

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КАРПОВ АЛЕКСЕЙ АНДРЕЕВИЧ

**ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И
ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ
БОЛЬНЫХ ЭХИНОКОККОЗОМ ПЕЧЕНИ**

3.1.9.– Хирургия (медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН,
Шабунин Алексей Васильевич

Москва - 2023

Оглавление

Список используемых сокращений	7
Введение	7
Цели и задачи исследования	11
Научная новизна и практическая значимость работы	12
ГЛАВА 1. Обзор литературы.	19
1.1. Эхинококкоз печени. Определение. Распространенность. Этиология. Эпидемиология.	23
1.2. Диагностика, варианты лечения наблюдение и профилактика заболеваемости у больных эхинококкозом печени	27
1.3. Особенности морфологии эхинококковых кист в печени	55
ГЛАВА 2. Клиническая характеристика групп больных. Материал и методы исследования.	61
2.1. Характеристика исследуемых больных	61
2.2. Методы исследования и лечения	72
2.3. Статистическая обработка данных	93
ГЛАВА 3. Фармакогенетическое обоснование персонифицированного подхода к подбору противопаразитарной терапии у больных эхинококкозом печени	95

3.1. Влияние негенетических факторов на развитие лекарственно индуцированного гепатита у больных эхинококкозом печени	95
3.2. Влияние генетического полиморфизма цитохромов P450 у пациентов с эхинококкозом печени, получающих противопаразитарную терапию	99
ГЛАВА 4. Ретроспективный анализ результатов диагностики и лечения больных эхинококкозом печени группы 1 (2007-2016)	103
4.1. Результаты диагностики у больных эхинококкозом печени в ретроспективной группе	103
4.2. Непосредственные результаты применения различных вариантов лечения пациентов с эхинококкозом печени у больных в подгруппах 1.1., 1.2., 1.3., 1.4. ретроспективной группы	109
ГЛАВА 5. Диагностическое моделирование и клинικο-морфологическое обоснование тактики хирургического лечения больных эхинококкозом печени	124
5.1. Клинико-инструментальные критерии моделирования эхинококкоза печени.	124
5.2. Клинико-морфологическое обоснование возможности применения паренхимсберегающих, расширенных, комбинированных резекционных и миниинвазивных способов лечения эхинококкоза печени у больных с первичным и рецидивным эхинококкозом печени	125

5.3. Технология диагностического моделирования и характеристика «моделей» эхинококкового поражения печени	152
ГЛАВА 6. Результаты дифференцированного подхода в лечении больных эхинококкозом печени.	157
6.1. Результаты диагностики у больных эхинококкозом печени в проспективной группе	157
6.2. Сравнительная характеристика результатов лечения больных эхинококкозом печени, перенесших паренхимсберегающие и резекционные вмешательства в группе 2 (2017-2021)	161
6.2.1. Результаты применения перицистэктомии у больных в подгруппе 2.1.	161
6.2.2. Видеоэндоскопические и роботические паренхимсберегающие варианты хирургического лечения больных эхинококкозом печени	163
6.3. Резекционные способы хирургического лечения в подгруппе 2.2	165
6.3.1. Профилактика развития острой пострезекционной печеночной недостаточности у больных эхинококкозом печени	165
6.4. Методы физического воздействия на эхинококковые кисты у пациентов в подгруппе 2.3.	174
6.4.1. Результаты применения методики PAIR в подгруппе 2.3.1.	175

6.4.2. Радиочастотная абляция эхинококковых кист у больных у больных в подгруппе 2.3.2.	177
6.4.3. Сверхвысокочастотная абляция эхинококковых кист у больных подгруппы 2.3.3.	179
6.4.4. Сравнительный анализ применения методов локального физического воздействия на эхинококковые кисты.	181
ГЛАВА 7. Персонифицированное хирургическое лечение больных эхинококкозом печени. Обсуждение полученных результатов.	184
Клинический пример	209
Заключение	214
Выводы	218
Практические рекомендации	220
Благодарности	222
Список литературы	225

Список используемых сокращений

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГО - геморрагические осложнения

ИМТ - индекс массы тела

ИФА- иммуноферментный анализ

КЭ кистозный эхинококкоз

МСКТ- мультиспиральная

компьютерная томография

МРТ- магнитно-резонансная

томография

МРХПГ- магнитно-резонансная

холангиопанкреатография

ПЭТ - позитронно-эмиссионная

томография

УЗИ - ультразвуковое исследование

ЭРХПГ- эндоскопическая

ретроградная

холангиопанкреатография

ЭПСТ- эндоскопическая

папиллосфинктеротомия

ЭЭ- эхинококкэктомия

MW – критерий Манна-Уитни

spp.- speciales - виды

W – критерий Уилкоксона

Введение

Эхинококкоз является одним из самых распространённых паразитарных заболеваний в Российской Федерации [Гасанов К.Г., 2019; Икрамов Р.З., 2020]. На его долю приходится до 1,2% от всех биогельминтозов. Анализ данных литературы свидетельствует о росте заболеваемости эхинококкозом в Российской Федерации и мире за последние 25 лет более чем в три раза (с 0,1 в 1990 г до 0,35 на 100 тыс. населения в 2015 г). Ежегодно регистрируется около 500 случаев заражения человека данным гельминтом, а более 14% заболевших составляют дети [Ермакова Л.А., 2017].

Эпидемиологическая значимость эхинококкозов, несмотря на прогресс в медицине и организации здравоохранения не потеряла своего места и актуальности, определяется достаточно широким распространением, порой крайне тяжелым клиническим течением с различными поражениями паренхиматозных органов, приводящими к потере трудоспособности, инвалидизации и, при запущенных формах, к летальному исходу [Ebert D., 2016].

На сегодняшний день у паразитологов и хирургов отсутствуют единые подходы к диагностике и лечебной тактике пациентов с эхинококкозом [Курбонов К.М., 2019; Lembarki G., 2018; Torgerson R., 2015]. Сложность диагностики и лечения эхинококкоза печени привела к разработке множества классификаций, первой из которых была ультразвуковая классификация, разработанная Гарби в 1981 году, за которой последовали еще около 30 попыток систематизации [Sokouti M., 2019; Tamarozzi F., 2014; Tuxun T., 2018; Gharbi H., 1981]. Эта ситуация привела к тому, что в 1994 г. неофициальная рабочая группа Всемирной организации здравоохранения по эхинококкозу (WHO-IWGE) предложила разработать стандартизированную классификацию, основанную на данных ультразвукового исследования, которая была согласована в 2003 г. (WHO-IWGE, 2003) и обновлена в 2010 г. [Brunetti et al., 2010]. С тех пор оценка и рутинное применение классификации ВОЗ показали, что она отражает естественное течение болезни и может

использоваться специалистами ультразвуковой диагностики для надежной классификации кист [Brunetti E., 2018; Kratzer W., 2022]. С течением времени определение варианта хирургической тактики стало основываться именно на классификационной системе ВОЗ. Однако данная классификация не имеет прямой связи с выбором лечебной тактики, что в сочетании с появлением новых хирургических технологий, обуславливает необходимость дальнейшего её развития. Однако, не только УЗ-диагностика, но и появление современных лучевых методов визуализации таких как МСКТ, МРТ, МРХПГ и ПЭТ-КТ, позволили значительно расширить границы понимания и диагностики эхинококкоза печени, однако место их клинического приложения и по сей день не определено [Kulali F. 2019; Mavilia M., 2018].

Появление в клинической практике лекарственной терапии антигельминтного действия (особенно бензимидазолов) снизило потребность в агрессивных хирургических процедурах при начальных стадиях паразитарного процесса, однако при анализе литературы становится очевидным, что число рецидивов, даже несмотря на проводимую терапию достигает 70%. Как правило, причинами неэффективности такого лечения являются как невозможность проведения полноценного курса терапии альбендазолом в связи с развивающимся острым лекарственным гепатитом, так и выраженный полиморфизм генов ферментов биотрансформации альбендазола (CYP1A1, GSTM1 и других), продемонстрированные в работах отечественных ученых, однако влияние этого феномена на непосредственные результаты лечения продемонстрировано не было [Ángeles-Arvizu A., 2021; Fateh R., 2021].

Важнейшее место в комплексном подходе к лечению пациентов с эхинококкозом печени по-прежнему занимает хирургия [Альперович Б.И., 2006; Вафин А.З., 2013; Ветшев П.С., 2015]. На сегодняшний день хирургические опции включают в себя: открытую эхинококкэктомию, резекцию печени, перицистэктомию, пункционно-дренирующие способы лечения в различных модификациях [Bhutani N., 2018]. Однако единого

мнения о выборе способа хирургического лечения у больных эхинококкозом печени нет. Следует подчеркнуть, что хирургическая тактика, как правило, зависит от опыта лечения данной категории больных в конкретной клинике. Обращает на себя внимание тот факт, что большинство клиник, занимающихся этой проблемой, представляет анализ лечения небольшого количества наблюдений.

Таким образом, проблема комплексного подхода к лечению больных с эхинококковым поражением печени остается до настоящего времени крайне важной и по-прежнему сложной, требующей разработки персонализированного подхода как к хирургическому, так и к лекарственному лечению этой сложной категории пациентов и обусловили необходимость поиска новых вариантов лечения. Учитывая вышеуказанную актуальность, необходимость разработки технологии выбора способа лечения пациентов с эхинококковым поражением печени, это и послужило формированию цели и задач нашего исследования.

Степень разработанности темы диссертации

На сегодняшний день только в Российской Федерации зарегистрировано более 30 тысяч лекарственных препаратов, что приводит к неизбежным ошибкам при назначении медикаментозной терапии без учета индивидуальных особенностей пациента, режима дозирования и сочетания с другими препаратами [Абдуллаев Ш.П., 2021]. Оценка фармакокинетических и фармакогенетических особенностей с применением фенотипирования цитохромов P450 и терапевтического мониторинга является основой современного персонализированного подхода к подбору лекарственной терапии. Попытки проведения фармакокинетического обоснования выбора режимов дозирования противопаразитарных препаратов были проведены в работе Р. Alarcon-Valdes и соавт. При этом оценка частоты выявления изоформ различных цитохромов продемонстрировала, что около 10% людей являются «медленными» метаболиторами, что может приводить к развитию

негативных реакций при применении противопаразитарных препаратов, а, особенно, альбендазола. Однако в ни в одном из доступных исследований нами не было выявлено клинической приложении к этим данным, что оставляет открытым вопрос о степени влияния генетического полиморфизма системы цитохромов как на течение эхинококкового процесса во время проведения лекарственной терапии, так и на собственно её необходимость.

Как говорилось выше, на сегодняшний день в литературе представлено множество исследований, оценивающие результаты лечения пациентов с эхинококковым поражением печени, однако вопросы стандартизации подхода к выбору варианта вмешательства не решены до сегодняшнего дня [Ефанов М.Г., 2021; Мусаев Г.Х., 2018; Шабунин А.В., 2019]. В Российской Федерации наибольший опыт лечения пациентов с паразитарными заболеваниями печени накоплен в ФГБУ НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского и в 2020 году Р.З. Икрамов и соавт. опубликовали статью, в которой представили опыт лечения 609 больных эхинококкозом печени за период с 1976 по 2018 г., при этом перицистэктомия выполнялась в менее 30% описанных случаев. Последние годы характеризуются внедрением современных миниинвазивных технологий. Следует отметить, что, удовлетворительные результаты при использовании чрескожных и лапароскопических технологиях были получены только в тех исследованиях, где неукоснительно проводился строгий отбор пациентов [Akhan O., 2020; Khuroo M., 2021, Richter J., 2021; Smego R., 2003]. Нельзя не обратить внимание на результаты недавно опубликованного большого метанализа M. Sokouti и соавт. Полученные в работе отдаленные результаты при нерадикальных миниинвазивных операциях обуславливают необходимость в более длительном периоде наблюдение за пациентами после подобных хирургических вмешательств и проведению длительной противопаразитарной терапии.

Таким образом, по-прежнему остается открытым вопрос не только о выборе варианта хирургического вмешательства, но и необходимости проведения, длительности и режимов дозирования противопаразитарной

терапии, а широкое применение паренхим-сберегающих хирургических технологий в лечении пациентов с эхинококкозом печени требует клинического и морфологического обоснования, а необходимость совершенствования лечебного процесса за счет использования современных минимально инвазивных способов хирургического лечения гидатидных кист, обуславливает формулирование четких показаний к их применению.

Усовершенствование же лечебно-диагностического алгоритма за счет персонализации диагностического и лечебного этапов, выбора оптимального в каждом конкретном случае варианта хирургического вмешательства у больных с эхинококковым поражением печени, позволит улучшить не только непосредственные и отдаленные результаты лечения, но и внести значительный вклад в общую эпидемиологическую безопасность, в связи с чем и предпринято проведение данного научного исследования.

Цель исследования

Разработать концепцию персонализированного подхода к лечению больных эхинококкозом печени на основе фармакогенетического и клинико-инструментального моделирования.

Задачи исследования

1. Провести анализ диагностики и хирургического лечения пациентов с эхинококковым поражением печени с оценкой непосредственных и отдаленных результатов;
2. Обосновать роль негенетических и генетических предикторов на развитие лекарственно индуцированного гепатита у больных, получающих терапию альбендазолом;
3. Разработать на основании клинико-инструментальных и морфологических исследований технологию диагностического моделирования с обоснованием персонализированного подхода к выбору способа хирургического вмешательства;

4. Усовершенствовать методику хирургической профилактики развития пострезекционной печеночной недостаточности с обоснованием показаний и оценкой результатов её применения у больных эхинококкозом печени, которым планируется выполнение резекционных вмешательств;
5. Обосновать и применить персонифицированную тактику лечения у пациентов с эхинококковыми кистами «сложной» локализации;
6. Определить эффективность лапароскопических и роботических вмешательств в лечении больных эхинококкозом печени с обоснованием показаний и оценкой результатов его применения;
7. Разработать, обосновать показания, внедрить и оценить результаты методик локального физического воздействия на эхинококковые кисты.

Научная новизна работы

Впервые изучены генетические маркеры, определяющие неэффективность проводимой противопаразитарной терапии.

Впервые определены критерии моделирования эхинококкоза печени, на основании которых установлены диагностические «Модели» заболевания в зависимости от локализации и стадии эхинококковых кист.

В исследовании впервые разработан и внедрен в практику алгоритм, позволяющий персонифицировать подход к выбору лечебной тактики у больных кистозным эхинококкозом печени.

Впервые на основании расширенных морфологических исследований доказана необходимость выполнения паренхим-сберегающих операций у пациентов с эхинококковым поражением печени.

В работе впервые доказана безопасность и эффективность методик физического воздействия на эхинококковые кисты: сверхвысокочастотной и радиочастотной абляции.

Впервые разработана методика хирургической профилактики развития пострезекционной печеночной недостаточности в объеме эмболизации правой

ветви воротной вены у больных эхинококкозом печени, которым планируется выполнение обширных резекционных вмешательств.

Впервые на основании детальных морфологических исследований научно обоснована необходимость применения криотерапевтического воздействия на стенку эхинококковой кисты для уменьшения количества рецидивов у пациентов с эхинококковыми кистами «сложной» локализации при невозможности полного удаления стенок гидатидной кисты.

Теоретическая значимость диссертационной работы

Сформулирована новая научная идея клинико-инструментального моделирования патологического процесса, обогащающая научную концепцию персонифицированного подхода к лечению больных эхинококкозом печени. Исследование открывает перспективы и возможности применения принципов моделирования заболевания и прогнозирования течения патологических процессов.

Разработаны варианты «Моделей» эхинококкового поражения печени, в основе которых лежит научная идея персонифицированной диагностики заболевания на основании лабораторных, инструментальных и морфологических признаков.

Выделено четыре «Модели» эхинококкового поражения печени, непосредственно определяющих персонифицированный выбор варианта консервативного и хирургического лечения.

Полученные в диссертационном исследовании результаты значимо расширяют границы их применимости в различных областях хирургии, паразитологии и обогащают концепцию совершенствования хирургической помощи больным эхинококкозом печени, способствуют внедрению персонификации хирургического лечения в практику. Разработанная концепция моделирования эхинококкового поражения печени, является достоверными и информативным инструментом, позволяющим персонализировать подход к выбору варианта хирургического вмешательства, улучшить его результаты и могут быть рекомендованы к внедрению в

повседневную клиническую практику, в профессиональные образовательные программы высшего образования – программы подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности «Хирургия».

Практическая значимость диссертационной работы

Применение на практике полного диагностического комплекса позволяет на основе полученных клинических, инструментальных и морфологических критериев определить вариант «Модели» эхинококкового поражения печени и определить наилучший персонифицированный вариант хирургического лечения.

Предложенный вариант прогнозирования результатов проводимого лекарственного лечения пациентов с эхинококкозом печени на основе генетического типирования цитохрома P450 позволяет еще на этапе диагностики определить неэффективность проведения консервативной терапии.

Примененный на практике способ профилактики развития острой пострезекционной печеночной недостаточности у больных эхинококкозом печени в объеме эмболизации правой ветви воротной вены позволяет безопасно выполнить расширенное резекционное вмешательство на печени с удовлетворительными непосредственными и отдаленными результатами.

Определено, что воздействие низких температур на остающиеся стенки оболочек паразита при «сложной» локализации эхинококковых кист, позволяют не только выполнить безопасное паренхим-сберегающее вмешательство, но и предупреждать развитие местного рецидива заболевания.

Внедренные в хирургическую практику современные видеозендоскопические и роботические технологии в лечении пациентов с эхинококковым поражением печени позволяют улучшить результаты их лечения и при строгом соблюдении критериев отбора являются операциями выбора.

Разработанные и внедренные в практику минимально инвазивные способы хирургического лечения эхинококкоза печени: радиочастотная и

сверхвысокочастотная абляция гидатидных кист, - позволяют при строгом отборе пациентов значительно улучшить непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения.

Практическая значимость диссертационной работы подтверждаются патентами на изобретения: «Способ радиочастотной абляции эхинококковых кист печени», №2767275 от 19.05.2021; «Способ сверхвысокочастотной абляции эхинококковых кист печени», №2767278 от 19.05.2021.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Предложен модифицированный подход к диагностике эхинококкоза печени, основанный на анализе определяющих его признаков, среди которых преобладают стадия по ВОЗ, размер, количество, локализация кист, их прилежание к крупным сосудистым структурам, желчным протокам, анатомический и функциональный объем остающейся доли печени, определяющих информативность и значимость для хирургической практики технологии диагностического моделирования. Между признаками существует корреляционная связь, позволяющая определить персонафицированные показания или противопоказания к выбору того или иного варианта хирургического вмешательства при эхинококкозе печени;
2. Доказано, что персонафицированный выбор варианта хирургического лечения больных эхинококковым поражением печени, основанный на технологии диагностического моделирования, позволяет избежать нерадикального или излишне травматичного варианта хирургического лечения, улучшить непосредственные хирургические и отдаленные результаты лечения. Установлено, что изучение негенетических (возраст, индекс массы тела) и генетических (полиморфизм цитохромов P450) предикторов обуславливает безопасность и эффективность консервативной терапии альбендазолом;
3. Внедрение миниинвазивных и гибридных хирургических технологий позволяет улучшить непосредственные и отдаленные результаты

хирургического лечения больных эхинококкозом печени. Доказано, что применение методов локального физического воздействия на эхинококковые кисты позволяет не только улучшить результаты лечения, но и может служить альтернативной пункционно-дренирующим и паренхимсберегающим способам хирургического лечения.

