; в левой доле у 3 (15,7%) пациентов; тотальное поражение всех сегментов печени отмечено в 5 (26,4%) случаях.

Из осложнений основного заболевания механическая желтуха и холангит зарегистрированы в 3 (15,8%) случаях. Одной пациентке до открытого вмешательства в нашем центре выполнено ЧЧХС, наружное дренирование правого долевого протока.

Локализация отдаленных метастазов, инвазия в соседние органы представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Локализация отдаленных метастазов, инвазия в соседние органы у пациентов 2-й группы

Локализация метастазов	Абсолютное число	%
Брюшная стенка	7	39
Диафрагма	14	72
Почки/надпочечники	1	5
Легкие	4	21
Головной мозг	1	5
Лимфоузлы	15	79
Предсердие	1	5

У пациентов 2-й группы АП проявлялся билобарным поражением с инвазией в крупные магистральные сосуды: ствол воротной вены, печеночную артерию, а также нижнюю полую вену. Кроме того, на момент постановки диагноза в НМИЦ хирургии паразитарный процесс в данной группе носил распространённый характер с метастазами в легкие, головной мозг и с прорастанием в соседние органы. У 8 пациентов (42%) интраоперационно было отмечено нагноение полости распада. У одной пациентки (5,3%) распространение альвеококкового узла не позволило выполнить РПГЭ ввиду малого объема левой доли печени, а также тяжести сопутствующей патологии.

Варианты оперативных вмешательств, выполненных во 2-й группе представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Оперативные вмешательства во 2-й группе

Оперативное вмешательство	Абс. число, %
Атипичная резекция 2-х и более сегментов печени	5 (26,1%)
Атипичная резекция печени+ дренирование полости распада	2 (10,5%)
Сегментэктомия 7S печени, атипичная резекция 6,8 сегментов печени, резекция паракавальной порции 1S печени. Холецистэктомия. Резекция диафрагмы с аутопластикой. Краевая резекция НПВ. Дренирование брюшной полости, плевральной полости.	1 (5,3%)
ПГГЭ	2 (10,5%)
ПГГЭ+ резекция правой реберной дуги	1 (5,3%)
Сегментэктомия	1 (5,3%)
ПГГЭ с частью 1 сегмента, резекция правой реберной дуги. На срезе печени, на НПВ, средней печеночной вене оставлена пластина альвеококкового узла	1 (5,3%)
РПГГЭ. Дренирование левого долевого желчного протока	1 (5,3%)
РПГГЭ+краевая резекция НПВ с оставлением пластины альвеококка размером 7х2см, тромбэктомия из НПВ, пликация НПВ	1 (5,3%)
РПГГЭ	2 (10,5%)
РПГГЭ за счёт 1 сегмента+резекция внепеченочных ЖП+ГЕА с левым долевым протоком	1 (5,3%)
РПГГЭ. Холецистэктомия, БДА на транспеченочном дренаже протоков 2–3 сегментов печени	1 (5,3%)
Всего:	19 (100%)

3 группа (n=28) – резекции печени + КД, изолированная криодеструкция

Пациентам 3-й группы (n=28) выполнены различные виды резекционных вмешательств на печени, дополненные криодеструкцией, изолированная криодеструкция части паразитарной ткани при нерезектабельных случаях. В эту группу были включены пациенты с наиболее тяжелыми по распространенности поражениями печени: билобарное поражение печени, альвеококкоз печени с инвазией левых, правых сосудисто-секреторных элементов глиссоновых ворот печен, инвазией в диафрагму, почки, надпочечники, правое забрюшинное пространство, НПВ, резидуальный альвеококкоз печени с прорастанием и окклюзией ретропеченочного отдела НПВ, резидуальный альвеококкоз забрюшинного пространства с поражением правой поясничной мышцы, аортокавального промежутка, диафрагмы.

Женщин было 13 (46,4%), мужчин – 15 (53,6%). Средний возраст составил $40,8 \pm 15,2$.

Поражение правой доли печени отмечено у 12 (42,9%) пациентов, ПД+4 и 1 сегменты печени у 1 (3,6%) пациента, левой доли – 4 (14,3%), билобарное – 7 (25%), по срезу печени продолженный рост альвеококкоза отмечен у 2 (7,2%) пациентов, по верхнему полюсу правой почки + НПВ + лимфоузлы - 1 (3,6%) , правое забрюшинное пространство, правая поясничная мышца – 1 (3,6%).

Локализация отдаленных метастазов во 2-й группе отражена в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Локализация отдаленных метастазов в 3-й группе

Локализация метастазов	Абсолютное число	%
Брюшная стенка	8	29
Диафрагма	14	50
Почки/надпочечники	7	25
Легкие	4	14
Лимфоузлы	22	79

Резидуальный альвеококкоз выявлен у 7 (25%) пациентов. Ранее оперированы по поводу альвеококкоза печени был 21 (75%) пациент. С клиникой механической желтухи в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского поступили 5 (18%) пациентов, в целях разгрузки которой было выполнено ЧЧХС: в 1 (3,6%) наблюдении – ЧЧХС, наружное дренирование протоков правой и левой доли печени; в остальных 4 (14,3%) – ЧЧХС, наружно-внутрипеченочное дренирование протоков правой и левой доли печени (транспапиллярно).

Принципиальным моментом, определяющим тактику лечения пациентов с альвеококкозом печени, помимо состояния сосудисто-секреторной системы, является также прорастание альвеококкового узла за пределы органа. В нашем исследовании интраоперационно было выявлено несколько вариантов распространения патологического процесса на следующие органы и структуры:

- 1) диафрагма – 14 пациентов (50%);
- 2) печеночно-двенадцатиперстная связка – 7 пациентов (25%);
- 3) подвздошная мышца – 1 пациент (3,6%);

4) почка – 4 пациента (14,3%);

5) надпочечник- 2 пациента (7,1%);

Варианты оперативных вмешательств в 3-й группе представлены в таблице 3.6, на рисунке 3.1 указаны зоны воздействия криоинструментов.

Таблица 3.6 – Оперативные вмешательства в 3-й группе

Вид вмешательства	Количество больных	%
РПГГЭ + плоскостная резекция диафрагмы	3	10,7
РПГГЭ + резекция внепеченочных желчных протоков + ГЕА+ резекция правого купола диафрагмы+резекция верхнего полюса правой почки	2	7,1
ПГГЭ + плоскостная резекция диафрагмы	5	17,9
ПГГЭ + краевая резекция НПВ+ плоскостная резекция диафрагмы	1	3,6
ЛГГЭ	4	14,3
Атипичная резекция	3	10,7
Би-, три-сегментэктомии	6	21,4
Резекция верхнего полюса правой почки, надпочечника, криодеструкция внеорганных узлов альвеококка + диафрагма	1	3,6
Иссечение и криодеструкция альвеококковых узлов в правом забрюшинном пространстве, подвздошной мышце	1	3,6
Криодеструкция 4,5,6 сегментов печени, диафрагмы	2	7,1

Были выполнены следующие операции: резекция печени+ криодеструкция в 22 (79%) наблюдениях; только криодеструкция – 4 (14%); двухэтапное вмешательство с криодеструкцией – у 2 (7%) пациентов с билобарным поражением.

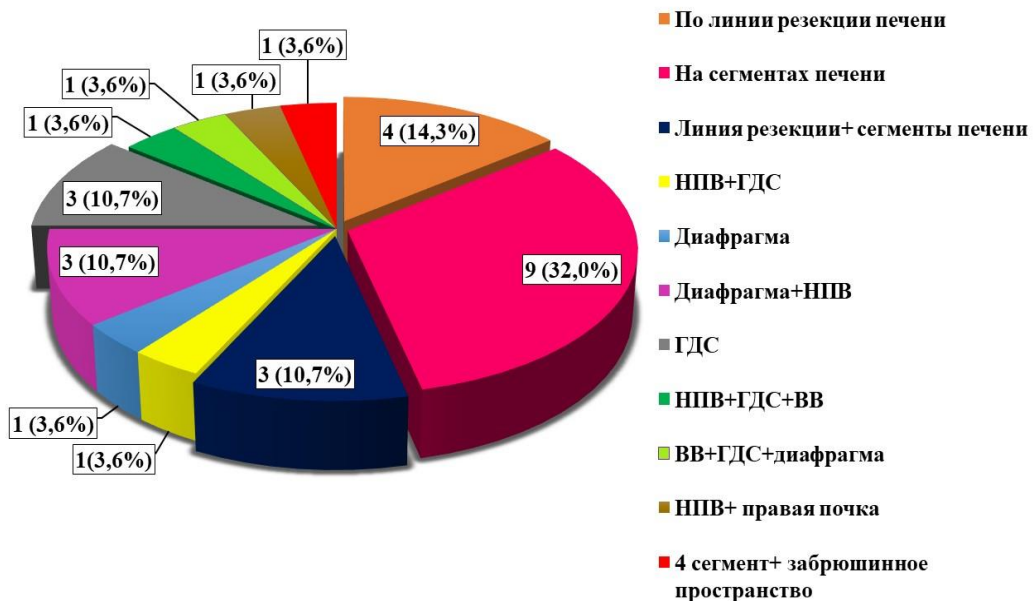


Рисунок 3.1 – Локализация криодеструкции резидуальных участков

3.2. Сравнительный анализ исходной характеристики групп

При оценке исходной характеристики группы статистически различались по наличию кожного зуда, по локализации первичного очага в печени и степени его инвазии, а также по частоте резидуального альвеококкоза (таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Исходная характеристика пациентов

Параметр		1 группа (n=50)	2 группа (n=19)	3 группа (n=28)	p-критерий		
					p1/p2	p1/p3	p2/p3
Пол:	- Женщины	28 (56%)	12 (63%)	13 (46,4%)	0,591	0,417	0,260
	- Мужчины	22 (44%)	7 (37%)	15 (53,6%)			
Средний возраст		45,2±12,9	43,8±14,5	40,8±15,2	0,960	0,841	0,888
Ранее оперированы по поводу альвеококкоза		36 (72%)	13 (68,4%)	23 (82,1%)	0,770	0,317	0,276
Симптомы/ синдромы:	- Желтуха	4 (8%)	3 (15,8%)	5 (17,9%)	0,339	0,192	0,854
	- Холангит	5 (10%)	3 (15,8%)	4 (14,3%)	0,503	0,570	0,887
	- Кожный зуд	3 (6%)	5 (26,3%)	4 (14,3%)	0,032	0,243	0,453
	- Боли в правом подреберье	40 (80%)	18 (95%)	26 (92,9%)	0,136	0,132	0,796
Декомпрессия желчных протоков		5 (10%)	3 (15,8%)	4 (14,3%)	0,503	0,570	0,887
Противопаразитарная терапия в анамнезе		10 (20%)	3 (15,8%)	4 (14,3%)	0,690	0,529	0,887
Положительный титр антител к эхинококкозу		12 (24%)	7 (36,8%)	8 (28,6%)	0,287	0,658	0,551
Хронические заболевания печени		13 (26,5%)	7 (36,8%)	10 (35,7%)	0,376	0,367	0,938
Поражение 4 и более сегментов		31 (62%)	14 (73,7%)	16 (57,1%)	0,363	0,675	0,247
Поражение 1 сегмента		14 (28,6%)	9 (47,4%)	8 (28,6%)	0,128	0,958	0,189
Показатель Р (по ВОЗ):	- P1	3 (6%)	1 (5,3%)	0	0,907	0,187	0,220
	- P2	13 (26%)	3 (15,8%)	2 (7,1%)	0,370	0,043	0,346
	- P3	23 (46%)	2 (10,5%)	9 (32,1%)	0,000	0,040	0,086
	- P4	11 (22%)	13 (68,4%)	17 (60,7%)	0,000	0,000	0,590
Резидуальный альвеококкоз		1 (2%)	3 (15,8%)	6 (21,4%)	0,029	0,004	0,630

Достоверно чаще кожный зуд встречался в группе циторедуктивных вмешательств – ($p1/p2=0,032$), по локализации первичного очага и степени его инвазии – Р2 и Р3, достоверно чаще встречались в группе радикальных вмешательств: Р2 ($p1/p3=0,043$) и Р3 ($p1/p2=0,000$; $p1/p3=0,040$), в свою очередь Р4 ($p1/p2=0,000$; $p1/p3=0,000$) достоверно чаще встречался в 3-й группе, что и объясняет тяжесть заболевания и выбор хирургического вмешательства в данной группе.

При описании групп пациентов ранее упоминалось, что до поступления в НМИЦ хирургии им были выполнены хирургические вмешательства различного объема, что в результате приводило к продолженному росту или рецидиву в зоне резекции. Резидуальный альвеококкоз 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, что отражено в таблице 3.8.

Таблица 3.8 Виды хирургических вмешательств в группах

Вид вмешательства	1 группа (n=50)	2 группа (n=19)	3 группа (n=28) *	p-критерий		
				p1/p2	p1/p3	p2/p3
Большие резекции	13 (26%)	3 (15,8%)	9 (32%)	0,370	0,564	0,208
Обширные резекции печени	14 (28%)	3 (15,8%)	3 (10,7%)	0,294	0,077	0,609
Анатомические резекции	8 (16%)	1 (5,3%)	6 (21,4%)	0,237	0,549	0,127
Атипичные резекции	4 (8%)	8 (42%)	3 (10,7%)	0,000	0,688	0,013
Большие резекции+ ГЕА	6 (12%)	2 (10,5%)	2 (7,1%)	0,865	0,498	0,684
Большие резекции+ краевая резекция НПВ	5 (10%)	2 (10,5%)	1 (3,6%)	0,949	0,307	0,339

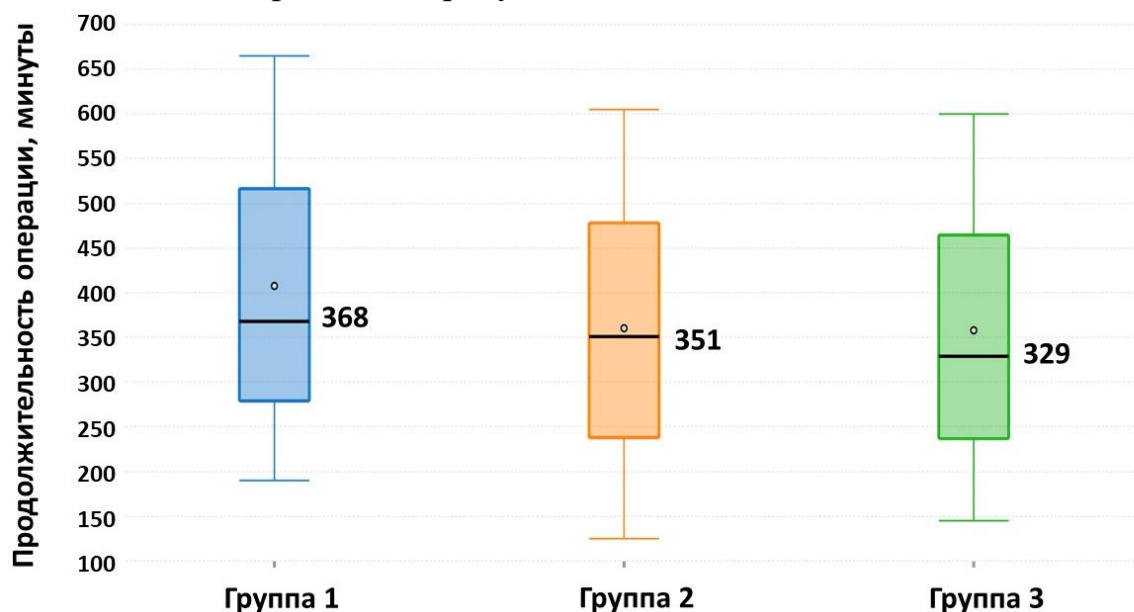
*Примечание: исключены изолированные криодеструкции**

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 3.9).

Таблица 3.9 – 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 нами данным, не было выявлено статистически значимых различий в группах по средней продолжительности вмешательств, что отражено на рисунке 3.2.

**Рисунок 3.2** – Продолжительность операций (минуты) в группах

Максимальный объем кровопотери в группе радикальных вмешательств (23000 мл) был отмечен при выполнении экстракорпоральной РЛГГЭ, протезирования ретропеченочного отдела НПВ и правой печеночной вены в условиях холодной перфузии, наружного дренирования общего желчного протока, пакетирования печени, дренирования брюшной полости. С использованием АВК

было перелито 7000 мл отмытых эритроцитов, СЗП –3500 мл, эритроцитарной фильтрованной массы – 1688 мл. Указанный случай не влиял на различия в среднем объеме кровопотери в группах (рисунок 3.3).

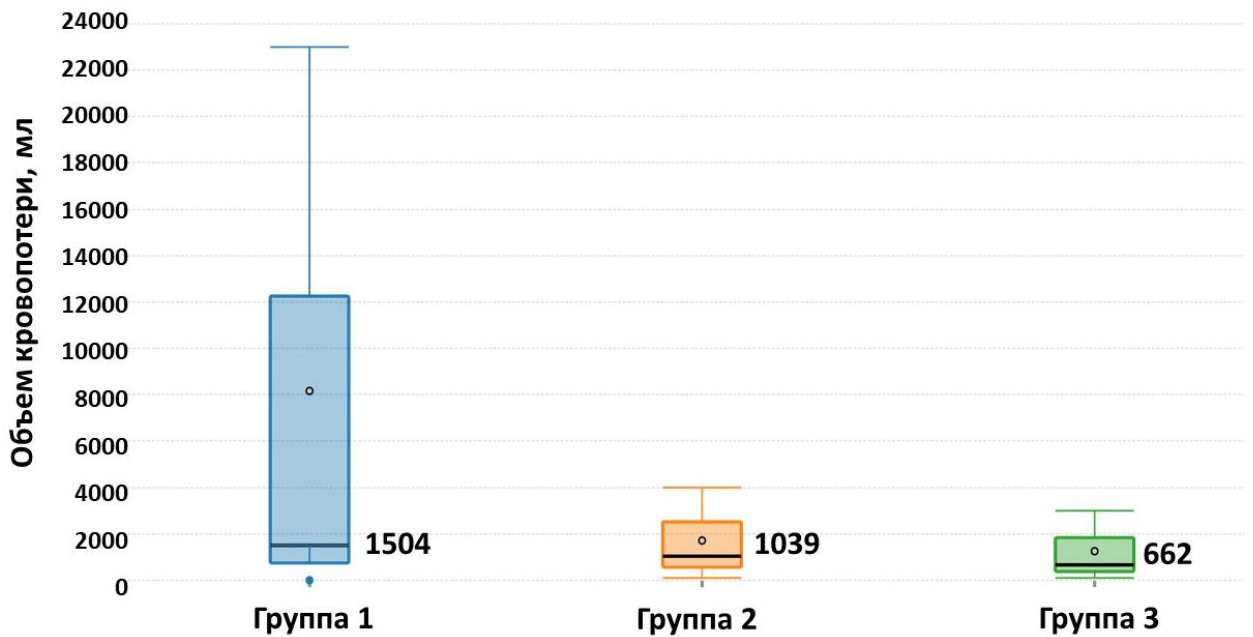


Рисунок 3.3 – Объем кровопотери (мл) в группах

Во всех трех группах во время операции использовался маневр Прингла (пережатие гепатодуоденальной связки). В первой группе продолжительность Принг-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 3.10).

Таблица 3.10 – 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

Средний койко-день в каждой группе представлен на рисунке 3.4. Статистически значимых различий в длительности пребывания в стационаре не было ($p1/p2=0,663$; $p1/p3=0,918$; $p2/p3=0,744$).

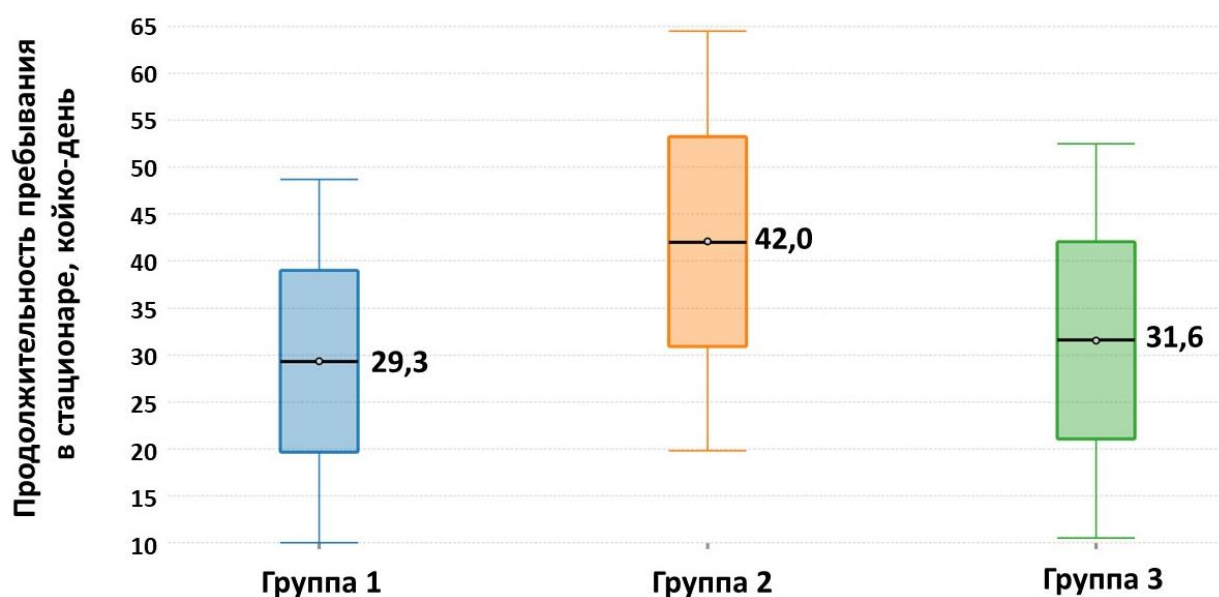


Рисунок 3.4 – Продолжительность пребывания в стационаре (койко-день) в группах

3.3. Ближайшие результаты хирургического лечения

Проведена оценка осложнений, развившихся после операции во время пребывания в стационаре до выписки.

В 1-й группе послеоперационные осложнения развились у 35 (70%) из 50 пациентов, что представлено в таблице 3.11.

Таблица 3.11 – Осложнения в группе радикальных вмешательств (n=50)

Характер осложнений	Абсолютное число	%
Число больных с осложнениями	35	70
Специфические послеоперационные осложнения*		
Билома	8	16
Жидкостные скопления в зоне резекции	14	28
Абсцесс в зоне резекции	1	2
Печеночная недостаточность	10	20
Желчный свищ	12	24
Острый холангит	4	8
Желтуха	1	2
Несостоятельность ГЕА	3	6
Гемобилия	1	2
Послеоперационный асцит	4	8
Неспецифические послеоперационные осложнения		
Нагноение п/о раны	1	2
Кровотечение	1	2
Серома	4	8
Реактивный плеврит	15	30
Цистит	1	2
Острая надпочечниковая недостаточность	1	2
Полиорганная недостаточность	1	2
Сердечно-сосудистые (причина смерти)	1	2
Летальность	1	2

*Примечание: осложнения, характерные для операций на печени и желчных протоках**

В одном случае в 1-е часы после экстракорпоральной РЛГГЭ, протезирования ретропеченочного отдела нижней полой вены и правой печеночной вены в условиях холодной перфузии, наружного дренирования общего желчного протока, пакетирования печени у пациентки развилось коагулопатическое кровотечение в результате пострезекционной печеночной недостаточности, что привело к летальному исходу.

Во 2-й группе осложнения развились у 16 (84,2%) пациентов из 19, что представлено в таблице 3.12.

Таблица 3.12 – Осложнения в группе циторедуктивных вмешательств

Характер осложнений	Абсолютное число	%
Число больных с осложнениями	16	84,2
Специфические послеоперационные осложнения*		
Билома	6	31,6
Жидкостное скопление в зоне резекции	6	31,6
Гематома	3	15,8
Абсцесс в зоне резекции	1	5,3
Печеночная недостаточность	4	21
Желчный свищ	7	36,8
Острый холангит	5	26,3
Желтуха	2	10,5
Нагноение полости распада	2	10,5
Несостоятельность ГЕА	1	5,3
Сепсис	1	5,3
Неспецифические послеоперационные осложнения		
Нагноение п/о раны	3	15,8
Кровотечение	3	15,8
Серома	2	10,5
Реактивный плеврит	8	42,1
Тонкокишечная непроходимость	1	5,3
Перитонит	1	5,3
Полиорганная недостаточность	1	5,3
Сердечно-сосудистые (причина смерти)	1	5,3
Летальность	1	5,3

*Примечание: осложнения, характерные для операций на печени и желчных протоках**

Релапаротомия была выполнена у 2-х пациентов по поводу кровотечения. В одном случае оно было успешно остановлено, и пациент был выписан, в другом случае на 56-е сутки послеоперационного периода пациент умер в результате печеночной недостаточности. У одного пациента было выявлено состоявшееся кровотечение, гемоглобин составлял 64 г/л, ввиду чего была выполнена пункция и дренирование брюшной полости (получено 500 мл крови).

В 3-й группе осложнения развились у 21 (75%) из 28 пациентов (таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Госпитальные осложнения в группе резекций печени, дополненных криодеструкцией и изолированной криодеструкции

Характер осложнений	Абсолютное число	%
Число больных с осложнениями	21	75
Специфические послеоперационные осложнения*		
Билома	4	14,3
Жидкостное скопление в зоне резекции	6	21,4
Гематома	2	7,2
Абсцесс в зоне резекции	1	3,6
Печеночная недостаточность	7	25
Желчный свищ	5	17,9
Острый холангит	5	17,9
Желтуха	1	3,6
Нагноение полости распада	2	7,2
Гипертермия после криодеструкции	2	7,2
Сепсис	1	3,6
Лимфоррея	1	3,6
Послеоперационный асцит	3	10,7
Послеоперационный панкреатит	2	7,2
Острая печеночно-почечная недостаточность (гепаторенальный синдром)	1	3,6
Неспецифические послеоперационные осложнения		
Нагноение п/о раны	2	7,2
Пневмония	1	3,6
Серома послеоперационной раны	3	10,7
Реактивный плеврит	11	39,3
Мочевой свищ	1	3,6
Эвентрация	1	3,6
Паранефральный абсцесс	1	3,6
Перитонит	2	7,2
Полиорганная недостаточность	1	3,6
Сердечно-сосудистые (причина смерти)	1	3,6
Летальность	1	3,6

*Примечание: осложнения, характерные для операций на печени и желчных протоках**

У одного пациента на 4-е сутки течение послеоперационного периода осложнилось формированием паранефрального абсцесса, наружного мочевого свища после резекции верхнего полюса правой почки, криодеструкции внеорганных узлов альвеококка, на НПВ, на срезе резецированной правой почки.

Релапаротомия была выполнена в 2 (7,1%) случаях. В одном случае течение послеоперационного периода на 8-е сутки осложнилось желчным перитонитом,

первым этапом с целью декомпрессии холедоха проведено ЭРХПГ, ЭПСТ, стентирование общего желчного протока пластиковым стентом. Вторым этапом проведена операция: релапаротомия, санация и дренирование брюшной полости. Пациент был выписан с функционирующим дренажем (установленным к зоне резекции 3 сегмента) дебит желчи за сутки составлял 100 мл.

Во втором случае у пациента на 7-е сутки течение послеоперационного периода осложнилось эвентрацией, что потребовало выполнения релапаротомии, ревизии и санации брюшной полости, ушивания эвентрации.

В 3-й группе на 26-е сутки п/о периода умер один пациент после выполнения РПГТЭ, криодеструкции в области ГДС и НПВ из-за сепсиса, прогрессирующего острого гепаторенального синдрома и острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Сравнительный анализ госпитальных осложнений в группах представлен в таблице 3.14.

Таблица 3.14 – 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

Достоверно чаще при циторедуктивных вмешательствах было отмечено развитие гематомы в зоне резекции ($p_1/p_2=0,005$); холангита ($p_1/p_2=0,044$); послеоперационного кровотечения ($p_1/p_2=0,017$; $p_2/p_3=0,030$); нагноение послеоперационной раны ($p_1/p_2=0,029$); релапаротомии ($p_1/p_2=0,020$). Параметры исходной характеристики, различающиеся в группах при сравнительном анализе (локализация (Р) и наличие резидуального альвеококкоза) не оказывали влияния на частоту развития послеоперационных осложнений в группах ($p>0,05$).

Проведен анализ частоты развития желчных свищей и печеночной недостаточности в исследуемых группах (таблицы 3.15 и 3.16): в группе циторедуктивных вмешательств достоверно чаще встречался желчный свищ типа В ($p_1/p_2=0,029$), а в частоте развития печеночной недостаточности статистически значимых различий получено не было ($p < 0.05$)

Таблица 3.15 – Сравнительная характеристика развития желчных свищей в группах

Тип свища по ISGLS	1-я группа (n=50)	2-я группа (n=19)	3-я группа (n=28)	p-критерий		
				p1/p2	p1/p3	p2/p3
А	7 (14%)	0	1 (3,6%)	0,086	0,146	0,406
В	5 (10%)	6 (33,3%)	3 (10,7%)	0,029	0,921	0,075
С	0	1 (5,6%)	1 (3,6%)	0,103	0,179	0,778

Таблица 3.16 – Сравнительная характеристика развития печеночной недостаточности (ПН) в группах

Тип ПН	1 группа (n=50)	2 группа (n=19)	3 группа (n=28)	p-критерий		
				p1/p2	p1/p3	p2/p3
А	2 (4%)	1 (5,6%)	3 (10,7%)	0,819	0,246	0,512
В	6 (12%)	1 (5,6%)	3 (10,7%)	0,408	0,865	0,512
С	1 (2%)	2 (11,1%)	1 (3,6%)	0,121	0,674	0,339

Всем пациентам после хирургических вмешательств на 1-е, 3-е, 5-е сутки, а также при появлении гипертермии или болевого синдрома выполнялось контрольное УЗИ органов брюшной полости в целях диагностики и как самостоятельный лечебный метод дренирования биллом, гематом, жидкостных

скоплений в зоне резекции печени. В таблицах 3.17–3.19 представлены результаты пункционных вмешательств в исследуемых группах.

Таблица 3.17 – Пункционно-дренажное лечение осложнений в 1-й группе

Тип пункции	Абс. число	%
Дренирование биломы под УЗИ	6	12,2
Правосторонняя плевральная пункция	5	10,2
Дренирование скопления в зоне резекции	2	4
Всего:	13	26,5

Таблица 3.18 – Пункционно-дренажное лечение осложнений во 2-й группе

Тип пункции	Абс.число	%
Дренирование гематомы брюшной полости получено 500 мл крови	1	5,3
Пункция и дренирование биломы	2	10,6
Дренирование гематомы	1	5,3
Правосторонняя плевральная пункция	3	15,8
Дренирование биломы + дренирование периспленального жидкостного скопления + дополнительное дренирование биломы	1	5,3
Установка проточно-промывной системы дренирования инфицированной биломы	1	5,3
Всего:	9	47,4

Таблица 3.19 – Пункционно-дренажное лечение осложнений в 3-й группе

Тип пункции	Абс.число	%
Дренирование плевральной полости	1	3,6
Дренирование биломы	3	10,7
Пункция и дренирование брюшной полости	1	3,6
Пункция и дренирование малого таза	1	3,6
Дренирование скопления поддиафрагмального пространства	1	3,6
Дренирование правой плевральной полости + дренирование биломы	2	7,2
Правосторонняя плевральная пункция + дренирование нагноившейся гематомы зоны резекции почки + дополнительное дренирование скопления зоны резекции почки	1	3,6
Всего:	10	35,7

При анализе вышеуказанных таблиц можно сделать вывод, что дренированиям под УЗ-контролем наиболее часто подвергались пациенты группы циторедуктивных вмешательств, что составило 47,4%.

Послеоперационные осложнения согласно классификации Clavien-Dindo представлены в таблице 3.20.

Таблица 3.20 – Сравнительная оценка частоты развития осложнений по Clavien-Dindo

Clavien-Dindo	1 группа (n=50)	2 группа (n=19)	3 группа (n=28)	p-критерий		
				p1/p2	p1/p3	p2/p3
I	16 (32%)	3 (15,8%)	4 (14,3%)	0,179	0,086	0,887
II	0	1 (5,3%)	0	0,103	1,000	0,220
IIIa	14 (28%)	10 (52,6%)	8 (28,6%)	0,055	0,958	0,096
IIIb	0	1 (5,3%)	4 (14,3%)	0,103	0,007	0,325
IVa	0	0	0	-	-	-
IVb, V	1 (2%)	1 (5,3%)	1 (3,6%)	0,471	0,674	0,778
Всего:	31 (62%)	16 (84,2%)	17 (60,7%)	0,077	0,911	0,084

Осложнения IIIb степени по Clavien-Dindo достоверно чаще встречались в 3-й группе ($p1/p3=0,007$), что подтверждает таблица 3.20, по остальным степеням Clavien-Dindo осложнения были сопоставимы.

При анализе непосредственных результатов в группах хирургического лечения по большинству признаков, интраоперационных показателей, вариантов оперативных вмешательств группы были сопоставимы ($p < 0,05$).

При оценке исходной характеристики группы статистически различались по наличию кожного зуда, по локализации первичного очага, по резидуальному альвеококкозу. 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 ($p1/p2=0,000$; $p1/p3=0,000$), а также резидуальный альвеококкоз ($p1/p2=0,029$; $p1/p3=0,004$) достоверно чаще встречались в группе резекций печени, дополненных криодеструкцией.

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

При оценке характеристики 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.

Средний койко-день в 1-й группе составил $29,3\pm 19,5$ дней; во 2-й – $42\pm 22,4$ дней; в 3-й – $31,6\pm 21,0$. Статистически значимой разницы в длительности пребывания в стационаре выявлено не было ($p1/p2=0,663$; $p1/p3=0,918$; $p2/p3=0,744$).

Частота осложнений в 1-й группе составила – 70%, во 2-й группе – 84,2%, в 3-й группе – 75%. 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 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 ($p1/p2=0,020$).

Пункционно-дренажному лечению в послеоперационном периоде чаще подвергались пациенты группы циторедуктивных вмешательств – 47,4%.

Частота осложнений по Clavien-Dindo во 2-й группе была выше, чем в остальных и составила 84,2%, что статистически было достоверно.

При анализе частоты развития желчных свищей и печеночной недостаточности в исследуемых группах достоверно чаще желчный свищ типа В встречался в группе циторедуктивных вмешательств ($p1/p2=0,029$), однако статистических отличий по частоте развития печеночной недостаточности получено не было ($p < 0,05$).

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 консервативной терапией (адекватная длительная противопаразитарная терапия).

3.4. Отдаленные результаты 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%), причины летальных исходов представлены на рисунке 3.5.