Внедрение результатов диссертационной работы

Результаты исследования внедрены и используются в отделении хирургии печени и поджелудочной железы №50, отделениях экстренной хирургической помощи №75 и №76 ГБУЗ ГKB им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы (акт внедрения от 06.10.2021 года).

Полученные в результате диссертационного исследования данные используются в учебно-педагогической работе кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт внедрения от 17.10.2022 года), основные результаты, положения и выводы диссертации включены в лекционный курс "Хирургия", в раздел № 9 «Хирургия органов брюшной полости» основной профессиональной образовательной программы высшего образования – подготовка кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности «Хирургия»; в учебные планы циклов профессиональной переподготовки специалистов и циклов повышения квалификации врачей по направлению «Хирургия».

Апробация диссертационной работы

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол заседания №11 от 13.09.2022 года).

Основные положения диссертации представлены на заседании сотрудников кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 24.11.2022 года (протокол №11 от 24.11.2022 года).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на:

- 8 Конгрессе Московских хирургов (Москва, 2021);
- 28 Конгрессе хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные вопросы хирургической гепатологии» (Москва, 2021);
- III Всероссийской мультимедийной конференции "Медицина высоких технологий" с секцией по криотехнологиям в хирургии "Управляя холодом» (Москва, 2021);
- Международной научной конференции "Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями» (Москва, 2022);
- I Научно-практической конференции «Розановские чтения» (Москва, 2022);
- Научно-практической конференции «Эхинококкоз печени: от теоретических основ к современному хирургическому лечению» (Москва, 2022).
- Первом всероссийском междисциплинарном конгрессе по непрерывному профессиональному образованию работников здравоохранения (Москва, 2022).

Научные публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 22 печатные работы, 21 их них в отечественной литературе, 10 согласно Перечню рецензируемых научных изданий ВАК от 06.12.2022, 1 в зарубежной литературе, 2 патента.

Личный вклад автора

Личный вклад в науку соискателя заключается в расширении границ персонифицированного подхода к диагностике и выбору способа хирургического лечения заболеваний органов брюшной полости и определении возможностей использования оптимального диагностического комплекса методов исследования при хирургическом лечении больных эхинококкозом печени, в получении результатов, изложенных в диссертационном исследовании, прослеживается на всех этапах исследовательской работы – анализе научной отечественной и зарубежной литературы, обоснования актуальности темы и степени ее разработанности,

формирования самой идеи научной работы, формулировки цели, задач, определения методологического подхода и выбора методов их решения, в получении данных. Самостоятельно выполнена большая часть работы - проведение хирургических операций части из 264 больных с эхинококковым поражением печени, наблюдение за ними в динамике до и после стационарного этапа лечения. Проведен анализ и статистическая обработка полученных данных, обобщение результатов, формулировка положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, подготовка публикаций, апробация результатов исследования.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Диссертационное исследование «Диагностическое моделирование и персонифицированное хирургическое лечение больных эхинококкозом печени» соответствует формуле специальности 3.1.9. – Хирургия и областям исследования: п. No 2 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний», п. No 4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику».

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 255 страницах машинописи и иллюстрирована 45 таблицами и 82 рисунками. Состоит из введения, обзора современной медицинской литературы, описания клинического материала и методов исследования, главы с изложением результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов и заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего в себя 224 работы, из них 64 отечественных и 160 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эхинококкоз печени. Определение. Эпидемиология. Этиология.

Определение

Эхинококкоз является зоонозной инфекцией, возбудителем которой является личиночная форма ленточного червя *Echinococcus granulosus*. На его долю приходится до 1,2% от всех биогельминтозов [81].

Эпидемиология

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), *E. granulosus* является эндемичным в районах Южной Америки, Восточной Европы, России, Ближнего Востока и Китая, где уровень заболеваемости людей достигает 50 на 100 000 человек в год [114]. В некоторых районах, например, в Южной Америке, распространенность колеблется от 20% до 95% [172]. Тип штаммов *E. granulosus* и типичный промежуточный хозяин варьируют в зависимости от региона. Наиболее распространенными промежуточными хозяевами являются фермерские животные, такие как овцы, козы, свиньи, верблюды, лошади и крупный рогатый скот, мул-олень. Из них наиболее часто поражаются мелкие жвачные животные, такие как овцы и козы. Штамм овец G1 *E. granulosus* наиболее часто ассоциируется с паразитарным процессом у человека [151].

Частота хирургических вмешательств по поводу эхинококкоза печени отражает лишь часть числа инфицированных хозяев, что, в свою очередь, составляет только часть фактической распространенности в эндемичных районах. Эхинококкоз особенно часто поражает население в развивающихся странах, где современное лечение не всегда возможно и оказывает значительное влияние на мировое животноводство, ежегодно принося убытки до двух миллиардов долларов [178].

Анализ данных литературы свидетельствует о росте заболеваемости эхинококкозом за последние 25 лет более, чем в три раза (с 0,1 в 1990 г до 0,35

на 100 тыс. населения в 2015 г) [211]. В России ежегодно регистрируют более 500 случаев заражения человека данным гельминтом. В последние несколько лет, некоторые из Балканских стран, Румыния, Болгария и Греция сообщили о росте числа случаев заболеваемости эхинококкозом [208].

Миграционные волны в XX-XXI веке обусловили переход сельского населения в крупные мегаполисы, тем самым определив рост заболеваемости, казалось бы, в абсолютно неэндемичных зонах, при этом опыт медицинских организаций, зачастую не позволяет оказывать квалифицированную помощь таким пациентам, приводя к необходимости концентрации таких больных в специализированных гепатологических центрах.

Жизненный цикл

E. granulosus – это ленточный солитер, развивающийся со сменой двух хозяев – промежуточного и окончательного. В тонкой кишке окончательного хозяина (плотоядные животные) эхинококк обитает в половозрелой стадии. В личиночной стадии *E. granulosus* находится в органах и тканях крупного и мелкого рогатого скота, человека. Окончательные хозяева заражаются при попадании цист эхинококка в организм с тканями промежуточных хозяев.

E. granulosus достигает половой зрелости в течение 25–80 суток с момента заражения, срок зависит от вида окончательного хозяина и сезона года. Окончательные хозяева выделяют яйца гельминта с испражнениями в окружающую среду, затем эти яйца могут быть поглощены промежуточными хозяевами, в которых они созревают в кисты.

Человек является случайным промежуточным хозяином, который заражается либо при непосредственном контакте с зараженной собакой, либо при употреблении воды, пищи или почвы, загрязненной такими фекалиями. В настоящее время выявлено три основных путей инфицирования человека: через слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, через слизистые оболочки дыхательных путей и через раневую поверхность [119].

При инфицировании человека первой стадией является бессимптомный инкубационный период, в течение которого проглоченные яйца

высвобождают онкосферы, способные проникать в стенку кишечника человека. Эти гидатидные элементы входят в портальную венозную систему, которая обеспечивает доступ к печени, легким и различным другим органам. Онкосфера *E. granulosus* в течение 10-14 дней проходит ряд превращений, часть из них не получает дальнейшего развития, но часть формирует эхинококковую кисту. При эхинококкозе печени рост кисты колеблется от 1-2 мм до 10 мм в год. Они имеют тенденцию поражать правую долю чаще, чем левую из-за особенного портального кровотока [109].

Данная особенность в последующем определяет необходимость выполнения расширенных резекций печени, не всегда выполнимых вследствие малого объема остающейся левой доли печени и обуславливает поиск и развитие новых гибридных хирургических технологий для оказания квалифицированной помощи пациентам с эхинококковым поражением печени.

Морфологические особенности эхинококковых кист

Эхинококковая киста снаружи окружена плотной соединительнотканной фиброзной капсулой, которая образуется в результате ответа клеток промежуточного хозяина против продуктов метаболизма *E. granulosus*. Кутикулярная (внешняя) оболочка по химическому составу является полимерным мукополисахаридом, близким к хитину насекомых. Данная оболочка обладает свойствами полупроницаемой мембраны, которая обеспечивает *E. granulosus* питательными веществами и выполняет защитную функцию. Герминативная оболочка выполняет все основные жизненные функции *E. granulosus*. Данная оболочка разделяется на три зоны: камбиальную (пристеночную), зону известковых телец (среднюю) и зону выводковых капсул с формирующимися протосколексами и юными дочерними цистами (ацефалоцистами), которые образуются в результате везикуляции зрелых протосколексов или экзогенного почкования дочерних ацефалоцист.

Дочерние кисты формируются из зародышевых элементов паразита. Протосколексы и новые кисты могут формироваться и в дочерних цистах.

Ацефалоцисты, образующиеся в результате развития протосколексов, микроскопически являются миниатюрной копией материнской эхинококковой кисты. По сравнению с протосколесками ацефалоцисты более устойчивы к воздействию физических и химических факторов внешней среды.

Полость эхинококковой цисты заполнена жидкостью — это продукт секреции зародышевой оболочки. Данная субстанция содержит питательные вещества, необходимые для существования паразита и продукты его метаболизма. Жидкость эхинококковых кист обычно бесцветная и прозрачная, является транссудатом с рН 6,7-7,2 и удельным весом 1,008–1,015, в ней могут находиться свободно взвешенные, оторвавшиеся сколексы и выводковые капсулы, так называемый «гидатидозный песок» [150, 208]. При инфекции *E. granulosus* кисты чаще всего встречаются в печени (70%) или легких (20%). Однако 10% кист можно обнаружить в любом органе, включая селезенку (6%), сердце (2%), почки (2%) и мозг (менее 2%).

Такие особенности строения эхинококковых кист обуславливают невосприимчивость их к проводимой противопаразитарной терапии, а также снижение иммунного ответа за счет формирования плотной фиброзной капсулы.

Клиническая картина эхинококкоза печени

Эхинококкоз печени может оставаться незамеченным в течение многих лет из-за медленного роста кист вследствие реакции иммунной системы хозяина и формирования оболочек паразита. В зависимости от размера и локализации кисты могут в итоге оказывать давление на близлежащие структуры, вызывая дискомфорт в болевой абдоминальный синдром. Так, эхинококковые кисты в печени могут сдавливать желчные протоки, приводя к развитию механической желтухи [80].

Разрыв кисты в первую очередь приводит к активации иммуноглобулина IgE, что проявляется аллергическими реакциями, наиболее часто характеризующимся крапивницей, покраснением и отеком слизистой оболочки. Поступление большого количества содержимого кисты в

свободную брюшную полость может вызывать опасную для жизни анафилактическую реакцию [77]. Разрушение стенки кисты приводит к высвобождению жизнеспособного содержимого, что приводит к вторичному эхинококкозу [189]. Симптомы инфицирования кисты могут проявляться в виде сепсиса, обусловленного первичной или вторичной инфекцией из-за формирования цисто-билиарного свища. В одном исследовании бактериальная суперинфекция была обнаружена у 7,3% (37/503) пациентов с диагнозом эхинококкоз печени [96]. У четырех из этих пациентов развился тяжелый сепсис, и двое пациентов умерли. Бактерии, наиболее часто встречающиеся при инфицировании эхинококковой кисты печени, включали *Escherichia coli*, *Enterococcus* и *Streptococcus viridans*.

Отсутствие яркой клинической картины эхинококкового поражения печени обусловило необходимость развитие скрининговых диагностических технологий в последние десятилетия 20 и начале 21 века. Такой подход обусловил как рост выявляемости эхинококкового поражения у людей, так и привел к ряду изменений в лечебной тактике.

1.2. Диагностика, варианты лечения, наблюдение и профилактика заболеваемости у больных эхинококкозом печени

Диагностика эхинококкоза печени

Исторически клинический диагноз эхинококкоза у людей почти исключительно зависел от симптомов, которые можно было обнаружить при осмотре и пальпации (например, вздутие живота, ощутимые флюктуирующие кисты) (Langenbuch, 1890; Lehmann, 1928) [84]. Клинические проявления, вызванные кистами *E. granulosus* в различных органах, были достаточно хорошо известны ученым уже во второй половине XIX века [86].

Дифференциальная диагностика во многих случаях была крайне затруднительна, поэтому на протяжении последующих десятков лет были предприняты попытки ввести и применить улучшенные методы диагностики и визуализации [94]. В настоящее время диагностика заболевания — это

комбинирование серологических тестов и инструментальных методов исследования, как правило, в сочетании с анамнезом проживания либо миграции из эндемичного района.

Диагностика на основе простых исследований сыворотки крови затруднена из-за низкой чувствительности тестов, которая часто обусловлена скрытыми иммунными реакциями. Иммунный ответ зависит от локализации, целостности стенки кисты и степени её активности согласно критериям ВОЗ [90, 215]. Уровни печеночных ферментов имеют низкую чувствительность и не являются патогномоничными в диагностике эхинококкоза. Более того, анализы на трансаминазы в сыворотке крови отклонены от нормы только у 40% инфицированных пациентов [151, 160]. При наличии эхинококкового поражения печени уровень щелочной фосфатазы обычно повышается, в то время как соотношение аспартат/аланин-трансаминазы и уровень билирубина обычно остаются в пределах нормы. В клиническом анализе обращает на себя эозинофилия в 18-83% случаев [99, 116].

Таким образом, диагностическая ценность стандартных лабораторных тестов у пациентов с эхинококковым поражением печени остается крайне низкой и обусловлено это прежде всего морфологическим характером роста кист и реакцией организма хозяина.

Диагностическая пункция

На сегодняшний день данный метод носит скорее исторический характер и не показан для широкого применения. Сегодня пункция под ультразвуковым контролем может рассматриваться лишь как элемент чрескожно-чреспеченочных миниинвазивных способов хирургического лечения.

Иммунодиагностика

Иммунодиагностика эхинококкоза у человека датируется началом 20-го века. Для обнаружения циркулирующих анти-эхинококковых антител Ghedini, Weinberg и Parvu (Weinberg, 1909; Lehmann, 1928) разработали тест фиксации комплемента (известный как тест Ghedini-Weinberg). Fleig и Lisbonne (1907, Lehmann, 1928) создали преципитационный тест, а Casoni и Botteri (в Lehmann,

1928) изобрели внутрикожный тест (позже известный как тест Casoni). С 1950-х годов эти тесты были дополнены или постепенно заменены более современными методиками, такими как непрямой тест на гемагглютинацию, тесты на бентонитовую и латексную агглютинацию, иммунопреципитацию и иммуноэлектрофорез. Некоторые из этих тестов были весьма чувствительными при обнаружении кистозного эхинококкоза, особенно печени, но общей проблемой была низкая степень специфичности (Kagan, 1968; Varela-Diaz and Coltorti, 1976; Rickard and Lightowlers, 1986). Позже, палитра тестов на антитела была расширена за счет непрямого теста на флуоресцентные антитела, иммуноферментный анализ (ИФА) и некоторые вторичные, менее значимые тесты. Использование очищенных или рекомбинантных антигенов в современных процедурах тестирования значительно повысило достоверность результатов диагностики (Lightowlers and Gottstein, 1995; WHO, 2001), о чем будет сказано ниже [90]. Но несмотря на все достижения иммунодиагностики, ценность данных исследований остается на недостаточно высоком уровне, причиной чего является экспансивный рост кист с формированием плотной фиброзной капсулы, не позволяющей сформировать адекватный иммунный ответ.

Серологическая диагностика эхинококкоза

При инфицировании *E. granulosis* у человека индуцируется иммунный ответ в виде продукции антител, главным образом IgG1 и IgG4, за ними следуют IgM, IgA и IgE [74]. Примерно у 30-40% пациентов антитела не обнаруживаются, несмотря на циркулирующие паразитарные антигены [107, 131]. Эти данные позволяют предположить, что инфекция может быть связана с ингибированием иммунного ответа хозяина, возможно, на уровне В-клеток или опосредованным Т-клеточным механизмом [184]. Возможно, что непроницаемость стенки кисты для защитной системы хозяина играет определенную роль, позволяя паразиту уклоняться от иммунного обнаружения и ответа.

Был описан ряд методов определения антител IgG, IgM и IgE к эхинококковым антигенам. Имеющиеся в настоящее время методы определения антител включают иммуноэлектрофорез, иммуноферментный анализ (ИФА) и иммуноблотинг, в которых используются нативные и рекомбинантные антитела и фракция гидатидной жидкости. Иммуноблотинг, обладает самой высокой чувствительностью (80%), за которой следуют ИФА (72%) и иммуноэлектрофорез (31%) [222]. К примеру, исследование 151 пациентов с эхинококкозом печени, показало, что результаты ИФА и непрямой гемагглютинации зависят от количества и размера кист, активности кисты и проведения противопаразитарной терапии в сроки до 12 месяцев до сбора сыворотки крови. Если предварительный тест с ИФА IgG отрицателен и отсутствуют инструментальные либо другие подтверждающие данные о эхинококковой кисте, то пациенты в дальнейшем обследовании не нуждаются [198].

Однако результаты инструментальных методов исследования, указывающие на наличие у серонегативного пациента эхинококковой кисты, требуют повторного серологического тестирования и определения дальнейшей тактики лечения больного. Стационарным больным, имеющих положительные результаты инструментальных исследований, проводят вторичный тест на антитела, используя либо тест Arc 5, IgG4-ИФА, либо иммуноблотинг для антител против антигенов *E. granulosus*. Вторичные тесты используются для исключения ложноположительных перекрестных реакций [110]. Такой подход позволяет исключить напрасные хирургические вмешательства у пациентов с простыми билиарными кистами печени.

Методы исследования для обнаружения антител, как правило, имеют более высокую чувствительность (до 97%) по сравнению с анализами, направленными на обнаружение антигенов, но не способны дифференцировать активную инфекцию от перенесенной [198]. Поэтому предпочтительны анализы на антигены, поскольку они не только более специфичны, но и лучше, отражают улучшение состояния пациентов,

получающих хирургическое лечение. Недостатком этих анализов является вариабельность показателей чувствительности, которая колеблется от 33% до 85%. Эта вариабельность может быть обусловлена структурой кальцифицированных кист, скрывание кист окружающей нормальной тканью или тем фактом, что комплексы антиген–антитело нелегко обнаружить с помощью рутинных анализов [220]. В действительности многие из разработанных серологических тестов применимы только в исследовательских целях и не могут широко применяться в клинических условиях.