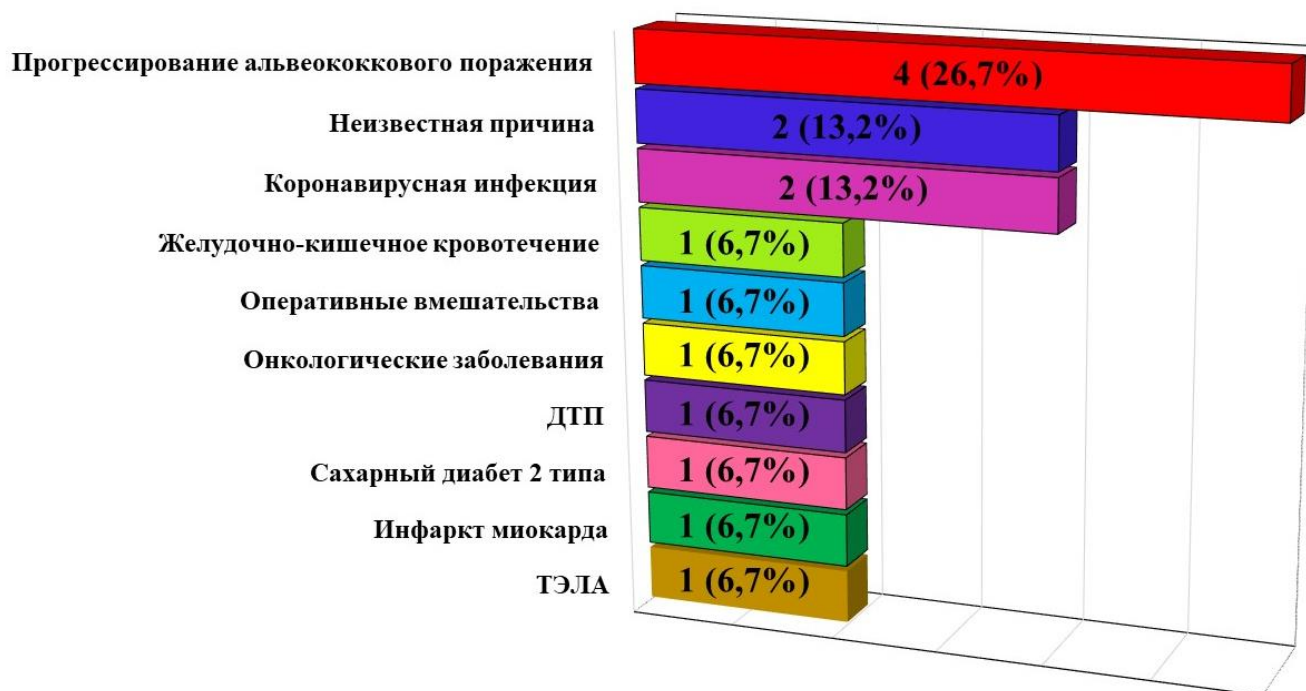


Рисунок 3.5 – Причины летальных исходов в отдаленные сроки наблюдения

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 альвеококкового поражения 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%).

Наиболее важным и существенным фактором в отдаленном периоде наблюдения за пациентами является рецидив альвеококкоза после радикальных вмешательств и продолженный рост после циторедуктивных вмешательств, резекций печени, дополненных криодеструкцией, так называемый резидуальный альвеококкоз. В каждой группе хирургического лечения были проанализированы рецидивы и резидуальный альвеококкоз печени (таблица 3.21).

Таблица 3.21 – Рецидивный и резидуальный альвеококкоз в группах открытого хирургического лечения

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

В 1-й группе за время наблюдения выявлено 13 (28,3%) рецидивов на 6-й месяц; на первом, втором, четвертом, восьмом, десятом годах. Во 2-й группе выявлено 10 (62,5%) резидуальных очагов на 5-й, 6-й месяцы; на первом, втором, четвертом, пятом и шестом годах. В 3-й группе выявлено наибольшее количество резидуального альвеококкоза – 20 (77%) на 1-ый, 3-ий, 8-ой месяцы; на первом, втором, третьем, четвертом и пятом годах, что объясняется выбором данной техники вмешательства у пациентов с массивным местно-распространённым АП – данные представлены в таблице 3.21.

Для оценки безрецидивной выживаемости пациентов групп хирургического вмешательства использовался метод Каплана-Мейера (рисунок 3.6, таблица 3.22).

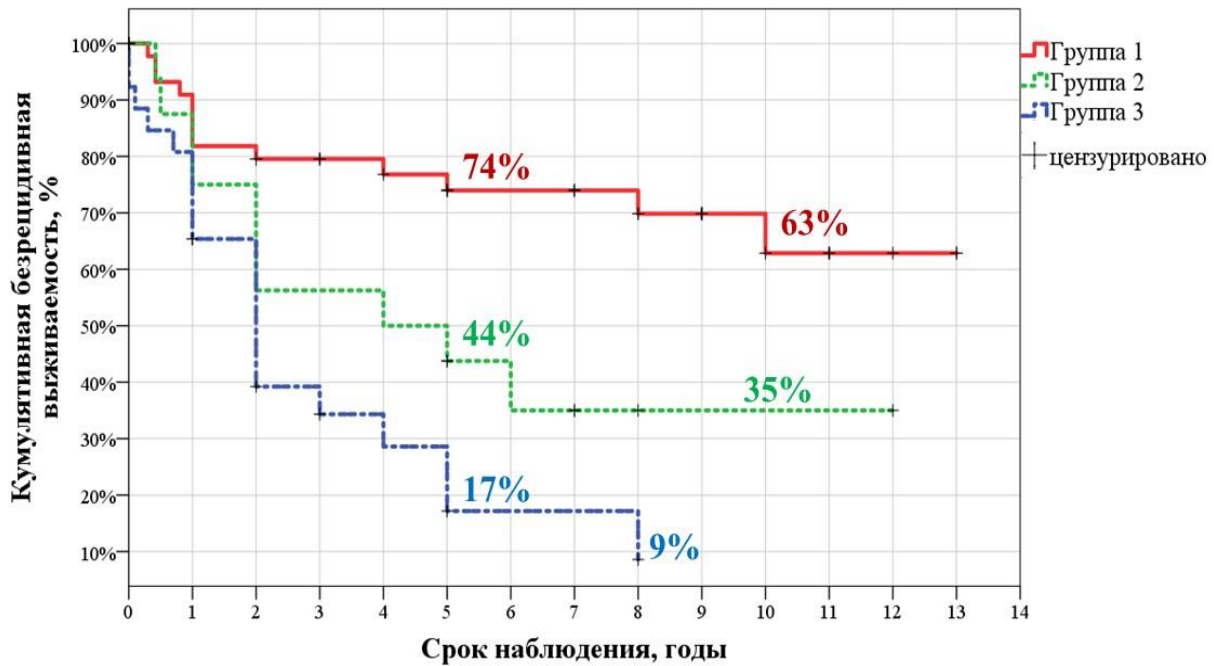


Рисунок 3.6 – Кумулятивная безрецидивная выживаемость у пациентов группы радикальных вмешательств (красная кривая), группы циторедуктивных вмешательств (зеленая кривая), группы резекций печени, дополненных криодеструкцией (синяя кривая)

Таблица 3.22 – Сравнение безрецидивной кумулятивной выживаемости в группах

Группа пациентов	5-летняя безрецидивная выживаемость (%)	10-летняя безрецидивная выживаемость (%)
1 группа (R0)	74	63
2 группа (R1-2)	44	35
3 группа (R1-2+крио, крио)	17	9

При анализе кумулятивной безрецидивной выживаемости различия в 1-й и 3-й группах были статистически достоверны, в 1-й и 2-й – приближались к пограничным значениям статистической значимости, а во 2-й и 3-й группах статистически не достоверны, что отражено в таблице 3.23.

Таблица 3.23 – Сравнение кумулятивной безрецидивной выживаемости в группах

Вид анализа	1 и 2 группы		1 и 3 группы		2 и 3 группы	
	Хи-квадрат	р-критерий	Хи-квадрат	р-критерий	Хи-квадрат	р-критерий
Log Rank	5,250	0,022	20,113	0,000	2,598	0,107
Breslow	4,154	0,042	14,620	0,000	1,812	0,178
Tarone-Ware	4,766	0,029	17,119	0,000	2,159	0,142

Общая кумулятивная выживаемость отражена на рисунке 3.7 и в таблице 3.24.

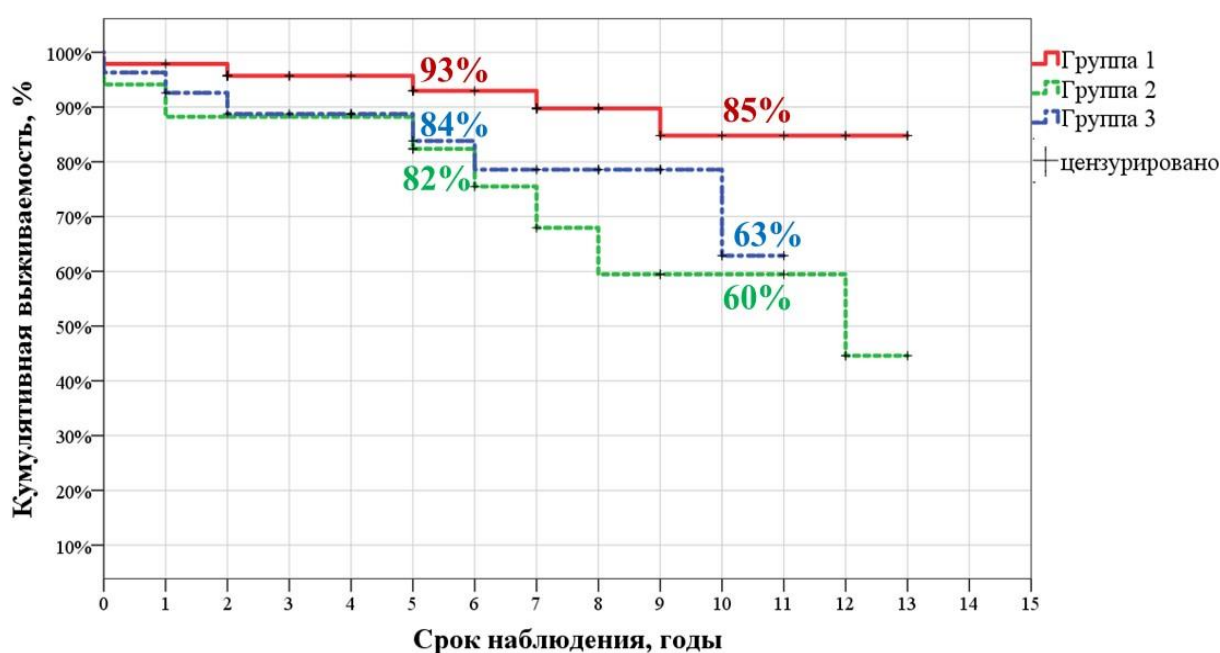


Рисунок 3.7 – Кумулятивная общая выживаемость у пациентов группы радикальных вмешательств (красная кривая), группы циторедуктивных вмешательств (зеленая кривая), группы резекций печени, дополненных криодеструкцией (синяя кривая)

Таблица 3.24 – Сравнение общей кумулятивной выживаемости в группах

Группа пациентов	5-летняя выживаемость (%)	10-летняя выживаемость (%)
1 группа (R0)	93	85
2 группа (R1-2)	82	60
3 группа (R1-2+крио, крио)	84	63

При анализе кумулятивной выживаемости различия в 1-й и 2-й группах были достоверны, а в остальных группах различия между группами оказались статистически недостоверны, что отражено в таблице 3.25.

Таблица 3.25 – Сравнение кумулятивной выживаемости в группах

Вид анализа	1 и 2 группы		1 и 3 группы		2 и 3 группы	
	Хи-квадрат	р-критерий	Хи-квадрат	р-критерий	Хи-квадрат	р-критерий
Log Rank	5,607	0,018	1,989	0,158	0,390	0,532
Breslow	4,387	0,036	1,810	0,179	0,399	0,528
Tarone-Ware	4,998	0,025	1,884	0,170	0,438	0,508

Медиана выживаемости представлена на рисунке 3.8. Статистической разницы по медиане выживаемости между группами выявлено не было ($p_{1/2}=0,773$; $p_{1/3}=0,903$; $p_{2/3}=0,886$).

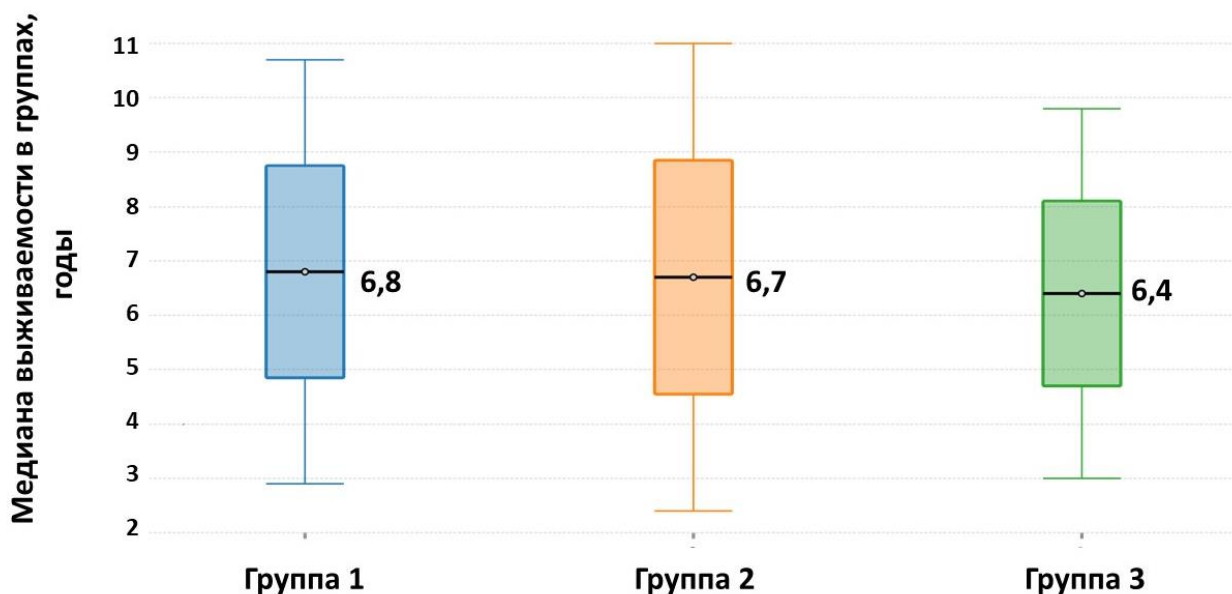


Рисунок 3.8 – Медиана выживаемости в группах

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 3.26 и 3.27).

Таблица 3.26 – 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 3.27 – 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 3.27.

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. Даже после отмены препаратов специалистами пациенты продолжают принимать альбендазол самостоятельно. Отмена препарата зарегистрирована в нашем центре у одной пациентки ввиду планирования беременности.

Таким образом, при анализе полученных данных можно сделать вывод, что самая высокая 5-летняя и 10-летняя безрецидивная выживаемость у пациентов группы радикальных резекций печени, при этом низкая 5-и 10-летняя выживаемость циторедуктивной группы и группы резекций печени, дополненных криодеструкцией, объясняется массивным альвеококковым поражением и оставлением альвеококка на структурах печени и в других органах. Что касается общей кумулятивной выживаемости в 1-й группе 5-летняя выживаемость составила 93%, 10-летняя – 85%, в 3-й группе 84% и 63% соответственно выживаемость оказалась выше, чем во 2-й группе при этом достоверные различия были только между 1-й и 2-й группой. В остальных группах статистические различия были не достоверны.

В 1-й группе за время наблюдения выявлено 13 (28,3%) рецидивов. Во 2-й группе выявлено 10 (62,5%) резидуальных очагов. В 3-й группе выявлено наибольшее количество резидуального альвеококкоза – 20 (77%), что объясняется выбором данной техники вмешательства у пациентов с массивным местно-распространённым АП.

Частота приема противопаразитарной терапии в 1-й группе составила – 78,6%, во 2-й группе – 66,6%, в 3-й – 74%. Из всех групп 25% пациентов не принимали противопаразитарную терапию.

Для подтверждения успешного лечения альвеококкоза печени с использованием различных хирургических методов приводим серии клинических примеров.

3.5. Клинические примеры

Пример №1. Пациент Ш., 27 лет поступил в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского в 2011 году с диагнозом: Альвеококкоз 5,6,7,8,4 S печени P4N0M0, тромбоз НПВ, с/п наружного дренирования огромной полости распада. Сопутствующие заболевания: вирусный гепатит С, детский церебральный паралич. На момент осмотра предъявлял жалобы на слабость, боли в правом подреберье, наличие гнойной раны в правом подреберье с дефектом на передней брюшной стенке размером 8x10 см (с обильным промоканием салфеток желчью), подъемы температуры до 38 ° в вечернее время. Серологическая реакция на эхинококкоз резко положительная.

Из анамнеза: весной 2010 года отметил появление образования в правом подреберье, которое постепенно увеличивалось в размерах. Далее появились боли в правом подреберье. В январе 2011 отметил ухудшение состояния, усиление болей в правом подреберье, повышение температуры до 40° С. 14.01.11г. была выполнена лапаротомия, вскрытие, санация и дренирование абсцесса печени, биопсия. При гистологическом исследовании – капиллярно-кавернозная гемангиома, амилоидоз печени. 26.01.11г. выполнена резекция правой доли печени, марсупиализация. При повторном морфологическом исследовании – эхинококкоз печени. 14.02.2011г. – санация абсцесса в правой доли печени.

При поступлении: в правом подреберье по ходу послеоперационного рубца определяется рана размерами до 8 см, глубиной до 10 см, распространяющаяся на печень, в рану выведен марлево-латексный тампон, повязки обильно промокают гнойным отделяемым с желчью до 500 мл за сутки, кожа вокруг умеренно инфильтрирована и гиперемирована.

По данным инструментального обследования. МСКТ органов брюшной полости: Печень увеличена за счет гипертрофированной левой доли, размерами 265*74*162 мм. Правая доля резко деформирована, контуры неровные, четкие, в ней определяется воздушная полость размерами до 117*32*23 мм, также определяются зоны кальциноза – (А,Б,Г). Вокруг правой доли определяется

инфильтрация тканей, в которой определяется двенадцатиперстная кишка (А). Также инфильтрация переходит на брюшную стенку, где открывается рана, в которую выходит воздушная полость. Наблюдается четкая неровная граница между левой долей печени и образованием локализованном в правой доле печени и распространяется на IV сегмент (Б,Г). Воротная вена просветом до 15 мм проходима, однако ствол воротной вены прилежит к образованию, конфлюенс и правая ветвь вовлечены, компримированы. В структуре образования проходит нижняя полая вена, определяются участок, на котором она практически не дифференцируется (В). В воротной вене от уровня впадения почечных вен и далее распространяясь дистально в подвздошные вены выходя за пределы сканирования определяется тромб (Д). Правая и средняя печеночные вены дифференцируются только у впадения в нижнюю полую вену, левая печеночная вена прилежит к образованию. Правая печеночная артерия отходит от чревного ствола (рисунок 3.9).

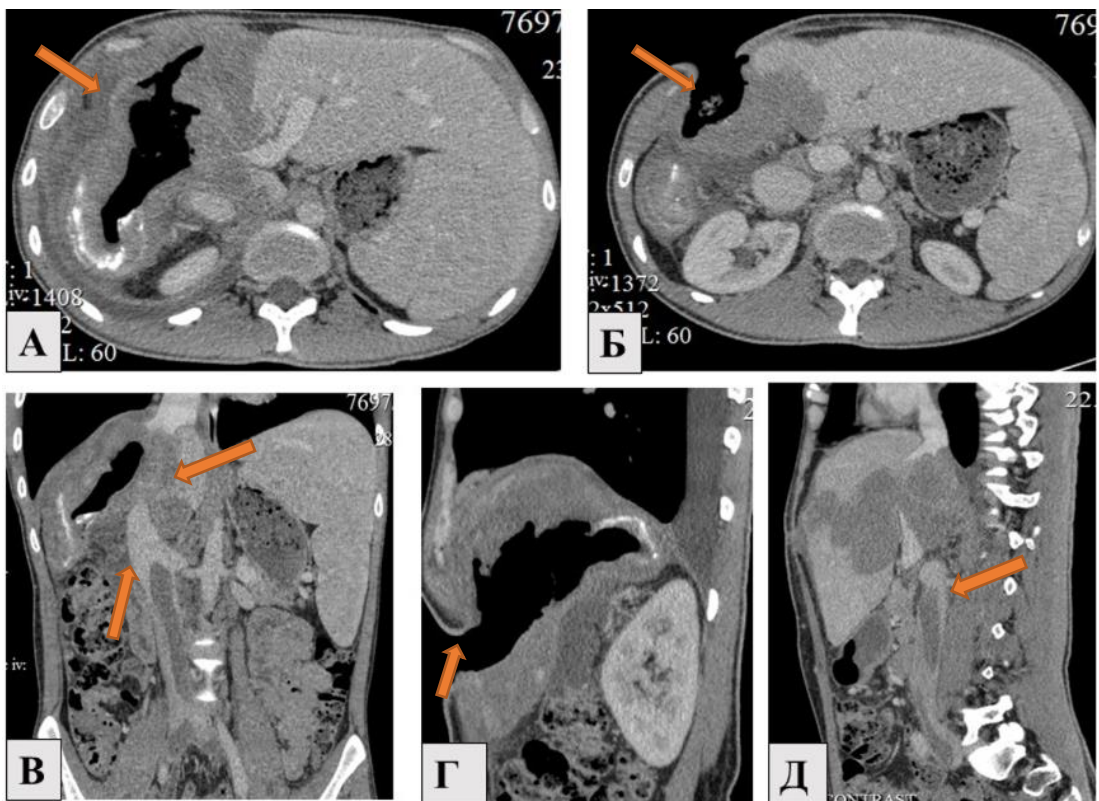


Рисунок 3.9 – МСК-томограммы альвеококкоза печени с полостью распада:
 А,Б – аксиальная проекция венозная фаза; В – коронарная проекция венозная фаза;
 Г,Д – сагиттальная проекция венозная и артериальная фазы.

По данным МРТ ОБП от марта 2011г.: в правой доле печени гетерогенное солидно-кистозное образование, занимающее 5,6,7,8,4 S печени. В центральных отделах этого образования неправильной формы полость распада, сообщающаяся с раневым каналом в правом подреберье. МР-картина образования правой доли и сегмента 4 левой доли печени, больше данных за паразитарный характер, состояние после наружного дренирования полости образования – в полости неправильной формы определяется детрит неоднородной интенсивности, окружающая паренхима печени имеет неоднородную интенсивность со сниженным МР сигналом на T2-взвешенном изображении. Небольшое количество жидкости в брюшной полости. Сдавление просвета НПВ в печеночном сегменте, ниже уровня почечных вен тромб в просвете нижней полой вены (рисунок 3.10).

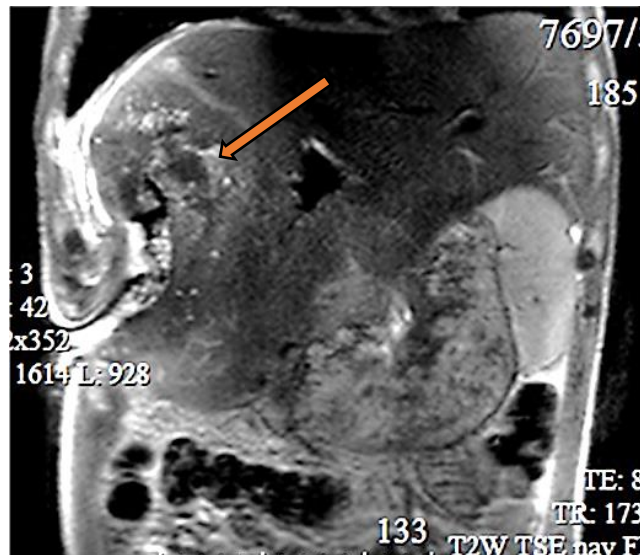


Рисунок 3.10 – МР-томограмма альвеококкоза правой доли печени с полостью распада (имеется дефект в правом подреберье): T2-взвешенное изображение в сагиттальной проекции.

13.04.2011г. выполнена операция: расширенная правосторонняя гемигепатэктомия, тромбэктомия из НПВ, пликация НПВ (схема операции представлена на рисунке 3.11).

На операции: при ревизии правая доля с распространением на 4 сегмент замещена опухолью плотной консистенции, белесоватого цвета размерами

15x15x12 см – альвеококкоз (рисунок 3.12). ГДС, над- и подпеченочный отделы НПВ взяты на турникет. Правая и средняя печеночные вены в структуре образования.

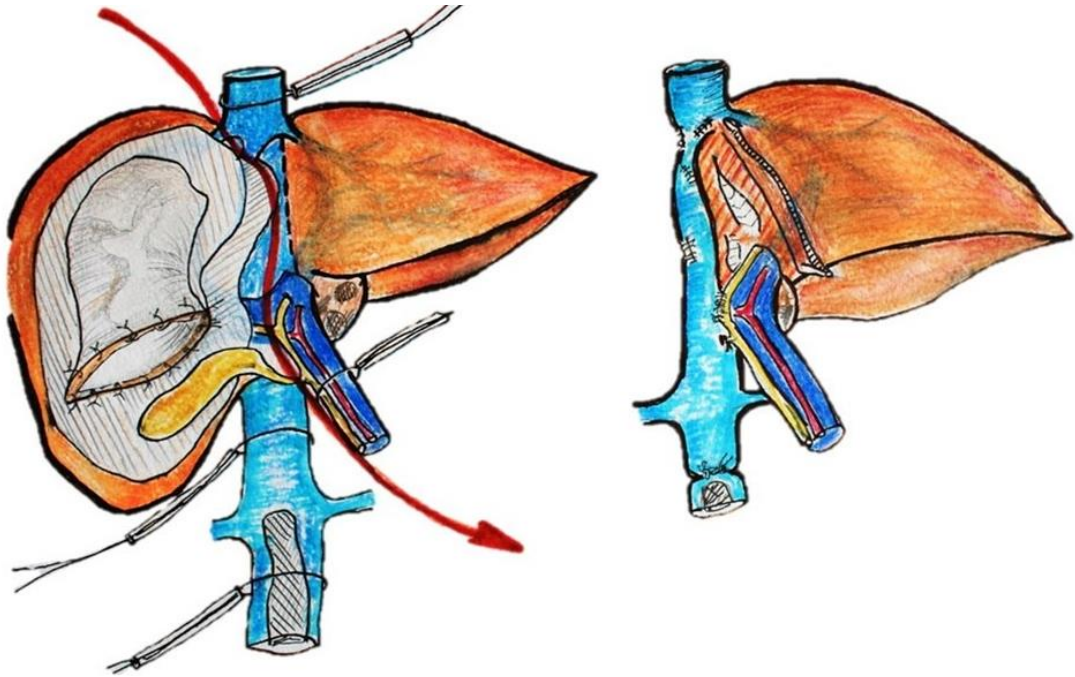


Рисунок 3.11 – Схема исходного поражения и выполненной операции

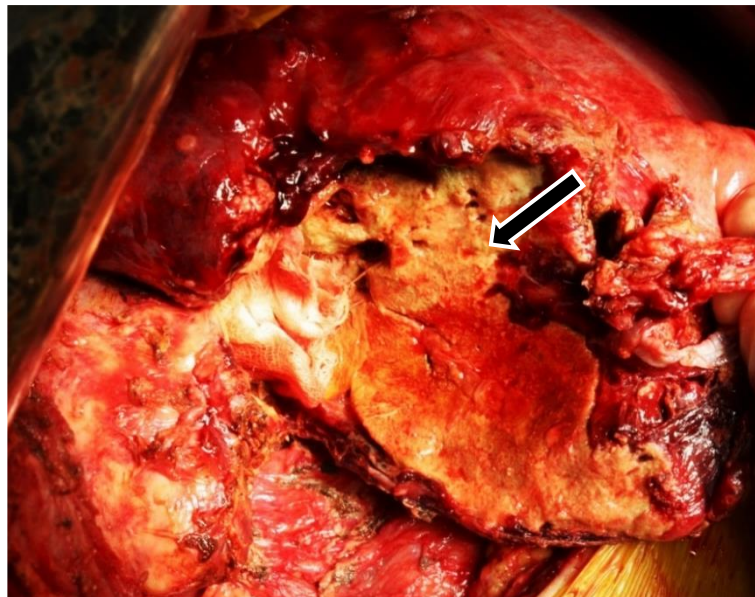


Рисунок 3.12 Интраоперационное фото. Полость распада альвеококка в правой доли печени.

ИОУЗИ: фрагментарно осмотрена паренхима левой доли печени, дополнительных очаговых образований не выявлено. Осмотрен участок нижней

полый вены, в подпечёночном сегменте, где по задней стенке визуализируется гиперэхогенная структура, выполняет просвет более чем на 2/3. Выполнена РПГЭ с оставлением пластины альвеококка на НПВ размером 7x2 см, тромбэктомия из НПВ, пликация НПВ Premilene 3/0 (рисунок 3.13).

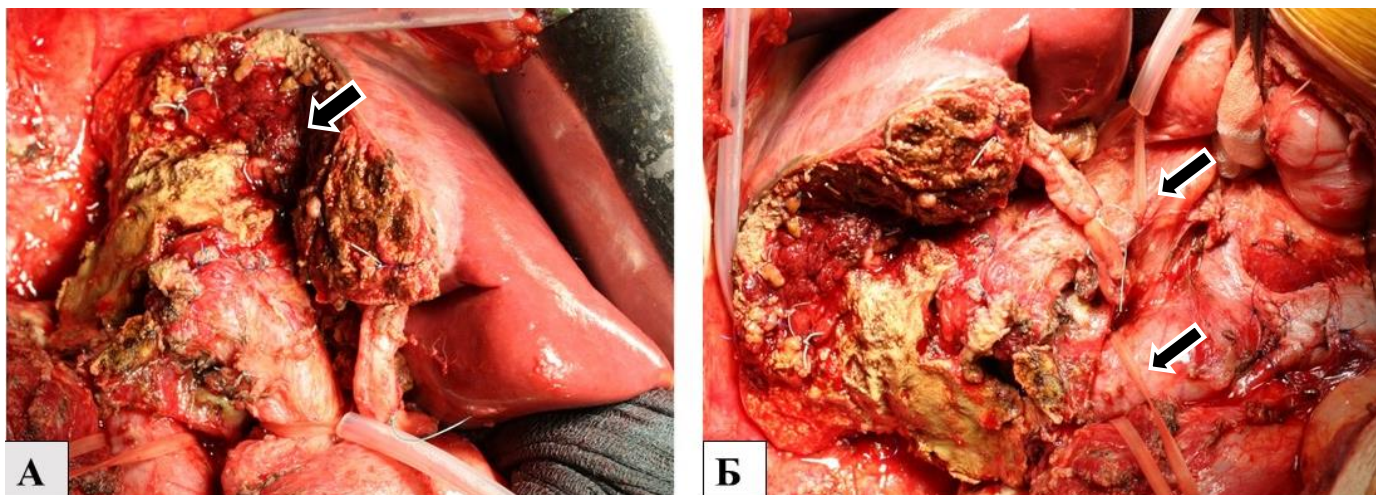


Рисунок 3.13 – Интраоперационное фото: А – культя левой доли печени после резекции; Б – турникеты на ГДС, над- и подпеченочным отделом НПВ, пластина альвеококка на НПВ размером 7x2см.

Вид печени после резекции представлен на рисунке 3.14. Гистологическое заключение: альвеококкоз правой доли печени.

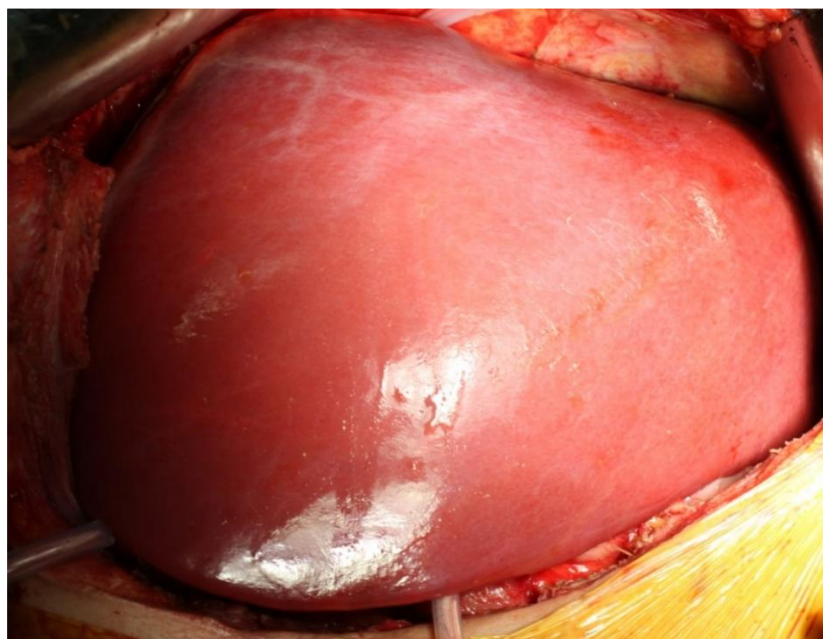


Рисунок 3.14 Левая доля печени (вид после резекции печени).

Послеоперационный период протекал без осложнений, на 16-е сутки пациент был выписан с рекомендациями приема противопаразитарной терапии в дозировке 800 мг в сутки.

Пациент наблюдался по месту жительства, без перерыва принимал альбендазол 400 мг 2 раза в день.

По данным УЗИ ОБП от января 2016г.: печень представлена гипертрофированной левой долей, НПВ проходима. По краю резекции печени неоднородная зона сниженной эхогенности 55x16 мм (резидуальный альвеококкоз).

При динамическом наблюдении в срок 5 лет на фоне приема противопаразитарной терапии прогрессирования заболевания не выявлено.

Пациент умер в 2018 году, причина – ДТП. Период наблюдения за пациентом составил 7 лет.

Данное клиническое наблюдение доказывает, возможность проведения циторедуктивной операции у пациента с массивным альвеококкозом правой доли печени, осложнившимся гнойной полостью распада, с потерями желчи через дефект в передней брюшной стенке с инвазией в НПВ. Несмотря на то, что на НПВ были оставлены резидуальные ткани альвеококка на фоне длительной медикаментозной терапии прогрессирование заболевания не произошло.

Пример №2. *Пациент Б., 49 лет поступил в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского в 2015 с диагнозом: Альвеококкоз печени (2,3,4,5 S) инвазия левых, правых сосудисто-секреторных элементов Глиссоновых ворот печени, левой печеночной вены P3N0M0. Жалоб на момент осмотра не предъявлял.*

Из анамнеза: *в феврале 2015 г. после погрешности в диете отметил болевой синдром в верхних отделах живота. При УЗИ выявлено опухолевидное образование в печени. КТ брюшной полости по м/ж 03.2015 г.: очаговое образование 2,3,4,5,6 сегментов печени. Пункционная (аспирационная) биопсия очагового образования 11.03.2015 – клетки железистого рака. Направлен на консультацию в РОНЦ, где и был обследован.*

МРТ ОБП 30.04.15г.: Альвеококкоз печени (S2,3,4,5,6). Пункционная (аспирационная) биопсия образования печени 22.04.15г. Цитологическое заключение: элементы крови, бесструктурное вещество.

Направлен на консультацию в НИИ паразитологии для назначения противопаразитарной терапии, далее направлен в НМИЦ хирургии.

По данным методов инструментального обследования.