Белковые биомаркеры

Echinococcus spp. могут выживать в организме людей в течение длительного времени благодаря активной регуляции иммунного ответа хозяина путем секреции белков на границе раздела тканей паразита и хозяина [74]. Профилирование белкового состава гидатидной жидкости и экскреторных / секреторных (Э/С) продуктов дает крайне ценную информацию о стратегиях выживания паразитов и молекулярных механизмах взаимодействия паразит-хозяин [94]. Кроме того, анализ белковых профилей может помочь в выявлении потенциальных молекулярных маркеров для разработки инструментов диагностики и последующего наблюдения. Протеомный анализ состава содержимого кист при эхинококкозе идентифицировал сотни белков как исходящих из *Echinococcus* spp., так и хозяина, однако применение протеомики в диагностики и лечении пациентов находится, по сути, в зачаточном состоянии. Специфические иммунодоминантные эпитопы в гидатидной жидкости *E. granulosus* изменяются по мере прогрессирования заболевания (например, от CE1 к CE2), а её белковый состав отличается в зависимости от локализации кист; это может объяснить хорошо известные различия в ответе антител хозяина, коррелирующие со стадией и локализацией кист [152].

ДНК-диагностика

Разработанные методики на основе ДНК, такие как ПЦР-диагностика, являются высокочувствительными, достаточно специфичными и способны отличать виды *Echinococcus* друг от друга и от других цестод. Они могут, как обсуждалось выше, помогать дифференцировать различные генотипы *E. granulosus*, в том числе после биопсии эхинококковой кисты, и идентифицировать инфицированные виды млекопитающих-хозяев [198]. Методы ДНК-идентификации в настоящее время обычно используются для диагностики лишь альвеолярного эхинококкоза у пациентов с нестандартными результатами применения визуализационных методик и / или с отрицательными серологическими реакциями, особенно типичными для пациентов с ослабленным иммунитетом. Молекулярная диагностика, включая петлевую изотермическую амплификацию (LAMP), может использоваться в качестве скрининга первой линии на *Echinococcus* spp. и для обнаружения ДНК яиц в образцах окружающей среды как важный шаг для выявления загрязненных территорий с высоким риском и для определения фактических путей заражения человека, однако данные диагностические методики находятся на этапе разработки [166].

Инструментальные методы диагностики эхинококкоза печени

В начале 20 века в качестве нового диагностического метода появилась рентгенография, а с конца 1960-х годов с помощью УЗИ, компьютерной томографии, ангиографии, холангиографии, магнитно-резонансной томографии, а в начале 1990-х годов - позитронно-эмиссионной томографии стало возможным полностью неинвазивно получить всю информацию об объеме, локализации и характере поражения внутренних органов, в том числе печени. Эти процедуры визуализации представили новые возможности диагностики эхинококкоза у людей [93, 148].

Результаты инструментальных методов исследования варьируют в зависимости от стадии развития кисты. Поскольку для постановки диагноза эхинококковой кисты существует несколько классификационных схем, ВОЗ разработала стандартизированную классификационную систему. Эта система,

первоначально разработанная Gharbi и его коллегами в 1981 году, была пересмотрена неофициальной рабочей группой ВОЗ по классификации эхинококкоза (IWGE) и в настоящее время является предпочтительной [89].

Классификация Gharbi, 1981:

Стадия 1: гомогенное гипоэхогенное кистозное тонкостенное образование;

Стадия 2: дольчатое кистозное образование;

Стадия 3: кистозное образование с наличием дочерних кистозных образований;

Стадия 4: псевдо-туморозное образование;

Стадия 5: тотально кальцифицированное или частично кальцифицированное образование (неактивная киста).

В таблице перечислены классификационные признаки данной классификации ВОЗ. Такая классификационная система позволяет применять стандартизированный подход к лечению на основе диагностированной стадии кисты (таб. 1). Согласно вышеуказанной ультразвуковой классификации эхинококкового поражения печени, существует семь кистозных стадий заболевания, каждая из которых демонстрирует свои отличительные характеристики. Самая ранняя предполагаемая стадия - кистозное образование (CL, cystic lesion, КО), недифференцированная простая киста: считается, что это ранняя простая киста, она считается активной с потенциалом роста и развития.

Таблица 1.

Классификация эхинококковых кист согласно неофициальной рабочей группе ВОЗ по эхинококкозу (WHO-IWGE, 2010)

Gharbi	WHO-IWGE	Характеристика кисты	Статус кисты
I	CE1	Однокамерное кистозное образование с четко визуализируемой стенкой	Активная стадия паразита
III	CE2	Мультисептальное кистозное образование с четко визуализируемой стенкой	Активная стадия паразита
I II/III	CE 3 a/ b	Однокамерное кистозное образование, не содержащее/содержащее дочерние кисты	Переходная стадия паразита
IV	CE 4	Гетерогенное гипозоогенное содержимое, дочерние кисты отсутствуют	Неактивная стадия паразита
IV	CE 5	Толстая кальцифицированная капсула, не содержащая жизнеспособных сколексов	Неактивная стадия паразита

УЗ-характеристики кист следующих категорий (CE1, CE2 и CE3) являются достаточно патогномичными при инфицировании *E. granulosus*.

Активные стадии кистозного эхинококкоза включают стадии CE1 и CE2, которые обычно фертильны, содержат жизнеспособные протосколексы. Кисты CE1 однолокусные, тогда как кисты CE2 либо имеют «перегородку», либо содержат дочерние кисты. Кисты CE3 являются переходными: кисты CE3A демонстрируют отслоение ламинарной мембраны от стенки кисты, а кисты CE3B содержат смесь интактных и разорванных дочерних кист в матрице из твердых дегенерированных тканей. Кисты CE4 и CE5

преимущественно содержат дегенерированные ткани и считаются неактивными и бесплодными [99].

Учитывая, что эти стадии заболевания предполагают различные уровни паразитарной активности и коррелируют с данными ультразвукового исследования, точная постановка стадий имеет первостепенное значение для определения и проведения соответствующего лечения.

В исследовании 2014 г., оценившем использование и результаты принятия классификации ВОЗ, были проанализированы статьи, опубликованные с 1 января 2004 г. по 30 апреля 2014 г., и было обнаружено, что в тех работах, которые использовали УЗ-классификацию, 48,8% использовали классификацию WHO-IWGE, 47,9% использовали Классификация Гарби, а 3,3% используют другие классификации [90, 153, 186]. Было продемонстрировано, что классификация ВОЗ более точно отражает течение болезни, чем другие ранее предложенные классификации, а эффективность лечение зависит именно от правильного применения этой классификации ВОЗ клиницистами.

Ультразвуковое исследование является повсеместно используемым методом для обнаружения эхинококковых кист. Диагностическая точность данного метода достигает почти 90% в зависимости от технических характеристик аппарата и опыта пользователя. В настоящее время этот метод является в большей степени скрининговым, что, отчасти, объясняется доступностью даже в небольших медицинских центрах [119, 147]. Ультразвуковое исследование полезно не только для диагностики, но и для динамического наблюдения с целью исключения рецидива заболевания [160]. По данным УЗИ эхинококковая киста выглядит как гипоэхогенное или анэхогенное образование. “Хитиновая оболочка” – гиперэхогенная структура, на внутренней поверхности которой визуализируются множественные включения – “гидатидный песок” (зародышевые элементы эхинококка – протосколексы и ацефалоцисты). Фиброзная капсула определяется как гиперэхогенный ободок и отделена от хитиновой оболочки гипоэхогенным

слоем, представляющим собой лимфатическую “щель”. При отслойке хитиновой оболочки в просвете кисты визуализируется ленточная гиперэхогенная структура. Дочерние кисты и отслоившаяся хитиновая оболочка являются патогномоничными только для эхинококковых кист. Кальцификация кист обычно происходит внутри стенки и проявляется повышенной гиперэхогенностью с задним акустическим затенением. Сильная кальцификация ограничивает проникновение ультразвука, в связи с чем возможно визуализировать только переднюю часть эхинококковой кисты.

УЗИ не всегда способно дифференцировать эхинококковые кисты от других объемных образований, особенно при размерах кист менее 3 см. К дополнительным методам визуализации относятся мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Данные методы исследования обладают более высокой чувствительностью и специфичностью, чем УЗИ [210].

Ультразвуковой метод исследования является стандартным методом для первичной диагностики эхинококковых кист, но уменьшение точности данного метода и ограничение его использования может возникать по множеству причин, включая ожирение, метеоризм, предыдущие операции на печени [161]. Таким образом лечебная тактика не должна основываться на скрининговом субъективном диагностическом методе.

Контрастное ультразвуковое исследование

Контрастное ультразвуковое исследование является на сегодняшний день одним из перспективных методов дифференциальной диагностики заболеваний печени. В ряде исследований оно продемонстрировало чувствительность и специфичность до 100% по сравнению с известными методами диагностики, однако в связи со значимой технической сложностью, дороговизной и субъективностью пока не может использоваться в рутинной диагностике эхинококкоза печени [181].

Мультиспиральная компьютерная томография

МСКТ показана в тех случаях, когда выполнение качественного УЗИ сопряжено с рядом трудностей, связанных с пациентом (ожирение, избыточный газ в кишечнике, ранее выполненная операция). Этот лучевой метод диагностики имеет высокую чувствительность и специфичность в выявлении эхинококкоза печени. Многофазное исследование необходимо при планировании хирургических вмешательств, для дифференциальной диагностики, а при подозрении на осложненные формы гидатидного процесса (особенно инфицировании кист или наличия связи с желчным деревом) [158].

При выполнении компьютерной томографии возможна визуализация кальцификации стенки кисты, внутренних перегородок, плавающих мембран и дочерних пузырьков [171]. Дочерние пузыри видны как круглые структуры, расположенные по периферии материнской кисты; они обычно содержат жидкость с более низким затуханием, чем жидкость материнской кисты. МСКТ с контрастным усилением позволяет визуализировать типичный ободок с высокой степенью ослабления, представляющий воспаление, окружающее собственно кисту.

Мертвые кисты обычно полностью кальцинированы, и выглядят как круглые участки с повышенным усилением. Также при выполнении компьютерной томографии возможна качественная оценка наличия уровня газа или воздуха-жидкости внутри эхинококковой кисты, что является косвенными признаками инфекции и / или связи с желчным деревом.

Несмотря на то, что рентгеновское излучение является основным недостатком компьютерной томографии, последняя остается основным методом для визуализации очаговых изменений печени, помогает определить количество, размер и расположение очаговых изменений в печени и позволяет провести комплексную предоперационную оценку [182].

Магнитно-резонансная томография

При необходимости проведения дифференциальной диагностики, когда исчерпаны стандартные методики, магнитно-резонансная томография

позволяет с более высокой точностью выявить кистозный компонент и уточнить наличие поражения билиарного дерева [66].

Эхинококковые кисты демонстрируют переменную интенсивность сигнала на T1- и T2-взвешенных изображениях в зависимости от содержимого внутри кист. Некротические и жидкие компоненты гипоинтенсивны на T1-взвешенных изображениях и заметно гиперинтенсивны на T2-взвешенных изображениях [142]. Дочерние кисты определяются как кистозные структуры, прикрепленные к зародышевому слою, и являются гипоинтенсивными по сравнению с гидатидной жидкостью на T1-взвешенных изображениях [148].

Характерным признаком эхинококкового поражения печени является перицист, который обычно проявляется как зона с низкой интенсивностью сигнала на T2-взвешенных изображениях. Кроме того, можно визуализировать внутреннее кольцо с промежуточной интенсивностью сигнала, представляющее собой отслоившиеся мембраны. После внутривенного контрастирования перициста может демонстрировать небольшое усиление сигнала [217].

MPT - лучший диагностический инструмент для визуализации отслоения стенок пузырей, но, с другой стороны, является менее чувствительным методом в отношении оценки кальцификации стенок кист. Уровень воздуха и жидкости может быть виден на MPT как возможный признак воспаления [148].

Известно, что рутинная MPT не позволяет полноценно дифференцировать полностью жидкие эхинококковые кисты (тип I, CE1) от простых кист. В этом случае использование диффузионно-взвешенного изображения (DW-MRI) может помочь в дифференциальной диагностике при ранних стадиях паразитарного процесса [142]. DW-MRI уже давно используется исключительно для визуализации мозга из-за технических проблем и чувствительности к артефактам движения (вызванным движением сердца и дыханием); с появлением более быстрых программ для MPT, DW-MRI стала применяться для визуализации брюшной полости. При

использовании DW MRI с высоким b-фактором ($1000 \text{ с} / \text{мм}^2$) эхинококковые кисты являются гиперинтенсивными (в отличие от простых кист).

Кроме того, с помощью DW-MRI возможно рассчитать параметр, называемый «видимый коэффициент диффузии» (ADC), которым измеряется разница в клеточной плотности очаговых поражений печени. Этот количественный параметр можно использовать для дифференциации эхинококковых кист от простых кист. Различие между ADC эхинококковых кист и простых кист можно объяснить различием содержимого кист. Поскольку гидатидная киста содержит вязкий гидатидный песок, который состоит из сколексов, хлорида натрия, белков, глюкозы, ионов, липидов и полисахаридов, ADC гидатидной кисты снижается. Напротив, простая киста имеет более низкую вязкость, следовательно, более высокую плотность. В серии Инана среднее значение ADC для эхинококковых кист было значительно ниже ($2,5 \times 10^{-3} \pm 0,9$), чем для простых кист ($3,5 \times 10^{-3} \pm 0,5$).

У пациентов с гидатидным процессом в печени магнитно-резонансная ангиография с контрастным усилением может быть использована для выявления обструкции венозного оттока из печени, тромбоза или инвазии в сосудистые структуры [148].

МР-холангиопанкреатография (МРХПГ) является оптимальным методом диагностики для изучения потенциального поражения билиарного дерева: связи между кистами и билиарным деревом; дилатации желчевыводящей системы вследствие сдавления [217].

ФДГ-ПЭТ

Информацию о метаболической активности паразитов нельзя получить с помощью стандартных визуализационных методик. Кроме того, изменения размера кист после лечения альбендазолом происходят медленно. УЗИ, КТ и МРТ могут оценить отсутствие прогрессирования, а не регресс уже сформировавшихся изменений [88]. [18F] ФДГ-ПЭТ был предложен как неинвазивный инструмент для трехмерного определения метаболической активности в очагах эхинококкоза [24, 171].

В настоящее время анализа опыта выполнения ПЭТ-КТ при кистозном эхинококкозе в доступной литературе нами не отмечено, однако в ряде научных работ оценивалось применение ФДГ-ПЭТ при альвеококкозе печени. Использование ФДГ-ПЭТ для выявления и мониторинга внепеченочных локализаций альвеолярного эхинококкоза остается под вопросом: повышенное поглощение ФДГ метастазами в легкие, сердце и мозг наблюдалось у китайских пациентов с далеко зашедшими поражениями [179].

Исследование же метаболической активности у пациентов с кистозным эхинококкозом позволит в будущем оценить как радикальность хирургического вмешательства, так и рецидив гидатидного процесса (в том числе после нерадикально выполненной операции).

Принимая во внимание все вышеизложенное: большое разнообразие лабораторных и инструментальных методик, отсутствие единой диагностической концепции, что, соответственно, приводит к выбору неверной лечебной тактики, определяет важность стандартизации диагностического протокола у пациентов с эхинококковым поражением печени.

Лечение эхинококкоза печени

Определение оптимальной стратегии и тактики лечения больных эхинококкозом печени зависит от множества различных факторов. К ним относятся стадия развития кисты по классификации ВОЗ, размер, количество, локализация кист, наличие или отсутствие осложнений эхинококкоза печени (цистобилиарные свищи, нагноение кисты, механическая желтуха). В связи с этим крайне важно оценивать каждый отдельный случай на мультидисциплинарном консилиуме для определения наиболее правильной стратегии и тактики лечения пациента.

Медикаментозная терапия эхинококкоза печени

Наиболее изученными являются препаратами для лечения пациентов с эхинококковым поражением печени являются бензимидазолы, к которым относятся альбендазол и мебендазол [83, 96]. Их основной механизм действия

связан с вмешательством в поглощение глюкозы паразитами, что приводит к истощению гликогена в внутриклеточных органеллах паразита. Исследования показали, что эффективность альбендазола превосходят мебендазол [133]. Из исследований данных лекарств следует, что принципиальная разница между ними заключается в расщеплении метаболитов; метаболит альбендазола является мощным пролекарством, обладающим отличными антигельминтными свойствами, в то время как мебендазол распадается на множество малоактивных метаболитов [169].

Известно, что медикаментозная терапия эхинококкоза показана в следующих случаях:

1) в нерезектабельных случаях при первичном поражении легких и печени множественными кистами и при поражении брюшины;

2) для снижения риска вторичного обсеменения брюшной полости при необходимости пункции эхинококковой кисты и снижения риска рецидива у пациентов в предоперационном и послеоперационном периодах.

Относительными противопоказаниями к проведению медикаментозной терапии включают:

- 1) большие эхинококковые кисты с высоким риском разрыва;
- 2) неактивные кисты (стадия CE4 и 5 по классификации ВОЗ);
- 3) ранние сроки беременности;
- 4) печеночная дисфункция и заболевания, угнетающие функцию костного мозга.

Лечебная доза для среднестатистического 70-килограммового человека составляет 400 мг препарата 2 раза в сутки в течение 28 дней. Наиболее распространенным токсическим эффектом является повышение уровня печеночных ферментов при длительной терапии, которое может наблюдаться у 20% пациентов [89]. Известно, что бензимидазолы обладают подавляющим действием на костный мозг, которое обычно ослабевает с прекращением действия препарата. Следовательно, во время терапии бензимидазолами

крайне важно контролировать уровень печеночных ферментов и показатели периферической крови [122].

Исследование EchinoMEDREV экстраполировало данные лечения из различных исследований и проанализировало лечебные эффекты бензимидазолов на пациентов с печеночными и перитонеальными кистами (стадия устанавливалась согласно ультразвуковой классификации ВОЗ-IWGE). Однако эти данные касались только лечения кист <6 см в диаметре или высокоактивных кист (CE1-CE2), поэтому этих данных было недостаточно для создания стандартной схемы терапии для всех размеров кист, стадий и структуры. Для определения частоты рецидивов были собраны данные из шести центров. Высокоактивные кисты CE1 и более мелкие кисты имели лучший ответ, из них 25% кист вернулись к активному статусу через 1,5–2 года терапии после первоначального ответа. Это может быть объяснено неполным формированием стенки кисты в первые годы терапии с последующим снижением эффективности препаратов из-за усиления кальцификации стенки кисты [194].