МСКТ ОБП 05.15г.: в S2,S3,S4 печени с переходом на S5 определяется неоднородное образование, размерами 112x72x76мм, содержит в структуре обызвествления (А). Воротная вена 8 мм, интактна. Правая ветвь воротной вены тесно прилежат к образованию. Нижняя полая вена диаметром 12 мм, интактна (В). Общая печеночная артерия диаметром 5 мм, интактна. Правая печеночная артерия в устье вовлечена в процесс более чем на 50% окружности, дистальнее - интимно прилежит к образованию. Левая печеночная артерия вовлечена в процесс, не контрастируется (Б, В) (рисунок 3.15).

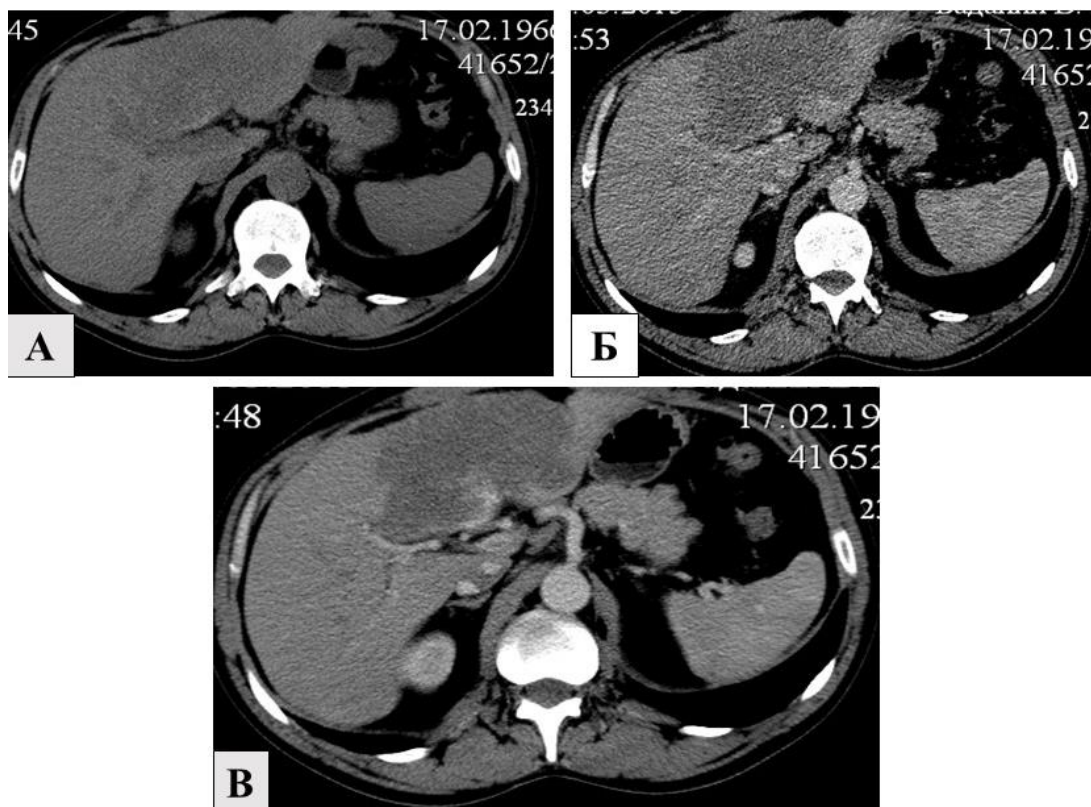


Рисунок 3.15 – МСК-томограммы: альвеококкоз левой доли печени с переходом на 5 сегмент. А, Б, В – аксиальная проекция венозная фаза.

МРТ (МРХПГ) ОБП 05.15г.: в области S4, S2, S3 и частично S5, S7 печени определяется образование, размерами 113x80x76мм (А, Б). Ствол воротной вены 8 мм, правая ветвь воротной вены до 7мм, левая до 8мм. Вышеописанное образование локализовано на уровне деления воротной вены, прилежит к стенке правой ветви воротной вены на протяжении 24мм, левая ветвь воротной вены прилежит к образованию на протяжении 15мм, печеночная артерия и ее правая и левая ветви тесно прилежат без четких признаков вовлечения. Правая и средняя печеночные вены интактны, левая печеночная вена проходит по верхнему контуру образования (Б). По заднему контуру образования локализован конfluence желчных протоков, убедительных признаков его вовлечения не определяется. Билиарная гипертензия. Стриктура общего печеночного протока и подозрение на небольшое сужение дистальной части общего желчного протока (В). Имеется вовлечение стенки желчного пузыря – его передней стенки и дна (рисунок 3.16).

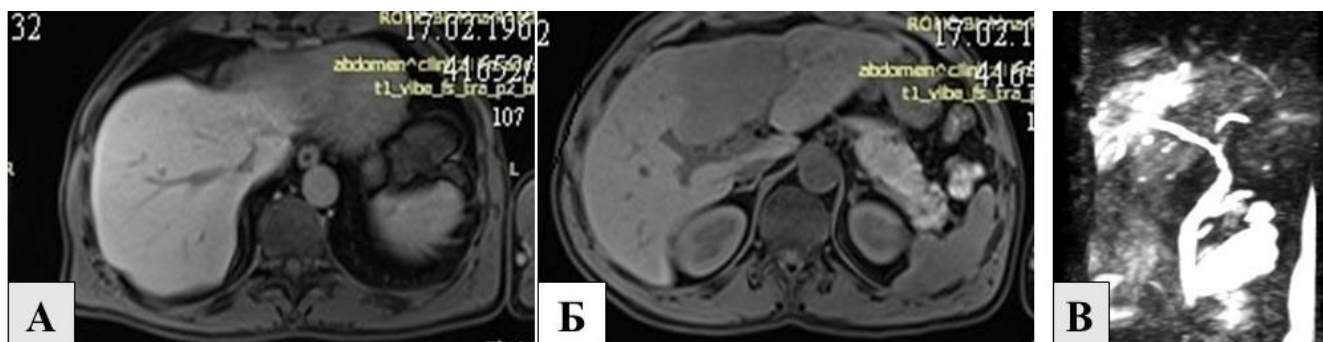


Рисунок 3.16 – МР(МРХПГ)-томограммы альвеококкоза правой доли печени с переходом на левую долю: А, Б – аксиальная проекция; В – МР-холангиопанкреатография

22.06.2015г. выполнена операция: левосторонняя гемигепатэктомия (ЛГГЭ)+атипичная резекция 5 сегмента печени, холецистэктомия. Криодеструкция альвеококкового узла по срезу паренхимы печени – схема операции представлена на рисунке 3.19.

На операции – при ревизии в брюшной полости спаечный процесс, петли тонкой и толстой кишки, пряди большого сальника, желудок спаяны между собой и с висцеральной поверхностью печени. Выполнен адгезиолизис в верхнем этаже

брюшной полости. Правая доля печени (5,6,7,8S), а также 1 S темно-коричневого цвета, нужно отметить наличие мелких очагов до 0,5 см в 5 сегменте печени белесоватых образований (узлы альвеококка) (А,Б). В левой доле печени (S2,3,4,5) определяется опухолевидное образование белесовато-желтоватого цвета с темно-вишневыми вкраплениями, твердая по консистенции, занимающая практически всю долю (Б). В Глиссоновых воротах левые сосудисто-секреторные элементы в структуре опухолевого образования. Желчный пузырь также втянут в альвеококковый процесс, пузырный проток в структуре инфильтративных изменений гепатодуоденальной связки (В) (рисунок 3.17).

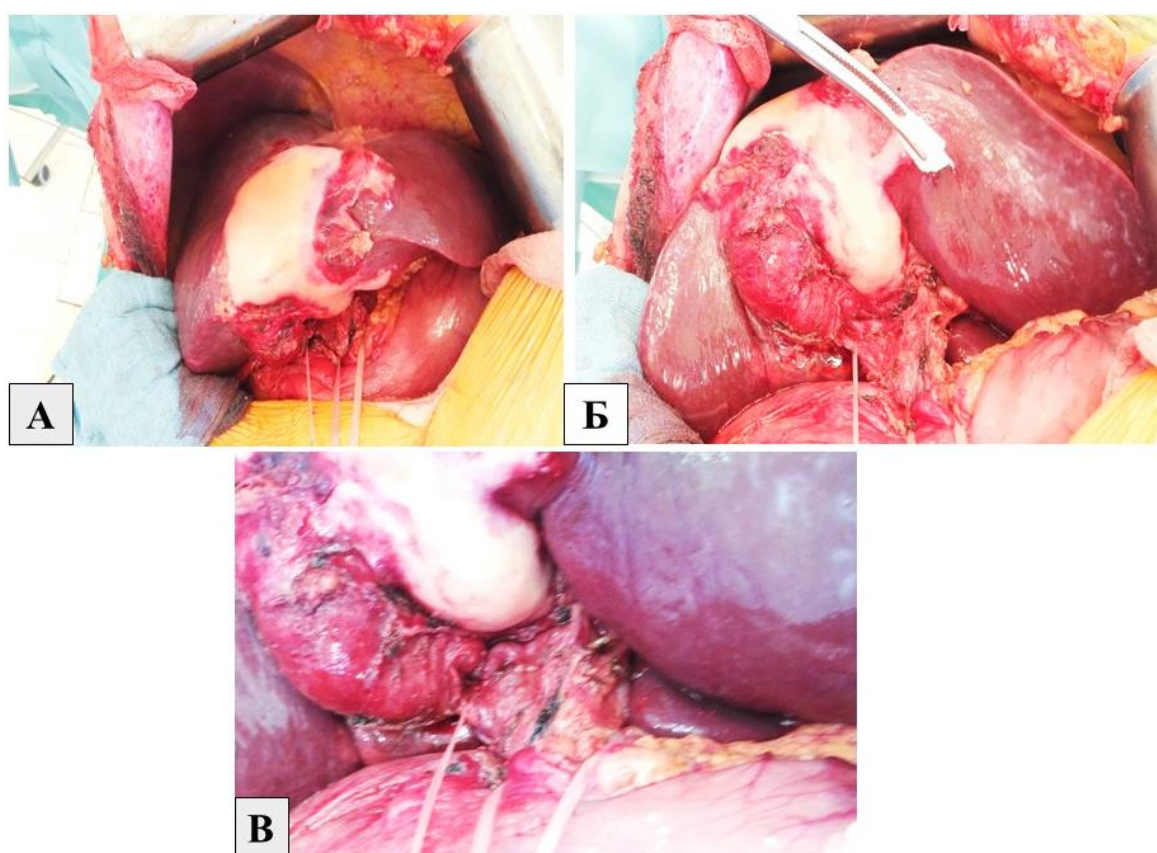


Рисунок 3.17 – Интраоперационное фото: А,Б – альвеококкоз 2,3,4,5 сегментов печени с вовлечением желчного пузыря; В – турникет на ГДС, в глиссоновых воротах левые сосудисто-секреторные элементы в структуре опухолевого образования.

Ход операции: острым и тупым путем с использованием электрокоагулятора и биполярного пинцета с большими трудностями произведена мобилизация левой доли печени. Выделена сосудисто-секторальная

ножка левой доли, после этого выделен пузырный проток перевязан пересечен, холецистэктомия не выполнена, так как пузырь в структуре альвеококкового узла. Выделены ковальные ворота.

Интраоперационное УЗИ: объемное образование, занимающее всю левую долю печени с частичным распространением на 5 сегмент. Левая печеночная вена в структуре образования, правая и средняя свободны. Левая Глиссонова ножка также в структуре образования. На медиальной поверхности гепатодуоденальной связки (ближе к левой ножке) пальпируются альвеококковые узлы.

При ревизии отмечено прорастание стенок левой печеночной артерии. Со стороны правой Глиссоновой ножки имеется четкая пульсация артерии, которая интрапаренхиматозно вовлекается в альвеококковый процесс. Далее с помощью аппарата «Harmonic» и биполярного пинцета с орошением по линии Rex-Cantle выполнена ЛГГЭ с атипичной резекцией 5 сегмента печени. Сосудисто-секреторные элементы в плоскости резекции частично перевязаны, коагулированы и пересечены. Отдельно выделена левая печеночная вена, которая прошита перевязана и пересечена. Выполнена левосторонняя гемигепатэктомия. Далее поведена криодеструкция альвеококкового узла электродом с рабочей поверхностью до 4 см в диаметре, по срезу паренхимы печени продолжительностью 2 мин. (рисунок 3.18).

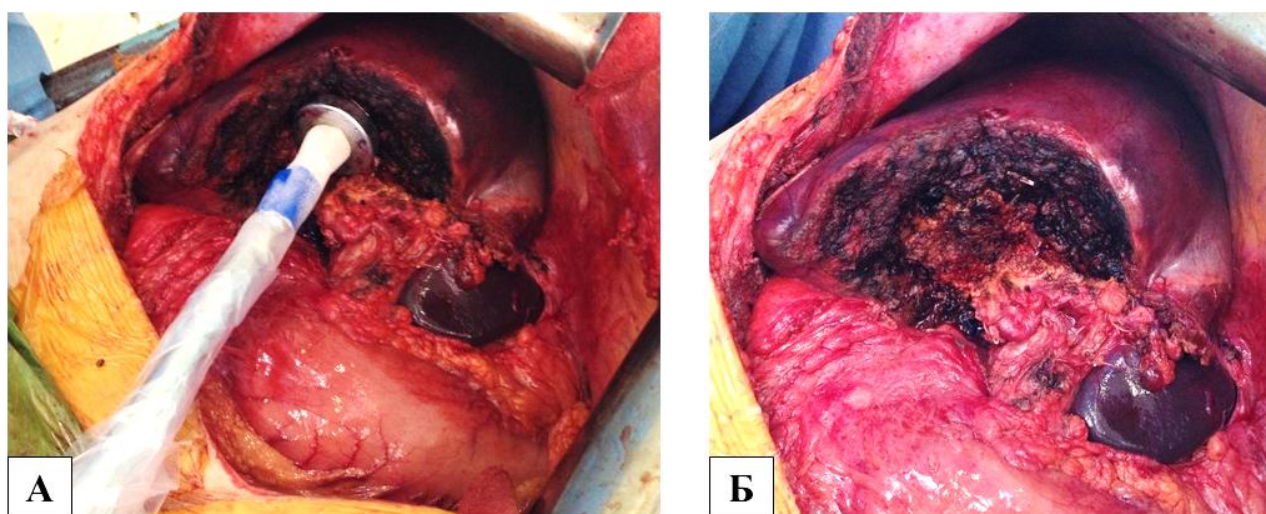


Рисунок 3.18 – Интраоперационное фото: А – наложение криоаппликатора на альвеококковый узел в зоне резекции печени; Б – вид печени после резекции и выполнения криодеструкции (контроль криодеструкции).

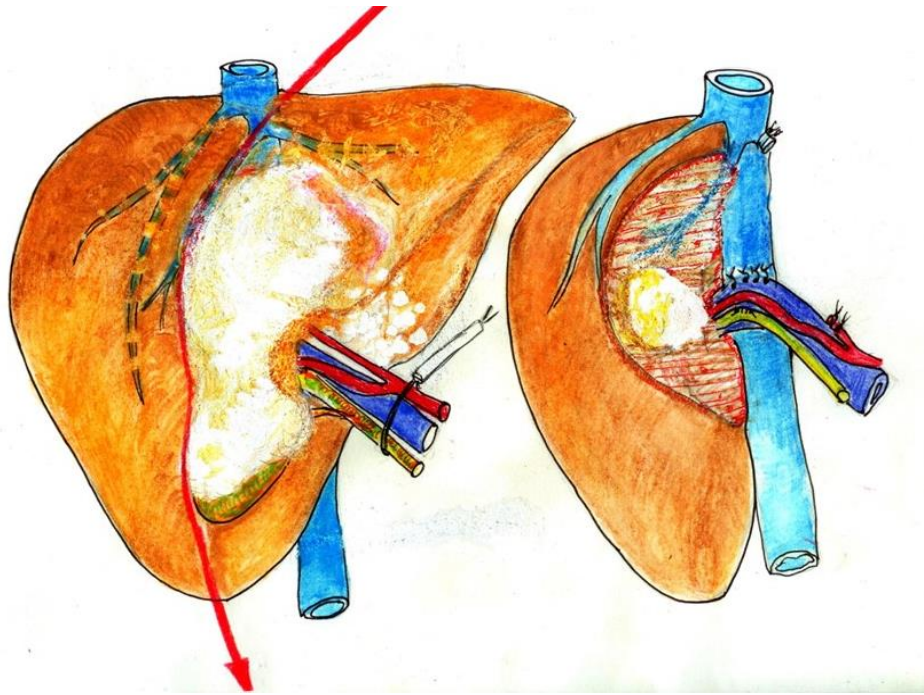


Рисунок 3.19 – Схема операции. ЛГГЭ + атипичная резекция 5 сегмента печени. Криодеструкция альвеококкового узла по срезу паренхимы печени. Вид печени после резекции, дополненной криодеструкцией альвеококкового узла.

Контрольное ИОУЗИ: в оставшейся паренхиме правой доли печени артериальный кровоток сохранен, по правой воротной вене также кровоток адекватен.

Выполнен дополнительный гемостаз с прошиванием и коагуляцией. Проверка на гемо- и желчестаз - сухо. Кровопотеря: 600 мл. Пережатие гепатодуоденальной связки – 12+14=26 мин. Макропрепарат отправлен на гистологическое исследование (рисунок 3.20).

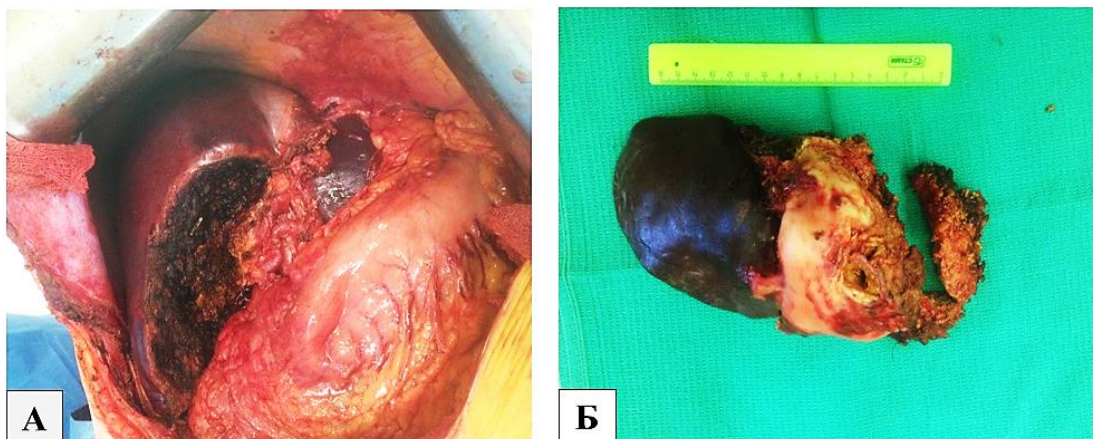


Рисунок 3.20 – Интраоперационное фото: А – вид печени после резекции и криодеструкции; Б – удаленный макропрепарат.

В послеоперационном периоде у больного отмечались эпизоды гипертермии, которые были обусловлены изменениями узла альвеококка по срезу печени подвергнутая (интраоперационно) криодеструкции.

На 20-е сутки послеоперационного периода пациент был выписан с рекомендациями, а также с рекомендацией длительного приема альбендазола 800 мг в сутки.

При динамическом УЗИ ОБП через 6 и 12 месяцев: печень представлена гипертрофированной правой долей. В проекции 5 сегмента печени определяется аваскулярное солидное образование (ранее подвергшееся криодеструкции) размерами 43x55 мм – резидуальный альвеококкоз.

Отдаленный период наблюдения за пациентом составляет 8 лет. Пациент принимает противопаразитарную терапию без перерыва с момента выписки. При ежегодном динамическом УЗИ/КТ ОБП: резидуальный альвеококкоз в зоне резекции печени без отрицательной динамики.

Данный клинический случай демонстрирует успешное лечение распространенного альвеококкоза печени с применением криодеструкции нерезектабельных резидуальных участков альвеококка. Несмотря на то, что пациенту была выполнена паллиативная резекция печени, дополненная криодеструкцией, а также на фоне длительного приема противопаразитарной терапии прогрессирование заболевания не наступило. Данное наблюдение подтверждает возможность использования различных хирургических методов лечения в комбинации с методами локальной деструкции, тем самым увеличивая продолжительность и качество жизни пациентов в отдалённом периоде с массивным распространённым альвеококкозом печени.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ АЛЬВЕОКОККОЗА ПЕЧЕНИ

4.1. Общая характеристика минимально инвазивных вмешательств

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.

Показания для выполнения паллиативных вмешательств: механическая желтуха, распространённый альвеококкоз с инвазией в гепатодуоденальную связку, конfluence желчных протоков, полный и неполный наружный желчный свищ, резидуальный альвеококкоз (по линии резекции печени с инвазией в желчные протоки), послеоперационная рубцовая стриктура желчных протоков.

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. В группе минимально инвазивных вмешательств встречались пациенты с P1N1M0, P2N0–1M0, которые ранее перенесли резекционные вмешательства, а осложненное течение АП было связано с развитием резидуального альвеококкоза. Распределение больных по классификации ВОЗ представлено на рисунке 4.1.

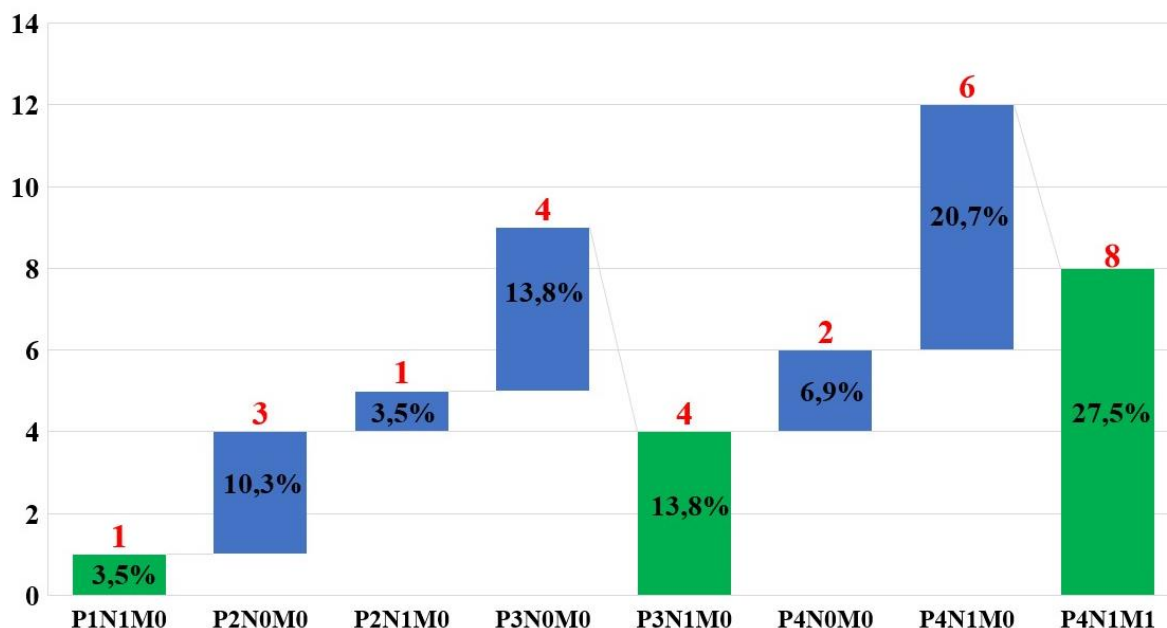


Рисунок 4.1 – Распределение пациентов по классификации ВОЗ

Как видно на рисунке 4.1 на момент госпитализации 18 (67%) пациентов имели распространенный характер паразитарного поражения.

Ранее оперативные вмешательства по поводу АП перенесли 23 (79,3%) пациента из 29, характер предшествующих операций представлен в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Варианты предшествующих оперативных вмешательств

Объем операции	Количество больных	Процентное соотношение (%)
Радикальные резекции	7	30,4
Циторедуктивные вмешательства	6	26
Резекции печени+КД	2	8,7
Минимально инвазивные	4	17,5
Дренирование полости распада	2	8,7
Диагностическая лапаротомия, биопсия	2	8,7
Всего:	23	100

Рецидивы после ранее перенесенных вмешательств были отмечены у 10 (34,5%) пациентов из 29. Рецидивы отмечены на первый, второй, третий, восьмой и десятый года послеоперационного периода.

Пациентам группы минимально инвазивных вмешательств по показаниям были выполнены антеградные, ретроградные вмешательства, дренирования полости распада, также сочетание этих вмешательств между собой.

Показаниями для выполнения дренирующих билиарных вмешательств во всех случаях являлись: нарастающая механическая желтуха с явлениями рецидивирующего холангита, холестатической печеночной недостаточностью; полный и неполный наружный желчный свищ; паразитарная стриктура желчных протоков и гепатикоентероанастомозов; замена ранее установленных ТПД на дренажи большего диаметра.

Антеградные вмешательства были выполнены у 15 (52%) пациентов (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Характер антеградных чрескожных вмешательств

Вид билиарного вмешательства	Показание	Абс. кол-во (%)
ЧЧХС, наружное дренирование ЖП	механическая желтуха	1 (6,7%)
ЧЧХС, наружновнутреннее дренирование ЖП	механическая желтуха, тромбоз протеза НПВ, холангит.	8 (53,3%)
ЧЧХС, наружновнутреннее дренирование ЖП+ перевод наружного дренажа в наружно внутренний вариант	механическая желтуха	2 (13,3%)
Холангиография, замена ТПД в ЖП	механическая желтуха	2 (13,3%)
ЧЧХС, наружновнутреннее дренирование ЖП+ дренирование полости распада	механическая желтуха	1 (6,7%)
ЧЧХС. Наружное дренирование протоков правой доли печени. Перевод наружного дренажа протоков левой доли печени в наружновнутренний вариант.	механическая желтуха	1 (6,7%)
Всего:		15

Показанием для выполнения декомпрессии желчных протоков во всех случаях являлась механическая желтуха, у одной пациентки после ранее перенесенной РПГГЭ, краевой резекции НПВ протезом Гортекс в 2008 году течение в отдаленном периоде осложнилось тромбозом протеза НПВ, механической желтухой, холангитом. У троих пациентов интраоперационно было отмечено

контрастирование полости распада. Транспапиллярно дренаж был установлен 12 (80%) пациентам (дренаж проходил через БСДК и фиксировался в просвете 12-перстной кишки; препапиллярно, или супрапапиллярно, когда дренаж фиксируется над неизмененным БСДК в просвете нерасширенного и неизмененного ОЖП установлен троим пациентам.

Показания для выполнения ретроградного стентирования:

- 1) осложненное течение АП (механическая желтуха, гнойный холангит, рубцовая и паразитарная стриктура ЖП, стриктура терминального отдела холедоха, полный наружный желчный свищ, ранее сформированный ГЕА);
- 2) «низкий» блок ЖВП (терминальный отдел ОЖП или БСДК);
- 3) подготовка к большой резекции печени;
- 4) самостоятельный метод лечения.

Стентирование желчных протоков было выполнено 13 (44,8%) пациентам данной группы, данные представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Характер ретроградных вмешательств

Вид билиарного вмешательства	Абс. число (%)
ЭРХПГ, ЭПСТ, стентирование ОЖП	5 (35,8%)
ЭРХПГ, ЭПСТ, НБД+ Дренирование полости распада под УЗИ-контролем+ ЭРХПГ, билатеральное стентирование	2 (14,3%)
ЭРХПГ, ЭПСТ, НБД+ Дренирование полости распада под УЗИ-контролем, ЭРХПГ, унилатеральное стентирование слева	1 (7,1%)
ЭРХПГ, ЭПСТ, стентирование левого долевого протока	4 (28,6%)
ЭРХПГ, ЭПСТ, билатеральное стентирование	1 (7,1%)
ЭРХПГ, бужирование стриктур, ипсилатеральное билидуоденальное стентирование	1 (7,1%)
Всего:	14

Пластиковые стенты установлены 10 (77%) пациентам, только в одном случае (7,7%) был установлен металлический саморасширяющийся стент.

В одном случае из группы минимально инвазивных вмешательств пациенту выполнено дренирование полости распада в зоне резекции печени, дренирование полости распада мягких тканей паравертебральной области под УЗ-контролем.

Резидуальный альвеококкоз печени был выявлен у 7 (53,8%) пациентов, которым выполнены ретроградные вмешательства. ЭРХПГ, папиллосфинктеротомия, стентирование ОЖП выполнено 11 (85%). В 2 (15,4%) случаях во время выполнения ЭРПХГ у пациентов был обнаружен гнойный холангит, что потребовало установки назобилиарного дренажа (НБД) с посевом гнойного содержимого с целью промывания желчных протоков и проведения адекватной антибиотикотерапии. В послеоперационном периоде на 5-е и 7-е сутки этим пациентам были установлены пластиковые стенты в ЖП, а также ввиду наличия полости распада в последующем выполнено дренирование полости распада под УЗ-контролем.

4.2. Ближайшие результаты минимально инвазивных вмешательств

Проведена оценка осложнений, развившихся после операции во время пребывания в стационаре до выписки.

В группе минимально инвазивных вмешательств осложнения возникли у 12 (41,4%) пациентов из 29. Летальность составила 3,4%. Вышеперечисленные осложнения отражены в таблице 4.4.

Всем пациентам для купирования острого холангита выполнялся посев желчи для определения чувствительности к антибиотикам, назначение антибактериальной терапии согласно посевам, промывание дренажей 0,9% раствором NaCl+1% раствором диоксида. В одном из 4-х случаев развился постманипуляционный панкреатит, что потребовало лечения в условиях отделения реанимации, в остальных случаях была выявлена незначительная амилаземия (таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Госпитальные осложнения группы минимально инвазивных вмешательств (n=29)

Характер осложнений	Абс. число	%
Число больных с осложнениями	12	41,4
Специфические послеоперационные осложнения*		
Гемобилия	1	3,4
Перивезикулярный абсцесс	1	3,4
Желчный свищ	2	6,8
Острый холангит	11	38
Обтурация стента/ТПД	1	3,4
Нагноение полости распада	1	3,4
Желтуха	2	6,8
Постманипуляционный панкреатит	4	13,8
Печёночная недостаточность	2	6,8
Неспецифические послеоперационные осложнения		
Реактивный плеврит	2	6,8
Послеоперационный асцит	2	6,8
Перитонит	1	3,4
Сепсис	1	3,4
Кровотечение	1	3,4
Полиорганная недостаточность	1	3,4
Летальность	1	3,4

*Примечание: осложнения, характерные для операций на печени и желчных протоках**

У одной пациентки на 1-е сутки после выполнения ЧЧХС, наружновнутреннего дренирования протоков правой доли печени была отмечена гемобилия, произведена замена ТПД на больший диаметр. На 6-е сутки течение п/о периода осложнилось формированием перивезикулярного абсцесса, в связи с чем выполнена лапаротомия, холецистэктомия, вскрытие и дренирование перивезикулярного абсцесса. Пациентка находилась в отделении реанимации с явлениями интоксикации на фоне нагноения полости распада, механической желтухой, портальной гипертензией, асцитом, гипоальбуминемией, гнойным холангитом. Проводились попытки дренирования полости распада с установлением дренажа в полость, однако это не удавалось ввиду «каменистой» плотности опухоли. Пациентке проводилась симптоматическая консервативная терапия. На фоне проведенной терапии с положительной динамикой на 12-е сутки пациентка была выписана.

В группе минимально инвазивных вмешательств 1 пациентке была выполнена декомпрессия желчных протоков (билатеральное, наружновнутреннее транспапиллярное ЧЧХС) по поводу тяжелой механической желтухи. Антеградное чрескожное вмешательство осложнилось тяжелым острым панкреатитом, что потребовало выполнения секвестрэктомии, санации и дренирования брюшной полости и забрюшинного пространства. Прогрессирование полиорганной недостаточности привело к смерти пациентки на 23-е сутки послеоперационного периода.

В раннем послеоперационном периоде дренирование полости распада потребовалось 2 (6,8%) пациентам, остальные варианты лечения осложнений представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Лечение осложнений минимально инвазивных вмешательств

Тип дренирования	Абс.число	%
Дренирование полости распада	2	6,8
Пункция и дренирование правой плевральной полости; дренирование панкреатогенного скопления в эпигастральной области; дренирование малого таза; дренирование панкреатогенного скопления в левом латеральном канале; лапаротомия, некрсеквестрэктомия	1	3,4
Дренирование панкреатогенного скопления в забрюшинном пространстве слева	1	3,4
Дренирование затека мягких тканей спины	1	3,4
Дренирование правого латерального канала и полости малого таза+дренирование поддиафрагмального скопления и латерального канала слева+дренирование полости распада	1	3,4
Пункция брюшной полости	1	3,4
Всего:	7	24,2

Тяжесть послеоперационных осложнений группы минимально инвазивных вмешательств представлена на рисунке 4.2.

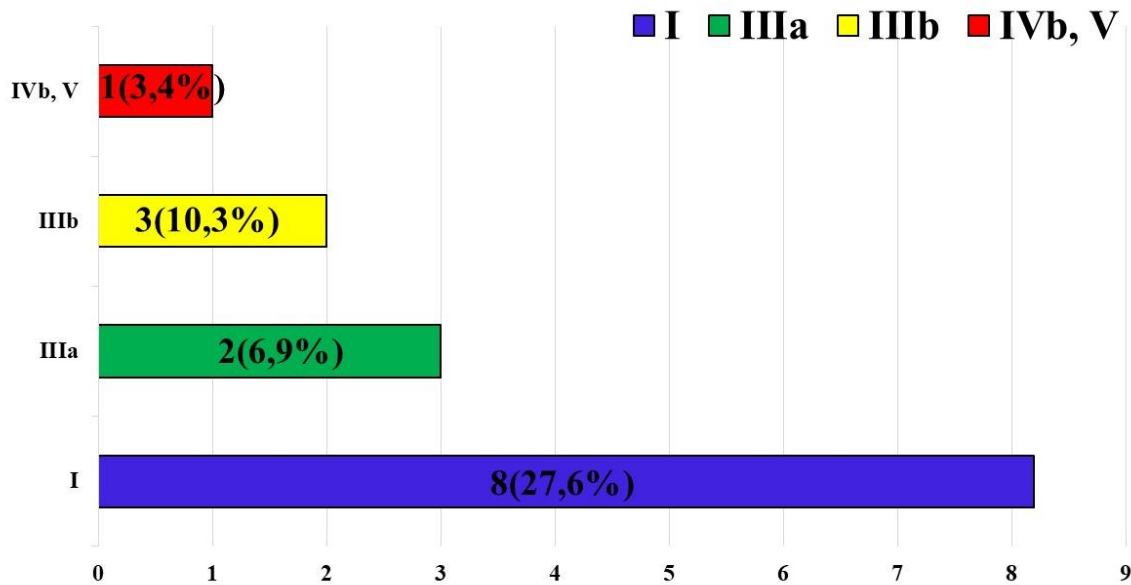


Рисунок 4.2 – Частота развития осложнений по Clavien-Dindo после минимально инвазивных вмешательств.

Большинство осложнений по Clavien-Dindo составили осложнения I степени – 8 (27,6%), в частности острый холангит, который был купирован медикаментозной антибактериальной терапией, меньший процент – IIIa, IIIb и лишь тяжелый панкреатит в 1 случае (3,4%), который привел к летальному исходу.