К еще одному исследованию относится клинический анализ 612 пациентов (исследование было проведено на базе одного центра) с общим количеством кист 159. Большинство (50-75%) кист, стадированных как CE1 (активные), были определены как неактивные после начала лечения бензимидазолом (под наблюдением через 1-2 года), по сравнению с 30-50% кист CE2 и CE3, которые были стадированы как неактивные. Кроме того, 50-60% более мелких кист (менее 6 см в исходном состоянии) лучше реагировали на лечение через 1-2 года по сравнению с 25-50% более крупных кист [177].

Существует еще одно антигельминтное средство широкого спектра действия - празиквантел. Однако одного этого препарата недостаточно в качестве монотерапии эхинококкоза печени, и он рекомендуется в комбинации с альбендазолом, особенно в качестве предоперационного режима. У пациентов с интраабдоминальным эхинококкозом, получавших предоперационный режим альбендазола в сочетании с празиквантелом, на

момент операции наблюдалось большее количество нежизнеспособных протосколиксов по сравнению с пациентами, получавшими только альбендазол [134].

Различия в критериях включения, количествах циклов терапии, терапевтических дозах, полученных результатах, длительности наблюдения за включенными в исследования пациентами по лечению бензимидазолом препятствуют проведению полноценного мета-анализа имеющихся данных по противопаразитарной терапии и не позволяет сделать вывод о действительной эффективности нехирургического способа лечения.

Согласно рекомендациям ВОЗ, лечение альбендазолом или мебендазолом следует начинать за четыре дня до операции и продолжать после нее в течение не менее одного месяца альбендазолом и в течение трех месяцев мебендазолом [169].

Таким образом, исходя из представленных исследований можно сделать вывод о достаточно низкой эффективности противопаразитарной терапии особенно при кистах больших размеров и стадии СЕ2-СЕ3. При этом при хорошем первичном ответе вероятность рецидива в ближайшие два года после курса противопаразитарной терапии обуславливает необходимость поиска предпосылок её неэффективности.

Фармакогенетические и фармакокинетические особенности проведения противопаразитарной терапии

Понимание причин неэффективности противопаразитарной терапии кроется в понимании принципов действия и взаимодействия тех или иных лекарств, пролекарств или активных метаболитов.

Альбендазол (ABZ) — это пероральный антигельминтный препарат широкого спектра действия (Bennett and Guyatt, 2000), который активен против кишечных цестод и нематод, таких как *Echinococcus granulosus* и др [82]. По своей структуре альбендазол относится к группе бензимидазолов, и является пролекарством. После перорального введения концентрация

исходного соединения в плазме крови быстро резко снижается, поскольку в организме происходит его последовательное окисление. Наличие атома серы в бензимидазольной (BZD) группе оказывает большое влияние на метаболизм. ABZ в основном метаболизируется путем микросомального окисления в печени, но процессы биотрансформации ABZ могут происходить и в других тканях. Первым этапом ABZ окисляется в его фармакологически активный метаболит — сульфоксид альбендазола (ABZSO), часть которого проходит второй и более медленный этап метаболизма с образованием сульфона альбендазола (ABZSO₂) — неактивного соединения [114]. Различают печеночный и кишечный метаболизм ABZ, которые происходят под действием двух различных микросомальных ферментных систем, цитохрома P450 (CYP450) и флавинсодержащей монооксигеназы (FMO), которая участвует в NADPH-зависимой реакции [216]. Ранее предполагалось, что изофермент CYP3A и FMO отвечают за внутрикишечное и печеночное сульфоксидирование ABZ, а изофермент CYP1A отвечает за сульфонирование ABZ, что приводит к образованию неактивного метаболита сульфона альбендазола (ABZSO₂). Более того, последние данные свидетельствуют о том, что именно изомер CYP3A4 является основным изоферментом в образовании ABZSO [175]. ABZSO имеет два оптических изомера, энантиомеры (-) ABZSO и (+) ABZSO, которые можно разделить с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). (+) ABZSO связан с активностью ферментной системой FMO, тогда как CYP450 участвует в производстве (-) ABZSO. Moroni et al. сообщили, что в микросомах печени крыс FMO способствует образованию (+) ABZSO, в то время как CYP2C6 и/или CYP2A1 способствуют образованию (-) ABZSO, а CYP3A приводит к образованию эквивалентных количеств (+) и (-) энантиомеров [189]. Rawden et al. наблюдали, что в микросомах печени человека производство ABZSO зависит от FMO3, CYP3A4 и CYP1A2, но изофермент CYP3A4 вносит

основной вклад [214]. Исследования направленные на изучение регуляции процесса метаболизма сообщают, что CYP индуцируется альбендазолом и отвечает за увеличение продукции ABZSO₂, используя (-) ABZSO в качестве субстрата [114].

Последние исследования по изучению метаболизма с участием CYP говорят об активности изофермента CYP2J2 в отношении альбендазола. В недавнем исследовании было сообщено, что скорость образования сульфоксида альбендазола из альбендазола под действием рекомбинантной изоформы CYP2J2 (rCYP2J2) была значительно выше, чем под действием рекомбинантной изоформы CYP3A4 (rCYP3A4), что указывает на важность изоформы CYP2J2. Исследования Wu Z. et al. 2013 подтвердили, что гидроксирование альбендазола катализируется преимущественно CYP2J2 [216].

Эти данные представляют собой важный ресурс для накопления целенаправленной клинической информации, которая облегчит понимание фармакокинетики, терапевтической эффективности, лекарственных взаимодействий альбендазола, однако точкой приложения этой информации является непосредственно пациент с эхинококковым поражением печени, а причина неэффективности терапии не только в прямых причинах в виде гомо либо гетерозиготности активности цитохромов, но и в последствиях этих феноменов в виде развития острого лекарственного гепатита, как правило, являющимся одним из основных причин невозможности проведения полноценной противопаразитарной терапии.

Хирургическое лечение эхинококкоза печени

Хирургическое лечение эхинококковых кист печени с полным удалением оболочек паразита считается единственно радикальным способом лечения [5, 10, 16]. Существует множество вариантов хирургических вмешательств, но все они должны преследовать две основные цели:

максимально полное удаление всех оболочек кисты и облитерация полости [20]. В настоящее время существует множество вариантов хирургических вмешательств при эхинококкозе. Для понимания их нужна единая классификация. Одна из последних классификаций хирургических методов лечения больных эхинококкозом печени была предложена А.З. Вафиным в 2000 г. Она базируется на способах эхинококкэктомии и методах ликвидации остаточной полости [15, 16].

Способы эхинококкэктомии.

1. Закрытая (без вскрытия кисты):

– «идеальная»

– удаление кисты без вскрытия хитиновой оболочки или после ее вскрытия;

– резекция органа с кистой;

– удаление органа с кистой;

– цистперицистэктомия (удаление кисты вместе с фиброзной капсулой).

2. Открытая:

– с пункцией или вскрытием кисты и удалением ее содержимого.

3. Сочетанная:

– при множественном эхинококкозе;

– сочетание закрытого удаления одних и открытого удаления других кист.

Методы ликвидации остаточной полости.

1. Полная ликвидация остаточной полости путем:

– капитонажа;

– инвагинации фиброзной капсулы;

– тампонады сальником (оментопластика);

– тотальной резекции фиброзной капсулы (открытая перицистэктомия);

– субтотальной резекции фиброзной капсулы с аплатизацией остающейся (неудаляемой) площадки фиброзной капсулы.

2. Неполная ликвидация остаточной полости с ее наружным дренированием после:

- инвагинации фиброзной капсулы;
- тампонады сальником и т.д.

3. Только наружное дренирование остаточной полости.

4. Внутреннее дренирование остаточной полости – цистодигестивные анастомозы.

Исторически открытая эхинококкэктомия занимала свое ведущее место в лечении больных кистозным эхинококкозом печени, однако большое количество осложнений, в том числе билиарных фистул, а также крайне неудовлетворительные отдаленные результаты, побудили хирургов искать более совершенные способы лечения. Однако и на сегодняшний день во многих медицинских учреждениях поощряется применение данного нерадикального варианта хирургического вмешательства [7, 37, 61]. Хотя, несомненно, хирургическая тактика, во-многом, зависит от личного опыта хирурга, принятой в клинике тактики и от возможностей самого лечебного учреждения [25, 81, 176].

Следующим эволюционным этапом развития хирургии эхинококкового поражения печени стала резекция печени и длительное время считалась единственным радикальным способом хирургического лечения, позволяющего полностью избавить больного от гидатидного процесса [105]. Но, как показала практика и анализ большого количества выполненных подобных вмешательств, более радикальная хирургическая операция связана с более высокой частотой послеоперационных осложнений [165].

В этой связи в хирургии эхинококкоза печени был сделан следующий шаг: попытка перейти от резекционных вариантов операций к паренхим-сберегающим технологиям в объеме перицистэктомий в различных модификациях. Однако до сегодняшнего дня ведутся споры о радикальности подобных операций, а появление современных малотравматичных технологий лишь увеличило разнообразие подобных операций.

Новой вехой в лечении пациентов с эхинококковым поражением печени стало применение чрескожных миниинвазивных операций [145]. Однако даже после применения широко используемой методики PAIR сохраняется достаточно большое количество рецидивов и осложнений [70, 78]. Ничто в хирургии эхинококкоза печени не вызывает столько разногласий и споров, как отношение к фиброзной капсуле эхинококковой кисты [26, 30, 38]. Сторонники эхинококкэктомии с фиброзной капсулой (перицистэктомии) обосновывают данный метод хирургического лечения публикациями ряда исследований, где было обнаружено, что сколексы способны проникать в толщу фиброзной капсулы [48, 149, 208]. Соответственно тотальная перицистэктомия снижает риск рецидива заболевания. Существуют различные варианты перицистэктомии: открытая тотальная перицистэктомия, закрытая тотальная перицистэктомия (предполагает удаление кисты без ее вскрытия), субадвентициальная цистэктомия [59]. Более новый хирургический подход, называемый субадвентициальной цистэктомией, основан на строении фиброзной капсулы - перицисты. Перициста представляет собой комбинацию двух слоев ткани, а именно адвентициального слоя по направлению к паренхиме печени и экзоцистного слоя по направлению к паразитарной кисте. Пространство между ними можно легко отделить, таким образом защищая слой, прилегающий к паренхиме печени и приводящий к меньшему количеству осложнений и кровотечений. Исследование, проведенное Chen et al, продемонстрировало, что субадвентициальная цистэктомия, по сравнению с перицистэктомией (как частичной, так и полной) и резекцией печени, приводила к меньшему количеству осложнений, меньшему количеству койко-дней и снижению уровня Ig в сыворотке крови через год после операции [221]. Несомненно, достоверно сравнивать результаты хирургического и медикаментозного лечения трудно, поскольку до сегодняшнего дня отсутствуют рандомизированные проспективные клинические исследования с данными долгосрочного наблюдения за больными. По данным W. Patkowski и соавт. за

период с 1989 по 2014 г. авторами проведено 119 хирургических вмешательств. В структуре операций преобладали анатомические резекции печени: гемигепатэктомия - 59, бисегментэктомия – 21, остальные – атипичные резекции. После операции летальных исходов авторы не наблюдали. В 3 случаях отметили – желчеистечение и в 1 случае – поддиафрагмальный абсцесс. По данным авторов 5-ти и 10-летняя выживаемость составила 90,9% и 87,9%, соответственно [168]. Такой радикальный хирургический подход, несомненно, позволил улучшить отдаленные результаты, однако количество послеоперационных осложнений при такой тактике было достаточно большим.

Немецкие хирурги из отделения общей, висцеральной и трансплантационной хирургии Гейдельбергского университета в своей практике отдают предпочтение субтотальной перицистэктомии. Авторы считают, что большие операции при эхинококкозе несут риск серьезных осложнений, удаления большого объема здоровой паренхимы печени, затрат и требуют соответствующей квалификации хирурга. В основу их работы был положен опыт выполнения субтотальной перицистэктомии у 21 пациента. По данным авторов осложнения возникли у 14,2% пациентов. Наиболее частым осложнением было желчеистечение. В статье отмечено, что количество осложнений зависело от количества кист у одного пациента и увеличивалось с количеством перицистэктомий, выполненных у одного пациента. В отдаленном периоде авторы рецидивов эхинококкоза не наблюдали, что позволило им предположить эффективность и безопасность субтотальной перицистэктомии при условии строгого соблюдения методики проведения операции, однако малое количество наблюдений не позволяет с высокой достоверностью говорить о возможности рутинного выполнения подобных хирургических вмешательств [132].

Fancellu и соавт. опубликовали опыт лечения 55 пациентов. Авторы провели сравнительный анализ сложных кист – 42 (кист размером более 15 см, кист, которые сдавливают главные сосудистые структуры печени, с

двустороннем поражением и осложненные кисты) и простых кист - 13. В первой группе преобладала сегментэктомия (45%), во второй – тотальная перицистэктомия (69%). Осложнения возникли у 15 пациентов. В первой группе у 5 (11,9%) пациентов возникло желчеистечение, внутрибрюшное кровотечение у 3 (7,1%), абсцесс брюшной полости у 2 (4,8%). Во второй группе авторы отметили только абсцесс брюшной полости в одном случае. Летальных исходов в обеих группах не наблюдалось [112]. Оценивая результаты данной работы, можно сделать вывод о необходимости коррекции хирургической тактики у таких пациентов с использованием гибридных технологий для улучшения непосредственных результатов лечения.

Интересным представляется опыт лечения эхинококкоза, представленный W. Mansy и соавт. (2018 г.). Авторы придерживаются взвешенного подхода к выбору варианта вмешательства. В клинике проведено 103 операции за 7 лет. Тотальная перицистэктомия выполнена у 80 (77,67%) пациентов, резекция печени - у 14 (13,59%). Лапароскопическая перицистэктомия выполнена у 6 (5,82%) пациентов (у 5 - тотальная перицистэктомия и 1 субтотальная перицистэктомия в сочетании с оментопластикой). У 21 пациента развились послеоперационные осложнения, у 4 – желчные свищи. Летальных исходов не наблюдали. Максимальный срок наблюдения составил 60 месяцев [157].

В 2020 году Р.З. Икрамов и соавт. опубликовали статью, в которой представили опыт лечения 609 больных эхинококкозом печени за период с 1976 по 2018 г. Из них 359 (58,9%) больных, пролеченных за период с 1976 по 2010 г. и 250 (41,1%) больных за период с 2010 по 2018 г. В статье отмечено, что радикальная операция (тотальная перицистэктомия, реже - резекция печени, используемая при осложненной форме заболевания) проведена у 252 (45,2%) пациентов. Субтотальная перицистэктомия проведена у 160 (28,7%) и у 67 (12%) – комбинированная операция при множественных эхинококковых кистах [25].

Лапароскопические вмешательства у больных эхинококкозом печени

Первая лапароскопическая перицистэктомия у больного кистозным эхинококкозом печени была выполнена во Франции в 1991 году Katkhouda et al [143].

Опубликованный в 2014 г обзор хирургического лечения больных эхинококкозом печени лапароскопическим доступом, является на сегодняшний день наиболее полным и самым большим по количеству случаев (более 900 пациентов). Рост числа лапароскопических операции при эхинококкозе печени, вполне вероятно, связан с увеличением числа хирургов как из эндемичных, так и из неэндемичных районов, обученных лапароскопической хирургии [109, 135]. На сегодняшний день четко не определены показания к лапароскопическим вмешательствам при эхинококкозе печени, однако основным ограничивающим фактором, определяющим возможность применения миниинвазивных способов лечения, относятся локализация кисты и близость к сосудистым структурам. По мнению ряда экспертов, пациенты с интрапаренхиматозно расположенными кистами и рецидивными кистами не должны подвергаться лапароскопическим вмешательствам. Лапароскопические вмешательства на задних сегментах печени, а также радикальные резекции (перицистэктомии, сегментэктомии и др.) должны выполняться в высокопоточковых центрах со значительным опытом работы в лапароскопической хирургии печени. Частота конверсии в опубликованных случаях составила 4,93% (45/914) [212].

В настоящее время нет ни одного рандомизированного клинического исследования, которое бы сравнивало результаты лапароскопической и открытой хирургии эхинококкоза печени. К преимуществам лапароскопической хирургии эхинококкоза печени относятся меньший болевой синдром, косметический эффект, более короткий койко-день, возможность ранней активизации больного.

К потенциальным ограничениям и недостаткам лапароскопического лечения эхинококкоза печени относятся длительная кривая обучения,

сложность лапароскопического контроля интраоперационного разрыва кисты, кровотечения, с которыми сложнее будет справиться лапароскопически, чем при открытом вмешательстве, а также необходимость специального хирургического инструментария. К одной из часто обсуждаемых проблем лапароскопической хирургии относится риск разрыва кисты во время операции и увеличивает ли лапароскопия частоту интраоперационного разрыва кист. По данным ряда исследований данная проблема недостаточно актуальна в связи с реально низким риском подобной ситуации.

Лапароскопическая перицистэктомия или резекция печени, выполненная при соблюдении показаний, оказывается эффективным методом лечения. В отдельных публикациях выражается критическое отношение к лапароскопической эхинококкэктомии [91, 125]. Сравнительно более благоприятные результаты лапароскопической эхинококкэктомии по сравнению с традиционными лапаротомными вмешательствами, как отмечает ряд авторов, обусловлены строгим отбором пациентов [23, 58].

Кроме того, отдельные авторы с наблюдениями диссеминированного поражения брюшной полости после лапароскопической эхинококкэктомии подчеркивают, что проблема профилактики рецидива эхинококкоза остается наиболее актуальной особенно при эндовидеоскопических вмешательствах [186, 202].

Роботическая хирургия в лечении больных эхинококкозом печени

Начиная с первых публикаций об использовании робототехники при резекционных вмешательствах на печени у авторов возникали попытки применения этой малоинвазивной современной технологии для лечения пациентов с эхинококкозом печени. Первая публикация Giulianotti et al, опубликованная в 2011 году сообщала о двух пациентах, которым выполнена роботическое вмешательство [120]. С тех пор опубликовано ряд статей, описывающих применение робототехники у больных эхинококкозом печени, однако большинство из них представляют собой лишь клинические случаи и не доказывают явного преимущества роботической хирургии над уже ставшей

традиционной лапароскопической хирургией [105]. В 2013 году Troisi сравнил лапароскопические и роботические резекции печени у больных эхинококкозом печени и пришел к выводу, что роботическая технология дает преимущество в лучшей визуализации, сохранения объема паренхимы печени в особенности при резекциях задних сегментов печени [202]. В 2016 году Di Benedetto et al опубликовали клинический случай роботической резекции S1 печени с хорошими интра- и послеоперационными показателями [105]. Одной из последних работ явился обзор итальянских авторов под руководством Magistri, объединившего опыт 15 роботических вмешательств при эхинококкозе печени. Выводом работы стало демонстрация возможностей роботического комплекса при резекциях печени сложных локализаций [156].

Однако, на сегодняшний день нет исследований с достаточной степенью достоверности, позволяющих сделать вывод о бесспорном преимуществе роботических технологий при хирургическом лечении эхинококкоза печени.