Таким образом, осложнения после минимально инвазивных вмешательств были успешно купированы консервативными методами лечения, летальность в данной группе составила 3,4%.

4.3. Отдаленные результаты минимально инвазивных вмешательств

Оценить отдаленные результаты лечения удалось у 28 (97%) пациентов, с 1 пациентом связь была потеряна.

В ближайшем послеоперационном периоде умерла 1 (3,4%) пациентка, в отдаленном периоде – 10 (34,5%) пациентов. Причиной смерти были: цирроз печени, портальная гипертензия – 1, билиарные осложнения (сепсис, механическая желтуха, гнойный холангит) – 4, прогрессирование паразитарного заболевания – 2, инфаркт миокарда – 1, онкологическое заболевание – 1, коронавирусная инфекция – 1.

Срок наблюдения за пациентами в отдаленном периоде составил от 3 месяцев до 228 месяцев (максимальный период наблюдения за пациентом составил 19 лет с момента обнаружения заболевания).

Кумулятивная выживаемость пациентов представлена на рисунке 4.3.

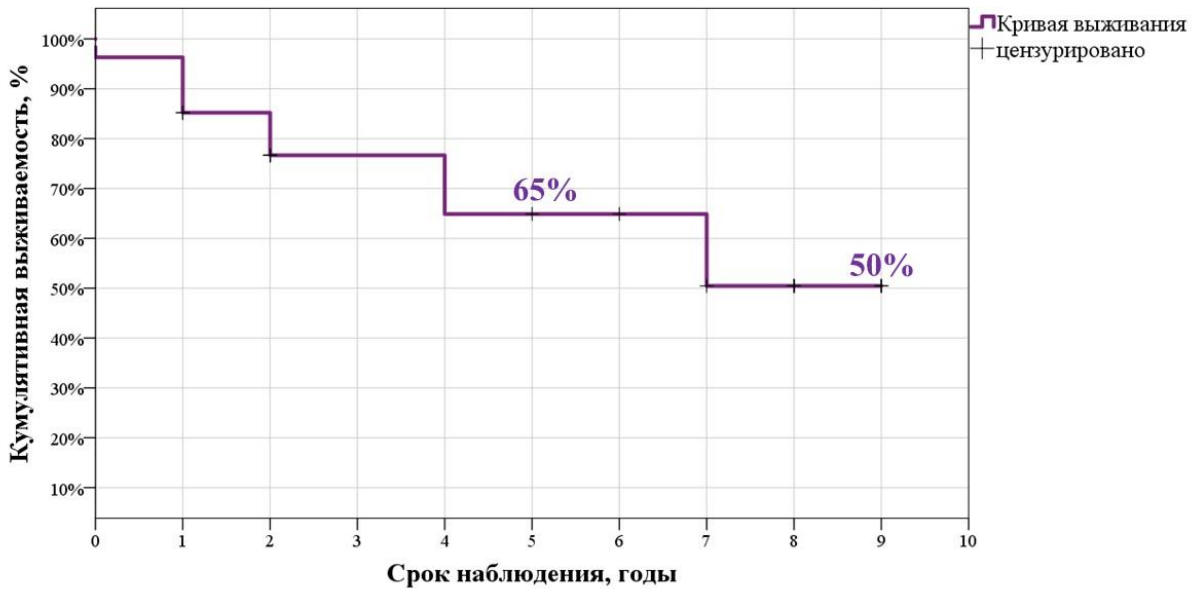


Рисунок 4.3 – Кумулятивная выживаемость пациентов группы минимально инвазивных вмешательств

Кумулятивная выживаемость в группе минимально инвазивных вмешательств составила на 5-летнем сроке наблюдения 65%, а к 10-летнему сроку снижалась до 50%. Данные результаты следует расценивать, как хорошие с учетом распространенности альвеококкоза и невозможности выполнения радикальных и циторедуктивных вмешательств у данной группы больных.

Оценить прием медикаментозной терапии удалось у 17 (60,7%) из 28 пациентов. 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. 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 месяцев. Среднее количество госпитализаций – 3. Наибольшее количество госпитализаций отмечено у 3 пациентов: 7 госпитализаций для замены стента, 8 – для замены ТПД, 8 – для замены стента+ТПД.

Представляем клиническое наблюдение длительного лечения пациента с резидуальным альвеококкозом печени с применением минимально инвазивных вмешательств.

4.4. Клинический пример

Пример № 3. Пациент П., 54 лет поступил в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского с диагнозом: Резидуальный альвеококкоз 4,5,6,7,8 сегментов печени P4N1M0. Стриктура правого долевого протока, по типу H. Bismuth V. Неполный наружный желчный свищ (тип B). Хронический рецидивирующий холангит. ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит. Хроническая анемия, легкой степени. Хронический вирусный гепатит В (HBSAg+) умеренной степени активности.

При поступлении предъявлял жалобы на слабость, повышение температуры до 39 °С в течение 3-х месяцев, ознобы, на периодические тянущие боли в правом подреберье.

Анамнез заболевания: считает себя больным с 2009г., когда отметил появление тянущих болей в правом подреберье, желтушность кожных покровов и склер. Был обследован по месту жительства, по данным УЗИ, КТ ОБП – картина альвеококкоза печени. 26.08.2009г. выполнена пункционная биопсия образования печени. Гистологическое заключение: клеточный детрит, воспалительный субстрат. При МСКТ брюшной полости 13.10.2009г.: билобарное образование печени. 08.12.2009г. по месту жительства выполнена операция: лапаротомия, ЛГГЭ, атипичная резекция 8 сегмента печени. По данным гистологического заключения – альвеококкоз печени. При контрольном МСКТ брюшной полости

(2010г.) по краю резекции печени альвеококковый узел до 9 см в диаметре, в 8 сегменте аналогичный узел до 12 см в диаметре.

В октябре 2010г. по данным УЗИ и МСКТ брюшной полости – билобарное поражение печени с признаками инвазии ветви воротной вены, средней и левой печеночных вен. С сентября 2010г. назначен 1 курс альбендазола.

В январе 2011г. был госпитализирован в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского с жалобами на желтушность кожного покрова, склер, боли в правом подреберье. Пациент был дообследован, вынесен на консилиум: учитывая характер и объем паразитарного поражения печени с инвазией магистральных сосудов и желчных протоков, выполнение радикальной операции не представляется возможным. В связи с отсутствием признаков инвазии паразита в над и подпеченочные отделы нижней полой вены, а также в общую печеночную артерию и ствол воротной вены, показана консультация в специализированном центре для решения вопроса о трансплантации печени. Пациенту назначен длительный прием противопаразитарной терапии.

Пациент постоянно принимал альбендазол в дозировке 400мг 2 раза в сутки.

С ноября 2021г. стал отмечать периодические подъемы температуры до 39–39,5 °С. С 18.10.2021г. по 29.10.21г. находился на лечении в инфекционном отделении по месту жительства. В отделении проводилась инфузионная, антибактериальная терапия. На момент выписки билирубин с 200 мкмоль/л снизился до 60 мкмоль/л. С положительной динамикой был выписан.

По данным МРТ ОБП 09.09.2021г.: МР-картина продолженного роста альвеококка культи печени. Увеличение распространенности патологической структуры. Наблюдается тесный контакт со стволом воротной вены, ветвями воротной вены, правой печеночной веной, протоками правой доли печени. Умеренная внутripеченочная гипертензия. Лимфаденопатия.

В феврале 2022г. проведена телемедицинская консультация с НМИЦ хирургии. В марте госпитализирован в НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского для дообследования и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

По данным инструментального обследования.

УЗИ органов брюшной полости 23.03.2022г.: Печень представлена гипертрофированной правой долей: В зоне резекции определяется альвеококковый конгломерат (А), состоящий из кистозно-солидного образования неправильной формы, размерами 201,0 x 181,7 x 164,0 мм (имеющего неравномерно выраженную солидную стенку толщиной от 7,0 до 32,2 мм с множественными пристеночными разрастаниями различной степени выраженности), распространяясь на V-VI-VIII сегменты прослеживается солидный компонент в виде слившихся конгломератов (приблизительные размеры этой зоны 131,0 x 86,2 мм). данный конгломерат "подпаян" к диафрагме, наиболее вероятно, с вовлечением последней. При дуплексном сканировании кровотока в солидном компоненте данного конгломерата не лоцируется. Воротная вена и печёночная артерия прослеживаются от ворот к конгломерату, контур вены в зоне контакта нечеткий, нельзя исключить вовлечение (Б) (рисунок 4.4).

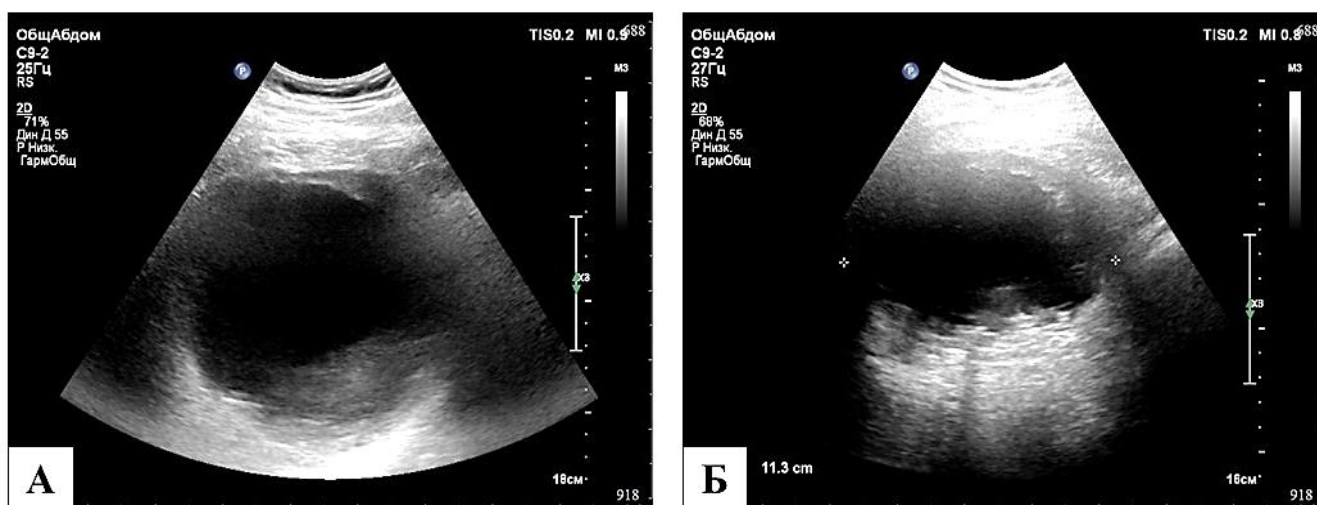


Рисунок 4.4 – УЗИ изображения альвеококкового поражения: А – резидуальный альвеококкоз 4,5,6,7,8 сегментов печени с множественными пристеночными разрастаниями различной степени выраженности; Б – воротная вена и печёночная артерия прослеживаются от ворот к конгломерату, контур вены в зоне контакта нечеткий, нельзя исключить вовлечение.

Магнитно-резонансная томография + МРХГ ОБП 25.03.2022г.: на серии МР-томограмм органов брюшной полости свободной жидкости не определяется.

Правая доля печени с признаками атрофии, левая доля печени гипертрофирована. В 4,5 сегментах печени определяется полость с плотными толстыми стенками, размер ее до 12x7 см (А,Б). В полости определяется детрит неоднородной интенсивности в виде "осадка", в полости установлен дренаж, окружающая паренхима печени имеет неоднородную интенсивность со сниженным МР сигналом на T2-взвешенных изображениях (А). Образование распространяется на правую воротную вену в области деления на сегментарные вены, вызывая их сужение и обструкцию 5 и 6 сегментарной вены. Также отмечается обструкция средней печеночной вены, правая печеночная вена идет по краю образования.

МРХПГ - отмечается вовлечение правого долевого протока. Протоки правой доли умеренно расширены. В 6 сегменте определяются сателлитные узлы размером до 33 мм (В). Желчный пузырь располагается обычно, контуры ровные, четкие, поперечный размер 23 мм, в просвете определяются множественные конкременты (рисунок 4.5).

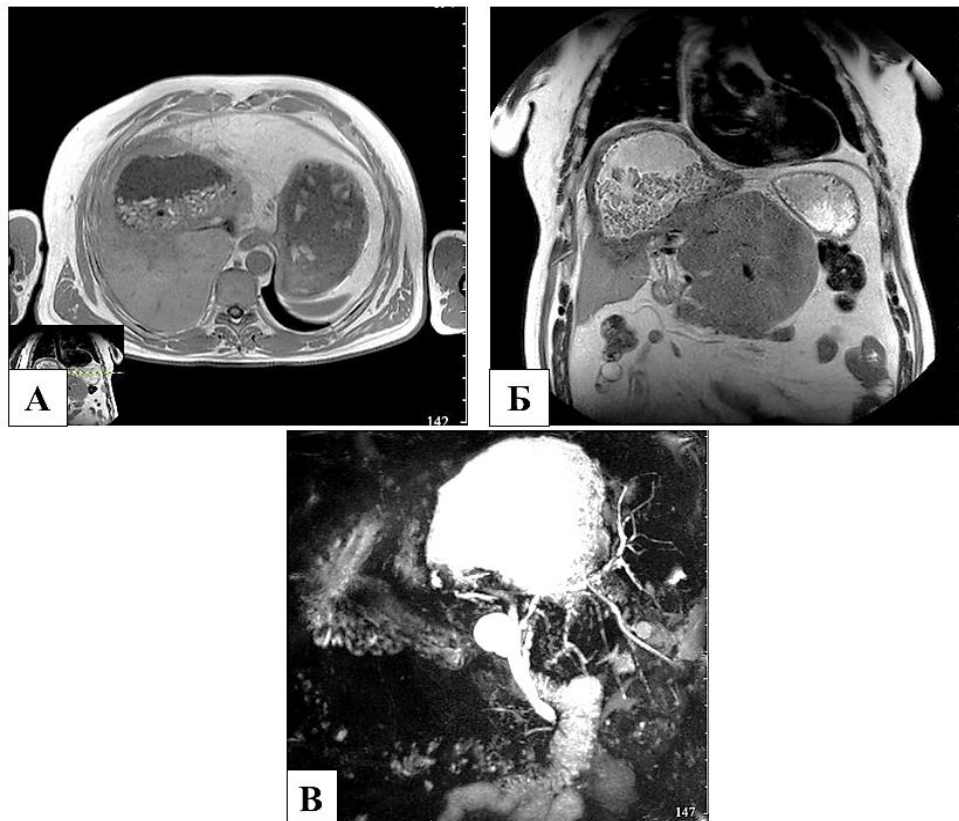


Рисунок 4.5 – МР(МРХПГ)-томограммы резидуального альвеококкоза 4,5,6,7,8 S печени, полость распада: А – аксиальная проекция; Б – T2-взвешенное изображение в коронарной проекции; В – МР-холангиопанкреатография

Учитывая клинику хронического рецидивирующего холангита, длительную гипертермию до 39С, боли в правом подреберье, данные инструментального исследования пациенту 24.03.2022г. выполнена операция: дренирование зоны распада правых отделов печени под комбинированным УЗ-контролем. Одномоментно выделилось 2000 мл мутного содержимого с примесью желчи. За период нахождения в отделении суммарно выделилось 4500 мл мутного гноевидного содержимого с примесью желчи из полости распада. Взят посев гнойного содержимого из полости распада.

Учитывая большие потери желчи по дренажу из зоны распада, формирование неполного наружного желчного свища пациенту была выполнена операция.

31.03.2022г. Эндоскопическая ретроградная холангиография, папиллосфинктеротомия, унилатеральное билиарное стентирование справа.

Ход: выполнена типичная папиллосфинктеротомия (А) длиной 8мм, не доходя 6мм до 1-й поперечной складки. Устье холедоха раскрылось до 3мм с поступлением желчи. Ткани в области папиллотомии отечны, гиперемированы, мягкие, на папиллотоме растягиваются хорошо. Устье вирсунгова протока не определялось. Затем, в правый долевого проток установлен пластиковый стент тип "Amsterdam" 8,5Фр, длиной 18,5см (Б). При контрольной рентгеноскопии: проксимальный край стента расположен на 3,0–3,5 см выше проксимального уровня стриктуры, дистальный – выступает в просвет кишки на 15 мм, по стенке отмечается активная эвакуация желчи с контрастом. При контрольной рентгеноскопии эвакуация контраста из всех контрастированных внутрипеченочных протоков – полностью (В) (рисунок 4.6).

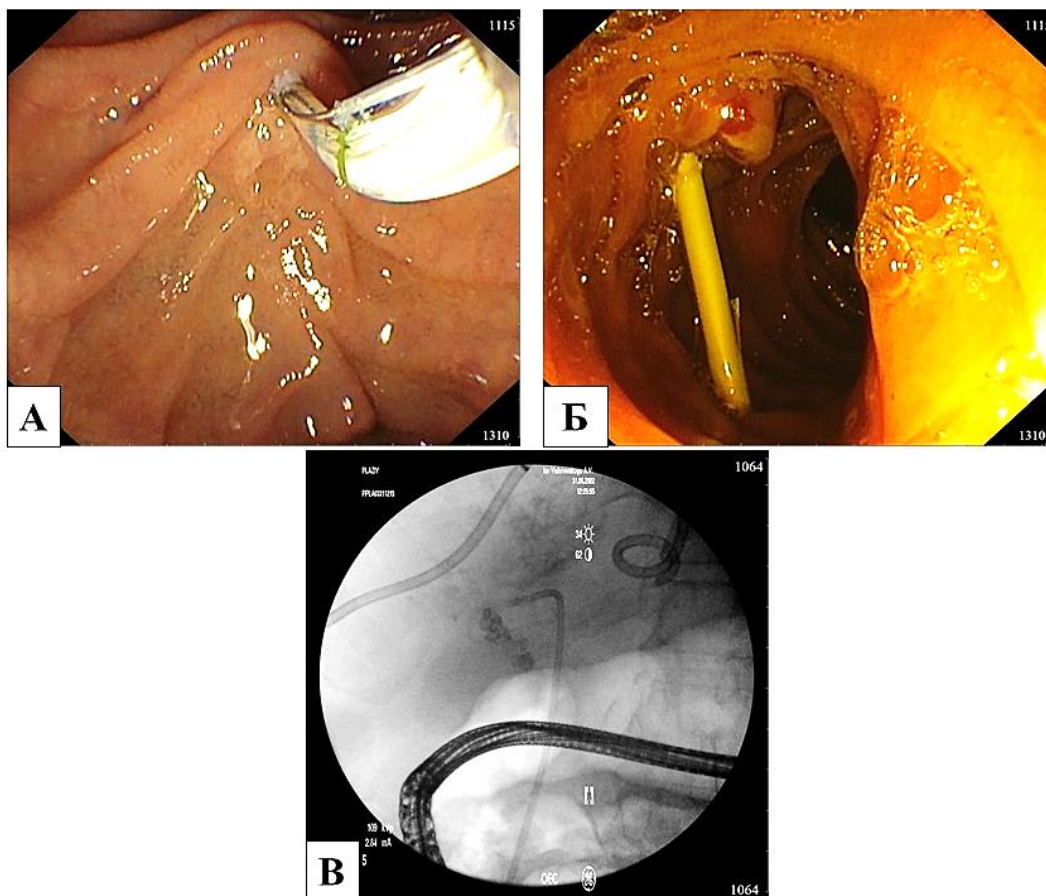


Рисунок 4.6 – Интраоперационные фото: А – папиллосфинктеротомия; Б – установка пластикового стента; В – контрольная рентгеноскопия (правильное положение стента, полная эвакуация контрастного вещества из желчных протоков).

01.04.2022г. Выполнено контрольное УЗИ после операции: при прицельном исследовании ранее дренированная зона распада альвеококкового узла в правой доле печени представлена зоной изменений без достоверной жидкостной части, диаметром до 4см. В проекции которой определяются фрагменты дренажа.

За период наблюдения в стационаре выделение гнойного отделяемого с примесью желчи по дренажу составляло 300–700 мл, периодически отмечалось прекращение отделяемого по дренажу (гнойный детрит забивал дренаж), ежедневно пациенту проводилось промывание дренажа диоксидином, разведенным в физ. растворе. В удовлетворительном состоянии с дренажем в полости распада пациент на 14-е сутки был выписан под наблюдение хирургов по месту жительства с рекомендациями.

Через 5 месяцев в плановом порядке пациент госпитализирован в НМИЦ хирургии для замены стента.

Послеоперационный период протекал без осложнений, в динамике отмечено уменьшение отделяемого по дренажу с 1000 мл до 250 мл желчи. Больной в удовлетворительном состоянии выписан на амбулаторное наблюдение хирургом по месту жительства.

Плановое поступление через 6 месяцев 13.12.2022г. с диагнозом: неполный наружный желчный свищ тип В, резидуальный альвеококкоз, хронический рецидивирующий холангит. При поступлении дебит желчи за сутки составлял 100 мл. Учитывая формирование наружного желчного свища, дебит желчи до 100–200 мл за сутки, связь полости распада с желчными протоками принято решение перевести наружный дренаж в наружно-внутреннее положение.

14.12.2022г. выполнена операция: Рентгеноскопия, дуоденоскопия, извлечение стента.

15.12.2022г. Холангиография. Замена наружного дренажа в биломе правой доли печени.

Ход операции: при помощи 0'035 проводника удален ранее установленный дренаж из полости распада правой доли печени. Установлен интродьюсер, выполнена холангиография, контрастирована полость биломы неправильной формы, а также желчные протоки правой доли печени. Установлен манипуляционный катетер Cobra 5F, заведен гидрофильный проводник, при многочисленных попытках пройти через полость биломы в желчные протоки не удалось. При помощи 0,035'' проводника выполнено наружное дренирование биломы правой доли печени дренажом Cook 12F, конец дренажа позиционирован в биломе. При контрольной холангиографии контрастируется полость биломы, желчные протоки правой доли печени, позиционирование дренажа правильное (рисунок 4.7).

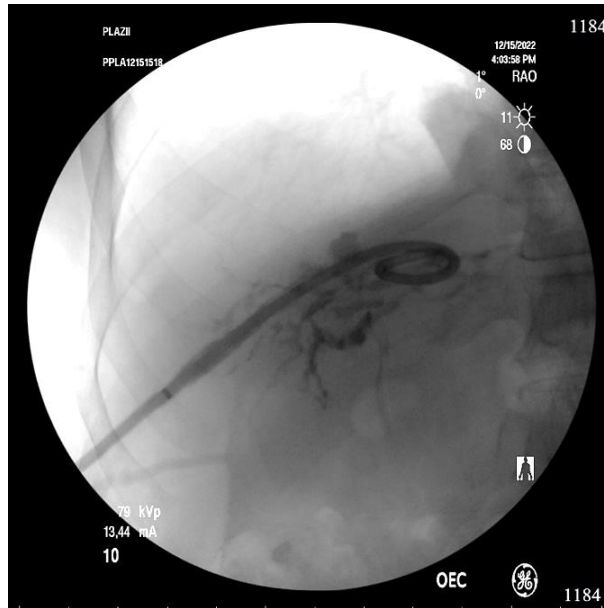


Рисунок 4.7 – Холангиограмма. Замена наружного дренажа в полости распада правой доли печени.

Пациенту в плановом порядке выполнена МСКТ с в/в ку ОБП.

Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости 16.12.2022г. В S4,5,6,7,8 печени с распространением на S1, с тяжами в сторону правого купола диафрагмы определяется объемное гиподенсное образование (усредненные показатели плотности в нативную фазу до 39 HU) неправильной формы, ориентировочными размерами 140x100x90 мм, с включениями кальция. Контуры образования нечеткие, неровные. Отмечается инвазия правой и средней печеночных вен, правой ветви воротной вены и проксимального отдела левой ветви, правой и левой долевым печеночных артерий, долевым протоков. Отмечается фрагментарное расширение субсегментарных протоков S4,5 в субкапсулярных отделах проксимальнее образования (рисунок 4.8).



Рисунок 4.8 – МСК-томограмма: картина местно-распространенного альвеококкоза печени, отмечается отсутствие полости распада.

Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений на 8-е сутки выписан с дренажем, дебит желчи за сутки составлял 100–150 мл.

Пациент находится в листе ожидания на трансплантацию печени, без перерыва принимает немазол 800 мг в течение 13 лет.

Данное клиническое наблюдение иллюстрирует возможность проведения минимально инвазивных вмешательств у пациентов с резидуальным альвеококкозом печени, осложненным гнойной полостью распад и желчным свищом. Несмотря на частые госпитализации (для замены стента/ТПД; имеющийся неполный наружный свищ и ТПД на передней брюшной стенке) пациент чувствует себя эмоционально и физически удовлетворительно. Минимально инвазивные вмешательства в комбинации с длительным приемом альбендазола позволили увеличить продолжительность жизни и улучшить качество жизни пациента, а также подготовить пациента к трансплантации печени.

4.5. 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). Встречаемость симптомов и синдромов представлена в таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Симптомы и синдромы заболевания на момент поступления

Симптомы и синдромы	Абсолютное число	%
Боли в правом подреберье	16	84,2
Механическая желтуха	0	0
Холангит	2	10
Кожный зуд	2	10
Тошнота, рвота	3	15,8
Потеря массы тела	2	10
Свищ на передней брюшной стенке	1	5,3
Портальная гипертензия	2	10
Правосторонний гемипарез	1	5,3
Билиарная гипертензия	2	10

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.

Распределение пациентов по классификации PNM представлено на рисунке 4.9. 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%).

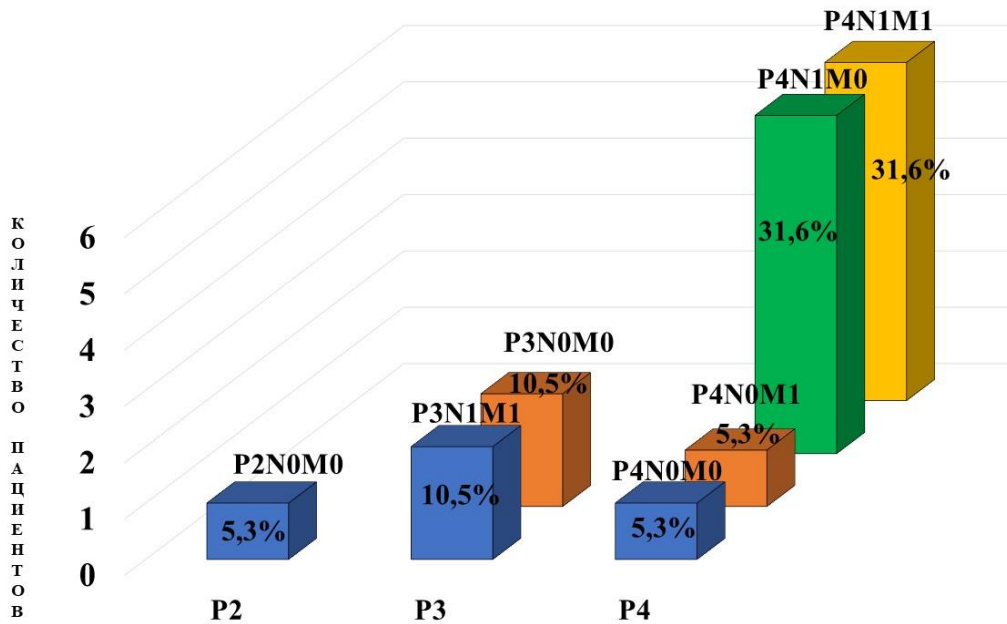


Рисунок 4.9 – Распределение альвеококкоза печени по классификации ВОЗ

Пациентам группы динамического наблюдения были выполнены диагностические исследования – УЗИ, КТ И МРТ органов брюшной полости/грудной клетки в целях оценки локализации альвеококкоза печени, инвазии в магистральные сосуды, инвазии в соседние органы, а также наличие отдаленных метастазов (таблица 4.7).

Таблица 4.7 – Локализация отдаленных метастазов, инвазия в соседние органы и сосуды альвеококкоза печени

Локализация метастазов	Абсолютное число	%
Гепатодуоденальная связка	5	26,3
Диафрагма	7	36,8
Почки/надпочечники	1	5,3
Лимфатические узлы правого предсердия	1	5,3
Легкие	7	36,8
Головной мозг	1	5,3
Лимфоузлы	9	47,4
Нижняя полая вена	8	42
Ствол и ветви воротной вены	15	79
Ствол и ветви печеночной артерии	14	73,7
НПВ+ВВ+ПА	7	36,8
Чревный ствол, верхняя брыжеечная артерия, общая печеночная артерия	1	5,3

У 17 (89,5%) пациентов АП был выявлен впервые, у 1 (5,3%) пациентки выявлен рецидив альвеококкоза в забрюшинном пространстве с вовлечением чревного ствола, верхней брыжеечной артерии, общей печеночной артерии на девятый год после ранее перенесенной радикальной РПГГЭ в 2001 году. В целях оценки компрессии чревного ствола была выполнена: Целиакография. Ангиография брюшного отдела аорты. Без стентирования чревного ствола. Резидуальный альвеококкоз был выявлен у одного пациента после циторедуктивной альвеококкэктомии правой доли печени.

Учитывая представленные выше данные, распространенность альвеококкоза печени, наличие регионарных и отдаленных метастазов, пациенты были направлены на противопаразитарную терапию и на трансплантацию печени.

4.6. Отдаленные результаты пациентов динамического наблюдения и ТП

Как ранее было сказано, 9 (6,2%) пациентов были направлены в специализированные центры для возможности выполнения трансплантации печени, а 10 (6,9%) пациентам пожизненно назначена противопаразитарная терапия.

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 1,2,3,4 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.

В отдаленные сроки наблюдения 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%).

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 4.10).

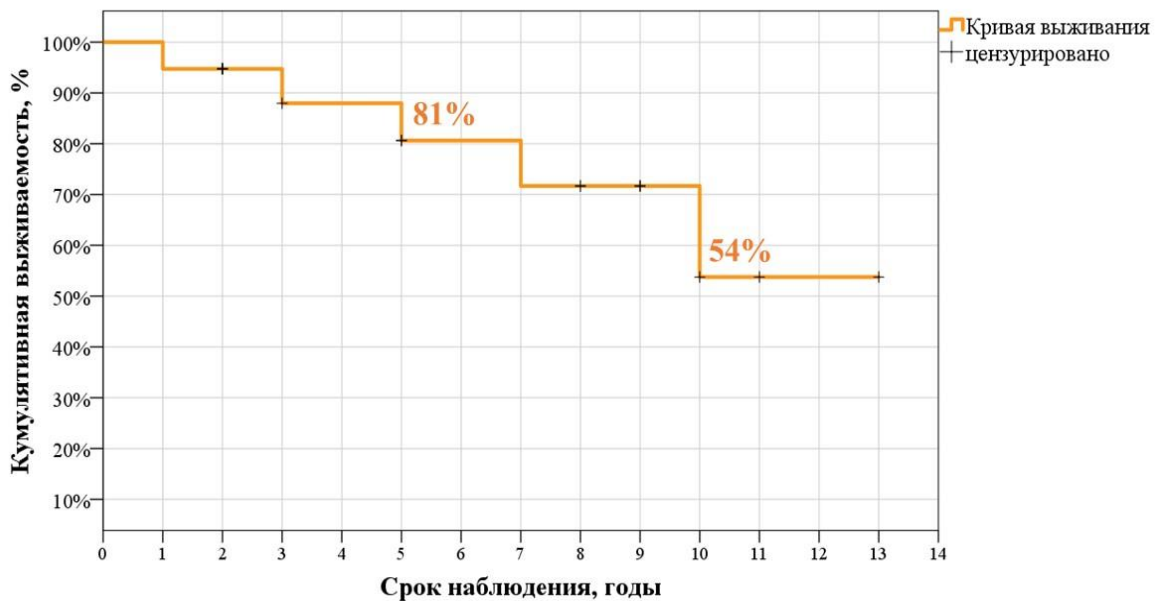


Рисунок 4.10 – Кумулятивная выживаемость пациентов группы динамического наблюдения

4.7. 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 клинико–диагностического отделения ИХВ, так и по телефону.

Для определения качества жизни использовали онкологический опросник EORTC QLQ C-30 (см. приложение 1). 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.

Сравнительный анализ качества жизни в отдаленном послеоперационном периоде проведен между группами хирургического вмешательства: радикальные резекции печени, циторедуктивные резекции печени, резекции печени+криодеструкция (таблица 4.8).

В представленной таблице 4.8 самый высокий уровень общего здоровья отмечался у пациентов 3-й группы – 97 баллов, после выполнения комбинированных вмешательств (резекции печени, дополненные 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 – ($p_{1/3}=0,035$); РФ – ($p_{1/3}=0,022$). Самый высокий показатель (ЭФ) – 97,9 баллов отмечен у пациентов группы циторедуктивных вмешательств, а показатели когнитивного и социального функционирования в трех группах находились в пределах 98 баллов (таблица 4.8).

По шкале симптомов все показатели были сопоставимы между собой ($p < 0,05$). Наиболее выраженными симптомами, на которое пациенты предъявляли, жалобы были – слабость, утомляемость; одышка; бессонница, однако их показатели не превышали 14 баллов (таблица 4.8).

Наибольший показатель финансовых затрат (23 балла) был отмечен у пациентов 3-й группы, вероятно потому, что этим пациентам рекомендован пожизненный прием противопаразитарной терапии (таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Качество жизни пациентов с АП в группах

Показатель	Группа 1 (n=38)	Группа 2 (n=8)	Группа 3 (n=13)	p-критерий		
				p1/p2	p1/p3	p2/p3
Глобальная оценка здоровья						
Общее здоровье	92,0 (33;100)	90,6 (67; 100)	97,4 (83; 100)	0,771	0,051	0,159
Функциональные показатели						
Физическое функционирование	96,1 (40;100)	95,0 (80; 100)	100 (100; 100)	0,771	0,035	0,147
Роль в социальном функционировании	94,3 (33;100)	95,9 (67; 100)	100 (100; 100)	0,738	0,022	0,331
Эмоциональное функционирование	95,8 (58;100)	97,9 (83; 100)	92,9 (33; 100)	0,420	0,588	0,377
Когнитивное функционирование	98,7 (83; 100)	95,9 (67; 100)	97,5 (67; 100)	0,506	0,650	0,743
Социальное функционирование	97,8 (17; 100)	97,9 (83; 100)	97,5 (67; 100)	0,974	0,989	0,904
Шкала симптомов						
Слабость и утомляемость	13,9 (0; 100)	11,1 (0; 44)	9,4 (0; 33)	0,630	0,330	0,787
Тошнота и рвота	1,3 (0; 50)	4,2 (0; 17)	1,3 (0; 17)	0,339	1,000	0,346
Боль	5,7 (0; 100)	6,3 (0; 33)	1,3 (0; 17)	0,909	0,161	0,290
Одышка	7,9 (0; 33)	12,5 (0; 67)	2,6 (0; 33)	0,760	0,133	0,295
Бессонница	11,4 (0; 67)	8,3 (0; 33)	5,1 (0; 33)	0,621	0,172	0,629
Снижение аппетита	2,6 (0; 67)	8,3 (0; 33)	7,7 (0; 33)	0,333	0,265	0,931
Запоры	0,9 (0; 33)	4,2 (0; 33)	0,0 (0; 0)	0,447	0,322	0,331
Диарея	0,0 (0; 0)	0,0 (0; 0)	0,0 (0; 0)	1,000	1,000	1,000
Шкала финансовых затрат						
Финансовые затраты	9,7 (0; 100)	8,3 (0; 33)	23,1 (0; 100)	0,841	0,257	0,241

Сравнительный анализ качества жизни в отдаленном послеоперационном периоде проведен у пациентов группы минимально инвазивных вмешательств, а также у группы динамического наблюдения (таблицы 4.9 и 4.10).

Общее здоровье у пациентов группы минимально инвазивных вмешательств оказалось выше – 93,7 баллов, чем у пациентов группы динамического наблюдения и ТП – 90,3. Показатели физического функционирования 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 (таблица 4.9).

Таблица 4.9 – Показатели качества жизни пациентов группы минимально инвазивных вмешательств

Показатель	Минимально инвазивные вмешательства
Глобальная оценка здоровья	
Общее здоровье	93,7 (50;100)
Функциональные показатели	
Физическое функционирование	95,8 (33; 100)
Рольное функционирование	95,8 (33; 100)
Эмоциональное функционирование	97,4 (75; 100)
Когнитивное функционирование	100 (100; 100)
Социальное функционирование	93,8 (0; 100)
Шкала симптомов	
Слабость и утомляемость	11,1 (0; 100)
Тошнота и рвота	4,2 (0; 50)
Боль	6,3 (0; 50)
Одышка	2,1 (0; 33)
Бессонница	6,2 (0; 33)
Снижение аппетита	8,3 (0; 100)
Запоры	0 (0; 0)
Диарея	0 (0; 0)
Шкала финансовых затрат	
Финансовые затраты	25,0 (0; 100)

По шкале симптомов пациенты в группе минимально инвазивных вмешательств предъявляли жалобы на слабость и утомляемость – 11,1 баллов;

снижение аппетита 8,3 баллов; боль – 6,3 баллов (таблица 4.9). Показатель финансовых затрат в этой группе составил 25 баллов.

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 жалоба, как диарея и запоры не были отмечены ни в группе минимально инвазивного лечения, ни в группе динамического наблюдения (0 баллов) (таблицы 4.9 и 4.10).

Таблица 4.10 – Качество жизни пациентов в группе динамического наблюдения и ТП

Показатель	Динамическое наблюдение
Глобальная оценка здоровья	
Общее здоровье	90,3 (67; 100)
Функциональные показатели	
Физическое функционирование	94,9 (80; 100)
Ролевое функционирование	93,6 (67; 100)
Эмоциональное функционирование	90,4 (17; 100)
Когнитивное функционирование	96,2 (67; 100)
Социальное функционирование	96,2 (67; 100)
Шкала симптомов	
Слабость и утомляемость	15,4 (0; 44)
Тошнота и рвота	1,3 (0; 17)
Боль	7,7 (0; 50)
Одышка	12,8 (0; 67)
Бессонница	15,4 (0; 67)
Снижение аппетита	5,1 (0; 33)
Запоры	0,0 (0; 0)
Диарея	0,0 (0; 0)
Шкала финансовых затрат	
Финансовые затраты	12,8 (0; 67)

Финансовые затраты с большей частотой встречались у пациентов в группе минимально инвазивных вмешательств (пациентам данной группы помимо пожизненного приема противопаразитарной терапии требуются частые госпитализации для замены ТПД и стентов).

Оценить качество жизни до операции было возможно у 18 пациентов, которые были госпитализированы в период с 2020 по 2023 годы. Показатель общего здоровья составил 77 баллов, несмотря на это функциональные показатели были достаточно высокими и варьировали от 91,2 до 97,2 баллов.

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 (таблица 4.11).

Таблица 4.11 – Качество жизни пациентов в дооперационном периоде

Показатель	До операции (n=18)
Глобальная оценка здоровья	
Общее здоровье	76,7 (67; 83)
Функциональные показатели	
Физическое функционирование	94,8 (67; 100)
Рольное функционирование	91,7 (67; 100)
Эмоциональное функционирование	91,2 (67; 100)
Когнитивное функционирование	97,2 (83; 100)
Социальное функционирование	92,6 (67; 100)
Шкала симптомов	
Слабость и утомляемость	29,6 (11; 67)
Тошнота и рвота	3,7 (0; 17)
Боль	21,3 (0; 50)
Одышка	3,7 (0; 33)
Бессонница	22,2 (0; 33)
Снижение аппетита	18,5 (0; 67)
Запоры	0,0 (0; 0)
Диарея	0,0 (0; 0)
Шкала финансовых затрат	
Финансовые затраты	24,1 (0; 67)

При проведении сравнительного анализа функциональных показателей качества жизни пациентов всех групп по опроснику EORTC QLQ C-30 (3.0 версия) в пред- и послеоперационном периоде были получены следующие данные: самый низкий показатель общего здоровья (ОЗ) – 77 баллов был отмечен у пациентов в предоперационном периоде. Наилучшее физическое (ФФ) и рольное функционирование (РФ) – 100 баллов отмечено у пациентов 3-й группы, что также

подтверждают статистические различия между 1-й и 3-й группой: ФФ – ($p1/p3=0,035$); РФ – ($p1/p3=0,022$).

Таким образом, самый высокий показатель общего здоровья отмечен у пациентов группы минимально инвазивных вмешательств – 94 балла и у пациентов группы резекций печени, дополненных криодеструкцией – 93 балла, у пациентов группы радикальных вмешательств – 92, группы циторедуктивных вмешательства – 91 и 90 баллов у пациентов динамического наблюдения и ТП.

У пациентов динамического наблюдения показатель эмоционального функционирования (ЭФ) был самым низким среди других групп и составил 90 баллов. Показатели физического функционирования (ФФ) и ролевого функционирования (РФ) в 100 баллов отмечены у пациентов 3-й группы, остальные показатели (ЭФ, КФ, СФ) также отличались высокими результатами от 90 до 100 баллов. Показатель социального функционирования (СФ) – 98 баллов был отмечен у пациентов группы радикальных вмешательств, циторедуктивных и группы комбинированного лечения, в остальных группах отмечалась тенденция к снижению данного показателя, и самый низкий показатель был отмечен у пациентов в предоперационном периоде (рисунок 4.11).

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.

Стоит обратить внимание на такой немаловажный показатель как финансовые затраты: наибольшие затраты отмечены у пациентов группы минимально инвазивных вмешательств и комбинированного лечения – 25 и 23 баллов, как ранее упоминалось, что этим пациентам необходимы частые госпитализации (каждые 3–6 месяцев для замены ТПД и стентов), а также для пожизненного приема противопаразитарной терапии. В предоперационном периоде данный показатель составил 24 балла, это может быть связано с

длительной диагностикой, поиском медицинского учреждения, которое непосредственно занимается АП. В остальных группах данный показатель варьировал от 8 до 13 баллов, данные представлены на рисунке 4.12.

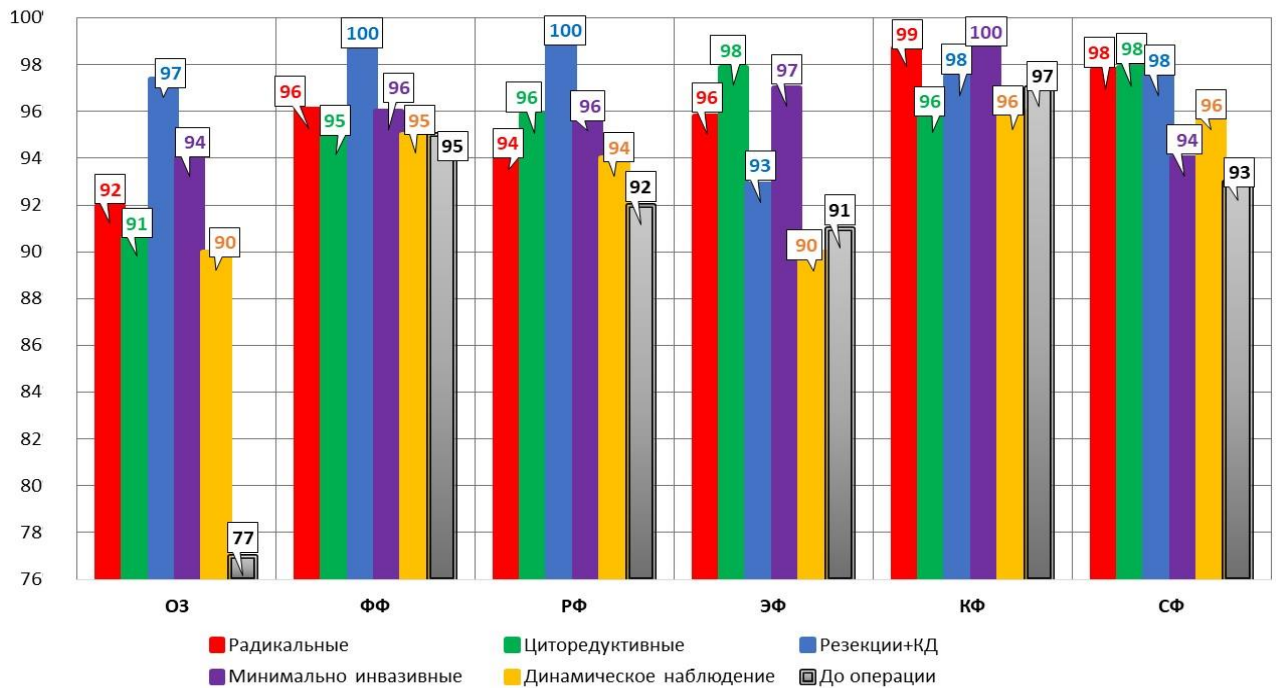


Рисунок 4.11 – Качество жизни пациентов всех групп в пред- и послеоперационном периоде (показатели физического функционирования)

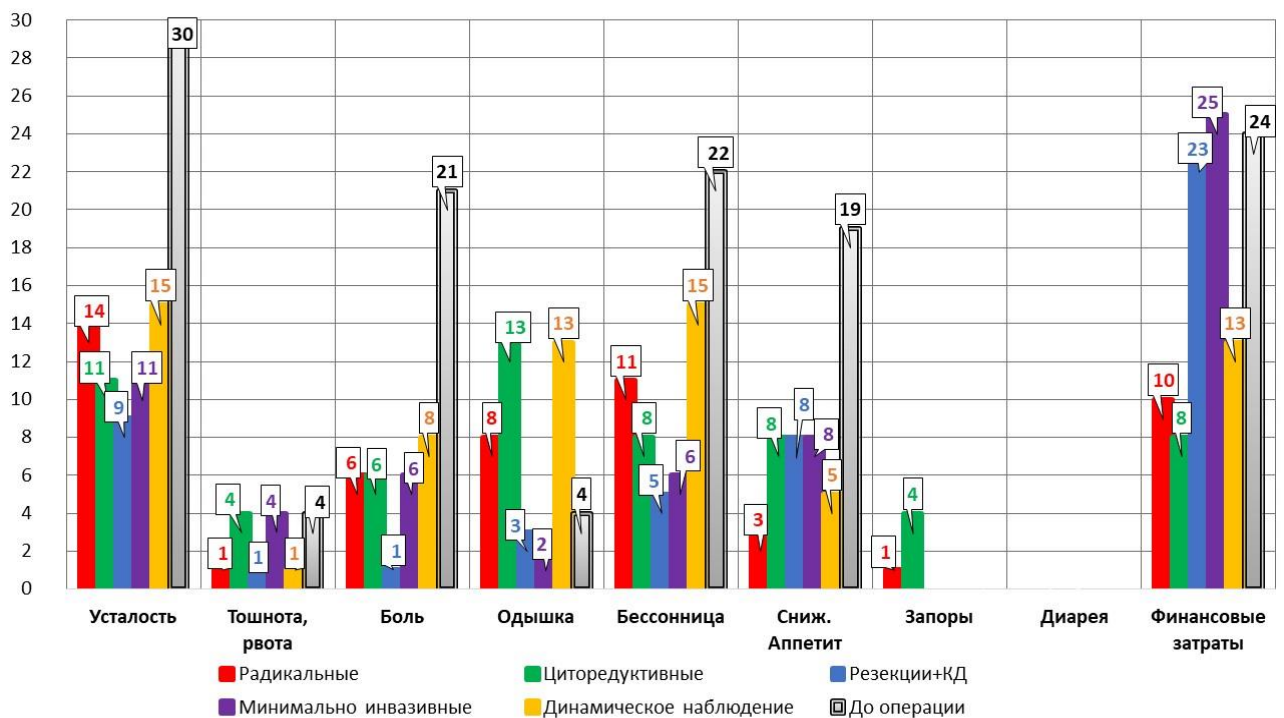


Рисунок 4.12 – Качество жизни пациентов всех групп по опроснику EORTC QLQ C-30 в пред- и послеоперационном периоде (шкала симптомов)

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об улучшении показателей физического функционирования и уменьшением симптомов в послеоперационном периоде. Применение различных вариантов хирургического лечения улучшает качество жизни, особенно это касается пациентов 3-й группы, которым выполнены резекции печени, дополненные криодеструкцией – их показатели ОЗ составили 97 баллов, а показатели ФФ и РФ – 100 баллов. Несмотря на финансовые затраты, частые госпитализации, наличие дренажей на передней брюшной стенке у пациентов группы минимально инвазивных вмешательств показатели физического функционирования стремились к высоким баллам, что показано на рисунке 4.6. У пациентов группы динамического наблюдения отмечена наибольшая частота встречаемости симптомов, но несмотря на то, что этим пациентам невозможно выполнить хирургическое вмешательство показатели их физического функционирования варьировали в пределах 90–95 баллов.

ГЛАВА 5. ПОВТОРНЫЕ ОПЕРАТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ АЛЬВЕОКОККОЗЕ ПЕЧЕНИ

5.1. Общая характеристика группы повторных вмешательств

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: 1-я (радикальные); 2-я (циторедуктивные); 3-я (резекции печени+криодеструкция). Дизайн анализа представлен на рисунке 5.1.

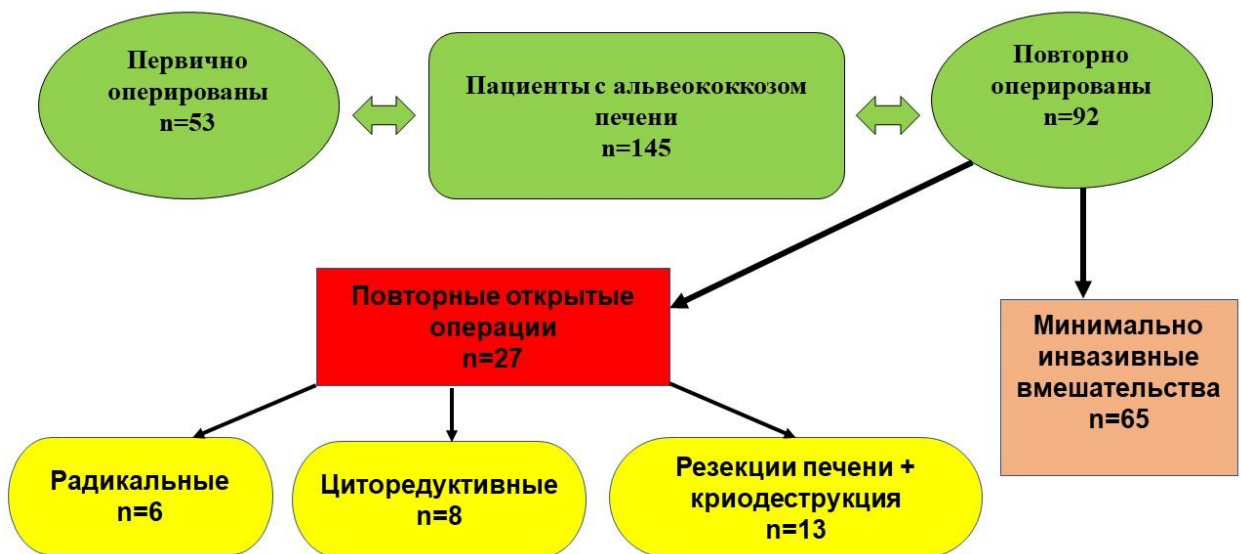


Рисунок 5.1 – Дизайн анализа повторных оперативных вмешательств

Варианты предшествующих оперативных вмешательств отражены в таблице 5.1. Стоит отметить, что 38 (26,2%) пациентам из 145 в целях верификации диагноза была выполнена биопсия печени: диагностическая лапаротомия – 22 (24%), диагностическая лапароскопия – 10 (10,8%), пункционная биопсия под УЗ-контролем – 6 (6,6%). У двух пациентов вовремя лапароскопической овариоэктомии случайно было найдено плотное белесоватое образование в печени,

в связи с чем была выполнена биопсия образования. Радикальные вмешательства выполнены – 15 (16,3%), циторедуктивные – 17 (18,5%), минимально инвазивные – 11 (12%), для достижения гипертрофии левой доли печени с последующей резекцией правой доли печени 2-м (2,1%) пациентам выполнения эмболизация правой ветви воротной вены. Дренирование полости распада, как самостоятельный метод лечения выполнен 6 (6,5%) пациентам, в сочетании с другими вмешательствами – 11 (12%).

Таблица 5.1 – Варианты предшествующих оперативных вмешательств

Объем операции	Абс.число	%
Диагностическая лапаротомия	22	24
Диагностическая лапароскопия	10	10,8
Биопсия образования печени под УЗ-контролем	6	6,6
Радикальные вмешательства (R0-резекции)	15	16,3
Циторедуктивные вмешательства (R1+ R2 резекции)	17	18,5
Минимально инвазивные вмешательства	11	12
Эмболизация ПВВВ	2	2,1
Дренирование полости распада	6	6,5
Эмболизация печеночной артерии с имплантацией спиралей "Гиантурко"	1	1,1
КПТЧ с удалением объемного образования (альвеококкоз) внутримозговой теменной доли правого и левого полушария головного мозга	2	2,1
Всего	92	100%

Заключения гистологических исследований биопсийного материала были следующие: описторхоз – 1 (2,6%), фиброз – 3 (7,9%), ГЦР – 2 (5,3%), гемангиома – 2 (5,3%), гепатоз – 3 (7,9%), эхинококкоз – 10 (26,3%), альвеококкоз – 14 (36,8%), нет данных – 3 (7,9%).

Открытые повторные операции в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского выполнены 27 (29,3%) пациентам. Повторные оперативные вмешательства были разделены на 3 группы: радикальные вмешательства в объеме R0 выполнены 6 (22,2%) пациентам, циторедуктивные вмешательства с оставлением альвеококкового узла на НПВ, средней печеночной вене, по линии резекции, на сегментах печени были выполнены 8 (29,6%) пациентам, резекции печени в

дополнении с криодеструкцией выполнены половине повторно оперированных пациентов – 13 (48,1%), что отражено в таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Варианты повторных оперативных вмешательств

Объем операции	Абс.число	%
РАДИКАЛЬНЫЕ (n=6)		
Расширенные резекции печени	3	11,5
Расширенные резекции печени с резекцией внепеченочных желчных протоков +ГЕА	1	3,8
Большие резекции печени	1	3,8
Анатомическая резекция 4 сегмента печени	1	3,8
ЦИТОРЕДУКТИВНЫЕ (n=8)		
Расширенные резекции печени	2	7,7
Большие резекции печени	2	7,7
Анатомические резекции печени	2	7,7
Атипичные резекции печени	2	7,7
РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ+КРИОДЕСТРУКЦИЯ, изолированная КД (n=13)		
Расширенные резекции печени	1	3,8
Большие резекции печени	4	15,4
Анатомические резекции печени	4	15,4
Атипичные резекции печени	1	3,8
Резекция верхнего полюса правой почки, криодеструкция внеорганных узлов альвеококка	1	3,8
Иссечение и криоабляция альвеококковых узлов в правом забрюшинном пространстве	1	3,8
Криодеструкция 4 сегмента печени	1	3,8

Подробная информация по пациентам отражена в таблице 5.3. Далее в тексте данной главы при описании операций, осложнений, отдаленных результатов будет в скобках указываться номер пациента из этой таблицы.

Таблица 5.3 – Сводная таблица повторных открытых операций у пациентов с АП

РАДИКАЛЬНЫЕ (n=6)											
№ паци- ента	Пол	Возра- ст (годы)	Локализация и распространенность процесса	Порядковый номер, название и год операции				Осложне- ние после операции (по Клавьен- Диндо)	Рецидив/ резидуа- льный альвео- коккоз	Срок наблюдения и исход	Прием альбендазола, срок приема
				1	2	3	4				
1	М	42	S8, S5 печени с переходом на S4 с распространением на гепатодуоденальную связку	Лапаротомия, пункция и дренирование полости распада, 2017 по м/ж	РПГГЭ+ реконструктивна я гепатикоеюно - стомия. Лимфаденэктомия. 2018 ИХВ			Билома в зоне резекции и (3а)	нет	5 лет, жив	Апрель 2022 года отмена альбендазола ввиду отсутствия рецидива
2	Ж	40	Резидуальный альвеококкоз левой доли печени в 4 и 1 сегментах	Резекция 2,3 сегментов печени, тампонада сальников узлов в 4,8 сегментах печени, 2015 по м/ж	ЛГГЭ (ререзекция печени с резекцией 4 и 1 сегментов), 2016 ИХВ			-	да	7 лет, жива	7 лет без перерыва с момента рецидива
3	М	30	S 5,6,7,8,4б с метастазами в головной мозг	Удаление альвеококкоза теменной области ГМ, 2020 по м/ж	РПГГЭ, 2021 ИХВ			Желчны й свищ, тип А (I)	нет	2 года, жив	800 мг ежедневно в течение 2-х лет
4	Ж	45	S 4 печени	Дренирование полости распада, 2010 м/ж	Анатомическая резекция 4 S печени, 2022 ИХВ			-	нет	1 год, жива	800 мг ежедневно в течение года
5	М	49	S 6,8,4а сегментов печени	Лапаротомия, биопсия, портоэмболизация правой ветви воротной вены, 2021 м/ж	РПГГЭ, 2021 ИХВ			Реактив ный плеврит (3а)	да	2 года, жив	В течение года, далее отменен

6	М	27	S 5, 6,7,8,4-сегментов печени. Тромбоз НПВ, наружный желчный свищ (потери желчи через переднюю брюшную стенку до 2 л)	Лапаротомия, вскрытие и дренирование абсцесса печени, резекция правой доли печени марсупиализация, 2010 м/ж	РПГГЭ, тромбэктомия из НПВ, 2011 ИХВ			-	нет	7 лет, умер в 2018	Нет данных
ЦИТОРЕДУКТИВНЫЕ (n=8)											
7	Ж	24	Резидуальный альвеококкоз правой доли печени с прорастанием в НПВ, диафрагму, брюшную стенку	Циторедуктивная альвеококкэктомия правой доли печени, 2010 по м/ж	Атипичная резекция 6,7 сегментов печени, 2011 ИХВ			Гематома в зоне резекции, реактивный плеврит (3а)	да	17 лет, жива	Не принимает
8	Ж	34	S 1,2,4,5,6,7,8 сегментов печени с прорастанием в кавальные ворота печени.	Лапаротомия, Вскрытие и санация, дренирование паразитарной кисты печени 14.05.2009 по м/ж	Релапаротомия, санация и дренирование бр. полости от 28.05.09 по м/ж	ПГГЭ с S1, резекция правой реберной дуги, ноябрь 2009 ИХВ		-	Да, по срезу печени + НПВ	13 лет, жива	нет
9	Ж	27	S 4, 5,6,7,8, сегментов печени Р4N1M1, обоих легких, головного мозга.	Трепанация черепа, удаление альвеококка из левой лобной доли 2013 м/ж	РПГГЭ. Дренирование левого долевого желчного протока, 2014 ИХВ	Релапаротомия, остановка кровотечения по срезу печени, 2014 ИХВ		Тонкокишечная непроходимость, кровотечение (3б)	нет	8 лет (2022) умерла	Данных нет
10	М	37	Резидуальный альвеококкоз левой доли печени	ПГГЭ в мае 2014 по м/ж	ЧЧХС в октябре 2014 по поводу механической желтухи; дренирование полости распада по м/ж	Анатомическая резекция 4 сегмента печени, 2015 ИХВ	Стентирование ОЖП 2017–2020 ИХВ	Серома послеоперационной раны, наружный желчный свищ тип А (1)	да	9 лет, жив	В течение 5 лет без перерыва
11	М	49	Резидуальный альвеококкоз 7,8,6,1 сегментов печени с инвазией в диафрагму	Лапаротомия, дренирование кисты печени в 2009 по м/ж	Резекция 7,8 сегментов печени, ЛГГЭ, 2010 по м/ж	Резекция 7,8 сегментов печени, резекция и пластика	Резекция 7 S печени, атипичная резекция 6,8	Гематома в зоне резекции печени (3а)	нет	14 лет, жив	нет

						диафрагмы в 2010г по м/ж	сегментов печени, резекция паракавальной порции 1 сегмента печени. Резекция диафрагмы с аутопластикой. Краевая резекция НПВ ИХВ 2012				
12	Ж	50	S 6,7 сегментов печени с распадом и прорастанием в правую глссоновую ножку печени, в гепатодуоденальную связку, забрюшинное пространство правого латерального канала.	Вскрытие и дренирование абсцессов печени в 2005 по м/ж	Вскрытие и дренирование абсцессов печени в 2012 по м/ж	Атипичная резекция 6,7 сегментов печени с полостью распада альвеококкового узла. Ушивание свищевого канала 2014, ИХВ	Трансплантация печени в 2020г., институт Склифосовского	Реактивный плеврит (3а)	да	15 лет (2020) умерла	нет
13	Ж	57	S 4,5,6,7,8 сегментов печени. Альвеококкоз легких, грудной стенки справа, средостения, головки пж, ворот правой почки, осложненный полостью распада	Дренирование полости распада +стентирование холедоха 2016 по м/ж	РПГЭ, 2017 ИХВ	Атипичная краевая резекция 8,9,10 сегментов нижней доли левого легкого, 2018 ИХВ		Реактивный плеврит (3а)	нет	7 лет, жива	нет
14	Ж	51	S 5,7,8 сегментов печени. Альвеококкоз правого легкого	атипичная резекция 2,3 сегментов печени, 2018 по м/ж	ПГЭ, 2019 ИХВ	Атипичная резекция верхней и нижней долей правого легкого,		Реактивный плеврит (3а)	нет	5 лет, жива	В течение 2-х лет

						удаление очагового средостения, 2019 ИХВ					
РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ + КРИОДЕСТРУКЦИЯ, КД (n=13)											
15	М	19	Резидуальный альвеококкоз печени	Атипичная резекция левой доли печени и 5,6,7 сегментов, формирование гепатикоеноанастомоза бок-в-бок, 2010 по м/ж	Бисегментэктомия 2,3, криодеструкция узлов альвеококка 4а,4б,2,3 сегментов печени, 2012 ИХВ	ЭРХПГ, замены билиарных стентов с 2012 по 2017 гг.		Билома в зоне резекции печени (3а)	да	13 лет, жив	В течение 9 лет без перерыва
16	М	21	S 3,6-8 сегментов печени	Лапаротомия. Вскрытие и дренирование полости распада в 6–8 сегментах печени, 2010 по м/ж	Лапаротомия. Вскрытие и дренирование полости распада в 6–8 сегментах печени, 2012 по м/ж	ПГГЭ. Атипичная резекция 3 сегмента печени. КД на НПВ, диафрагме, 2014 ИХВ		Желчный перитонит (3б)	Да	13 лет, жив	В течении 9 лет без перерыва
17	Ж	45	S 4а-8, 5-6 сегментов печени	Бисегментэктомия 2,3 2014 ИХВ	Бисегментэктомия 5–6, криоальвеококковых узлов 4а-8 сегментов печени 2015 ИХВ			Билома в зоне резекции печени	Да	9 лет, жива	В течение 9 лет без перерыва
18	М	49	Резидуальный альвеококкоз печени с прорастанием и окклюзией ретропеченочного отдела НПВ. Альвеококкоз левой и правой почек	РПГГЭ, 2009 ИХВ	Резекция верхнего полюса правой почки, криодеструкция внеорганных узлов альвеококка, дренирование брюшной полости, 2013			Гематома в зоне резекции, абсцесс в зоне резекции почки (3а)	да	11 лет (2019) умер	Данных нет
19	Ж	32	Альвеококкоз 3–5,8 сегментов печени, механическая желтуха	ЭРХПГ, стентирование холедоха 21.02.2011 По м/ж	Лапаротомия, вскрытие паразитарной кисты печени,	ЛГГЭ. Криодеструкция альвеокок-	Трансплантация печени в центре	нет	да	12 лет, жива	В течение 2-х лет по 400 мг в сутки

					холецистэктомия от 16.05.11 По м/ж	ковых очагов 5-8 сегментов печени, 2014 ИХВ	Бурназяна, 2019				
20	Ж	39	Резидуальный альвеококкоз 1,4а,8 сегментов печени с инвазией в правый купол диафрагмы, правый изгиб ободочной кишки	ПГГЭ 2009, по м/ж	Атипичная резекция 8 сегмента печени с криодеструкцией паразитарного узла печени и диафрагмы, 2014 ИХВ			нет	да	14 лет, жива	нет
21	М	40	S 1,4,5,6,7,8 сегментов печени с распадом и инвазией диафрагмы, правого надпочечника, НПВ.	Эмболизация печеночной артерии с имплантацией спиралей "Гиантурко" по м/ж	РПГГЭ, криодиструкция ГДС и НПВ, 2012 ИХВ			Острая печеноч- ная недостато- чность	-	26 сутки умер	-
22	М	29	S 4, 5,8 с нагноением полости распада, с инвазией в ГДС	Лапаротомия, дренирование полости распада, 2017 по м/ж	ПГГЭ с оставлением на НПВ, диафрагме, в кавальных воротах+ крио альв. узлов по краю резекции печени, 2018 ИХВ			Реакти- вный плеврит (1)	Резиду- альный	4 года, жив	нет
23	Ж	27	S 8,5,4б сегментов печени с инвазией в правую печеночную ножку, НПВ	Лапаротомия, биопсия, дренирование полости распада + ЧЧХС наружное дренирование протоков левой доли печени, 2019 по м/ж	ПГГЭ с плоскостной резекцией правого купола диафрагмы, ХЭ, криодеструкция участка ГДС, 2019 ИХВ	ЧЧХС, наружновну- треннее дренирова- ние левого долевого протока (4замены ТПД)		Билома в зоне резекции печени, реактивн ый плеврит (3а)	Резиду- альный	3 года, жива	В течение 3-х лет 1200 мг в сутки
24	М	55	Резидуальный альвеококкоз культы печени	Атипичная резекция 5,6,7сегментов, 2006 По м/ж	ЛГГЭ 2007 по м/ж	Незекция верхних долей обоих дегких, 2013 по м/ж	Резекция 6 сегмента печени, криодестру- кция 7 сегмента, 2015 ИХВ	нет	да	17 лет, жив	В течение 8 лет, 800 мг в сутки

25	М	24	Резидуальный альвеококкоз культуры печени	ПГГЭ 2008 в ИХВ	Атипичная резекция левого легкого, нижняя лобэктомия справа в 2008 (альвеококкоз) г. Элиста	Криодеструкция 4 сегмента печени, 2012 ИХВ	Резекция 4 сегмента печени +ГЕА 2015	Механическая желтуха	да	15 лет, жив	В течение 8 лет, 800 мг в сутки
26	М	21	Резидуальный альвеококкоз забрюшинного пространства с поражением правой поясничной мышцы, аортокавального промежутка, диафрагмы	Резекция 7 сегмента печени, правой поясничной мышцы 2010 по м/ж	Иссечение и крио - деструкция альвеококковых узлов в правом забрюшинном пространстве 2012 ИХВ	ЧЧХС, дренирование протоков правой доли печени (всего 17 операций)		Реактивный плеврит (1)	Резидуальный	10 лет (2022) умер	В течение 5 лет 800 мг через 21 день
27	Ж	27	S 5,6,7 и 2-3 сегментов печени	Эмболизация правой ветви воротной вены 2012 Израиль, от резекции печени отказалась	В 2013–2014 (Казахстан) HI-FU абляция образований правой и левой долей печени (со слов стабилизация роста очагов)	Дренирование полости распада, 2014 по м/ж	Анатомическая резекция 2,3 сегментов печени. Криодеструкция очагов альвеококкоза левой доли печени, 4,5,6,7 сегментов печени, 2015 ИХВ	нет	да	11 лет, жива	В течение 8 лет без перерыва 800 мг в сутки (апрель 2023 отмена ввиду планирования беременности)

Радикальные резекции печени при повторных оперативных вмешательствах выполнены 6 (22,2%) пациентам. Все пациенты этой группы были оперированы в других медицинских учреждениях.

Среди первичных операций 3 (50%) пациентам была выполнена лапаротомия, вскрытие и дренирование полости распада, оментопексия полости распада альвеококка. У одного пациента, которому ранее была выполнена лапаротомия, марсупиализация полости распада в послеоперационном периоде сформировался наружный желчный свищ с дефектом на передней брюшной стенке размерами 5 x 10 см, с большими потерями желчи, через этот дефект – (№6). Пациенту (№5) выполнена лапаротомия, биопсия, портоэмболизация правой ветви воротной вены, с целью выполнения в дальнейшем резекции печени (интраоперационно была проведена консультация с институтом Вишневого для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения этого пациента). У одной пациентки первоначально был выявлен альвеококкоз теменной области головного мозга, первым этапом было выполнено удаление узла альвеококкоза из головного мозга, вторым этапом – резекция печени (№3). Пациентке (№4) была выполнена резекция 2,3 сегментов печени, тампонада сальником узлов в 4,8 сегментах печени. Стоит отметить, что длительность между первой и второй операцией у 5 (83,3%) пациентов составляла от 1 года до 2 лет, и только у одной пациентки временной промежуток между двумя операциями составил 12 лет (после первичного дренирования полости распада клинических проявлений не было в течение 11 лет).

Циторедуктивные резекции печени при повторных оперативных вмешательствах выполнены 8 (29,6%) пациентам. Первично радикальные операции в этой группе выполнены 2 (25%) пациентам, паллиативные резекции – 2 (12,5%). Резидуальный альвеококкоз был отмечен у 4 (50%) пациентов. Первично лапаротомия, марсупиализация полости распада была выполнена 4 (50%) пациентам. Одной пациентке с метастазами альвеококкоза в головной мозг первым этапом была выполнена трепанация черепа, удаление альвеококка из левой теменной области, вторым этапом в НМИЦ хирургии – РПГГЭ (№9).

Резекции печени, дополненные криодеструкцией при повторных вмешательствах выполнены 13 (48,1%) пациентам. Первично радикальные операции были выполнены 4 (30,8%) пациентам, паллиативные резекции – 3 (23%). После первично выполненных 4 радикальных операций рецидив альвеококкоза возник у 3 (75%) пациентов, после паллиативных резекций продолженный рост альвеококкоза был выявлен у 3 пациентов. Лапаротомия, вскрытие и дренирование полости распада первично было выполнено 4 (14,8%) пациентам.