Чрескожные пункционные вмешательства в лечении больных эхинококкозом печени

Первые попытки применения пункционно-дренирующего способа лечения (в дальнейшем PAIR: пункция, аспирация, инъекция и реаспирация) датируются концом 80х годов XX века, при этом впервые достоверные результаты применения данного метода были опубликованы в 1993 году Khuroo et al [145]. На сегодняшний день опубликовано сотни исследований, касающихся использования чрескожных методов лечения гидатидных кист [41, 70, 78]. Основными выводами из этих работ являются следующие: для успешного применения PAIR необходим тщательный отбор пациентов. Показаниями к PAIR на сегодняшний день являются кисты CE1 и CE3a (однокомпонентные кисты) размером менее 5 см, которые плохо реагируют на медикаментозную терапию, и в сочетании с медикаментозной терапией для кист размером более 5 см [99].

Противопоказания для проведения PAIR включают отсутствие чрескожного доступа к кисте, поверхностные субкапсулярные кисты из-за

высокого риска разрыва, наличие цистобилиарных свищей, неактивные кисты, и сложные мультисептальные кисты [41, 44, 70, 139].

Процедура PAIR включает пункцию кисты, аспирацию, инъекцию сколицидного средства и повторную аспирацию содержимого. Жидкость, которая первоначально аспирируется, оценивается на наличие жизнеспособных протосколексов, что подтверждает диагноз эхинококкоза [21]. Не менее важным аспектом безопасного проведения процедуры является оценка наличия цисто-билиарного свища путем тестирования на наличие билирубина в гидатидной жидкости. Связь кисты с желчными протоками может быть определена перед PAIR с помощью МРХПГ [107]. Вводимый сколицид оставляют примерно на 15 минут, после чего происходит отделение зародышевой мембраны от окружающей кисты. В настоящее время наиболее часто используются три раствора: 70-95% этанол, 15-20% гипертонический физиологический раствор или раствор цетримида [132]. Хорошие результаты были получены отечественными авторами при применении 80% раствора глицерина, однако в этом случае следует проявлять осторожность в плане развития химического холангита [38, 40]. В ряде клинических и экспериментальных исследований было продемонстрировано, что зародышевые элементы эхинококковых кист погибают в течение первых минут при введении химических агентов [31].

Процедура включает в себя тщательное наблюдение за пациентом с целью предотвращения развития осложнений по типу анафилаксии [157]. Лечение альбендазолом или мебендазолом за четыре часа до процедуры следует продолжать в течение одного месяца после операции (альбендазол) либо в течение трех месяцев (мебендазол). Такое предварительное и последующее лечение снижает риск рецидива и вторичного внутрибрюшинного отсева [17, 164]. После процедуры PAIR выполняются несколько контрольных ультразвуковых исследований. Хороший ответ определяется следующими факторами: уменьшением размеров полости кисты, увеличение степени кальцификации стенки, уменьшением

жидкостного компонента кисты и повышением её эхогенности (что согласуется с появлением псевдомассы) [59, 99, 106].

В мета-анализе, в котором сравнивались результаты лечения 769 пациентов, перенесших PAIR в сочетании с терапией мебендазолом или альбендазолом, и 952 пациентов, основным методом лечения которых было хирургическое вмешательство, лучшие результаты наблюдались в группе пациентов, которым выполнен PAIR в сочетании с медикаментозной терапией. В данной группе отмечены более низкие показатели осложнений, значительно меньшее количество дней госпитализации (2,4 дня против 15 дней) и более низкие показатели рецидива заболевания [187]. Группа больных, перенесших хирургическое лечение, отличалась более высокими показателями осложнений. Несмотря на полученные при данном мета-анализе результаты, следует помнить о том, что PAIR имеет довольно узкие показания к использованию и не применим к большей части кист, при которых проводится хирургическое лечение.

Турецкие авторы представили опыт чрескожного лечения 190 пациентов с эхинококкозом печени за период с 2005 по 2015 г. После вмешательства осложнения возникли у 12 (6,3%) случаев. Среди них наблюдались анафилактический шок, аллергическая реакция и внутрибрюшное кровотечение у одного пациента. Летальных исходов отмечено не было. У одного больного авторы наблюдали рецидив заболевания. Средний период наблюдения составил 18 месяцев. На основании результатов лечения были сделаны выводы, что чрескожное лечение может быть методом выбора при лечении неосложненных эхинококковых кист [141]. Однако, по-нашему мнению, данное исследование не может претендовать на высокую достоверность в связи с малым периодом наблюдения.

Нельзя не обратить внимание на результаты недавно опубликованного большого метанализа M. Sokouti и соавт. (2019 г.). В анализ авторы включили 57 исследований (2832 пациента), в которые вошли две группы пациентов. Первая - 1650 пациентов, которым проводилась операция по методике PAIR и

вторая группа – 1182 (лапароскопические эхинококкэктомии, перицистэктомии и оментопластики). В статье авторы заключают, что методика PAIR лучше с точки зрения простоты и безопасности хирургической техники, несколько меньшего числа осложнений (18,2% и 19,2%, соответственно) и летальных исходов (0.01% и 0.9%, соответственно) по сравнению с лапароскопической техникой. В то же время при лапароскопических операциях частота рецидивов более низкая (1.6% и 4%, соответственно) [185]. Полученные в работе хорошие отдаленные результаты при нерадикальных миниинвазивных операциях обуславливают необходимость в более длительном периоде наблюдение за пациентами после подобных хирургических вмешательств и проведению длительной противопаразитарной терапии.

Г.Х. Мусаев и соавт. в своих работах представляют опыт чрескожного лечения эхинококкоза печени по методике аналогичной PAIR у 518 пациентов за период с 1983 по 2017 г. В их статье сообщается, что у 112 пациентов диаметр кист был менее 3 см, в связи с чем авторы выполняли пункцию и противопаразитарную обработку кист. 406 пациентам с кистами более 3 см авторы проводили чрескожную чреспеченочную эхинококкэктомию. У 87 пациентов после операции возникло желчеистечение, которое у 74 из них прекратилось после введения в полость кисты фибринового клея. Рецидивов заболевания авторы не наблюдали. Однако в статье не представлен подробный анализ результатов лечения в зависимости от размеров, числа и локализации кист в печени [39].

Методика «watch-and-wait»

Еще одна стратегия лечения эхинококковых кист печени — это относительно консервативный подход к лечению неактивных эхинококковых кист [187]. При таком подходе гипотеза заключается в том, что кисты типов CE4 и CE5, относящихся по классификации ВОЗ к неактивным, следует оставить без лечения, но тщательно контролировать их рост в динамике. Тот

факт, что некоторые кисты сильно кальцинированы и остаются неактивными структурами без динамики роста, был использован для обоснования этой стратегии [194].

Динамическое наблюдение осуществляется с помощью инструментальных методов исследования, преимущественно УЗИ и МСКТ. Серологические исследования не столь надежны, поскольку их результаты варьируют не только в зависимости от стадии кисты, но и от ее локализации и размера [154, 190].

Однако следует помнить о риске инфицирования подобных кист, формирования цистобилиарных свищей в связи с чем вопрос об отсутствии необходимости полноценного хирургического лечения таких пациентов следует признать не до конца решенным.

Наблюдение

Наблюдение рекомендуется проводить сначала каждые шесть месяцев в течение первых двух лет, а затем один раз в год [208].

Как уже упоминалось ранее, пациенты, проходящие медикаментозную терапию, требуют проведения дополнительных функциональных тестов и подсчета лейкоцитов для мониторинга побочных реакций.

При эхинококкозе печени трудно оценить частоту рецидивов заболевания. Поэтому мониторинг порой проводится в течение многих лет. Интерпретация данных серологических исследований трудна в связи со сложностью дифференциации остаточного заболевания или его рецидива, а также в связи с собственно морфологической структурой эхинококкоза. Во многих случаях титры иммуноглобулинов остаются повышенными, несмотря на соответствующую терапию или радикальную операцию.

Массовый скрининг популяций людей

Использование портативных ультразвуковых сканеров для массового обследования населения с середины 1980-х и начала 1990-х годов стало большим шагом вперед в диагностике различных заболеваний органов брюшной полости [196]. Массовые скрининговые популяционные

обследования на предмет выявления инфицированных эхинококкозом печени были проведены в нескольких странах Африки, Южной Америки и Азии (Китай), включая отдаленные районы и большие группы людей. В этих исследованиях ультразвуковой массовый скрининг оказался надежным и относительно дешевым методом для демонстрации истинного уровня поражения людей эхинококкозом печени [161]. Особое значение ультразвукового массового скрининга заключается в том, что случаи эхинококкоза печени можно обнаружить еще на ранней стадии, что повышает шансы на эффективное лечение и улучшает прогноз [181]. Скрининговые обследования на наличие эхинококкоза у людей проводились в эндемичных районах, например, в Китае и Франции [211]. Однако, как правило, для уточнения этиологии гидатидного поражения требовалось сочетание ультразвуковой диагностики и серологических тестов.

Иммунодиагностика полезна не только при первичной диагностике, но и для наблюдения за пациентами после хирургического или фармакологического лечения. Обнаружение циркулирующих антигенов в сыворотке менее чувствительно, чем обнаружение антител, которое остается методом выбора. ELISA, непрямой анализ гемагглютинационных антител, латекс-тест на агглютинацию и иммуноблот-тест являются наиболее распространенными иммунологическими методами. Также используется тест на иммунофлуоресцентные антитела и иммуноэлектрофорез arc-5 [221]. Антигены эхинококковой кисты являются обычным источником материала для иммунодиагностики. Кроме того, широко используются липопротеиновый антиген В и антиген 5- основные компоненты гидатидной жидкости.

Кросс-реактивность с антигенами других паразитов, особенно других таениидных цестод (*T. saginata*, *T. asiatica* и другие), представляет собой серьезную проблему. В целом, серологическую диагностику эхинококкоза можно улучшить, комбинируя несколько определенных антигенов (включая синтетические пептиды) и создавая новые E-granulosus-специфические пептиды, которые реагируют с ложноотрицательными сыворотками. Однако в

настоящее время не существует стандартного, высокочувствительного и специального теста для обнаружения антител в случаях заболевания эхинококкозом [218].

Обнаружение интерлейкина-4 может быть полезным при наблюдении за пациентами с эхинококкозом. Кроме того, этот тест может быть объединен с полимеразной цепной реакцией с обратной транскрипцией для определения экспрессии мРНК цитокинов в мононуклеарных клетках периферической крови для дополнения биологических анализов в ходе последующего наблюдения [135]. Обнаружение циркулирующих антигенов важно в качестве метода послеоперационного наблюдения за пациентами и для мониторинга динамики роста и активности кист [110, 127].

1.3. Особенности морфологии эхинококковых кист в печени.

Понимание морфологии развития эхинококковой кисты печени имеет колоссальное значение для выбора хирургического лечения эхинококкоза.

Известно, что зародыш эхинококка, поселившийся в ткани печени, быстро привлекает клетки крови (мононуклеары). В ближайшие сутки мононуклеары вытесняются лимфоцитами, после чего формируется эхинококковый фолликул с эозинофилами по периферии. В дальнейшем в центре фолликула наблюдается вакуолизация, и уже на 7 сутки можно визуализировать паразитарную кисту малых размеров с жидкостью и гиалиновой оболочкой. Макроскопически, гиалиновая оболочка кисты

представлена наружной (кутикулярной) и внутренней (герминативной) оболочками (рис. 1).

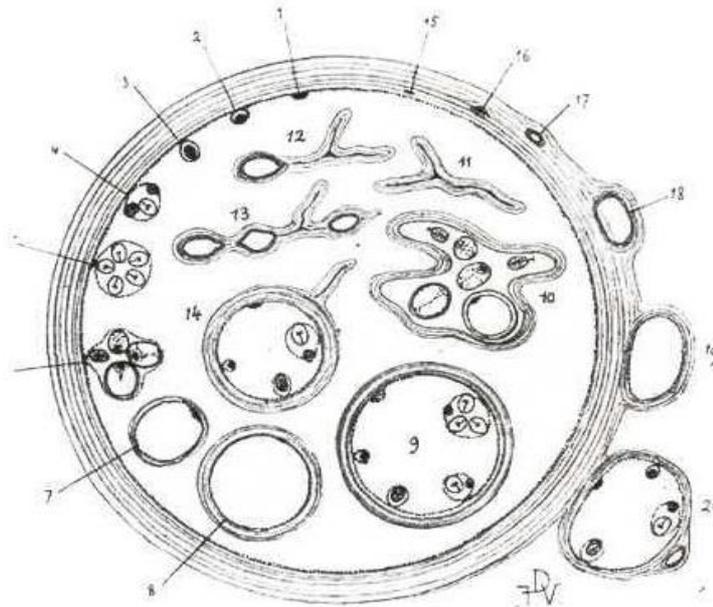


Рис. 9. Строение эхинококковой кисты
(по F. Deve, 1946).

1- камбиальная зона в герминативной оболочке; 2-5 - развитие выводковой капсулы; 6 - развитие протосколекса; 7-8 развитие дочерней ацефалоцисты; 9 - зрелая дочерняя ацефалоциста; 10 - погибшая дочерняя киста, содержащая живые протосколексы; 11- погибшая дочерняя киста; 12-14 - погибшие дочерние кисты с сохраненной герминативной оболочкой; 15-20- экзогенные дочерние кисты.

Рисунок 1. Особенности строения эхинококковой кисты по F. Deve

По мере созревания, из герминативной оболочки образуются выводковые капсулы, дающие развитие протосколексам, которые по мере взросления свободно плавают в жидкости в виде «эхинококкового песка». Вокруг эхинококковой гиалиновой оболочки в печени образуется защитная фиброзная капсула. В основе механизма ее образования лежит хроническое воспаление, обусловленное действием на паренхиму печени продуктов жизнедеятельности паразита.

По данным французских авторов (Guerret S et al., 1998) в формировании фиброзной капсулы основную роль играет активация тканевого фермента лизил-оксидазы, именно данный фермент потенцирует разрастание соединительной ткани [126, 209]. Строение фиброзной капсулы вокруг паразитарной кисты зависит от многих факторов: возраста паразита, его величины, реактивности ткани носителя. В ранние сроки перипаразитарная фиброзная капсула, как правило, тонкая с широкой зоной некроза, прилегающей непосредственно к хитиновому слою. За зоной некроза, после прерывистого слоя из эпителиоидных клеток и гигантских многоядерных макрофагов, следует малоклеточный слой фиброзной ткани, насыщенный коллагеном и гиалином. Наружный слой представлен тонковолокнистой прослойкой, содержащей большое количество тонких кровеносных сосудов, новообразованных и предсуществующих склерозированных желчных протоков, фибробластов, лимфоцитов, плазмоцитов и эозинофилов. Существует следующая тенденция: чем старше эхинококковая киста, тем слабее выражена зона некроза в перипаразитарной капсуле, исчезают эпителиоидные клетки и многоядерные макрофаги. При этом слой гиалинизированной соединительной ткани расширяется, воспалительная инфильтрация уменьшается, и, как следствие, наружный слой капсулы постепенно фиброзируется. Фиброзная капсула, сформированная в печени вокруг паразита, является важным биологическим барьером с избирательной проницаемостью. Через сформированный метаболически активный тканевой барьер происходит интенсивный транспорт питательных веществ к паразиту против градиента концентрации с участием ферментов. В транспорте питательных веществ активно участвуют эндотелиальные клетки капилляров. В отличие от продуктивного воспаления, возникающего в организме вокруг инородных тел, фиброзная капсула эхинококка имеет послойную васкуляризованную структуру, которая создает благоприятные условия для существования паразита. По сути, паразит извращает защитную воспалительную реакцию хозяина, не позволяя себя уничтожить. Поэтому,

сформированная капсула сохраняет свою структуру, пока паразит остается жизнеспособным. Являясь не только чужеродным телом, но и антигенным раздражителем, паразит не позволяет лейкоцитам проникать в капсулу, так как выделяемые им вещества вызывают отрицательный хемотаксис лейкоцитов. Только перед гибелью паразита при его «старении» появляются признаки воспаления непосредственно в фиброзной капсуле. Вокруг капсулы и в ее толще появляются сегментоядерные лейкоциты, лимфоциты, макрофаги, наблюдается некроз внутреннего слоя капсулы. Возникшее воспаление постепенно разрушает капсулу, и паразита. Ф.Н. Паутов (Омск, 1969) высказал мнение, что эхинококк в личиночной стадии питается за счет веществ, образующихся при распаде структурных элементов прилегающих тканей [45]. Данное мнение основывается на факте уменьшения зоны некроза фиброзной капсулы в стареющих эхинококковых кистах, а с нею исчезают необходимые для личинок питательные вещества, что приводит к гибели и обызвествлению паразитарных кист. Патологические изменения в паренхиме печени больных эхинококкозом зависят от объема поражения. При солитарных неосложненных кистах они минимальны, при множественных кистах проявляются хроническим холестатическим гепатитом. Эхинококковая киста обычно растет медленно, с момента заражения только через 5 месяцев может достигать в диаметре 5-20 мм. Конечно, темп роста кист неравномерный, иногда медленно растущая паразитарная киста за короткое время может резко увеличиться, например, в период беременности и лактации. В большинстве случаев не удается выяснить причину более интенсивного роста, также различные кисты у одного и того же больного могут увеличиваться различными темпами. Кисты в процессе роста сближаются и соприкасаются друг с другом, при этом фиброзная капсула становится общей (многокамерный эхинококкоз). В данном случае кисты примерно одинаковых размеров и имеют одинаковые стадии развития. По мере роста эхинококковых кист увеличивается вероятность нарушения их целостности. По данным G. Stoianov с соавт. (София, Болгария, 1997), спонтанная перфорация

эхинококковых кист наблюдается в 5,71% случаев, наиболее часто - в желчевыводящие пути, что значительно увеличивает летальность при этой патологии [189-193]. В процессе роста дистрофические нарушения приводят к истончению стенок паразитарной кисты при одновременном сдавлении расположенных рядом с нею сосудов и желчных протоков. До тех пор, пока давление внутри кисты уравнивается давлением в системе желчных протоков, перфорации не наступает. При нагноении кисты, или резком повышении внутрибрюшного давления, ее стенка разрывается, а содержимое кисты попадает в желчные протоки. Для лечения эхинококкоза чрезвычайно важно понимание способности проникновения зародышевых элементов паразита через фиброзную капсулу в ткань органа. Единой позиции исследователей по данному вопросу до сих пор нет.

Более полувека назад Т.И. Сирия (Тбилиси, 1950) было проведено специальное исследование большого числа гистологических препаратов эхинококковых кист различных органов человека и животных. Им было доказано, что фиброзная капсула и грануляционная ткань вокруг нее являются надёжным барьером для протосколексов и ацефалоцист [48].