Одной пациентке в целях разгрузки механической желтухи первым этапом по месту жительства было выполнено ЭРХПГ, стентирование холедоха, далее при лапаротомии была выявлена гнойная полость правой доли печени, которая была пунктирована и дренирована – (№19). Пациенту (№21) первично была выполнена эмболизация печеночной артерии с имплантацией спиралей "Гиантурко". Одной пациентке с билобарным альвеококкозом печени, инвазией в кавальные ворота печени первично для подготовки к большой резекции печени была выполнена эмболизация ПВВВ, однако от хирургического вмешательства она отказалась. В последующем через год пациентке была предложена HI-FU терапия, через полгода ввиду нагноения полости распада правой доли печени была выполнена ее пункция и дренирование (№27).

При анализе первичных вмешательств было выявлено, что у 11 (40,7%) пациентов в момент первой операции уже были сформированы полости распада паразита, а также имело место прорастание области ворот печени, что делало невозможным выполнить радикальную резекцию. Причины, по которым при первом вмешательстве этим больным не были сразу выполнены операции, вероятно связаны с особенностью самого АП. Его диагностики, течения и лечения (формирование полостей распада, детальная диагностика особенностей локализации альвеококкоза, его инвазия в сосуды и соседние органы), или в неправильной интраоперационной диагностике заболевания (эхинококкоз, гемангиома, ГЦР) и признание процесса нерезектабельным.

Наиболее сложную группу составили пациенты, которым повторно в нашем центре были выполнены комбинированные вмешательства (резекции печени, в

дополнении с криодеструкцией). Ввиду тяжелого распространённого АП с билобарным поражением и инвазией в порталные и/или кавальные ворота печени, ГДС, инвазией в почки/надпочечники, забрюшинное пространство, диафрагму, правый печеночный изгиб этим пациентам невозможно было выполнить радикальные вмешательства.

5.2. Результаты лечения повторно оперированных пациентов (ближайшие и отдаленные)

Проведен анализ послеоперационных ближайших осложнений у повторно оперированных больных. В группе радикальных повторных вмешательств послеоперационные осложнения развились у 3 (50%) из 6 пациентов, биллома в зоне резекции и реактивный плеврит были устранены путем проведения пункции и дренирования под УЗ-контролем, желчный свищ типа А был устранен консервативным путем (самостоятельно закрылся на 12-е сутки п/о периода), что отражено в таблице 5.4.

В группе циторедуктивных повторных вмешательств осложнения развились у 7 (87,5%) из 8 пациентов, гематома в зоне резекции и реактивный плеврит были устранены путем проведения пункции и дренирования под УЗ-контролем. Релапаротомия была выполнена в 1 (7,1%) случае. У одной пациентки течение послеоперационного периода на 3-е сутки осложнилось явлениями тонкокишечной непроходимости, кровотечением по срезу печени после ранее выполненной РПГГЭ, дренирования левого долевого протока. Осложнение было ликвидировано при проведении релапаротомии, санации и дренирования брюшной полости (№9), что представлено в таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Осложнения после повторных операций

Группа повторного вмешательства	Вид осложнения, абс. число (%)			
	Специфические осложнения	%	Неспецифические осложнения	%
Радикальные вмешательства (n=6)	Билома в зоне резекции печени	1 (16,6%)	Реактивный плеврит	1 (16,6%)
	Желчный свищ тип А	1 (16,6%)		
Циторедуктивные вмешательства (n=8)	Гематома в зоне резекции	2 (25%)	Реактивный плеврит	4 (50%)
	Желчный свищ тип А	1 (12,5%)	Тонкокишечная непроходимость	1 (12,5%)
			Кровотечение	1 (12,5%)
			Серома послеоперационной раны	1 (12,5%)
Резекции печени + криодеструкция (n=13)	Билома в зоне резекции печени	3 (23%)	Реактивный плеврит	3 (23%)
	Желчный перитонит	1 (7,7%)	Летальность	1 (7,7%)
	Нагноившаяся гематома в зоне резекции почки	1 (7,7%)		
	Механическая желтуха	1 (7,7%)		
	Острая печеночная недостаточность	1 (7,7%)		

В группе повторных резекций печени, дополненных криодеструкций осложнения развились у 9 (69%) из 13 пациентов – таблица 5.4. Наибольшее число осложнений составили биломы в зоне резекции печени, реактивный плеврит – 3 (23%), которые были устранены пункцией и дренированием под УЗ-контролем. В одном случае течение послеоперационного периода на 8-е сутки осложнилось желчным перитонитом. Первым этапом с целью декомпрессии холедоха проведено ЭРХПГ, ЭПСТ, стентирование общего желчного протока пластиковым стентом, вторым этапом – релапаротомия, санация и дренирование брюшной полости. Пациент был выписан с функционирующим дренажем (установленным к зоне резекции 3 сегмента) дебит желчи за сутки составлял 100 мл (№16). У одного пациента после выполнения резекции верхнего полюса правой почки, криодеструкции внеорганных узлов альвеококоза, дренирование брюшной полости

п/о период осложнился формированием нагноившейся гематомы в зоне резекции почки, которая в последующем была под контролем УЗИ чрескожно дренирована – №18. В этой группе на 26-е сутки п/о периода умер один пациент после выполнения: РПГГЭ, криодеструкции в области ГДС и НПВ в результате сепсиса, прогрессирующего острого гепаторенального синдрома и острой сердечно-сосудистой недостаточности (№21).

Послеоперационные осложнения по Clavien-Dindo статистически в группах не отличалась ($p>0,05$), чаще всего осложнения IIIa степени встречались в 3-й группе повторно оперированных пациентов, дополненных криодеструкцией, что отражено в таблица 5.5.

Таблица 5.5 – Сравнительная оценка осложнений по Clavien-Dindo при повторном лечении АП

Clavien-Dindo	1 группа (n=6)	2 группа (n=8)	3 группа (n=13)	p
I	1 (16,7%)	1 (12,5%)	2 (15,4%)	0,974
II	-	-	-	-
IIIa	2 (33,3%)	5 (62,5%)	6 (23%)	0,547
IIIb	0	1 (12,5%)	1 (7,7%)	0,676
IVa	-	-	-	-
IVb, V	0	0	1 (7,7%)	0,572
Всего:	3 (50%)	7 (87,5%)	9 (69,2%)	0,313

Повторные оперативные вмешательства технически сложны, ввиду нарушения анатомии сосудисто-портальных структур и кавальных ворот печени, развития спаечного процесса, распространенности альвеококкоза. Все это может влиять на сам ход повторного оперативного вмешательства, а также на развитие осложнений как в раннем, так и позднем послеоперационном периоде.

У одной пациентки с резидуальным альвеококкозом культи печени дважды была выполнена циторедуктивная резекция 7,8 сегментов печени, резекция диафрагмы, ЛГГЭ, в нашем центре также была повторно выполнена ререзекция 6–8 сегментов печени, резекция диафрагмы с аутопластикой, краевая резекция НПВ, всего у нее было выполнено 3 повторных вмешательства, рецидива на момент наблюдения у пациентки не отмечено (№11). У одной пациентки после атипичной резекции 6,7 сегментов печени с полостью распада альвеококкового узла, ушивания свищевого канала (№12) через 4 года в отдалённом периоде был выявлен рецидив в зоне резекции печени. В дальнейшем пациентка была направлена на трансплантацию печени в 2019 г., на 63-е сутки послеоперационного периода пациентка умерла, ввиду развития на фоне отторжения трансплантата, прогрессирующего острого гепаторенального синдрома и острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Последующие повторные оперативные вмешательства выполнялись, как следующий этап лечения, распространённого альвеококкоза на легких (удаление метастазов) – №13, №14. У одной пациентки после ЛГГЭ криодеструкции альвеококковых очагов 5–8 сегментов печени был выявлен продолженный рост (резидуальный альвеококкоз в 2019 г.) в другом лечебно-профилактическом учреждении ей была выполнена трансплантация, до нее проводилась противопаразитарная терапия альбендазолом. Также последующие повторные вмешательства выполнялись на легких, с целью удаления метастазов – №13, №14.

Оценить отдаленные результаты после повторных оперативных вмешательств удалось у всех 27 пациентов.

Срок наблюдения за пациентами в отдаленном периоде составил от 3 месяцев до 204 месяцев (максимальный период наблюдения составил 17 лет).

В группе радикальных повторных вмешательств отмечен один рецидив, возникший на первый год послеоперационного периода – №2, продолженный рост альвеококкоза в зоне резекции печени также отмечен у одного пациента (через 1 месяц по данным УЗИ органов брюшной полости в зоне резекции печени выявлен узел размерами 10x12мм) – № 5. В отдаленном послеоперационном периоде умер

один пациент – № 6, причину летального исхода выяснить не удалось, но учитывая отсутствие рецидива и прогрессирование заболевания в послеоперационного периоде, возможно предположить, что причина смерти у этого пациента не была связана с АП. Противопаразитарную терапию получали 5 пациентов, на сегодняшний день продолжают принимать 3 пациента, самый длительный прием альбендазола отмечен у 2 пациентов – пять и семь лет без перерыва. Пациенту № 1 на 5 год послеоперационного периода альбендазол отменен, ввиду отсутствия рецидива, также отменен пациенту № 5 с резидуальным альвеококкозом, ввиду отсутствия роста узла в зоне резекции печени.

В группе циторедуктивных повторных вмешательств резидуальный альвеококкоз отмечен у 5 (62,5%) пациентов на первый, второй, четвертый и пятый годы послеоперационного периода – пациенты №7, №11, №12, №13, №14; резидуальный альвеококкоз выявлен на 5-й месяц у одной пациентки – №8. В отдаленном периоде наблюдения умерло 2 (25%) пациентов. Причинами смерти были: коронавирусная инфекция – 1 (№9), необратимая дисфункция трансплантата – 1 (№12). Противопаразитарную терапию получают 2 пациентов, длительный прием альбендазола отмечен только у 1 пациента в течение пяти лет.

В группе повторных резекций печени, дополненных криодеструкцией у всех пациентов, был отмечен продолженный рост альвеококкоза. В ближайшем послеоперационном периоде умер 1 пациент – №21, в отдаленном – 2. Причинами смерти были: ТЭЛА – 1 (№26), прогрессирование заболевания – 1 (№18). Пациентам данной группы был рекомендован пожизненный прием альбендазола, ввиду наличия у них резидуальных узлов. Противопаразитарную терапию получали 9 из 10 (90%) пациентов. 7 пациентов без перерыва принимают альбендазол в дозировке 800 мг в сутки, одна пациентка после ОТП принимает немазол курсами по 28 дней для профилактики – №19, одной пациентке паразитологами назначена дозировка 1200 мг в сутки – №23.

В отдаленном периоде у повторно оперированных пациентов проведена оценка кумулятивной выживаемости методом Каплана-Мейера (рисунок 5.2 и таблица 5.6).

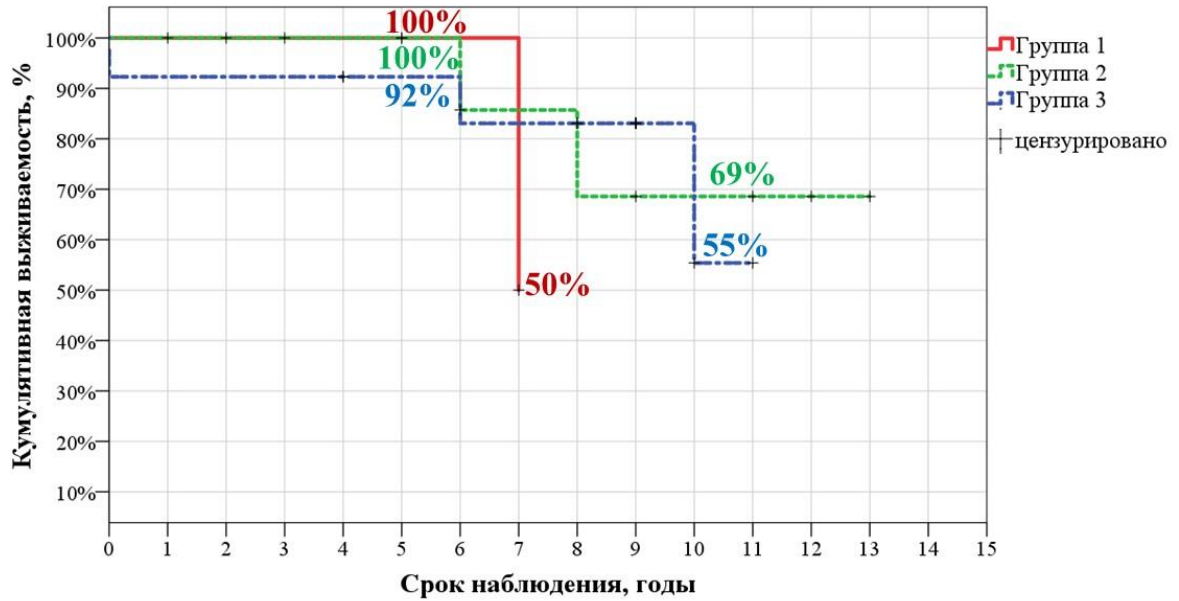


Рисунок 5.2 – Кумулятивная выживаемость у повторно оперированных пациентов группы радикальных вмешательств (красная кривая), группы циторедуктивных вмешательств (зеленая кривая), группы резекций печени, дополненных криодеструкцией (синяя кривая)

Таблица 5.6 – Сравнение общей кумулятивной выживаемости у повторно оперированных пациентов в группах

Группа повторно оперированных пациентов	5-летняя выживаемость (%)	10-летняя выживаемость (%)
1 группа (R0)	100	50
2 группа (R1-2)	100	69
3 группа (криохирургия)	92	55

При анализе кумулятивной выживаемости у повторно оперированных пациентов в группах достоверных различий не было, ввиду малого количества пациентов в группах повторных вмешательств, что требует дальнейшего динамического наблюдения за повторно оперированными пациентами (таблица 5.7)

Таблица 5.7 – Сравнение кумулятивной выживаемости повторно оперированных пациентов в группах

Вид анализа	1 и 2 группы		1 и 3 группы		2 и 3 группы	
	Хи-квадрат	р-критерий	Хи-квадрат	р-критерий	Хи-квадрат	р-критерий
Long Rang	0,642	0,423	0,224	0,636	0,003	0,955
Breslow	0,375	0,540	0,009	0,926	0,003	0,953
Tarone-Ware	0,501	0,479	0,078	0,780	0,002	0,969

Методом Каплана-Мейера оценена общая выживаемость всех повторно оперированных пациентов (рисунок 5.3).

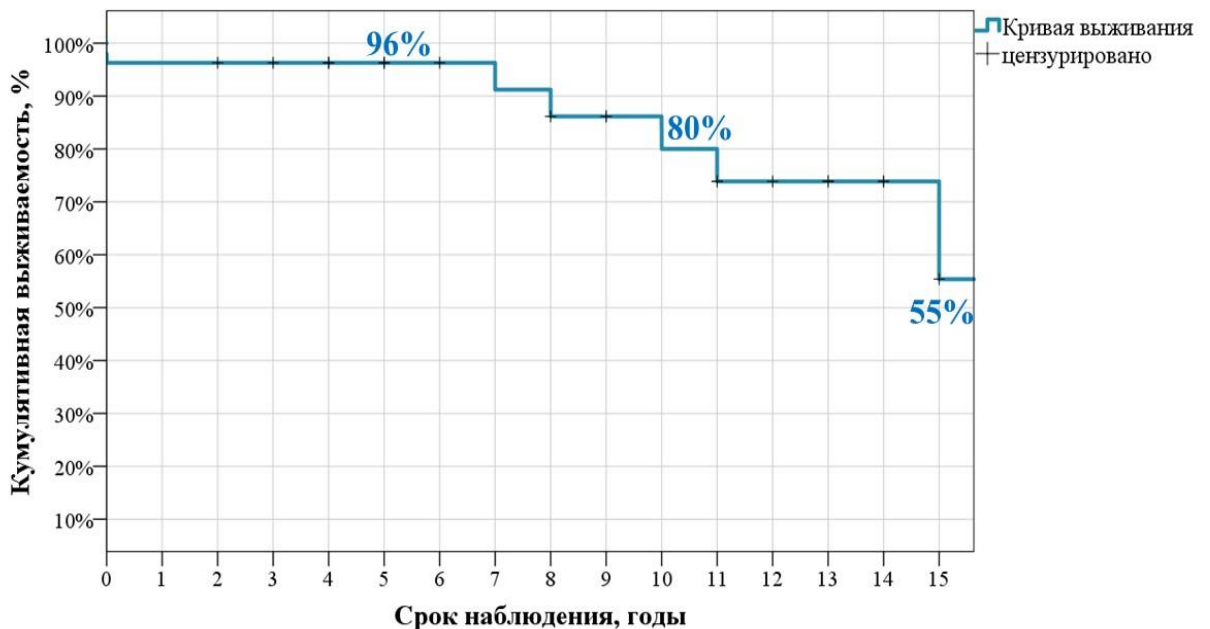


Рисунок 5.3 Кумулятивная выживаемость у повторно оперированных пациентов

Подводя итоги полученных результатов повторных вмешательств, следует подчеркнуть, что причинами повторных вмешательств были первичные ошибки в диагностике и оперативной тактике АП:

1. Альвеококкоз принимался за злокачественный процесс, либо эхинококкоз, либо за гемангиому.
2. Ошибочная интраоперационная оценка распространенности альвеококкоза печени. Ввиду каменистой плотности самого паразитарного поражения печени, его

инфильтративного роста, ошибочного представления о распространении на кавальные и порталные ворота печени наталкивала хирургов к выполнению эксплоративной лапаротомии, а если была найдена полость распада к ее дренированию.

3. Выполнение паллиативных циторедуктивных первичных резекций печени, альвеококкэктомии, в случаях, когда была возможность выполнить радикальную или условно-радикальную операцию.
4. Неадекватная противопаразитарная терапия.
5. Первоначальное выявление при АП метастазов в легкие и в головной мозг не является противопоказанием для выполнения резекции печени на следующих этапах.

После повторных радиальных резекций печени 5-летняя выживаемость составила 100%, 10-летняя – 50%; после повторных циторедуктивных – 100% и 69%, после повторных комбинированных вмешательств – 92% и 55% соответственно. При этом статистически полученные данные были не достоверны, ввиду малого количества открытых вмешательств у повторно оперированных пациентов. Общая 5-летняя выживаемость всех повторно оперированных пациентов составила 92%, 10-летняя выживаемость – 80% и 15-летняя выживаемость – 55%.

При распространенном альвеококкозе печени эффективны повторные паллиативные резекции в комбинации с криодеструкцией и постоянным пожизненным приемом адекватных дозировок противопаразитарных препаратов, что подтверждается полученными данными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Альвеококкоз печени считается одним из тяжелых хронических паразитарных заболеваний в мире, представляющим серьезную угрозу для жизни и здоровья человека [21,22,100,103,129,148,151]. Лавроциста альвеококка чаще всего локализуется в печени, приводя к медленно прогрессирующему, угрожающему жизни инфильтративному росту вдоль трубчатых структур в паренхиме печени [81,135]. Без лечения 90–100% пациентов с альвеококкозом погибают через 10-15 лет после постановки диагноза [162]. По оценкам, на долю Китая приходится более 90% случаев альвеококкоза во всем мире [165,179]. В частности, Цинхай и Тибетский автономный район понесли значительные человеческие утраты, ввиду отсутствия маршрутизации, алгоритма лечения и наблюдения пациентов с АП [139].

Согласно данным официальной статистики, в Российской Федерации за последние 5 лет (2017–2021 гг.) на фоне снижения заболеваемости населения паразитами отмечено уменьшение случаев кистозного эхинококкоза, однако, количество пациентов с альвеококкозом, остается практически неизменным последние пять лет. За период 2017–2021 гг. в Российской Федерации зарегистрировано 236 случаев альвеококкоза [13]. Анализ карт эпидемиологического обследования очагов паразитарных заболеваний показал, что на долю взрослого населения за анализируемый период пришлось 87,4% случаев кистозного эхинококкоза и 96,2% альвеококкоза [13].

На сегодняшний день комбинация хирургического вмешательства и приема альбендазола в течение двух лет считается основным радикальным методом лечения пациентов с подтвержденным диагнозом АП [81]. Однако, у пациентов с альвеококкозом печени на ранних стадиях отсутствуют какие-либо клинические проявления. К моменту постановки диагноза и обращения за лечением, большинство уже находятся на тяжелой стадии распространенного альвеококкоза с инвазией в крупные сосуды и соседние органы, с отдаленными метастазами, в

результате этого хирургическое вмешательство в ряде случаев становится невозможным [33,37,173].

В гепатопанкреатобилиарных центрах, направленных на хирургическое лечение заболеваний печени, в том числе и альвеококкоза, имеется достаточно широкий спектр лучевых методов диагностики (УЗИ, МСКТ, МРТ, МРХПГ), направленных на четкую визуализацию данного заболевания, определение сосудистой инвазии, инвазии в соседние органы, наличие отдаленных метастазов (легкие, головной мозг), объёма остающейся паренхимы печени в планировании обширных резекций печени [128]. Благодаря тандему специалистов лучевой диагностики и хирургов-гепатологов можно добиться высоких результатов в лечении пациентов с АП, повышая тем самым их выживаемость и снижая риски рецидивов в отдаленном периоде [175].

Радикальная резекция печени при альвеококкозе остается золотым стандартом, меньше внимания уделяется циторедуктивным резекциям печени [22,49,81,130,138]. Применение криодеструкции глубоко изучается и анализируется отечественными специалистами, при этом в зарубежной литературе практически не встречается работ с анализом данного вида лечения [6,9,29,8,30,24]. Имеется большое количество исследований, посвящённых трансплантации и трансплантационным технологиям, а также отдаленной выживаемости после них [42,53,112,114,115, 134,161]. До сих пор в мире нет единых клинических рекомендаций по лечению альвеококкоза печени.

Все это и послужило предпосылкой для проведения диссертационного исследования, целью которого стала разработка научно-обоснованной стратегии лечения альвеококкоза печени с использованием мультимодального персонализированного подхода. В диссертационное исследование были включены 145 пациентов с диагнозом АП, проходивших обследование и лечение в НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского. Серологическое подтверждение диагноза (иммуноферментный анализ антител класса Ig G к антигенам эхинококка) было выполнено у трети (36,5%) пациентов, при этом 63,4% пациентов анализ не выполнялся. В 118 наблюдениях (81,4%) в клинической картине преобладал

болевым синдромом (боли в правом подреберье, эпигастральной области), в 34 (23,4%) наблюдениях – механическая желтуха, связанная с распространением паразита на желчевыводящую систему, с последующей обструкцией желчных протоков, и только в 21 (15,9%) случаях – жалоб не было.

Согласно классификации, PNM от 1996г. в нашем исследовании 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%).

Опираясь на полученные данные лучевой диагностики (МСКТ/МРТ/УЗИ органов брюшной полости) и классификации PNM пациентам с АП были выполнены радикальные, циторедуктивные и резекции печени, дополненные криодеструкцией нерезектабельной части паразитарного очага, изолированная криодеструкция части паразитарной ткани при нерезектабельных случаях. Хирургические открытые вмешательства различного объема выполнены 97 (66,9%) из 145 пациентов. В зависимости от метода оперативного вмешательства пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа (n=50) – радикальные вмешательства; 2-я группа (n=19) – циторедуктивные; 3-я группа (n=28) – резекции печени, дополненные криодеструкцией, изолированная криодеструкция части паразитарной ткани.

Пациентам с осложненным течением АП (механическая желтуха, острый холангит, желчные свищи) выполнены минимально инвазивные и чрескожные вмешательства (n=29). Отдельную группу составили пациенты, которые обращались в клинику-диагностический центр или были госпитализированы, но ввиду невозможности проведения хирургического вмешательства были отправлены на медикаментозную терапию и в специализированные центры для выполнения трансплантации печени (n=19).

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. Эта операция фигурирует в зарубежной литературе, как масс- и циторедуктивная резекция, позволяет удалить большую часть паразита и, таким образом, продлить жизнь больным [136,138,173]. 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 вмешательства. Криодеструкция выполнялась по ткани паразитарного очага в плоскости резецированной печени, на диафрагме, пораженных сегментах печени, ГДС, НПВ с целью предупреждения локального прогрессирования заболевания.

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 – ($p_1/p_2=0,032$), по локализации первичного очага и степени его инвазии – Р2 и Р3, 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 альвеококкоз до повторной операции достоверно чаще встречался в 3-й группе ($p1/p2=0,029$; $p1/p3=0,004$).

В группах открытого хирургического лечения оценивались интраоперационные показатели, варианты и техника хирургических вмешательств, средняя продолжительность пребывания в стационаре.

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

При оценке продолжительности оперативных вмешательств в группах, объема кровопотери и гемотрансфузии (включая использование аппарата возврата крови), а также по применению Прингл-маневра статистически достоверных различий в группах получено не было ($p>0,05$). При хирургическом лечении АП продолжительность операций в 1-й группе составила – 368 мин., во 2-й группе – 351 мин., в 3-й группе – 329 мин. Объем кровопотери в 1-й группе составил – 1505 мл, во 2-й – 1039 мл, в 3-й – 662 мл. Максимальный объем кровопотери в группе радикальных вмешательств (23000 мл) был отмечен при выполнении экстракорпоральной РЛГГЭ, протезирования ретропеченочного отдела НПВ и правой печеночной вены в условиях холодной перфузии. С использованием АВК было перелито 7000 мл отмытых эритроцитов, СЗП – 3500 мл, эритроцитарной фильтрованной массы – 1688 мл.

Во всех трех группах во время операции использовался маневр Прингла (перезатие гепатодуоденальной связки). В первой группе продолжительность

Принг-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 ($p=0,272$).

В каждой из 3-х групп во время операции в целях предотвращения рецидивов в отдаленном периоде выполнялась лимфодиссекция. 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. По остальным параметрам статистически значимой разницы получено не было.

Средний койко-день в 1-й группе составил $29,3 \pm 19,5$ дней; во 2-й – $42 \pm 22,4$ дней; в 3-й – $31,6 \pm 21,0$. Несмотря на более высокие показатели пребывания в стационаре в группе циторедуктивных вмешательств, статистически значимой разницы в длительности пребывания в стационаре в группах выявлено не было ($p1/p2=0,663$; $p1/p3=0,918$; $p2/p3=0,744$).

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 ($p1/p2=0,020$). Для лечения послеоперационных осложнений в каждой группе требовались малоинвазивные вмешательства (чрескожная пункция и эндоскопическое вмешательство – ЭПСТ, транспиллярное 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%. При анализе частоты развития желчных свищей и печеночной недостаточности в исследуемых группах достоверно чаще желчный свищ типа В (33,3%) встречался в группе циторедуктивных вмешательств ($p_1/p_2=0,029$), однако статистических отличий по частоте развития печеночной недостаточности получено не было ($p>0.05$). Релапаротомия понадобилась во 2-й – (11%) и 3-й – (7%) группах. Ее причинами во 2-й группе послужили кровотечения, в 3-й группе эвентрация и желчный перитонит.

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 ($p_1/p_3=0,007$), 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). Полученные данные также не противоречат мировой отечественной и зарубежной литературе [3,137,159,]. Несмотря на достижения в резекционной хирургии печени уровень осложнений остается на высоком уровне и достигает 30–45%, но существенно заметно снижение пострезекционной летальности с 20% до 0–5% [167]. Разнообразие клинических проявлений альвеококкоза печени в ряде наблюдений требует принятия индивидуальных тактических решений. В частности, когда невозможно применение чрескожных и эндоскопических методов лечения, выполнение циторедуктивных R1- и даже R2-резекций печени является единственно возможным методом лечения септических очагов [81]. По данным литературы стремление к повышению резектабельности за счет иссечения пораженных участков нижней полой вены и элементов печеночно-двенадцатиперстной связки сопровождается значительным (до 17,5%) увеличением послеоперационной летальности [21], в нашем же исследовании летальность после циторедуктивных вмешательств составила 5,3%.

Как известно, альвеококкоз характеризуется длительным бессимптомным течением, а клинические проявления этого заболевания развиваются на более поздних стадиях, когда резектабельность становится сомнительной и невозможной [22,104,108]. Развитие нарастающей механической желтухи, желчных свищей, билиарных стриктур, рецидивирующего холангита у пациентов с АП позволяют решить минимально инвазивные технологии (МИТ), включающие антеградные, ретроградные и чрескожные вмешательства.

В нашем исследовании минимально инвазивные вмешательства были выполнены 29 (20%) пациентам. Показаниями для выполнения паллиативных вмешательств явились: механическая желтуха; распространённый альвеококкоз с инвазией в гепатодуоденальную связку; конфлюэнс желчных протоков; полный и неполный наружный желчный свищ; резидуальный альвеококкоз (по линии резекции печени с инвазией в желчные протоки); послеоперационная рубцовая стриктура желчных протоков.

У 18 (67%) из 29 пациентов на момент госпитализации был распространённый характер паразитарного поражения. По классификации PNM наибольшее число пациентов с P4N1M1 – 8 (27,5%). Ранее оперативные вмешательства по поводу альвеококкоза печени перенесли 23 (79,3%) пациента из этой группы. Антеградные вмешательства были выполнены 15 (52%) пациентам, ретроградные – 13 (44,8%), дренирование полости распада – 1 (3,2%) пациенту. В одном сложном случае у пациента с резидуальным альвеококкозом печени, рубцовой стриктурой левого долевого протока, неполным наружным желчным свищом, с огромной полостью распада устранить проблему одним стентированием не удалось, поэтому пришлось прибегнуть к методу (рандеву). Все вышеперечисленное свидетельствует о сложности диагностики, лечения и предупреждения развития осложнений альвеококкоза печени [2,22,34,68,131,149,169,176,178].

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%),

желчные свищи – 2 (6,8%), печеночная недостаточность – 2 (6,8%). Из неспецифических осложнений реактивный плеврит и послеоперационный асцит развился у 2 (6,8%) пациентов. Летальность составила 3,4%. Согласно классификации по Clavien-Dindo осложнения I степени развились у 8 (27,6%) пациентов, в частности острый холангит, который был купирован медикаментозной антибактериальной терапией, меньший процент составили осложнения IIIa, IIIb степени и лишь в 1 случае развился тяжелый панкреатит (3,4%), который привел к летальному исходу.

Данные литературы, свидетельствуют о том, что минимально инвазивное лечение достаточно часто сопровождается осложнениями [46,94]. Все эндобилиарные вмешательства в зависимости от причины осложнения делятся на группы: осложнения доступа; осложнения, связанные с повреждением сосудов печени; невазкулярные осложнения; осложнения, связанные с установкой транспеченочного дренажа или стента [46]. Наиболее часто возникают инфекционные осложнения – холангит и абсцессы печени. Частота этих осложнений после эндобилиарных вмешательств составляет 13,5% [25]. Частота дислокации дренажа или стента, в зависимости от уровня блока, локализации доступа и конструкции, варьирует от 1,4 до 5,6% [25,121]. Наиболее грозное осложнение, которое сопровождает эндопротезирование желчных протоков – острый панкреатит. Так и в нашем исследовании частота постманипуляционного панкреатита составила 13,8%, что в одном случае стало причиной летального исхода. Частое возникновение панкреатита связано или с обтурацией протока поджелудочной железы (ППЖ), или с ретроградным поступлением контрастного вещества в проток. При стентировании дистального отдела общего желчного протока (ОЖП) острый панкреатит развивается значительно чаще [65]. В связи с этим предпочтительно антеградные наружновнутренние гепатикостомии выполнять в супрапапиллярном варианте.

В европейском многоцентровом ретроспективном исследовании сообщается, что частота развития острого холангита после ретроградных вмешательств при альвеококкозе была значительно выше и составила 10%, чем при других

заболеваниях [60]. Частота возникновения холангита после ЭРХПГ составляет около 0,5–5% [60,139] и характеризуется высокой смертностью, составляющей около 4,5–8% [155]. Несколько исследований сообщают о прямой взаимосвязи между развитием бактериемии или эндотоксемии и билиарной гипертензией [85,142]. Закупорка желчевыводящих путей также способствует транслокации бактерий в стерильные участки желчных протоков [155,179]. Когда обструкция желчевыводящих путей приводит к повышению желчного давления, бактерии и их токсины могут ретроградно выделяться из желчи и попадать в систему кровообращения организма, что приводит к клиническим проявлениям сепсиса и холангита. Кроме того, при АП может формироваться гнойная полость (полость распада альвеококкового узла), которая также может быть причиной холангита. В нашем исследовании у пациентов при попытках стентирования ЖП первым этапом выполнялось назобилиарное дренирование (ввиду наличия гнойной полости, обильного поступления гноя в желчные протоки), в последующем проводилось ежедневное отмывание ЖП через НБД до чистой желчи, вторым этапом успешно выполнялось стентирование желчных протоков. Всем пациентам в нашем исследовании для купирования острого холангита выполнялся посев желчи для определения чувствительности к антибактериальным препаратам, назначение антибактериальной терапии согласно посевам, промывание дренажей 0,9% раствором NaCl+1% раствором диоксида как во время госпитализации, так и в послеоперационном периоде при выписке.

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). Кумулятивная выживаемость в этой группе составила на 5-летнем сроке наблюдения 65%, а к 10-летнему – 50%. Следует отметить, что данные результаты следует расценивать, как хорошие с учетом распространенности альвеококкоза и невозможности выполнения радикальных и циторедуктивных вмешательств у этой группы пациентов. По данным литературы у неректабельных пациентов с осложнённым течением альвеококкоза печени к 10-летнему сроку наблюдения летальность составляет 94% [113,159,180].

В исследование также были включены 19 (13,1%) пациентов, которых мы отнесли в группу динамического наблюдения и трансплантации печени. Из этой группы 9 (6,2%) пациентов были направлены в специализированные центры для выполнения ТП. Невозможность удаления всех очагов альвеококка в брюшной полости и (или) наличие нерезектабельных метастазов (легкие, головной мозг) у 10 (6,9%) пациентов послужило поводом для отказа от трансплантации печени и назначением пожизненного приема противопаразитарной терапии. Одним из самых частых симптомов этой группы больных была боль в правом подреберье – 16 (84,2%), стоит отметить, что несмотря на распространенный характер альвеококкоза печени механическая желтуха не была отмечена ни у одного пациента, на долю портальной и билиарной гипертензии пришлось по 2 (1%) случая. При диагностическом исследовании была оценена инвазия в магистральные сосуды и соседние органы: ствол и ветви воротной вены были поражены в 79 % случаев, ствол и ветви печеночной артерии – 73,7%; НПВ – 42%; НПВ+ВВ+ПА – 36,8%, ГДС – 26,3%. Метастатическое поражение легких отмечено в 36,8% случаев, головной мозг – 5,3%.

Отдаленные результаты группы динамического наблюдения и ТП оценены у всех 19 пациентов. Трансплантация печени была выполнена 4 (44,4%) из 9 пациентов, одной пациентке выполнена циторедуктивная РПГГЭ – 1 (5,3%). Противопаразитарную терапию принимали только 3 (33,3%) пациента, 1 пациент принимал до операции в течение одного года. Из 10 пациентов, которые были направлены на противопаразитарную терапию принимали альбендазол ежедневно в дозировке 800 мг только 7 (70%) пациентов, одна пациентка принимала в целях профилактики курсами (1 месяц с перерывом в 3 месяца по 400 мг), у одной пациентки отмечена непереносимость альбендазола, ввиду чего она была вынуждена прервать терапию.

В отдаленные сроки наблюдения в группе динамического наблюдения 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%). Кумулятивная выживаемость у пациентов данной группы к 5-летнему сроку наблюдения составила 81%, а к 10-летнему сроку – 54%.

Оценить отдаленные результаты лечения удалось у 134 пациентов с АП из 145 (92,4%), у 11 пациентов отдаленные результаты не могли быть оценены ввиду того, что связь с ними была потеряна. Отдаленные результаты в группах хирургического лечения (радикальные, циторедуктивные, криохирургические) оценены у 88 (91%) из 97 пациентов. Срок наблюдения за пациентами в отдаленном периоде составил от 3 месяцев до 264 месяцев (максимальный период наблюдения за пациенткой составил 22 года).

В отдаленные сроки наблюдения умерло 15 (17%) пациентов. В группе радикальных вмешательств 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%). В группе циторедуктивных вмешательств 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 развилось рецидивное массивное кровотечения из острой стероидной язвы двенадцатиперстной кишки, которое привело к летальному исходу. В группе резекций печени с применением криодеструкции причинами летальных исходов в отдаленном периоде были: прогрессирование альвеококкового поражения с развитием гнойно-септических осложнений – 3 (11,5%), ТЭЛА – 1 (3,8%), желудочно-кишечное кровотечение из ВРВ 3 ст. на фоне цирроза печени – 1 (3,8%).

Для оценки эффективности выполненной операции в отдаленном периоде у всех пациентов оценивался рецидивный и резидуальный альвеококкоз, а также адекватность приема противопаразитарной терапии в каждой группе. В группе радикальных вмешательств за время наблюдения выявлено 13 (28,3%) рецидивов. В группе циторедуктивных – 10 (62,5%) резидуальных очагов. В 3-й группе выявлено наибольшее количество резидуального альвеококкоза – 20 (77%), что объясняется выбором данной техники вмешательства у пациентов с массивным местно-распространённым альвеококкозом печени, а также оставлению резидуальных очагов на сосудах и соседних органах, поэтому имело значение их стабилизация и отсутствие роста. Принимали противопаразитарную терапию в 1-й группе 33 (78,6%) пациентов, во 2-й группе – 8 (66,6%), в 3-й – 17 (74%). В 1-й группе непереносимость противопаразитарной терапии 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 в группе радикальных вмешательств принимали альбендазол в течение 2-х лет без перерыва в суточной дозировке 800 мг, после контрольных анализов крови, а также лучевой диагностики. При отсутствии продолженного роста или рецидива альвеококкоза противопаразитарные препараты были отменены инфекционистами или пациентами самостоятельно. 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, принимали альбендазол в этой группе только 8 (66,6%) пациентов. 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, даже после отмены препаратов специалистами пациенты продолжают принимать альбендазол самостоятельно. Из всех групп 19 (25%) пациентов не принимали противопаразитарную терапию.

При анализе безрецидивной кумулятивной выживаемости у пациентов 3-х групп были получены следующие результаты: самая высокая 5- и 10-летняя безрецидивная выживаемость отмечена у пациентов группы радикальных резекций печени, при этом низкая 5-и 10-летняя выживаемость у пациентов циторедуктивной группы и группы резекций печени, дополненных криодеструкцией, объясняется массивным альвеококковым поражением и оставлением альвеококка на структурах печени, сосудах и в других органах.

Кумулятивная выживаемость всех пациентов с АП в нашем исследовании от момента постановки диагноза до конечной точки наблюдения представлена на рисунке 6.1.

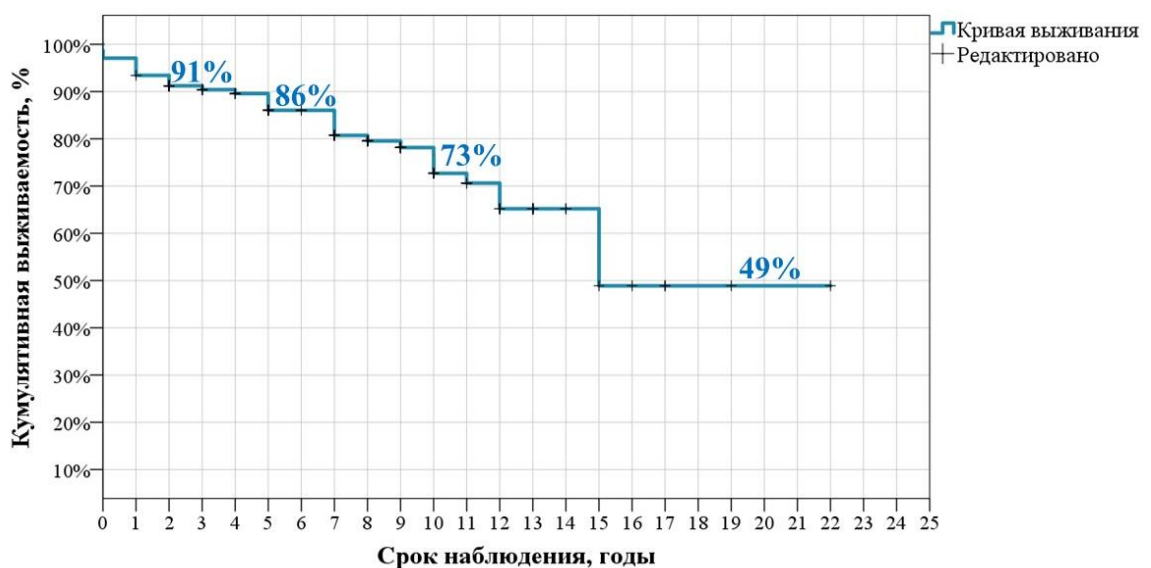


Рисунок 6.1 – Кумулятивная выживаемость пациентов с альвеококкозом печени

При сравнении общей кумулятивной выживаемости всех групп пациентов в нашем исследовании были получены следующие результаты (рисунок 6.2).

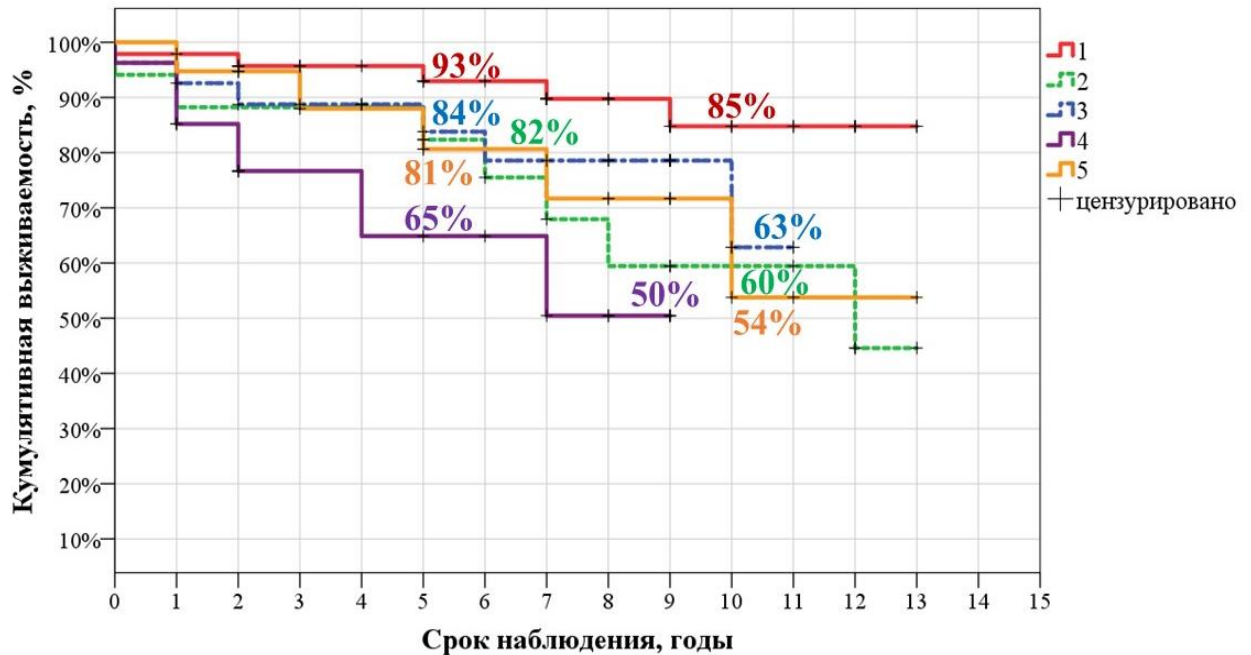


Рисунок 6.2 – Кумулятивная выживаемость пациентов групп радикальных (красная кривая) и циторедуктивных вмешательств (зеленая кривая), резекций печени, дополненных крио (синяя кривая), минимально инвазивных вмешательств (фиолетовая кривая), группы динамического наблюдения и ТП (оранжевая кривая).

Наиболее высокий показатель кумулятивной выживаемости к 10-му году наблюдения был отмечен в группе радикальных вмешательств – 85%, в то время как в группе циторедуктивных вмешательств на аналогичном сроке он составил 60%, в группе крио – 63%, в группе минимально инвазивных – 50%, а в группе динамического наблюдения – 54%, что было статически достоверно (Log Rank $p=0,015$; Breslow $p=0,028$; Tarone-Ware $p=0,020$).

Бесспорно, самые высокие показатели 5-и 10-летней выживаемости зарегистрированы у пациентов после радикальной резекции печени – 93% и 85%. По данным японских исследований, где накоплен самый большой опыт лечения АП показатели 20-летней выживаемости с последующей противопаразитарной терапией в течение 2-х лет достигают 98,9%, а рецидив заболевания возникает в 5,6% случаев [81,99,162]. По данным же российских коллег общая 5- и 10-летняя выживаемость при альвеококкозе после резекции печени (радикальной и

циторедуктивной) составляет 83,6 и 62,7% соответственно [3], отличия могут быть объяснены поздней диагностикой альвеококкоза, а также преобладанием пациентов с массивными (Р4) поражениями печени.

До сих пор ведутся споры по поводу применения циторедуктивных резекций, европейские коллеги рекомендуют ограничить роль циторедуктивных вмешательств только купированием осложнений заболевания, а пациентов, у которых нельзя полностью удалить паразита, лечить консервативно [111,136,173]. Иной точки зрения придерживаются японские специалисты, которые считают, что пациентам, которым невозможно выполнить радикальную операцию, необходимо проводить циторедуктивную операцию с удалением максимально возможного объема паразитарной массы. В сочетании с последующей противопаразитарной химиотерапией альбендазолом показатели 10-, 15- и 20-летней выживаемости в этой группе больных составляют 97,1; 92,8 и 61,9% соответственно, что не противоречит и полученным данным в нашем исследовании [138].

Также в нашем исследовании получены результаты по приему пациентами противопаразитарной терапии в каждой группе. Что касается пациентов 3-й группы, которым выполнены резекции печени с этапной криодеструкцией нерезектабельной части паразитарного очага и изолированной криодеструкцией части паразитарной ткани, их показатели 5- и 10-летней выживаемости составили 84% и 63%, что также подтверждает тот факт, что у этих пациентов имелось тяжелое альвеококковое поражение печени, с 70% частотой возникновения резидуального альвеококкоза. Однако в отдаленном периоде эта группа показала высокий результат приема противопаразитарной терапии – 17 (74%) пациентов, что несомненно отразилось на показателях выживаемости.

Согласно данным многоцентрового исследования показатели 1-, 5- и 10-летней выживаемости после трансплантации печени также демонстрируют 90%, 85% и 75% показатели выживаемости [67]. В нашем исследовании на трансплантацию печени были отправлены 28 (19,9%) пациентов из 141 (4 пациента умерли в стационаре). Выполнена ОТП только 4 (2,8%) пациентам, остальным пациенты наблюдаются динамически.

В исследовании также проведена оценка качества жизни 87 (65%) из 134 пациентов в послеоперационном периоде и у 18 пациентов в дооперационном периоде с помощью онкологического опросника EORTC QLQ C-30. При проведении сравнительного анализа функциональных показателей качества жизни пациентов всех групп по опроснику EORTC QLQ C-30 в пред- и послеоперационном периоде были получены следующие данные: самый высокий показатель общего здоровья отмечен у пациентов группы минимально инвазивных вмешательств – 94 балла и у пациентов группы резекций печени+ крио – 93 балла, у пациентов группы радикальных вмешательств – 92, группы циторедуктивных вмешательства – 91 и 90 баллов у пациентов динамического наблюдения и ТП – 90,3 баллов, а самый низкий показатель был отмечен у пациентов в дооперационном периоде и составил 77 баллов.

У пациентов динамического наблюдения и ТП показатель эмоционального функционирования (ЭФ) был самым низким среди других групп и составил 90 баллов. Показатели физического функционирования (ФФ) и ролевого функционирования (РФ) с показателем в 100 баллов отмечены у пациентов 3-й группы, остальные показатели (ЭФ, КФ, СФ) также отличались высокими результатами от 90 до 100 баллов. Показатель социального функционирования (СФ) – 98 баллов был отмечен у пациентов группы радикальных вмешательств, циторедуктивных и группы комбинированного лечения, в остальных группах отмечалась тенденция к снижению данного показателя, и самый низкий показатель был отмечен у пациентов в дооперационном периоде. 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 – 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.

Наибольшие показатели финансовых затрат отмечены у пациентов группы минимально инвазивных вмешательств и группы резекций печени, дополненных криодеструкцией – 25 и 23 баллов. Как ранее упоминалось, этим пациентам

необходимы частые госпитализации (каждые 3-6-9-12 месяцев для замены ТПД и стентов), а также для пожизненного приема противопаразитарной терапии. В предоперационном периоде данный показатель составил 24 балла, это может быть связано с длительной диагностикой, поиском медицинского учреждения, которое непосредственно занимается АП. В остальных группах данный показатель варьировал от 8 до 13 баллов.

При анализе всех пациентов с альвеококкозом печени было отмечено, что ранее оперированы 92 (63%) пациента из 145. При этом повторные открытые вмешательства выполнены 27 (29,4%) пациентам, минимально инвазивные 65 (70,6%) (антеградные, ретроградные, чрескожные, а также их сочетание между собой). Для анализа открытые повторные оперативные вмешательства были разделены на 3 группы: радикальные вмешательства в объеме R0 выполнены 6 (22,2%) пациентам, циторедуктивные вмешательства – 8 (29,6%) пациентам, резекции печени в дополнении с криодеструкцией, криодеструкцией в изолированном виде выполнены половине повторно оперированных пациентов – 13 (48,1%). В группе радикальных повторных вмешательств послеоперационные осложнения развились у 3 (50%) из 6 пациентов, в группе циторедуктивных повторных вмешательств осложнения развились у 7 (87,5%) из 8 пациентов. В группе повторных резекций печени, дополненных криодеструкцией осложнения развились у 9 (69%) из 13 пациентов. Послеоперационные осложнения по Clavien-Dindo статистически в группах не отличалась ($p > 0,05$), чаще всего осложнения IIIа 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%. В исследованиях взгляд на повторные оперативные вмешательства довольно разнообразен [5,47,55,68,134,158], 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) с адекватной противопаразитарной терапией (800 мг в сутки) на каждом этапе лечения (рисунок 6.3).



Рисунок 6.3 – Алгоритм лечения альвеококкоза печени

Ввиду того, что не всегда есть возможность отправить пациента с АП в специализированный гепатологический центр, большую роль играет алгоритм диагностики и лечения данного заболевания. Учитывая, что проявления альвеококкоза могут отсутствовать в течение длительного времени, здесь необходимо проведение скринингового УЗИ при подозрении на очаговое образование печени, далее МРТ/КТ органов брюшной полости с в/в КУ, благодаря которым имеются четкие характеристики для обнаружения альвеококкоза. Немаловажную роль играет ИФА с целью определения титра антител к эхинококкозу, опрос пациента с целью выявления эпидемиологического анамнеза. С помощью лучевой диагностики определяется расположение паразитарного очага в печени, его интактность или инвазия в сосуды (ВВ, ПА, НПВ), наличие инвазии в соседние органы, отдаленные метастазы в легкие и головной мозг, объем остающейся доли печени (ремнанта), если планируется большая резекция печени.

При подтверждении диагноза оценивается дальнейшая тактика лечения, на этом же этапе обосновываются показания и противопоказания к тому или иному вмешательству. Как видно из алгоритма, наличие резектабельных метастазов не является противопоказанием к выполнению, как радикальной, так и циторедуктивной резекции печени, так и резекциям печени, в дополнении с криодеструкцией. На всех этапах необходимо использование интраоперационного УЗИ, благодаря которому возможно окончательное принятие решения о выборе резекции печени, кроме того, при криодеструкции с помощью УЗИ осуществляется навигация и контроль процессов замораживания и оттаивания, а также полноты захвата патологической ткани в «ice ball» – ледяной шар.

Циторедуктивные вмешательства и резекции печени в сочетании с криодеструкцией в нашем исследовании были направлены на максимальное удаление жизнеспособной ткани альвеококкоза. Стоит отметить, что пожилым пациентам с сопутствующей патологией предпочтительно выполнять циторедуктивные резекции печени, а также резекции печени, дополненные криодеструкцией. Несмотря на высокие показатели осложнений в группе

циторедуктивных вмешательств в отдаленном периоде они продемонстрировали высокие показатели выживаемости и качества жизни.

При выявлении уже на поздних стадиях механической желтухи, паразитарных стриктур, полостей распада, желчных свищей необходимость минимально инвазивных вмешательств не вызывает сомнений. Но и у этих пациентов после купирования осложнений необходима оценка резектабельности, а также качества жизни для решения вопроса о возможном проведении того или иного хирургического вмешательства, в том числе и трансплантации печени.

При выявлении в отдаленном периоде рецидивного/резидуального альвеококкоза необходима лучевая оценка тяжести поражения альвеококком, наличия осложнений, качества жизни, оценка приема противопаразитарной терапии (длительность приема, дозировка препарата) с дальнейшим решением о динамическом наблюдении или о возможном проведении повторной операции или трансплантации печени.

Учитывая, что только 28 (19,9%) из 141 пациента (4 пациентов умерли в стационаре) в нашем исследовании были отправлены на трансплантацию печени и на всех этапах развития осложнений их удавалось купировать, и несмотря на частые госпитализации для замены стента/ТПД качество жизни этих пациентов остается на высоком уровне. В связи с этим, нами были выдвинуты следующие показания для маршрутизации пациентов с целью выполнения трансплантации печени: низкое качество жизни, ввиду наличия некорректируемых осложнений; прогноз жизни <1 года.

В нашем исследовании после трансплантации печени противопаразитарную терапию совместно с иммуносупрессивной получали только 3 пациента, но в литературе известно, что и после ТП может возникнуть рецидив альвеококкоза в трансплантате, а данные литературы показывают, совместимость и иммуносупрессивной и противопаразитарной терапии [52,150,154]. После любого вида вмешательства пациенты должны получать противопаразитарную терапию (если в ходе приема не были выявлены осложнения), это касается и пациентов группы радикального лечения, так как в нашем исследовании рецидивы после R0-

резекцией возникали и после 3-, 5-летнего периода наблюдения. При отсутствии лучевой картины рецидива, отрицательного ИФА принимается решение об отмене альбендазола инфекционистами и хирургами.

Таким образом, разработанный мультимодальный алгоритм диагностики, лечения и дальнейшего наблюдения за пациентами с АП позволяет маршрутизировать их с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания, увеличить резектабельность и курабельность пациентов, а также вовремя назначить грамотно противопаразитарную терапию, как оперированным пациентам, так и тем, кому она показана пожизненно, что в результате позволит улучшить результаты лечения и уменьшить число пациентов, которым показана трансплантация 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. Персонафицированная 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 СОКРАЩЕНИЙ

АВК – аппарат возврата крови

АП – альвеококкоз печени

АЭ – альвеолярный эхинококкоз

БДСК – большой сосочек двенадцатиперстной кишки

ВВ – воротная вена

ВОЗ – Всемирная Организация здравоохранения

ВРВ – варикозное расширение вен

ГДС – гепатодуоденальная связка

ГЕА – гепатикоэнтероанастомоз

ГЦР – гепатоцеллюлярный рак

ЖП – желчные протоки

ИОУЗИ – интраоперационное ультразвуковое исследование

ИФА – иммуноферментный анализ

КД – криодеструкция

ЛГГЭ – левосторонняя гемигепатэктомия

мин. – минуты

МИТ – минимально инвазивные технологии

мл. – миллилитры

мм. – миллиметры

МРТ – магнитно-резонансная компьютерная томография

МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НПВ – нижняя полая вена

ОБП – органы брюшной полости

ОТП – ортотопическая трансплантация печени

ПА – печеночная артерия

ПВ – печеночная вена

ПГГЭ – правосторонняя гемигепатэктомия

ПН – печеночная недостаточность

- ПЦР** – полимеразная цепная реакция
- ПЭТ** – позитронно-эмиссионная томография
- РЛГГЭ** – расширенная левосторонняя гемигепатэктомия
- РПГГЭ** – расширенная правосторонняя гемигепатэктомия
- РФП** – радиофармпрепарат
- СД** – сахарный диабет
- см.** – сантиметры
- ТП** – трансплантация печени
- ТПД** – транспеченочный дренаж
- ТЭЛА** – тромбоэмболия легочной артерии
- УЗИ** – ультразвуковое исследование
- ЦДК** – цветное доплеровское картирование
- ЧЧХД** – чрескожное чреспеченочное холангиодренирование
- ЧЧХС** – чрескожное чреспеченочное холангиостомия
- ЭПСТ** – эндоскопическая папиллосфинктеротомия
- ЭРХПГ** – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
- BMZ** – бензимидазолы
- Echinococcus multilocularis** – альвеолярный эхинококкоз
- ELISA** – иммуноферментный сорбционный анализ
- EMUC** – Echinococcus Multilocularis United Classification
- EORTC QLQ-30 версия 3.0** – онкологический опросник качества жизни
- HIFU** – высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук
- IB** – иммуноблотинг
- IEP** – иммуноэлектрофорез
- ИНА** – непрямая гемагглютинация
- n** – number (число, количество)
- p** – уровень статистической значимости
- PNM** – классификация альвеококкоза печени
- RAST** – радиоаллергические сорбентные тесты
- S** – сегмент печени

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ALPPS в преодолении малого остаточного объема печени при альвеококкозе / С. Э. Восканян, А. И. Артемьев, Е. В. Найденов // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2018. – Т. 23, № 4. – С. 21-32.
2. Альвеококкоз печени: возможности ультразвукового исследования на этапах комбинированного хирургического лечения / Ю. А. Степанова, Д. А. Ионкин, О. И. Ашивкина [и др.] // «Доктор.Ру». *Гастроэнтерология*. – 2016. – № 1. – С. 74-79.
3. Альвеококкоз печени: ретроспективный анализ лечения 51 больного / О. Г. Скипенко, Г. А. Шатаверян, Н. Н. Багмет [и др.] // *Хирургия*. – 2012. – № 12. – С. 4-13.
4. Альперович, Б. И. Альвеококкоз / Б. И. Альперович. – Якутск: Якуткнигоиздат, 1967. – 224 с.
5. Альперович, Б. И. Альвеококкоз и его лечение / Б. И. Альперович. – Москва: Медицина, 1972. – 272 с.
6. Альперович, Б. И. Криохирургия альвеококкоза печени / Б. И. Альперович, Л. М. Парамонова, Г. И. Тюльков // *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*. – 1979. – Т. 123, № 10. – С. 27-31.
7. Альперович, Б. И. Криохирургия опухолей и паразитарных заболеваний печени / Б. И. Альперович, Н. В. Мерзликин, В. Н. Сало // *Сибирский онкологический журнал*. – 2006. – № 1. – С. 36-39.
8. Альперович, Б. И. О криохирургических операциях при альвеококкозе / Б. И. Альперович, Л. М. Парамонова // *Сборник материалов II Всесоюзного съезда гастроэнтерологов*. – Москва-Ленинград, 1978. – Т. 2. – С. 323-324.
9. Альперович, Б. И. Паллиативные резекции печени с применением криодеструкции у больных, повторно оперированных по поводу альвеококкоза / Б. И. Альперович, И. С. Зайцев // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 25-31.

10. Альперович, Б. И. Радикальные и условно-радикальные операции при альвеококкозе печени / Б. И. Альперович // *Анналы хирургической гепатологии*. – 1996. – Т. 1, № 1. – С. 24-29.
11. Альперович, Б. И. Резекции печени при повторных операциях / Б. И. Альперович, Н. В. Мерзликин. – Томск: Издательство Сибирского медицинского университета, 1992. – 214 с.
12. Альперович, Б. И. Хирургия печени / Б. И. Альперович. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 352 с.
13. Анализ заболеваемости эхинококкозами в Российской Федерации / Л. А. Ермакова, О. С. Думбадзе, М. П. Черникова [и др.] // *Теория и практика борьбы с паразитарными заболеваниями*. – 2023. – № 24. – С. 177-183.
14. Анализ хирургических вмешательств при альвеококкозе печени с вовлечением крупных сосудистых структур органа и нижней полой вены / В. А. Журавлев, В. П. Сухорукое, В. М. Русинов [и др.] // *Вятский медицинский вестник*. – 2002. – № 1. – С. 14-15.
15. «Большие мелочи» обширных резекций печени при альвеококкозе / В. Е. Загайнов, Н. М. Киселев, В. А. Бельский [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2018. – Т. 23, № 4. – С. 33-44.
16. Васильев, С. А. Применение криохирургического метода в нейрохирургии / С. А. Васильев, С. Б. Песня-Прасолов // *Нейрохирургия*. – 2009. – № 4. – С. 63-70.
17. Возможности компьютерной томографии в планировании резекции нижней полой вены у больных с альвеококкозом печени / А. Н. Башков, Ж. В. Шейх, С. Э. Восканян [и др.] // *Вестник рентгенологии и радиологии*. – 2019. – Т. 100, № 3. – С. 145-151.
18. Гранов, А. М. Диагностические возможности магнитно-резонансной холангиопанкреатографии / А. М. Гранов, Л. А. Тютин, С. М. Березин // *Вестник рентгенологии и радиологии*. – 1999. – № 4. – С. 42-45.
19. Дедерер, Ю. М. Тактика хирурга и выбор метода резекции при альвеококкозе печени / Ю. М. Дедерер, Н. П. Крылова // *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*. – 1969. – № 9. – С. 30-34.

20. Журавлев, В. А. Актуальные, спорные и нерешенные вопросы хирургии печени / В. А. Журавлев. – Киров : МИАЦ, 2008. – 277 с.
21. Журавлев, В. А. Альвеококкоз печени / В. А. Журавлев // Анналы хирургической гепатологии. – 1997. – Т. 2. – С. 9-14.
22. Журавлев, В. А. Альвеококкоз печени и его хирургическое лечение / В. А. Журавлев // Хирургия. – 1986. – № 2. – С. 74-77.
23. Интраоперационное ультразвуковое исследование в частной хирургии : руководство / под ред. Ю. Л. Шевченко. – Москва : Медицина, 2006. – 240 с.
24. История криохирургии / В. А. Кубышкин, Д. А. Ионкин, С. В. Кунгурцев, А. В. Чжао // Хирургия. – 2015. – № 5. – С. 62-74.
25. Кириллова, М. С. Осложнения антеградных желчеотводящих вмешательств при различном уровне опухолевого билиарного блока: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / М. С. Кириллова. – Москва, 2013. – 120 с.
26. Классификация и варианты оперативных вмешательств при альвеококкозе печени / В. С. Пантелеев, М. А. Нартайлаков, И. З. Салимгареев, А. С. Петров // Креативная хирургия и онкология. – 2022. – Т. 12, № 3. – С. 181-186.
27. Клинический случай: компьютерная томография с 3d реконструкцией в планировании двухэтапной резекции печени ALPPS по поводу альвеококкоза / А. Н. Башков, Ю. Д. Удалов, Ж. В. Шейх [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 81-86.
28. Козлов, С. С. Клинический опыт длительной антигельминтной терапии у больных альвеококкозом / С. С. Козлов, К. В. Жданов, С. А. Алентьев // Инфекционные болезни. – 2019. – Т. 17, № 1. – С. 157-161.
29. Криовоздействие в комплексном лечении альвеококкоза и эхинококкоза печени / О. Б. Милонов, Г. Д. Князева, О. Е. Колосс [и др.] // Хирургия. – 1977. – № 7. – С. 66-70.
30. Криохирургия / под ред. Э. И. Канделя. – Москва : Медицина, 1974. – 303 с.
31. Криохирургия очаговых поражений печени / Б. И. Альперович, Н. В. Мерзликин, В. Н. Сало [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 143-151.

32. Криохирургия очаговых поражений печени / Ю. Г. Старков, В. А. Вишневский, К. В. Шишин [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2002. – Т. 2, № 2. – С. 28-34.
33. Лазерное излучение в лечении больных альвеококкозом печени / В. С. Пантелеев, М. А. Нартайлаков, А. Х. Мустафин [и др.] // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 46-49.
34. Магнитнорезонансная холангиопанкреатография и проблема диагностики патологии гепатопанкреатодуоденальной области / Л. М. Портной, Л. Б. Денисова, Е. В. Уткина [и др.] // *Вестник рентгенологии и радиологии*. – 2001. – № 4. – С. 14-24.
35. Оморов, Р. А. Осложнения при радикальных операциях по поводу альвеококкоза печени / Р. А. Оморов, С. А. Айтбаев, А. А. Абдиев // *Наука и новые технологии*. – 2011. – № 1. – С. 83-85.
36. Операции на печени. Руководство для хирургов / В. А. Вишневский, В. А. Кубышкин, А. В. Чжао, Р. З. Икрамов. – Москва : Миклош, 2003. – 164 с.
37. Операции при альвеококкозе печени с поражением нижней полой вены и воротной вены / Б. Х. Бебезов, Т. М. Уметалиев, Н. Д. Мамашев [и др.] // *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета*. – 2015. – Т. 15, № 7. – С. 27-30.
38. Осложненные формы альвеококкоза печени / Э. А. Суров, С. Ж. Ажибеков, Т. М. Уметалиев [и др.] // *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета*. – 2013. – Т. 13, № 11. – С. 147-150.
39. Патютко, Ю. И. Опыт использования интраоперационной ультразвуковой томографии в уточняющей диагностике злокачественных новообразований в печени / Ю. И. Патютко, В. Н. Шолохов, Д. Б. Бухаркина // *SonoAce International*. – 2005. – № 4. – С. 13-19.
40. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 20 июня 2016 г. № 01/7782-16-27 «О заболеваемости эхинококкозом и альвеококкозом в Российской Федерации» [Электронный

- ресурс] // ГАРАНТ : информационно-правовой портал. – Режим доступа: <https://base.garant.ru/71495586/> (дата обращения: 25.02.2019).
41. Планирование аутотрансплантации печени больным с распространенным альвеококкозом по данным мультиспиральной компьютерной томографии / А. Н. Башков, С. Э. Восканян, Ж. В. Шейх [и др.] // Медицинская визуализация. – 2017. – Т. 21, № 4. – С. 123-131.
42. Принципы планирования радикального хирургического вмешательства при альвеококкозе печени по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии / С. Э. Восканян, А. Н. Башков, Г. Г. Кармазановский // Анналы хирургической гепатологии. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 100-112.
43. Проблема эхинококкоза паренхиматозных органов в регионах с разной эндемичностью заболевания / М. П. Разин, М. А. Аксельров, Е. О. Утенкова, А. В. Тадибе // Вятский медицинский вестник. – 2018. – № 2. – С. 10-14.
44. Радикальные операции у больных альвеококкозом печени, осложненным механической желтухой / В. А. Журавлев, В. П. Сухоруков, В. А. Бахтин [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2001. – Т. 6, № 2. – С. 14- 21.
45. Расширенная правосторонняя гемигепатэктомия и протезирование нижней полой вены при местнораспространенном альвеококкозе печени / В. А. Вишневецкий, А. Е. Зотиков, М. Г. Ефанов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2009. – № 4. – С. 114-118.
46. Розен, В. В. Выбор метода билиарной декомпрессии в комплексном лечении пациентов с синдромом механической желтухи : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / В. В. Розен. – Пенза, 2015. – 136 с.
47. Роль и место повторных операций при альвеококкозе / Б. И. Альперович, Н. В. Мерзлякин, В. Н. Сало, И. С. Зайцев. // Актуальные проблемы хирургической гепатологии : сб. материалов XIX Международного конгресса хирургов-гепатологов России и стран СНГ (Иркутск, 19-21 сент. 2012 г.). – Иркутск, 2012. – С. 87.

48. Современная лучевая диагностика альвеококкоза печени / Н. И. Забавина, П. И. Рыхтик, Н. М. Киселёв, В. Е. Загайнов // Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – Т. 8, № 2. – С. 75.
49. Современное лечение альвеококкоза печени / Х. А. Айвазян, Б. Н. Гурмиков, Ю. А. Коваленко, А. В. Чжао // Высокотехнологическая медицина. – 2018. – Т. 5, № 4. – С. 30-37.
50. Современные методы хирургического лечения, распространенного альвеококкоза печени / В. Е. Загайнов, Н. М. Киселев, Г. Г. Горохов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 44-52.
51. Современные принципы техник оперативных вмешательств на печени / В. А. Вишневский, А. В. Чжао, Н. А. Назаренко [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 1996. – Т. 1, № S1. – С. 15-24.
52. Трансплантации и радикальные резекции с реконструкциями сосудов при распространенном альвеококкозе / И. А. Поршенников, А. Ю. Быков, В. Н. Павлик [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2016. – Т. 21, № 2. – С. 11-24.
53. Трансплантационные технологии в хирургии местнораспространенного альвеококкоза печени с инвазией магистральных сосудов / С. Э. Восканян, А. И. Артемьев, Е. В. Найденов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2016. – Т. 21, № 2. – С. 25-31.
54. Устинов, Г. Г. Ультразвуковая диагностика объемных образований печени / Г. Г. Устинов, М. Ф. Солощенко, Е. Г. Прохорова // Ультразвуковая и функциональная диагностика : сб. тез. Международной конференции по ультразвуковой диагностике, приуроченный к 10-летию кафедры ультразвуковой диагностики РМАПО МЗ РФ. – Москва, 2002. – № 2. – С. 215-215.
55. Хирургия печени и желчных путей / под. ред. Б. И. Альперовича. – Томск, 1997. – 605 с.
56. Черемисинов, О. В. Комплексная дифференциальная лучевая диагностика при хирургическом лечении альвеококкоза и эхинококкоза : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27, 14.00.19 / О. В. Черемисинов. – Москва, 2005. – 52 с.