Более поздние исследования уточняют, что при гибели материнской кисты с разрушением ее кутикулярной оболочки происходит обсеменение перипаразитарной фиброзной капсулы. Протосколексы могут проникать в периферические ткани, а в дальнейшем распространяться гематогенным, лимфогенным путями по организму.

Таким образом, исходя из морфологических особенностей эхинококковых кист, изменений в прилежащей паренхиме печени, можно сделать вывод как о надёжной защите первичной фиброзной капсулы эхинококковой кисты от диссеминации зародышевых элементов, так и о необходимости лекарственной и хирургической профилактики рецидива паразитарного процесса.

Таким образом проведённый анализ современной отечественной и зарубежной научной литературы продемонстрировал, что эхинококкоз печени

до сегодняшнего дня остаётся крайне важной проблемой абдоминальной хирургии. Это является следствием колоссальных миграционных волн в XXI веке с экспоненциальным ростом количества пациентов с эхинококкозом печени даже в крупных мегаполисах. При этом несмотря на весь прогресс медицины не определены показания и противопоказания к проведению противопаразитарной терапии. Кроме того, широкая палитра современных неинвазивных диагностических методов исследования определяет актуальность выбора оптимального диагностического алгоритма обследования, а совершенствование оперативной техники вмешательств на печени обуславливает широкое разнообразие лечебных опций (видеоэндоскопических, роботических, а также других минимально инвазивных хирургических операций) для лечения пациентов с эхинококковым поражением печени.

ГЛАВА 2.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП БОЛЬНЫХ. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1. Характеристика исследуемых больных

В исследование включены 264 пациента, находившихся в Клинике за период с 2007 по 2021 годы. Возраст больных составил 53,7 лет (18-85). Соотношение мужчин и женщин: 1:1, распределение пациентов возрасту было ближе к нормальному (рис. 2). У 180 (68,2%) пациентов эхинококковые кисты были случайной находкой и протекали бессимптомно.



Рисунок 2. График распределения исследуемых пациентов по возрастному и половому составу

В исследовании преобладали пациенты молодого и среднего возраста по ВОЗ, что, по всей видимости, связано с характером заболевания, более тщательным скринингом, миграцией трудоспособных групп населения.

Пациенты были сортированы по принадлежности к той или иной стадии паразитарного процесса по ВОЗ (рис. 3).

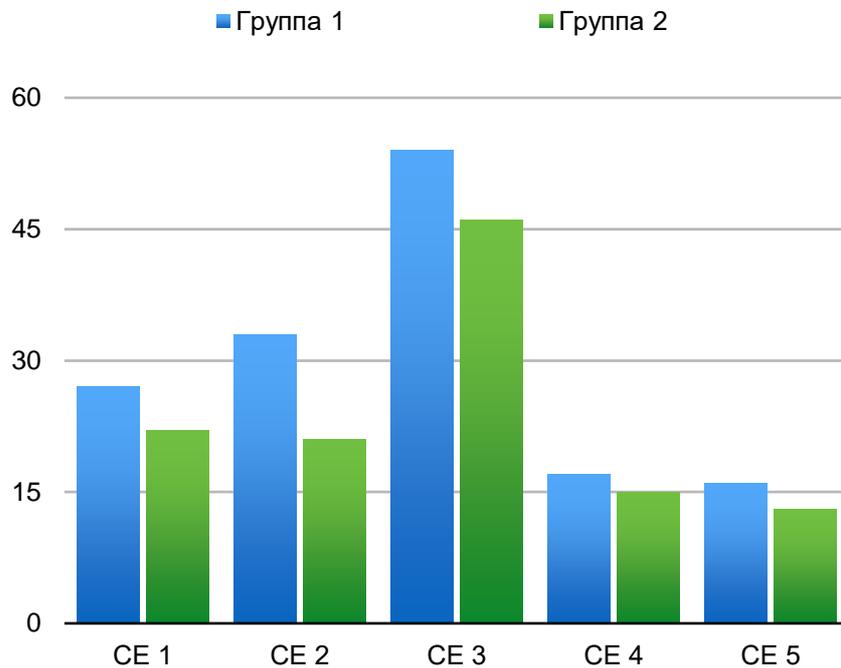


Рисунок 3. График распределения исследуемых пациентов по стадии эхинококкового процесса по ВОЗ

На представленном графике можно увидеть, что в исследовании преобладали пациенты с активными эхинококковыми кистами 1-3 стадии по ВОЗ. Больные были разделены на две группы: с 2007 года по 2016 и с 2017 по 2021 годы. Такому распределению пациентов послужило изменение парадигмы и подходов к лечению пациентов с эхинококкозом печени. Основным критерием включения в исследование: пациенты старше 18 лет, госпитализированные в отделение гепатопанкреатобилиарной хирургии, отделения экстренной хирургической помощи №75 и №76 ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ (2007-2021).

Критерии включения

1. Подтвержденный диагноз эхинококкоза печени;
2. Планируемое или перенесенное хирургическое лечение эхинококковых

кист;

3. Прием бензимидазолов (альбендазола) в рекомендованных дозах;
4. Информированное согласие на участие в письменной форме.

Критерии исключения

1. Операционно-анестезиологический риск IV категории
2. Повышенная чувствительность к бензимидазолам (альбендазолу) или вспомогательным компонентам препарата;
3. Беременность и период лактации (в связи с необходимостью приема противопаразитарной терапии);
4. Детский возраст до 18 лет;
5. Наличие противопоказаний к применению изучаемых ЛС (регламентированы в утвержденных МЗ РФ инструкциях);
6. Декомпенсация сахарного диабета, других хронических заболеваний;
7. Почечная недостаточность, не позволяющая выполнить контрастное лучевое исследование;
8. Печеночная недостаточность.

Всем пациентам проводилось комплексное предоперационное обследование. Оно включало физикальный осмотр, лабораторный и инструментальный скрининг, серодиагностику по выявлению титра антител IgG к эхинококку. Для определения локализации, числа, размеров образований в печени, анатомического соотношения кистозных структур с кровеносными сосудами печени, выполнялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости с дуплексным сканированием сосудов, мультиспиральная компьютерная томография брюшной полости и забрюшинного пространства (до 2011 года, как правило, в нативном режиме). Во второй группе пациентов с 2017 по 2021 годы в ходе усовершенствования протокола диагностики больных эхинококкозом печени обязательным пунктом предоперационной диагностики стала МСКТ органов брюшной полости в многофазном режиме. С целью исключения вовлеченности желчных структур в эхинококковую

кисту, использовалась магнитно-резонансная томография в режиме холангиопанкреатографии (МРХПГ). В плане дифференциальной диагностики с другими кистозными образованиями печени- МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. При планировании расширенных резекций печени производился расчёт функционального объёма остающейся части печени с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ).

Характеристика больных первой группы (2007-2016 гг.)

В группу 1 было включено 147 пациентов. Когорта пациентов состояла из 92 (62,5%) женщин и 55 (37,4%) мужчин. Возраст больных от 20 до 90 лет ($45 \pm 3,4$ года). У 106 (72,4%) пациентов эхинококковые кисты были случайной находкой и протекали бессимптомно. Достоверных различий по половому и возрастному критерию и по соотношению пациентов с различными стадиями по ВОЗ выявлено не было (рис. 4)

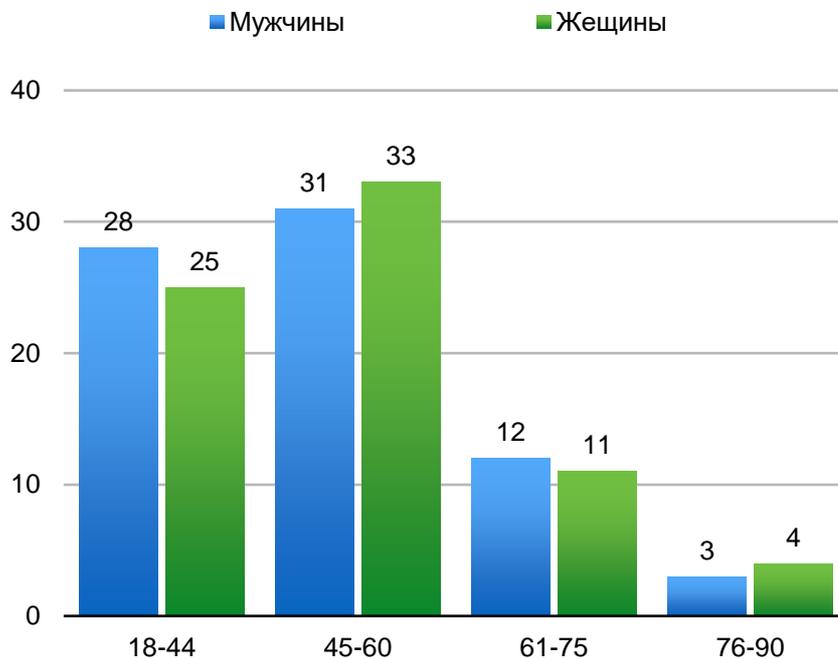


Рисунок 4. График распределения больных Группы 1 по возрастному и половому составу

В первой подгруппе больных выбор способа хирургического

лечения основывался на текущих на тот момент предпочтениях клиники и личном опыте оперирующего хирурга и на рекомендациях неофициальной рабочей группы ВОЗ по эхинококкозу (WHO-IGWE). Распределение больных на подгруппы в группе 1 было связано с примененным способом лечения паразитарных кист. Подгруппа 1.1. была представлена больными (23) которым проводилась консервативная терапия. Подгруппа 1.2. включила в себя пациентов (22), которым по ряду причин была выполнена открытая эхинококкэктомия. В подгруппу 1.3. вошли 44 больных, которым выполнено хирургическое лечение в объеме перицистэктомии. Подгруппа 1.4 объединила пациентов (58), которым проведены резекционные вмешательства на печени (правосторонняя гемигепатэктомия в различных вариантах). Общая характеристика пациентов в подгруппах первой группы по полу, возрасту, стадии паразитарного процесса представлено в таблице 2.

Общая характеристика пациентов подгрупп Группы 1

Группа	Количество	Пол	Средний возраст	Стадия по ВОЗ
1.1 Консервативная терапия	23	17:6	47,7 (18-90)	CE1 22 (95,7%) CE2 1 (4,3%)
1.2 «Открытая» ЭЭ	22	11:1 1	62,1 (18-87)	CE1 1 (4,5%) CE2 2 (9%) CE3 11 (50%) CE4 8 (36,4%)
1.3 Перецистэктомия	44	27:1 7	49,4 (21-78)	CE1 3 (6,8%) CE2 7 (15,9%) CE3 31 (70,5%) CE4 2 (4,5%) CE5 1 (2,3%)
1.4 Резекция печени	58	37:2 1	42,9 (19-68)	CE1 3 (5,2%) CE2 11 (19%) CE3 32 (55,2%) CE4 3 (5,2%) CE5 2 (3,5%)

Консервативная терапия, как основной вид лечения, была использована у 23 (15,6%) больных. Открытая эхинококкэктомия была выполнена 22 (15%) пациентам. Анатомическая резекция печени осуществлена в 51 (34,7%) случаях. Перецистэктомия выполнена у 44 (29,9%) пациентов. Пункционно-дренирующий способ был применен у 7 (4,8%) пациентов при лечении инфицированных кист (в последующем оперированы тем или иным способом и вошли в соответствующие группы).



Рисунок 5. Распределение больных Группы 1 по виду лечения

Хотелось бы отметить, что большую часть оперированных пациентов составили больные, которым выполнена резекция печени в различных вариантах (рис. 5).

Характеристика больных второй группы (2017-2021 гг.)

В группу 2 было включено 117 пациентов, из которых 70 (59,9%) женщин и 47 (40,1%) мужчин. Возраст больных от 18 до 87 лет ($53 \pm 2,8$ года). У 91 (77,8%) пациентов эхинококковые кисты были случайной находкой и протекали бессимптомно. Достоверных различий по половому и возрастному критерию, по соотношению пациентов с различными стадиями по ВОЗ выявлено не было (рис. 6)



Рисунок 6. График распределения больных Группы 2 по возрастному и половому составу

Аналогично распределению пациентов первой группы, во второй преобладали больные трудоспособного возраста.

Во второй подгруппе больных были пересмотрены показания к выбору способа оперативного вмешательства и особенностями её стали:

- отказ от исключительно консервативного способа лечения;
- использование современных видеоэндоскопических и роботических технологий в лечении эхинококкоза печени;
- профилактика пострезекционной печеночной недостаточности у больных, которым планируются резекционные вмешательства на печени;
- применение методов физического воздействия на паразитарные кисты;
- оценка фармакогенетики, основанной на генетическом полиморфизме цитохрома P450;
- создание концепции инструментально-морфологического моделирования эхинококкоза печени с определением тактики ведения этих пациентов.

В зависимости от применения способа лечения пациента были

выделены следующие подгруппы:

- Подгруппа 2.1 - 71 пациент, перенесших перицистэктомию:
 - А) 2.1.1. Лапароскопическая и роботическая перицистэктомия (13)
 - Б) 2.1.2. Перицистэктомия в сочетании с криодеструкцией (7)
- Подгруппа 2.2. 13 пациентов после резекционных вмешательств с/без предварительной эмболизации правой ветви воротной вены:
- Подгруппа 2.3. 33 пациента:
 - А) 2.3.1. PAIR 12
 - Б) 2.3.2. применение радиочастотной аблации 8
 - В) 2.3.3. применение сверхвысокочастотной аблации 13
- Подгруппа 2.4. Исследование фармакогенетики и генетического полиморфизма - 50 пациентов

Характеристика подгрупп проспективной группы исследования представлена в таб. 3.

Таблица 3

Характеристика пациентов подгрупп Группы 2

Группа	Количество	Пол	Средний возраст	Стадия по ВОЗ
2.1 Перицистэк- томия	71	41:30	42,3 (19-72)	CE1 26 (36,4%) CE2 29 (40,8%) CE3 7 (9,1%) CE4 7 (9,1%) CE5 2 (3%)
2.2 Резекция печени	13	8:5	60,7 (20-81)	CE1 1 (7,7%) CE2 4 (30,8%) CE3 7 (53,8%) CE4 1(7,7%)
2.3 Локальное воздействие	33	21:12	54,4 (21-72)	CE1 32 (95,8%) CE2 1 (4,2%)

Необходимо подчеркнуть, что окончательное решение вопроса об объёме оперативного вмешательства, принималось на

мультидисциплинарном консилиуме в составе гепатопанкреатобилиарных хирургов, специалистов лучевой диагностики, врачей ультразвуковой диагностики и врача-паразитолога.

Впервые в нашем исследовании для лечения пациентов с эхинококковым поражением печени были применены методики локального физического воздействия на стенку паразитарных кист.

Совместно с НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России было проведено исследование особенностей генетического полиморфизма пациентов с эхинококковым поражением печени по нескольким генам (СYP3A4*22, СYP3A5*3, СYP2J2 rs 890293).

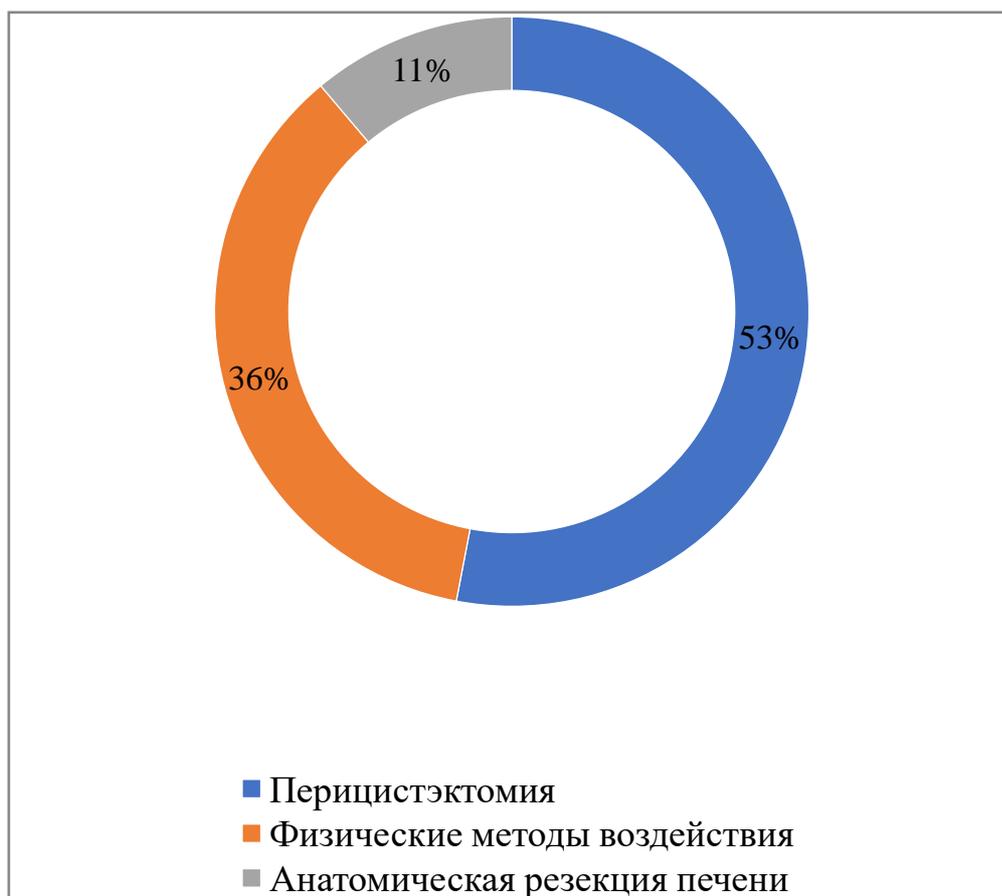


Рисунок 7. Диаграмма распределения больных Группы 2 по виду лечения

Хотелось бы отметить, что, как видно из диаграммы, количество пациентов, перенесших перицистэктомию составило 53% по сравнению с 11% больных, которым были выполнены резекционные вмешательства (рис. 7).

Таким образом, хотелось бы отметить, что пациенты исследуемых групп были сравнимы по основным характеристикам, что позволило нам в последующем экстраполировать данные, полученные при создании технологии моделирования у первой группы пациентов, на вторую.

2.2. Методы исследования и лечения

Лабораторная диагностика у пациентов с эхинококкозом печени

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось общеклиническое исследование по стандарту оказания медицинской помощи взрослому населению в городе Москве.

Методами лабораторной диагностики явились стандартные клинические анализы. Поскольку в нашем исследовании анемия тяжелой степени, декомпенсация сахарного диабета, почечная, печеночная недостаточностью являлись критериями исключения, всем пациентам в качестве скринингового исследования были выполнены клинический и биохимический анализы крови (оценка уровня электролитов, мочевины, креатинина, глюкозы, печеночных трансаминаз), мочи, оценка коагулограммы.