57. Этапное хирургическое лечение распространенного альвеококкоза печени / В. А. Бахтин, В. А. Янченко, С. М. Аракелян [и др.] // Актуальные проблемы хирургической гепатологии : сб. материалов XIX междунар. конгресса хирургов-гепатологов России и стран СНГ (Иркутск, 19-21 сент. 2012 г.). – Иркутск, 2012. – С. 89.
58. Экстракорпоральные резекции печени: опыт четырех наблюдений / М. С. Новрузбеков, В. А. Гуляев, О. Д. Олисов [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2018. – Т. 23, № 4. – С. 45–53.
59. Эмболизация воротной вены и алррps как хирургические методы профилактики пострезекционной печеночной недостаточности / А. Е. Щерба, Д. Ю. Ефимов, Л. В. Кирковский [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2016. – Т. 21, № 3. – С. 56–63.
60. A European survey of perendoscopic treatment of biliary complications in patients with alveolar echinococcosis / S. Ambregna, S. Koch, M. C. Sulz [et al.] // *Expert Rev Anti Infect Ther*. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 79-88.
61. A historical view of alveolar echinococcosis, 160 years after the discovery of the first case in humans: part 1. What have we learnt on the distribution of the disease and on its parasitic agent? / D. A. Vuitton, W. Qian, Z. Hong-xia [et al.] // *Chinese Medical Journal*. – 2011. – Vol. 124, № 18. – P. 2943-2953.
62. A multi-epitope vaccine GILE against *Echinococcus Multilocularis* infection in mice / P. Zhou, Z. Zhou, M. Huayu [et al.] // *Front Immunol*. – 2023. – Vol. 13. – P. 109-1004.
63. A twenty-year history of alveolar echinococcosis: analysis of a series of 117 patients from eastern France / S. Bresson-Hadni, D.A. Vuitton, B. Bartholomot [et al.] // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. – 2000. – № 12. – P. 327-336.
64. Activities of fenbendazole in comparison with albendazole against *Echinococcus multilocularis* metacestodes in vitro and in a murine infection model / T. Küster, B. Stadelmann, D. Aeschbacher, A. Hemphill // *Int J Antimicrob Agents*. – 2014. – Vol. 43, № 4. – P. 335-342.

65. Acute pancreatitis: an under-recognized risk of percutaneous transhepatic distal biliary intervention / A. Z. Al-Bahrani, A. Holt, A. M. Hamade [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2006. – Vol. 8, № 6. – P. 446-450.
66. Albendazole nanocrystals in experimental alveolar echinococcosis: enhanced chemoprophylactic and clinical efficacy in infected mice / P. Pensel, A. Paredes, C. M. Albani [et al.] // *Veterinary parasitology*. – 2018. – Vol. 251. – P. 78-84.
67. Alveococcosis of the liver – strategy of surgical treatment with special focus on liver transplantation / W. Patkowski, M. Kotulski, P. Remiszewski [et al.] // *Transplant infectious disease*. – 2016. – Vol. 18, № 5. – P. 661-666.
68. Alveolar Echinococcosis induced liver failure: salvage by liver transplantation in an otherwise uniformly fatal disease / H. H. Haider, S. Nishida, G. Selvaggi [et al.] // *Clin. Transplant*. – 2008. – Vol. 22. – P. 664-667.
69. Alveolar echinococcosis of the liver: correlative color Doppler US, CT, and MRI study / A. Coşkun, M. Öztürk, O. I. Karahan [et al.] // *Acta Radiologica*. – 2004. – Vol. 45, № 5. – P. 492-498.
70. Alveolar echinococcosis: Characterization of diagnostic antigen Em18 and serological evaluation of recombinant Em18 / Y. Sako, M. Nakao, K. Nakaya [et al.] // *J Clin Microbiol*. – 2002. – Vol. 40. – P. 2760-2765.
71. Alveolar echinococcosis: from a deadly disease to a well-controlled infection. Relative survival and economic analysis in Switzerland over the last 35 years / P.R. Torgerson, A. Schweiger, P. Deplazes // *J Hepatol*. – 2008. – Vol. 49. – P. 72-77.
72. Alveolar echinococcosis: spectrum of findings at cross-sectional imaging / M. Kantarci, U. Bayraktutan, N. Karabulut [et al.] // *Radiographics*. – 2012. – Vol. 32. – P. 2053-2070.
73. Amino ozonides exhibit in vitro activity against *Echinococcus multilocularis* metacestodes / T. Küster, N. Kriegel, B. Stadelmann [et al.] // *Int J Antimicrob Agents*. – 2014. – Vol. 43, № 1. – P. 40-46.
74. An intact laminated layer is important for the establishment of secondary *Echinococcus multilocularis* infection / B. Gottstein, W. J. Dai, M. Walker [et al.] // *Parasitology Research*. – 2002. – Vol. 88. – P. 822-828.

75. Analysis of the clinical value of 18F-FDG PET/CT in hepatic alveolar echinococcosis before and after autologous liver transplantation / Y. Qin, X. Li, Q. Zhang [et al.] // *Exp Ther Med.* – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. 43-48.
76. Application of an in vitro drug screening assay based on the release of phosphoglucose isomerase to determine the structure-activity relationship of thiazolides against *Echinococcus multilocularis* metacestodes / B. Stadelmann, S. Scholl, J. Müller, A. Hemphill // *J Antimicrob Chemother.* – 2010. – Vol. 65, № 3. – P. 512-519.
77. *Basics of Cryosurgery* / ed. N. N. Korpan. – Wien, New York, 2001. – 330 p.
78. Benzimidazoles in the treatment of alveolar echinococcosis: a comparative study and review of the literature / S. Reuter, B. Jensen, K. Buttenschoen [et al.] // *J Antimicrob Chemother.* – 2000. – Vol. 46, № 3. – P. 451-456.
79. Bradley, M. Assessing the risk of benzimidazole therapy during / M. Bradley, J. Horton // *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* – 2001. – Vol. 95, № 1. – P. 72-73.
80. Brehm, K. On the importance of targeting parasite stem cells in anti-echinococcosis drug development / K. Brehm, U. Koziol // *Parasite (Paris, France).* – 2014. – Vol. 21. – P. 72.
81. Brunetti, E. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans / E. Brunetti, P. Kern, D. A. Vuitton // *Acta Trop.* – 2010. – Vol. 114. – P. 1-16.
82. Can contrast-enhanced ultrasound differentiate the type of hepatic echinococcosis: cystic echinococcosis or alveolar echinococcosis? / X. Zhang, L. Suolang, Y. Ren [et al.] // *Parasites Vectors.* – 2023. – Vol. 16, № 1. – P. 131.
83. Circulating cell-free DNA in patients with alveolar echinococcosis / A. Baraquin, E. Hervouet, C. Richou [et al.] // *Molecular and biochemical parasitology.* – 2018. – Vol. 222. – P. 14-20.
84. Clinical features and evolution of alveolar echinococcosis in France from 1982 to 2007: results of a survey in 387 patients / M. Piarroux, R. Piarroux, R. Giorgi [et al.] // *Journal of Hepatology.* – 2011. – Vol. 55. – P. 1025-1033.

85. Common bile duct pressure in patients with common bile duct stones with or without acute suppurative cholangitis / A. Csendes, A. Sepúlveda, P. Burdiles [et al.] // *Arch Surg.* – 1988. – Vol. 123, № 6. – P. 697-699.
86. Comparison of the serological tests ICT and ELISA for the diagnosis of alveolar echinococcosis in France / J. Knapp, Y. Sako, F. Grenouillet [et al.] // *Parasite.* – 2014. – Vol. 21. – P. 34.
87. Computed tomography perfusion imaging for the diagnosis of hepatic alveolar echinococcosis / R. Sade, M. Kantarci, B. Genc [et al.] // *The Eurasian journal of medicine.* – 2018. – Vol. 50, № 1. – P. 1-5.
88. Cooper, I. S. Cryogenic hepatic Surgery / I. S. Cooper, T. Hirose // *J. Cryosurgery.* – 1968. – № 1. – P. 116-122.
89. Craig, P. *Echinococcus multilocularis* / P. Craig // *Current Opinion in Infectious Diseases.* – 2003. – № 16. – P. 437–444.
90. Craig, P. S. Control of cystic echinococcosis/hydatidosis: 1863-2002 / P. S. Craig, E. Larrieu // *Adv Parasitol.* – 2006. – Vol. 61. – P. 443-508.
91. Current interventional strategy for the treatment of hepatic alveolar echinococcosis / D.A. Vuitton, A. Azizi, C. Richou [et al.] // *Expert Rev Anti Infect Ther.* – 2016. – Vol. 14, № 12. – P. 1179-1194.
92. Davis, A. Multicentre clinical trials of benzimidazolecarbamates in human echinococcosis / A. Davis, Z. S. Pawlowski, H. Dixon // *Bull World Health Organ.* – 1986. – Vol. 64, № 3Ю – P. 383-388.
93. Demir, M.K. Alveolar hydatid disease of the liver: brief review and spectrum of adjacent organ invasion / M.K. Demir, G. Kilicoğlu, O. Akinci // *Australas Radiol.* – 2007. – Vol. 51. – P. 346-350.
94. Diagnosis and management of complications from percutaneous biliary tract interventions / N. Venkatanarasimha, K. Damodharan, A. Gogna [et al.] // *Radiographics.* – 2017. – Vol. 37, № 2. – P. 665-680.
95. Diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis / M. Thomas, S. Zwingelberg, M. Angele [et al.] // *MMW Fortschritte der Medizin.* – 2017. – Vol. 159, № 14. – P. 38-42.

96. Diagnostic and follow-up performance of serological tests for different forms/courses of alveolar echinococcosis / B. Gottstein, A. Lachenmayer, G. Beldi [et al.] // *Food and Waterborne Parasitology*. – 2019. – Vol. 16. – e00055.
97. Differential immunodiagnosis between cystic hydatid disease and other cross-reactive pathologies / D. Poretti, E. Felleisen, F. Grimm [et al.] // *Am J Trop Med Hyg*. – 1999. – Vol. 60. – P. 193-198.
98. *Ecchinococcus multilocularis* causing alveolar hydatid disease liver: a rare occurrence in Indian subcontinent / A. K. Shaw, R. P. Gambhir, R. Chaudhry, S. S. Jaiswal // *Tropical Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 31, № 2. – P. 119-120.
99. Echinococcosis in humans: clinical aspects, diagnosis and treatment / Z. S. Pawlowski, J. Eckert, D.A. Vuitton [et al.] // *WHO/OIE manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern* / ed. J. Eckert, M. A. Gemmell, F.-X. Meslin, Z. S. Pawłowski. – Paris, 2001. – P. 20-71.
100. Echinococcosis: advances in the 21st century / H. Wen, L. Vuitton, T. Tuxun [et al.] // *Clin Microbiol Rev*. – 2019. Vol. 32, № 2. – P. 18.
101. *Echinococcus metacestodes* as laboratory models for the screening of drugs against cestodes and trematodes / A. Hemphill, B. Stadelmann, S. Scholl [et al.] // *Parasitology*. – 2010. – Vol. 137, № 3. – P. 569-587.
102. *Echinococcus multilocularis* revisited / B. V. Czermak, K.M. Unsinn, T. Gotwald [et al.] // *Am J Roentgenol*. – 2001. – 176. – P. 1207-1212.
103. Eckert, J. Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern / J. Ecker, P. Deplazes // *Clin Microbiol Rev*. – 2004. – Vol. 17. – P. 107-135.
104. Effect of Albendazole on Recurrent and Residual Alveolar Echinococcosis of the Liver After Surgery / H. Ishizu, J. Uchino, N. Sato [et al.] // *Hepatology*. – 1997. – Vol. 25. – P. 528-531.
105. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in hepatic alveolar echinococcosis / G. Ozturk, K. Y. Polat, M. I. Yildirgan [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2009. – Vol. 24, № 8. – P. 1365-1369.

106. Endotherapy of postoperative biliary strictures with multiple stents: results after more than 10 years of followup / G. Costamagna, A. Tringali, M. Mutignani [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2010. - Vol. 72, № 3. - P. 551-557.
107. European Collaborating Clinicians. Experience of liver transplantation for incurable alveolar echinococcosis: a 45-case European collaborative report / S. Koch, S. Bresson-Hadni, J. P. Miguet [et al.] // *Transplantation.* — 2003. — Vol. 75, № 6. — P. 856-863.
108. European echinococcosis registry: human alveolar echinococcosis, Europe 1982-2000 / P. Kern, K. Bardonnnet, E. Renner [et al.] // *Emerg Infect Dis.* – 2003. – № 9. – P. 343-349.
109. Evaluation of Serological Markers in Alveolar Echinococcosis Emphasizing the Correlation of PET-CTI Tracer Uptake with RecEm18 and Echinococcus Specific IgG / J. F. Hotz, L. Peters, S. Kapp-Schwörer [et al.] // *Pathogens.* – 2022. – Vol. 11. – P. 239.
110. Evaluation of the diagnostic value of the ELISA tests developed by using EgHF, Em2 and EmII/3-10 antigens in the serological diagnosis of alveolar echinococcosis / B. Pektaş, N. Altıntaş, N. Akpolat, B. Gottstein // *Mikrobiyoloji bülteni.* – 2014. – Vol. 48, № 3. – P. 461-468.
111. Evaluation of treatment and long-term follow-up in patients with hepatic alveolar echinococcosis / Z. Kadry, E. C. Renner, L. M. Bachmann [et al.] // *Br J Surg.* – 2005. – Vol. 92, № 9. – P. 1110-1116.
112. Ex vivo liver resection and autotransplantation as alternative to allotransplantation for end-stage hepatic alveolar echinococcosis / T. Aji, J. H. Dong, Y.M. Shao [et al.] // *J Hepatol.* – 2018. – Vol. 69. – P. 1037-1046.
113. Ex vivo liver resection and liver autotransplantation for end-stage hepatic alveolar echinococcosis: a case report / H. Wen, J. Dong, J. Zhang [et al.] // *Chinese Medical Journal.* – 2011. – Vol. 124, № 18. – P. e2813-2817.
114. Ex vivo liver resection followed by autotransplantation to a patient with advanced alveolar echinococcosis with a replacement of the retrohepatic inferior vena cava

- using autogenous vein grafting / L. Jianyong, H. Jingcheng, W. Wentao [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94, № 7. – P. e514.
115. Ex vivo resection and autotransplantation for conventionally unresectable tumors - an 11-year single center experience / T. Kato, L. Regina, W. Peter [et al.] // *Ann Surg.* – 2020. – Vol. 272, № 5. – P. 766-772.
116. FDG-PET/MRI imaging for the management of alveolar echinococcosis: initial clinical experience at a reference centre in Austria / F. Lötsch, F. Waneck, M. Groger [et al.] // *Tropical medicine & international health*. – 2019. – Vol. 24, № 6. – P. 663-670.
117. Graeter, T. Stage-Oriented CT Classification and Intermodal Evolution Model in Hepatic Alveolar Echinococcosis / T. Graeter, J. Schmidberger // *J. Fortschr Röntgenstr.* – 2022. – Vol. 194. – P. 532-544.
118. Hemphill, A. Alveolar and cystic echinococcosis: towards novel chemotherapeutical treatment options / A. Hemphill A, J. Müller // *J Helminthol.* – 2009. – Vol. 83, № 2. – P. 99-111.
119. Hepatic alveolar echinococcosis / D. Farrokh, B. Zandi, R. M. Pezeshki, M. Tavakoli // *Archives of Iranian medicine*. – 2015. – Vol. 18, № 3. – P. 199-202x.
120. Hepatic echinococcosis: clinical and therapeutic aspects / G. Nunnari, M. R. Pinzone, S. Gruttadauria [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18, № 13. – P. 1448-1158.
121. Huang, P.-M. Percutaneous transhepatic biliary drainage complicated with hepatic hydrothorax / P.-M. Huang // *J. Thor. Cardiovasc. Surg.* – 2013. – Vol. 145, № 3 – P. e34–35.
122. Human Hepatic Alveolar Echinococcosis of Liver; How Rare Is Rare? Case Series with Review of Literature / A. Wani, A. Sadaf, R. Zubaida [et al.] // *Journal of Dental and Medical Sciences*. – 2018. – Vol. 17, № 10. – P. 29-39.
123. Impact of affected lymph nodes on long-term outcome after surgical therapy of alveolar echinococcosis / A. Hillenbrand, A. Beck, W. Kratzer [et al.] // *Langenbeck's Arch. Surg.* – 2018. – № 16. – P. 1-8.

124. Impact of safe distance on long-term outcome after surgical therapy of alveolar echinococcosis / A. Hillenbrand, B. Gruene, W. Kratzer [et al.] // *World J. Surg.* – 2017. – Vol. 41. – P. 1012-1018.
125. In vitro activities of itraconazole, methiazole, and nitazoxanide versus *Echinococcus multilocularis* larvae / S. Reuter, B. Manfras, M. Merkle [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2006. – Vol. 50, № 9. – P. 2966-2970.
126. In vitro efficacy of dicationic compounds and mefloquine enantiomers against *Echinococcus multilocularis* metacestodes / B. Stadelmann, T. Küster, S. Scholl [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2011. – Vol. 55, № 10. – P. 4866-4872.
127. Increased incidence and characteristics of alveolar echinococcosis in patients with immunosuppression-associated conditions / A. Chauchet, F. Grenouillet, J. Knapp [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2014. – Vol. 59. P. 1095-104.
128. Innovation in hepatic alveolar echinococcosis imaging: best use of old tools, and necessary evaluation of new ones / W. Liu, É. Delabrousse, O. Blagosklonov [et al.] // *Parasite.* – 2014. – Vol. 21. –P. 74-81.
129. Innovation in hepatic alveolar echinococcosis imaging: best use of old tools, and necessary evaluation of new ones / W. Liu, É. Delabrousse, O. Blagosklonov [et al.] // *Parasite (France).* – 2014. – Vol. 21. – P. 74.
130. Kamiyama, T. Recent advances in surgical strategies for alveolar echinococcosis of the liver / T. Kamiyama // *Surg Today.* – 2020. – Vol. 50. – P. 1360-1367.
131. Kern, P. Clinical features and treatment of alveolar echinococcosis / P. Kern // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 23. – P. 505-512.
132. Kern, P. Critical appraisal of nitazoxanide for the treatment of alveolar echinococcosis / P. Kern, P. Abboud, W. V. Kern // *The American journal of tropical medicine and hygiene.* – 2008. – Vol. 79. – P. 119.
133. Kodama, Y. Alveolar echinococcosis: MR findings in the liver / Y. Kodama, N. Fujita, T. Shimizu // *Radiology.* – 2003. – Vol. 228. – P. 172-177.
134. Liver transplantation for hepatic alveolar echinococcosis: literature review and three new cases / M. Aliakbarian, F. Tohidinezhad, S. Eslami, K. Akhavan-Rezayat // *Infectious diseases (London).* – 2018. – Vol. 50, № 6. – P. 452-459.

135. Local invasion of hepatic alveolar echinococcosis should not be underestimated: Lessons learned from imaging-pathologic correlation / P. Calame, A. Doussot, C. Turco [et al.] // *Diagn Interv Imaging*. – 2021. – Vol. 102, № 3. – P. 189-192.
136. Long-term experience on surgical treatment of alveolar echinococcosis / K. Buttenschoen, D. C. Buttenschoen, B. Gruener [et al.] // *Langenbecks Arch Surg*. – 2009. – Vol. 394. – P. 689-698.
137. Long-term experience on surgical treatment of alveolar echinococcosis / K. Buttenschoen, D. C. Buttenschoen, B. Gruener [et al.] // *Langenbecks Arch Surg*. – 2009. – Vol. 394. – P. 689-698.
138. Long-term results of hepatectomy for patients with alveolar echinococcosis: a single-center experience / N. Kawamura, T. Kamiyama, N. Sato [et al.] // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2011. – Vol. 212, № 5. – P. 804-812.
139. Lundström-Stadelmann, B. Drug repurposing applied: Activity of the anti-malarial mefloquine against *Echinococcus multilocularis* / B. Lundström-Stadelmann, R. Rufener, A. Hemphill // *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*. – 2020. – Vol. 13. – P. 121-129.
140. Macpherson, C. N. L. Application of ultrasound in diagnosis, treatment, epidemiology, public health and control of *Echinococcus granulosus* and *E. multilocularis* / C. N. L. Macpherson, B. Bartholomot, B. Frider // *Parasitology*. – 2003. – Vol. 127, № 7. – P. S21-S35.
141. Molecular survival strategies of *Echinococcus multilocularis* in the murine host / D. Gottstein, K. Haag, M. Walker [et al.] // *Parasitology International*. – 2006. – Vol. 55. – P. 45-49.
142. Moro, P. *Echinococcus*: a review / P. Moro, M. P. Schantz // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2009. – Vol. 13. – P. 125-133.
143. Mortality risk for acute cholangitis (MAC): a risk prediction model for in-hospital mortality in patients with acute cholangitis / J. Schneider, A. Hapfelmeier, S. Thores [et al.] // *BMC Gastroenterol*. – 2016. – Vol. 16. – P. 15.
144. MRI findings of hepatic alveolar echinococcosis / M. Harman, H. Arslan, C. Kotan [et al.] // *Clin Imaging*. – 2003. – Vol. 27, № 6. – P. 411-416.

145. Multimodality imaging in diagnosis and management of alveolar echinococcosis: an update / M. Bulakçı, M. G. Kartal, S. Yılmaz [et al.] // *Erol Diagn Interv Radiol.* – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. 247-256.
146. Optimized endoscopic treatment of ischemic type billiary lesions after liver transplantation / T. Zoepf, E. J. Maldonado de Dechêne, A. Dechêne [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2012. - Vol. 76, № 3. – P. 556- 563.
147. Outcome after discontinuing long-term benzimidazole treatment in 11 patients with non-resectable alveolar echinococcosis with negative FDG-PET/CT and AntiEmII/3-10 Serology / R. W. Ammann, K. D. M. Stumpe, F. Grimm [et al.] // *PLOS Neglected Tropical Diseases.* – 2015. – Vol. 9, № 9. – e0003964.
148. Palliative operation for the treatment of alveolar echinococcosis / K. Buttenschoen, B. Gruener, D. C. Buttenschoen [et al.] // *Langenbecks Arch Surg.* – 2009. – Vol. 394. – P. 199-204.
149. Percutaneous management in hepatic alveolar echinococcosis: A sum of single center experiences and a brief overview of the literature / S. Eren, S. Aydın, M. Kantarci [et al.] // *World J Gastrointest Surg.* – 2023. – Vol. 15, № 3. – P. 398-407.
150. Primary disease recurrence after liver transplantation for alveolar echinococcosis: long-term evaluation in 15 patients / S. Bresson-Hadni, S. Koch, I. Beurton [et al.] // *Hepatology.* – 1999. – Vol. 30. – № 4. – P. 857-864.
151. Proliferation and metastases formation of larval *Echinococcus multilocularis*. I. Animal model, macroscopical and histological findings / J. Eckert, R. C. Thompson, H. Mehlhorn // *Z Parasitenkd.* – 1983. – Vol. 69, № 6. – P. 737-748.
152. Proposal an ultrasonographic classification for hepatic alveolar echinococcosis: *Echinococcus multilocularis* Ulm classification-ultrasound / W. Kratzer, B. Gruener, T. Kaltenbach [et al.] // *World Journal of Gastroenterology.* – 2015. – Vol. 21, № 43. – P. 392-402.
153. Proposal of a computed tomography classification for hepatic alveolar echinococcosis / T. Graeter, W. Kratzer, S. Oeztuerk [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22, № 13. – P. 3621-3631.

154. Risk factors for first-year hospital readmission after liver transplantation / P. Chen, W. Wang, L. Yan [et al.] // *European journal of gastroenterology & hepatology*. – 2015. – Vol. 27, № 5. – P. 600-606.
155. Risk factors for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography cholangitis in patients with hepatic alveolar echinococcosis-an observational study / F. Du, W. Yu, Z. Wang [et al.] // *Ann Med*. – 2022. – Vol. 54, № 1. – P. 1809-1815.
156. Schantz, P. M. Chemotherapy for larval echinococcosis in animals and humans: report of a workshop / P. M. Schantz, H. van den Bossche, J. Eckert // *Z Parasitenkd*. – 1982. – Vol. 67, № 1. – P. 5-26.
157. Secondary and primary murine alveolar echinococcosis: combined albendazole/nitazoxanide chemotherapy exhibits profound anti-parasitic activity / M. Stettler, J. F. Rossignol, R. Fink [et al.] // *Int J Parasitol*. – 2004. – Vol. 34, № 5. – P. 615-624.
158. Should possible recurrence of disease contraindicate liver transplantation in patients with end-stage alveolar echinococcosis? A 20-year follow-up study / S. Bresson-Hadni, O. Blagosklonov, J. Knapp [et al.] // *Liver Transpl*. – 2011. – Vol. 17, №7. – P. 855-865.
159. Surgical approaches for definitive treatment of hepatic alveolar echinococcosis: results of a survey in 178 patients / C. Yang, J. He, X. Yang, W. Wang // *Parasitology*. – 2019. – Vol. 146. – P. 1414-1420.
160. Surgical treatment strategies for hepatic alveolar echinococcosis / L. A. Salm, A. Lachenmayer, S. F. Perrodin [et al.] // *Food and waterborne parasitology*. – 2019. – Vol. 15. – e00050.
161. Targeting *Echinococcus multilocularis* PIM-kinase for improving anti-parasitic chemotherapy / A. Koike, F. Becker, P. Sennhenn [et al.] // *PLoS Negl Trop Dis*. – 2022. – Vol. 16, № 10. – e0010483.
162. The echinococcoses: diagnosis, clinical management and burden of disease / P. Kern, A. Menezes da Silva, O. Akhan [et al.] // *Adv Parasitol*. – 2017. – Vol. 96. – P. 259-369.

163. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual : [Electronic resource] / P. M. Fayers, N. K. Aaronson, K. Bjordal [et al.]. – 3rd ed. – Brussels, 2001.
164. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology / N. K. Aaronson, S. Ahmedzai, B. Bergman [et al.] // J Natl Cancer Inst. – 1993. – Vol. 85, № 5. – P. 365-376.
165. The global burden of alveolar echinococcosis / P. R. Torgerson, K. Keller, M. Magnotta [et al.] // PLoS Negl Trop Dis. – 2010. – Vol. 4, № 6. – P. e722.
166. The role of delayed 18F-FDG PET imaging in the follow-up of patients with alveolar echinococcosis / C. Caoduro, C. Porot, D. A. Vuitton [et al.] // J Nucl Med. – 2013. – Vol. 54, № 3. – P. 358-363.
167. The role of fibroblast growth factor signalling in Echinococcus multilocularis development and host-parasite interaction / S. Förster, U. Koziol, T. Schäfer [et al.] // PLoS Negl Trop Dis. – 2019. – № 8 – P. 13.
168. Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation) --a new method in the further development of segmental liver transplantation / R. Pichlmayr, B. Ringe, G. Gubernatis [et al.] // Langenbecks Arch Chir. – 1988. – Vol. 373. – P. 127-130.
169. Treatment of echinococcosis: albendazole and mebendazole-what else? / A. Hemphill, B. Stadelmann, R. Rufener [et al.] // Parasite (Paris, France). – 2014. – Vol. 21. – P. 70.
170. Treatment of hepatic hydatid disease complications using endoscopic retrograde cholangiopancreatography procedures / M. Akaydin, F. Erozgen, Y. E. Ersoy [et al.] // Can J Surg. – 2012. Vol. 55, № 4. – P. 244-248.
171. Treatment of liver alveococcosis with high-intensity focused ultrasound / S. B. Imankulov, G. V. Fedotovskikh, N. K. Zhampeissoy [et al.] // Ultrason Sonochem. – 2015. – Vol. 27. – P. 707-711.
172. Tsitouridis, I. CT and MRI in vertebral hydatid disease / I. Tsitouridis, A. S. Dimitriadis // European Radiology. – 1997. – Vol. 7, № 8. – P. 1207-1210.

173. Uchino, J. Alveolar Echinococcosis of the Liver / J. Uchino, N. Sato, J. Nakajima // Alveolar Echinococcosis of the Liver. (Hokkaido University Medical Library Series. Vol. 30 / ed. J. Uchino, N. Sato. – Sapporo, Japan : Hokkaido University. School of Medicine, 1993. – P. 137-149.
174. Ultrasonically produced localized selective lesions in the central nervous system / W. J. Fry, J. W. Barnard, F. J. Fry, J. F. Brennan // Am J Phys Med. – 1955. – Vol. 34, № 3. – P. 413-23.
175. Ultrasonographic findings of small lesion of hepatic alveolar echinococcosis / D. Cai, H.-Y. Wang, X.-Y. Wang [et al.] // Acta Tropica. – 2017. – Vol. 174. – P. 165-170.
176. Vuitton, D. A. Alveolar echinococcosis: evaluation of therapeutic strategies / D. A. Vuitton, S. Bresson-Hadni // Expert Opinion on Orphan Drugs. – 2014. – Vol. 2. – P. 67-86.
177. WHO classification of alveolar echinococcosis: principles and application / P. Kern, H. Wen, N. Sato, D. A. Vuitton // Parasitology International. – 2006. – Vol. 55. – P. 283-287.
178. WHO Informal Working Group on Echinococcosis. Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans // Bull World Health Organ. – 1996. – Vol. 74, № 3. – P. 231-242.
179. Worldwide literature on epidemiology of human alveolar echinococcosis: a systematic review of research published in the twenty-first century / S. Baumann, R. Shi, W. Liu [et al.] // Infection. – 2019. – Vol. 47, № 5. – P. 703-727.
180. Yang, X. Expert consensus on diagnosing and treating complicated hepatic vesicular encystment / X. Yang // Chin J Gen Surg Basic Clin Sci. – 2020. – Vol. 27. – P. 18-23.
181. Zavoikin, V. D. Clinical tolerance and efficacy of anti-parasitic treatment with albendazole in patients with alveolar echinococcosis: long-term follow-up observation in 117 patients / V. D. Zavoikin, O. P. Zelya, N. I. Tumolskaya // Parasitol Res. – 2021. – Vol. 120. – P. 3603-3610
182. Zagainov, V. E. New classification as a basis for changing approaches to surgical treatment of liver alveococcosis. The results of the work of three centers / V. E.

Zagainov, I. A. Porshennikov, N. M. Kiselev, E. V. Naydenov, V. N. Pavlik, S. E. Voskanyan // *Annals of surgical hepatology*. - 2020. - Vol. 25, No. 4. - pp. 20-32.

Приложение 1. Опросник QLQ-C30 (version 3.0)



ФГБУ "НМИЦ ХИРУРГИИ им А.В.ВИШНЕВСКОГО"
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Мы хотим задать Вам несколько вопросов, касающихся Вас и Вашего здоровья. Пожалуйста, ответьте самостоятельно на все вопросы, обведя кружком номер ответа, наиболее точно отражающего Вашу ситуацию. Здесь нет "верных" или "неверных" ответов. Вся предоставленная Вами информация будет сохранена в тайне. Пожалуйста, укажите:

Ваши инициалы (первые буквы Ф.И.О.): _____

Дату рождения (день, месяц, год): _____.____

Сегодняшнюю дату (день, месяц, год): _____.____

	Не было	Слегка	Существенно	Очень сильно
1. Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения при выполнении работы, требующей значительных физических усилий, например, когда несете тяжелую хозяйственную сумку или чемодан?	1	2	3	4
2. Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая длительную прогулку?	1	2	3	4
3. Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая небольшую прогулку на улице?	1	2	3	4
4. Должны ли Вы проводить в постели или в кресле большую часть дня?	1	2	3	4
5. Требуется ли Вам помощь при приеме пищи, одевании, умывании или пользовании туалетом?	1	2	3	4
В течение последней недели:				
	Не было	Слегка	Существенно	Очень сильно
6. Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при выполнении Вами Вашей работы или других повседневных дел?	1	2	3	4
7. Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при занятиях любимым делом или иным проведением свободного времени?	1	2	3	4
8. Была ли у Вас одышка?	1	2	3	4
9. Была ли у Вас боль?	1	2	3	4
10. Нуждались ли Вы в отдыхе?	1	2	3	4
11. Был ли у Вас нарушен сон?	1	2	3	4

- | | | | | | |
|-----|--|---|---|---|---|
| 12. | Было ли у Вас чувство слабости? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13. | Было ли у Вас снижение аппетита? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14. | Чувствовали ли Вы тошноту? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15. | Была ли у Вас рвота? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16. | Был ли у Вас запор? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 17. | Был ли у Вас понос? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 18. | Чувствовали ли Вы усталость? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 19. | Мешала ли Вам боль заниматься
Вашиими повседневными делами? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 20. | Было ли Вам трудно на чем-то
сосредоточиться, например, читать
газету или смотреть телевизор? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 21. | Испытывали ли Вы чувство
напряженности? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 22. | Испытывали ли Вы чувство
беспокойства? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 23. | Испытывали ли Вы чувство
раздражения? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 24. | Испытывали ли Вы чувство
подавленности? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 25. | Было ли Вам трудно что-то
вспомнить? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 26. | Мешало ли Ваше физическое
состояние или проводимое лечение
Вашей семейной жизни? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 27. | Мешало ли Вам Ваше физическое
состояние или проводимое лечение
появляться на людях (ходить в гости,
в кино и т.д.)? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 28. | Вызывало ли у Вас Ваше физическое
состояние или проводимое лечение
денежные затруднения? | 1 | 2 | 3 | 4 |

При ответе на последующие вопросы, пожалуйста, обведите кружком номер ответа в интервале от 1 до 7, который наиболее точно отражает Вашу ситуацию.

29. Как бы Вы оценили в целом Ваше здоровье за последнюю неделю?
- | | | | | | | |
|--------------|---|---|---|---|---|----------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Очень плохое | | | | | | Отличное |
30. Как бы Вы оценили в целом Ваше качество жизни за последнюю неделю?
- | | | | | | | |
|--------------|---|---|---|---|---|----------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Очень плохое | | | | | | Отличное |

Scoring the EORTC QLQ-C30 version 3.0

Table 1: Scoring the QLQ-C30 version 3.0

	Scale	Number of items	Item range*	Version 3.0 Item numbers	Function scales
Global health status / QoL					
Global health status/QoL (revised) [†]	QL2	2	6	29, 30	
Functional scales					
Physical functioning (revised) [†]	PF2	5	3	1 to 5	F
Role functioning (revised) [†]	RF2	2	3	6, 7	F
Emotional functioning	EF	4	3	21 to 24	F
Cognitive functioning	CF	2	3	20, 25	F
Social functioning	SF	2	3	26, 27	F
Symptom scales / items					
Fatigue	FA	3	3	10, 12, 18	
Nausea and vomiting	NV	2	3	14, 15	
Pain	PA	2	3	9, 19	
Dyspnoea	DY	1	3	8	
Insomnia	SL	1	3	11	
Appetite loss	AP	1	3	13	
Constipation	CO	1	3	16	
Diarrhoea	DI	1	3	17	
Financial difficulties	FI	1	3	28	

* *Item range* is the difference between the possible maximum and the minimum response to individual items; most items take values from 1 to 4, giving *range* = 3.

[†] (revised) scales are those that have been changed since version 1.0, and their short names are indicated in this manual by a suffix "2" – for example, PF2.

For all scales, the *RawScore*, *RS*, is the mean of the component items:

$$RawScore = RS = (I_1 + I_2 + \dots + I_n) / n$$

Then for **Functional scales**:

$$Score = \left\{ 1 - \frac{(RS - 1)}{range} \right\} \times 100$$

and for **Symptom scales / items** and **Global health status / QoL**:

$$Score = \left\{ (RS - 1) / range \right\} \times 100$$

Examples:

Emotional functioning

$$RawScore = (Q_{21} + Q_{22} + Q_{23} + Q_{24}) / 4$$

$$EF\ Score = \left\{ 1 - (RawScore - 1) / 3 \right\} \times 100$$

Fatigue

$$RawScore = (Q_{10} + Q_{12} + Q_{18}) / 3$$

$$FA\ Score = \left\{ (RawScore - 1) / 3 \right\} \times 100$$