Выполнение клинического анализа крови проводилось на гематологическом анализаторе <ADVIA 2120i> (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США). При необходимости для определения уровня опухолевых маркеров использовался анализатор <UniCell DxI 800> (Beckman Coulter, США) с панелью реактивов: GI-monitor.

Основой серодиагностики служил иммунофлюоресцентный анализ ELISA (Эхинококк-IgG-ИФА-БЕСТ). Проводился как качественный, так и количественный анализ иммуноглобулинов IgG.

Инструментальные методы обследования больных кистозным эхинококкозом

В комплекс инструментального диагностического ряда входили: УЗ-сканер цветной универсальный высшего класса <GE Logiq E9> (General Electric, США), мультиспиральные компьютерные томографы <Toshiba, Aquilion Prime> (Toshiba, Япония). В качестве дополнительного метода диагностики проводились исследования на магнитно-резонансном томографе <GE Signa Excite 1,5T> (GE, США).

Особенности проведения МСКТ у больных эхинококкозом печени

В модифицированный протокол обследования всех пациентов с эхинококковым поражением печени входили многофазная МСКТ головного мозга, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза. Срезы производились толщиной по 1 мм с наименьшим интервалом. Для перорального контрастирования применялся нейтральный контраст. Для внутривенного контрастирования использовался йодсодержащий (с высоким уровнем йода более 300 мг на литр) в объеме инъекции 5 мл в секунду. Время сканирования определялось необходимостью получения качественного изображения портальной венозной фазы на 65-70 секунде от момента введения. Реконструкция выполнялась путем получения аксиальных изображений и реформаций (как в коронарных, так и в сагиттальных проекциях) с шагом в 1 мм. Во всех случаях выполнялись трехмерные реформации для оценки сосудистых взаимоотношений.

Особенности проведения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) у больных кистозным эхинококкозом печени

Возможность комбинации двух методик ОФЭКТ и КТ привела к появлению нового лучевого метода диагностики- ОФЭКТ/КТ. Количественная оценка накопления радиофармпрепарата при проведении ОФЭКТ/КТ способствовала развитию персонализированного подхода к

диагностическому этапу с уточнением не только анатомического объема каждой доли печени, но и объема именно функционирующей паренхимы печени и ее преимущественное расположение в долях печени. Пациентам второй группы исследования ОФЭКТ/КТ выполнялось на аппарате Discovery NM/CT- 670 («Дженерал Электрик» США).

Резекционное вмешательство на печени при значениях анатомического объема (aFLR 25–30% при нормальной функции печеночной паренхимы и 35–40% при сниженной функции) проводилось с учетом данных ОФЭКТ/КТ печени.

Показанием к проведению двухэтапного лечения был объем функционирующей паренхимы печени (fFLR) <30%. Резекции трех и более сегментов печени выполнялись при объеме aFLR >30%, при наличии сопутствующих заболеваний печени (цирроз, стеатоз, полихимиотерапия в анамнезе) обширную резекцию выполняли при объеме aFLR >40%. Если aFLR был менее указанных величин, проводили двухэтапное лечение с применением на первом этапе эмболизации правой ветви воротной вены для развития викарной гипертрофии контралатеральной доли печени.

Особенности морфологического исследования

На уровне световой микроскопии исследованы все образцы тканей после хирургического лечения. Операционный материал (участки фиброзной капсулы с тканью печени, хитиновые оболочки кист, ткань печени) фиксировали 10% забуференным нейтральным формалином. Серийные парафиновые срезы толщиной 3 мкм депарафинировали по стандартной методике, затем окрашивали гематоксилином и эозином.

Для проведения электронно-микроскопического исследования вырезали кусочки размером около 1 мм³ стенки эхинококковой кисты после физического воздействия в течение 5 минут, фиксировали в 2,5 % растворе глутарового альдегида и 1 % растворе оксида осмия (VIII). Затем материал обезвоживали в спиртах при возрастающем градиенте концентраций (50, 70,

96 и 100 %), после чего пропитывали смесью окиси пропилена и аралдитовой смолы. После пропитки материал помещали в капсулы и заливали аралдитовой смолой, затем помещали в термостат при температуре 60°C на двое суток. Проводили анализ и регистрацию изображения светооптических препаратов (толщина среза 1,0 – 1,5 мкм, окраска толуидиновым синим) и прицельно выбирали участки для ультратомии. Ультратонкие срезы толщиной 100–120 нм готовили на ультрамикротоме фирмы LKB (Швеция). Срезы окрашивали ацетатом уранила и цитратом свинца и просматривали в электронном микроскопе JEM 100-CX (JEOL, Япония) в трансмиссионном режиме при ускоряющем напряжении 80 кВ.

С целью проверки гипотезы является ли капсула кисты надежным барьером от проникновения сколексов за ее пределы нами было исследовано 28 последовательно удаленных макропрепаратов, содержащих эхинококковые кисты, как в исходе резекции печени, так и после перицистэктомии. Исследование проведено на макро- и микроскопическом уровнях.

Исследованы 20 кист после выполнения тотальной перицистэктомии и 8 органокомплексов после правосторонней гемигепатэктомии. Размер кист при выполнении перицистэктомии варьировал от 6 до 17 см. Распределение по классификации ВОЗ было следующим: CE1- 2, CE2- 8, CE3- 9, CE4- 1.

Количество и размер кист в макропрепаратах после гемигепатэктомии находилось в пределах 3-7 (всего 44 кисты). В резецированных долях печени, как правило, были представлены эхинококковые кисты разных типов по ВОЗ.

Операционный материал (участки фиброзной капсулы с тканью печени, хитиновые оболочки кист, ткань печени) во всех случаях фиксировали 10% забуференным нейтральным формалином. Материал заливали в парафин по стандартной методике. Срезы толщиной 5-10 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Особенности проведения фармакокинетических и фармакогенетических исследований

Генотипирование по полиморфным маркерам CYP2J2 rs 890293,

CYP3A4*22, CYP3A5*3, оценивало фармакогенетические особенности метаболизма альбендазола. Генотипирование CYP2J2 rs890293 C>A, CYP3A4*22 (rs35599367), CYP3A5*3 (rs776746) A>G, проведено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с аллельспецифичной гибридизацией (Real-time PCR) в связи с наличием ряда преимуществ: практически полное устранение угрозы контаминации исследуемых материалов специфическими продуктами реакции, снижение требований к организации лабораторного процесса, сокращение трудозатрат и времени анализа, проведение ПЦР-анализа в одном помещении.

Используемое оборудование для проведения фармакокинетических и фармакогенетических исследований

Прибор ДНК-амплификатор CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, Inc.; USA) для проведения ПЦР в режиме реального времени. Генотипирование проводилось на базе НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Биологическим материалом, для экстракции геномной ДНК, являлось 4 мл венозной крови, забор которой осуществлялся из локтевой вены в вакуумную пробирку VACUETTE® (GreinerBio-One, Австрия), содержащую ЭДТА-К2 или ЭДТА-К3. Образцы хранились при -80°C вплоть до момента экстракции ДНК. Выделение геномной ДНК из цельной крови осуществлялось с помощью набора реагентов «MagNa Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I» для выделения геномной ДНК из цельной крови (Roche, Швейцария) на автоматизированной системе MagNa Pure Compact (Roche, Швейцария), S-Сорб для выделения ДНК на кремниевом сорбенте (ООО «Синтол», Россия). Концентрация экстрагированной ДНК определялась с помощью спектрофотометра NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, NY, USA).

Носительство полиморфного маркера гена CYP2J2 (rs890293) определялось с помощью коммерческого набора «TaqMan® SNP Genotyping Assays» и TaqMan Universal Master Mix II, no UNG (Applied Biosystems,

США). Для ПЦР использовалось 20 мкл смеси компонентов. Согласно инструкции производителя, применялся реактив «TaqMan®SNP Genotyping Assays» - 1 мкл в 20-кратном разведении в 10 мкл TaqMan Universal Master Mix II, no UNG, и 9 мкл воды, свободной от РНКаз. В каждую пробирку вносилось по 5 мкл ДНК исследуемых образцов. Для определения однонуклеотидных генетических полиморфизмов использовался метод ПЦР в реальном времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США).

Определение носительства однонуклеотидного генетического полиморфизма проводилось методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США) с использованием коммерческого набора реагентов для определения полиморфизма G/A гена *CYP3A5*3* (*rs776746*) (ООО «Синтол», Россия). Для ПЦР использовалось 20 мкл смеси компонентов. Согласно инструкции производителя, в каждую пробу вносилось: 2.5×Реакционная смесь – 10 мкл, 2.5×Разбавитель – 10 мкл, Taq ДНК-полимераза, 5 Е/мкл – 0,5 мкл. В каждую пробирку вносилось по 5 мкл ДНК исследуемых образцов. Программа амплификации включала в себя этап инкубации при 95°C в течение 3 минут, затем повтор этапов денатурации при 95°C - 15 секунд и отжига при 60°C - 40 секунд в течение 39 циклов. Сигнал флуоресценции развивался по соответствующему каналу: ROX и HEX.

Носительство полиморфного маркера *CYP3A4*22* (*rs35599367*), определялось с помощью коммерческого набора «TaqMan®SNP Genotyping Assays» и TaqMan Universal Master Mix II, no UNG (Applied Biosystems, США). Согласно инструкции производителя, применялся «TaqMan®SNP Genotyping Assays» 0,5 мкл в 40-кратном разведении в 10 мкл TaqMan Universal Master Mix II, no UNG и 9,5 мкл воды, свободной от РНКаз. В каждую пробирку вносилось по 5 мкл ДНК исследуемых образцов. Программа амплификации включала в себя этап инкубации при 95°C в течение 10 минут, затем

денатурация при 95°C - 15 секунд и отжиг при 60°C - 1 минута в течение 49 циклов. Сигнал флуоресценции развивался по соответствующему каналу: FAM и VIC.

Особенности консервативной терапии

Противопаразитарная терапия альбендазолом проводилась по схеме: 15 мг/кг/сутки, при массе тела менее 60 кг и 400 мг 2 раза/сутки, при массе тела более 60 кг – три цикла по 28 дней, с 14 дневным перерывом.

Хирургическое лечение эхинококкоза печени

В задачи хирургического лечения входило выполнение максимально радикальной операции в зависимости от стадии эхинококкового процесса.

Абсолютными противопоказаниями к радикальному хирургическому вмешательству был тяжелый соматический статус больного с наличием высокого операционно-анестезиологического риска - ASA 4 и выше [117].

Относительными противопоказаниями к радикальному хирургической были такая соматическая патология как: субкомпенсация сахарного диабета, хроническая сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность; возраст больных старше 90 лет.

Методика открытой эхинококкэктомии

Операция проводилась лапаротомным способом под предварительным УЗ-наведением с целью уменьшения хирургического доступа. Вмешательство выполнялось под общей анестезией в положении пациента лежа на спине с разведенными руками. Производился доступ к кисте, зона вмешательства обкладывалась салфетками с 80% раствором глицерина. Электроскальпелем выполнялся разрез в наиболее поверхностно расположенном участке капсулы, удаление содержимого кисты при помощи вакуум-аспиратора большого диаметра. В полость кисты устанавливались силиконовые дренажи, последние выводились через контраппертуры на передней брюшной стенке.

Методика перицистэктомии лапаротомным способом

Под сочетанной анестезией (комбинированный эндотрахеальный наркоз и регионарная) выполнялась лапаротомия (в зависимости расположения кисты срединная либо с расширением вправо), мобилизация связочного аппарата печени. С целью профилактики интраоперационных осложнений, при расположении кист в области кавальных ворот рутинно выполняется полная сосудистая изоляция печени: маневр Прингла, нижняя полая вена мобилизуется над печенью в области отхождения печеночных вен и под печенью, берется на держалки. С использованием биполярной коагуляции и аппаратов ультразвуковой диссекции выполняется перицистэктомия эхинококковых кист печени. Гемостаз осуществляется с использованием биполярной коагуляции и с прошиванием нерассасывающимся монофиламентным шовным материалом с толщиной нити 5-0. К краю резекции устанавливаются гемостатическая губка и силиконовые дренажи, которые выводятся через контрапертуры на передней брюшной стенке (рис. 8).



Рисунок 8. Перицистэктомия из S5, 8. Интраоперационное фото.

Методика гемигепатэктомии

Под сочетанной анестезией (комбинированный эндотрахеальный наркоз и регионарная) выполняется лапаротомия (срединная либо с расширением вправо). После мобилизации правой и левой долей печени выполняется интраоперационное ультразвуковое исследование. В области ворот печени выделяются правая ветвь печеночной артерии, правый долевой желчный проток и правая ветвь воротной вены (рис. 9). После проведения пробы с пережатием правая ветвь печеночной артерии, вены и желчного протока и правая печеночная вена лигируются и пересекаются. При проведении этапа разделения паренхимы (биполярная коагуляция и/ или ультразвуковой деструктор) проводится контроль гемостаза резецированного края печени коагуляцией, прошиванием и гемостатическими губками. Контроль желчестазы через культю пузырного протока (white-test по S. Nadalin, 2008) [196]. Страховые дренажи устанавливались в поддиафрагмальное пространство.

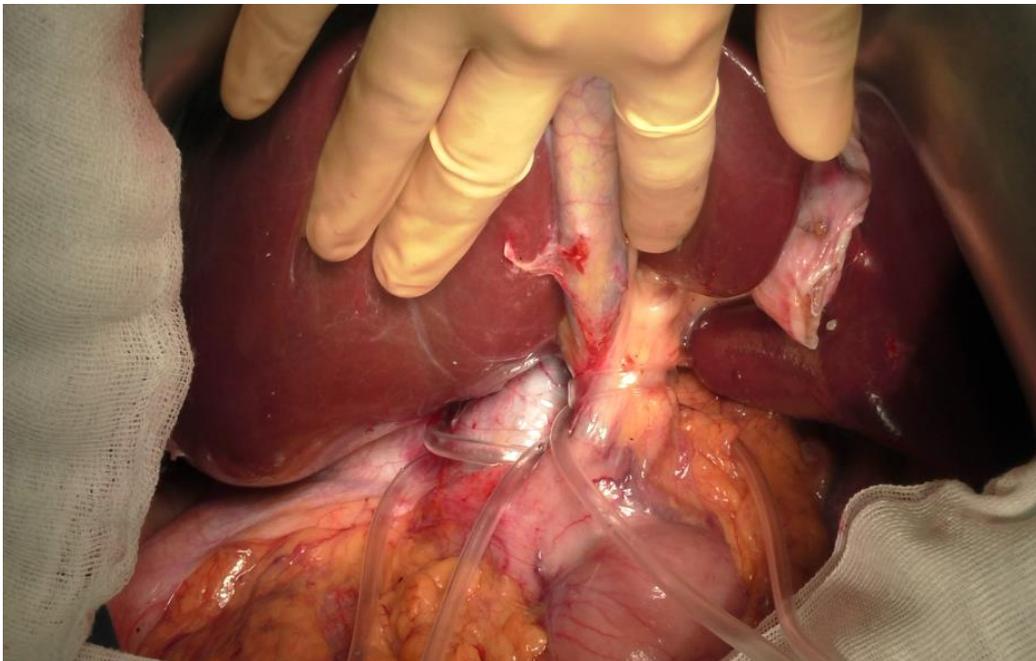


Рисунок 9. Предварительная полная сосудистая изоляция печени. Правосторонняя гемигепатэктомия по поводу эхинококкового поражения правой доли печени. Интраоперационное фото.

Методика лапароскопической резекции печени/ перицистэктомии

В хирургической клинике Боткинской больницы начиная с 2018 года выполнялись лапароскопические вмешательства при эхинококкозе печени. Операции проводились под общей (либо сочетанной) анестезией. Пациента укладывали на спину, либо в позицию на левом боку при наличии кисты в VI или VII сегментах печени.

Троакары располагали следующим образом: 10 мм троакар был установлен параумбиликально для ввода камеры, 10 и 5-мм троакары как показано на рисунке 13. Диссекция тканей производилась с помощью поочередного использования аппарата LigaSure и ультразвукового диссектора Harmonic, ультразвукового деструктора Sonoca фирмы Soring и Cusa (Integra LifeSciences) (рис. 10).

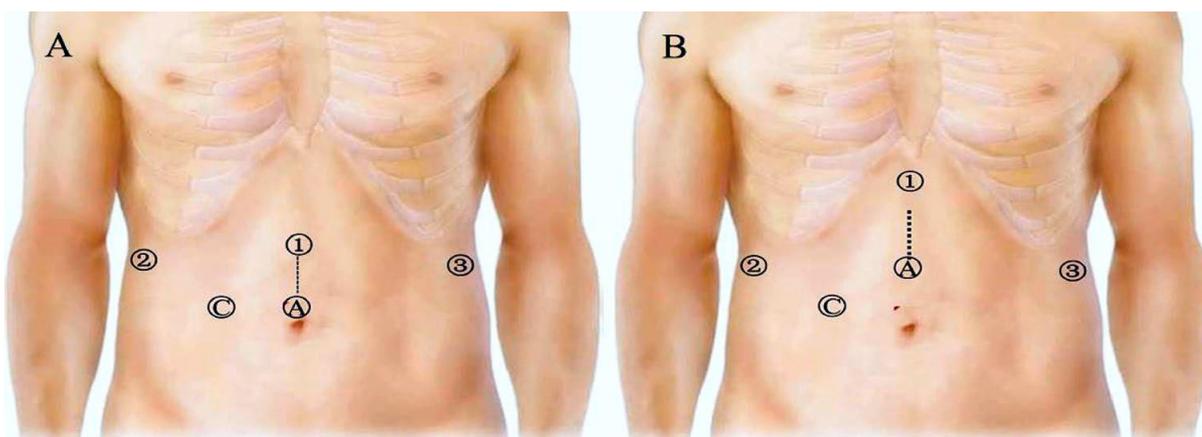


Рисунок 10. Схема расстановки троакаров.

Всем пациентам проводилось ультразвуковое интраоперационное исследование осуществлялась при помощи ультразвукового сканера ВК Medicals Flex Focus 800, с частотой датчика 4,3 – 10 МГц. Резекционный этап заканчивался удалением макропрепарата в контейнере, как правило, из разреза

по Пфаненштилю. Операция завешалась установкой страхового дренажа по типу Jackson-Pratt к области резекции (рис. 11).

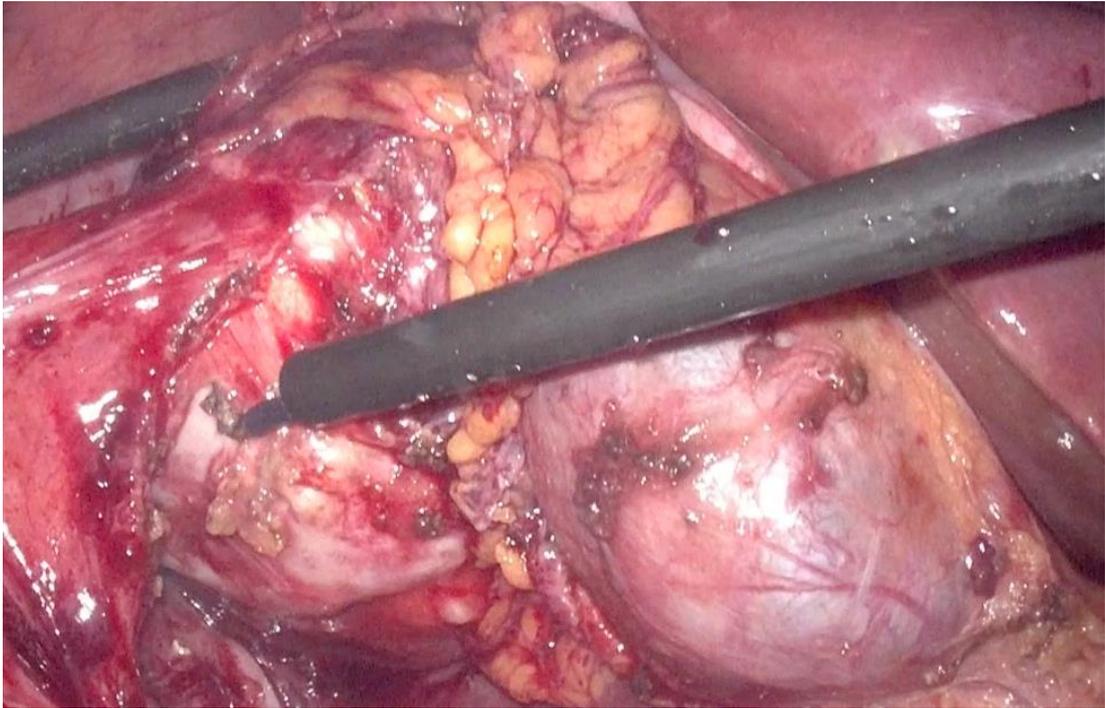


Рисунок 11. Лапароскопическая перицистэктомия. Интраоперационное фото.

Методика роботической резекции печени/ перицистэктомии

Роботические технологии в лечении хирургического лечения применялся во второй группе пациентов с 2019 года. Применялся хирургический комплекс daVinci Si.

Операции проводились под общей (либо сочетанной) анестезией. Пациента укладывали на спину, либо в позицию на левом боку при наличии кисты в VI или VII сегментах печени. Троякары располагали следующим образом: 12 мм троакар был установлен параумбиликально для ввода камеры, 8-мм роботические троакары веерообразно. Диссекция тканей производилась с помощью ультразвукового диссектора Harmonic и биполярной коагуляции. Всем пациентам проводилось ультразвуковое интраоперационное исследование осуществлялась при помощи

ультразвукового сканера В-К Medicals Flex Focus 800, с частотой датчика 4,3 – 10 МГц. Резекционный этап заканчивался удалением макропрепарата в контейнер из разреза по Пфаненштилю. Операция завешалась установкой страхового дренажа к области резекции (рис. 12).



Рисунок 12. Роботическая перицистэктомия. Интраоперационное фото.

Технические аспекты проведения эмболизации правой ветви воротной вены

Особенностью проведения эмболизации правой ветви воротной вены (ЭПВВ) у пациентов с эхинококковым поражением печени было отсутствие ультразвукового доступа к правой ветви воротной вены. Это было связано с расположением эхинококковых кист, располагающихся на траектории пункции. Данная особенность встретила у всех пациентов, что потребовало скорректировать методику выполнения ЭПВВ. Дренирование проводилось в VII межреберье по средней подмышечной линии, устанавливался порт бFг ниже зоны слияния правой и левой ветви воротной вены. В последующем выполнялась прямая портография с эмболизацией гемостатической губкой до окклюзии (рис. 13).

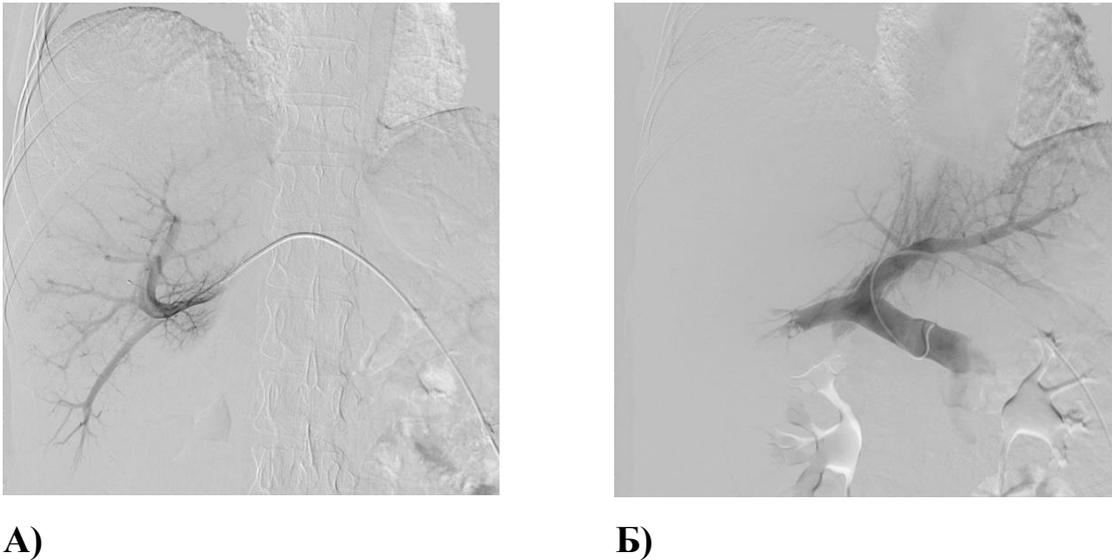


Рисунок 13. Портограмма. А) Катетер в стволе левой ветви воротной вены. Б) Портография, контроль после эмболизации

Минимально инвазивные способы лечения

Одним из важных этапов исследовательской работы было изучение результатов физического воздействия на эхинококковые кисты. Нами было использовано три методики: PAIR (чрескожная пункция, аспирация, инъекция и реаспирация), радиочастотная и сверхвысокочастотная абляция.

PAIR (puncture, aspiration, injection, reaspiration)

С 2017 года в хирургической клинике Боткинской больницы применялся метод лечения эхинококковых кист по методике PAIR (пункция, аспирация, инъекция, реаспирация). В ходе первых вмешательств стало очевидным, что выполнение процедур по известной методике сопряжено с рядом особенностей, не позволяющих адекватно выполнить удаление всех оболочек паразита, что может привести к недостаточной радикальности вмешательства и развитию раннего рецидива. PAIR выполняли в условиях специализированно рентгеноперационной в отделе минимальноинвазивных методов хирургического лечения, под эндотрахеальным наркозом (ЭТН) в связи с потенциальным риском возникновения анафилактики. Под контролем УЗИ производилась пункция и аспирация эхинококковой кисты через здоровую бессосудистую паренхиму печени иглой типа Chiba 18G. Аспирация

проводилась под ультразвуковым контролем с максимальным удалением жидкостного объема кисты. Далее с помощью интраоперационной рентгеновской дуги производили цистографию для исключения цистобилиарных свищей. При исключении цистобилиарных фистул вводились сколексцидные препараты: раствор натрия хлорида 30% с наполняемостью до 75% объема кисты с экспозицией 10 минут затем аспирировался, далее вводили на 50% полость кисты 96% этилового спирта так же на 8-10 минут (рис. 14). Процедура заканчивалась полной эвакуацией содержимого полости кисты и оставлением дренажной трубки в полости кисты для контроля за эффективностью процедуры. При выявлении зародышевых элементов в отделяемом из полости кисты на первые сутки, процедуру повторяли.

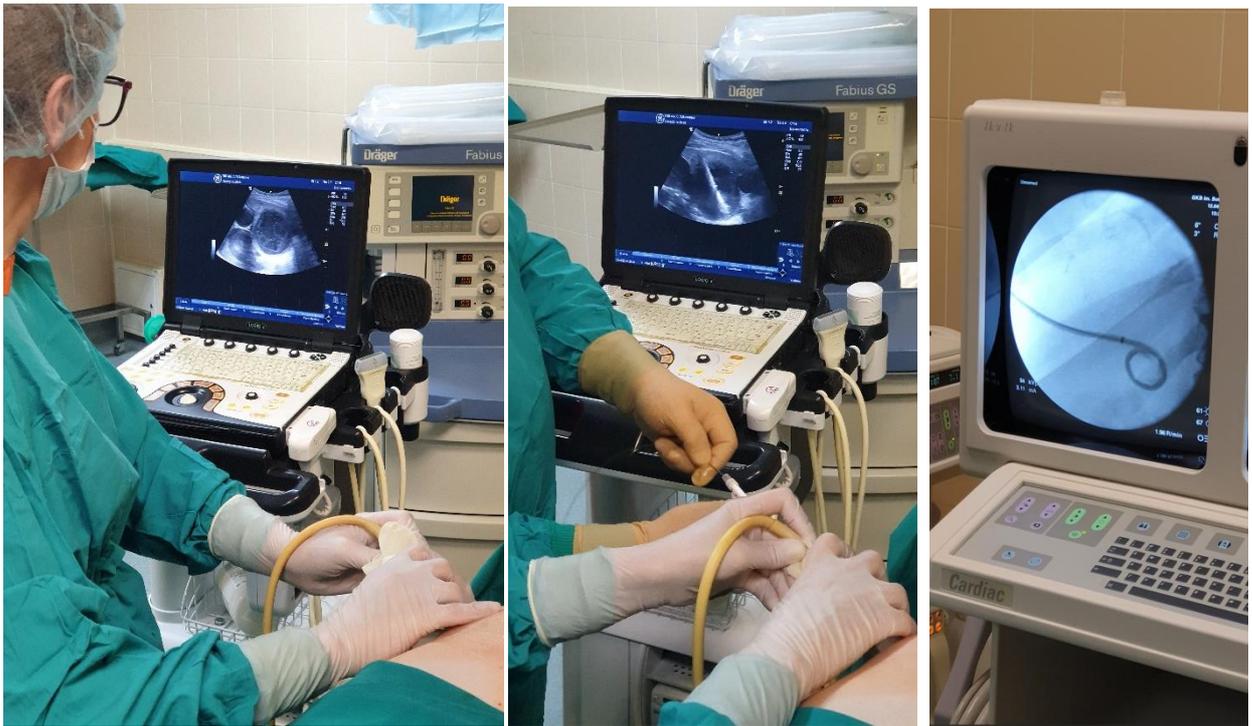


Рисунок 14. Проведение методики PAIR. Интраоперационное фото.

Методика радиочастотной абляции эхинококковых кист у больных эхинококкозом печени

Процедура проводилась под общей анестезией в условиях операционной. Положение пациента на операционном столе определялось локализацией кисты и наличием ультразвукового окна для безопасной траектории пункционной иглы и в последующем электрода (волновода). Как правило, пациент находился лежа на спине с разведенными руками. Процедура проводилась аппаратом РЧА Radionics Cool-Tip Ablation System с набором электродов. Аппарат состоит из генератора мощностью 200 Вт с частотой колебаний до 480 кГц, перистальтического насоса, подающего по замкнутому контуру охлажденную воду (хладогентом служит заранее приготовленный замороженный физиологический раствор) и электрода. Нами использовались одиночные электроды. Пункция очага производилась под ультразвуковым контролем (аппарат Logiq 9, GE, конвексный датчик 3,5 МГц с пункционным адаптером). Параллельно в кисту устанавливался дренаж Resolve (Merit Medical) диаметром 12-14 Fr для эвакуации жидкой части эхинококковой кисты и электрод РЧА.

После эвакуации всей жидкой части осуществлялся контроль положения электрода для прецизионного позиционирования в центре эхинококковой кисты. Хотелось бы отметить, что под контролем УЗИ достигалась полная эвакуация гидатидной жидкости с целью профилактики любого возможного подтекания в брюшную полость. Затем включалась подача жидкости перистальтическим насосом и начиналась работа генератора обычно в импеданс-зависимом режиме, позволяющем автоматически уменьшать мощность при возрастании сопротивления тканей, что способствовало увеличению зоны коагуляционного некроза собственно кисты и прилежащей паренхимы печени. При этом проводился ультразвуковой контроль формирования зоны аблации и наблюдение за окружающими анатомическими структурами. После того, как гиперэхогенная зона полностью охватывала очаг, генератор отключали. Время воздействия составляло 12 минут. После отключения генератора прекращалась подача охлаждающей жидкости и измерялась температура, достигнутая в центре очага. При нормальной работе

генератора она составляла 60-70 °С. Электрод извлекался из паренхимы печени при работающем в ручном режиме на максимальной мощности генераторе. Таким образом достигалась термообработка пункционного канала, что препятствовало кровотечению и паразитарной диссеминации (рис. 15).

После процедуры больного переводили в палату, через 4 часа после операции проводился лабораторный контроль. В течение нескольких суток проводилась консервативная терапия, включая антибиотикопрофилактику. В течение первых суток выполняли УЗИ и МСКТ/МРТ для определения адекватности РЧА и выявления возможных осложнений вмешательства (рис. 16).



Рисунок 15. Процедура РЧ-абляции эхинококковой кисты. В полость кисты установлен электрод и дополнительный порт для контроля температуры и возможности установки страхового дренажа. Интраоперационное фото.

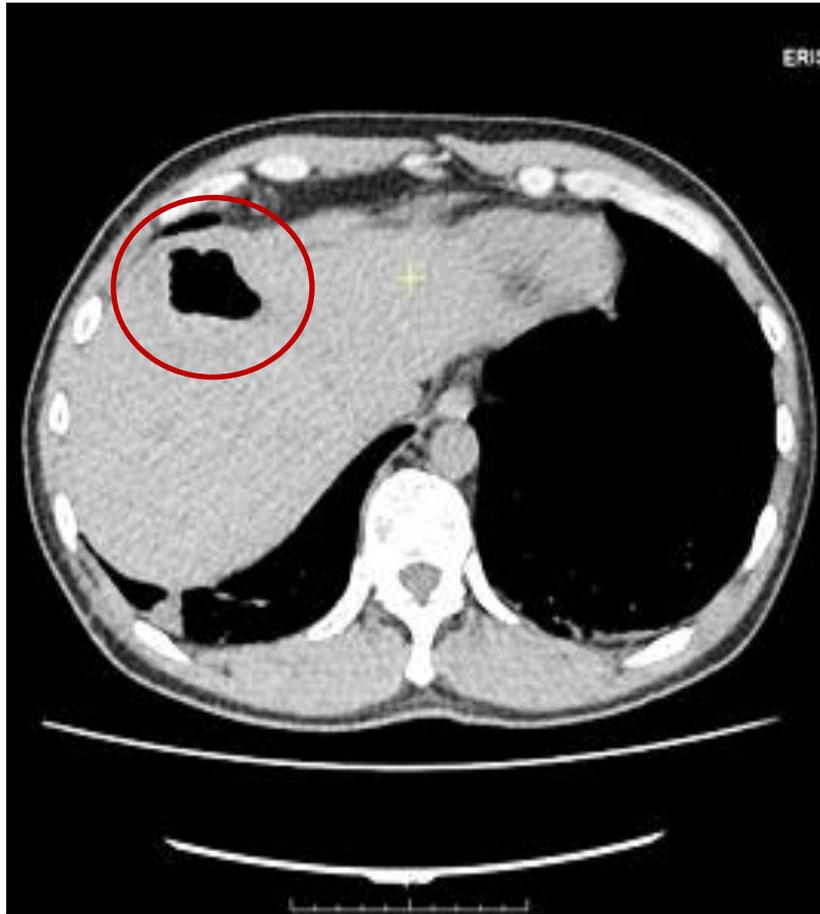


Рисунок 16. МСКТ органов брюшной полости в многофазном режиме. Вторые сутки после РЧ-абляции эхинококковой кисты.

Методика сверхвысокочастотной абляции эхинококковых кист у больных эхинококкозом печени

Процедура проводилась под общей анестезией в условиях рентгеноперационной. Положение пациента аналогично процедуре РЧА на операционном столе определялось локализацией кисты и наличием ультразвукового окна для безопасной траектории пункционной иглы и в последующем электрода (волновода). Пациент находился лежа на спине с разведенными руками.



Рисунок 17. Процедура СВЧ-абляции эхинококковой кисты. В полость кисты установлена СВЧ-антенна и дополнительный порт для контроля температуры и возможности установки страхового дренажа. Интраоперационное фото.

Процедура проводилась аппаратом для сверхвысокочастотной абляции SurBlate (Vision Medical USA) с водоохлаждаемой антенной (генератор мощностью 60 Вт с частотой колебаний до 2,45 ГГц, перистальтический насос, подающий по замкнутому контуру охлажденную воду, и одиночная антенна для СВЧ-абляции).

Пункция очага производилась под ультразвуковым контролем (аппарат GE Logiq e, конвексный датчик 3,5 МГц с пункционным адаптером). В кисту устанавливался порт, по которому при необходимости эвакуировалась часть гидатидной жидкости. При размере кист до 10 см предварительной полной эвакуации жидкостной части кисты не требовалось в связи с особенностями

микроволнового излучения и потенциально лучшей эффективности процедуры (рис. 17).

В тоже время при размерах, превышающих 10 см, проводилось эвакуация содержимого кисты. Для прецизионного позиционирования в центре эхинококковой кисты проводилось полипозиционное ультразвуковое исследование. Перед удалением жидкой части кисты в полость последней устанавливалась СВЧ антенна. Затем включалась подача жидкости перистальтическим насосом и начиналась работа генератора. При этом проводились ультразвуковой контроль формирования зоны аблации и наблюдение за окружающими анатомическими структурами. После того, как гиперэхогенная зона полностью охватывала очаг, генератор отключали (рис. 18).



Рисунок 18. Процедура СВЧ-аблации эхинококковой кисты. В полость кисты установлена СВЧ-антенна. Интраоперационное фото.

Время воздействия составляло 6-7 минут при максимальной выходной мощности на антенне 50-70 Вт в зависимости от размера кисты. После отключения генератора прекращалась подача охлаждающей жидкости. Температура в центре процедуры составляла более 90 °С. Волновод извлекался из паренхимы печени при работающем генераторе в течение последних 20 секунд хирургического вмешательства. Таким образом достигалась термообработка и абляция пункционного канала, что препятствовало кровотечению и паразитарной диссеминации.

После процедуры больного переводили в палату, через 4 часа после операции проводился лабораторный контроль. В течение нескольких суток проводилась консервативная терапия, включая антибиотикопрофилактику. На первые сутки выполняли ультразвуковое исследование, на вторые - МСКТ/МРТ для определения адекватности процедуры абляции и выявления возможных осложнений вмешательства (рис. 19).

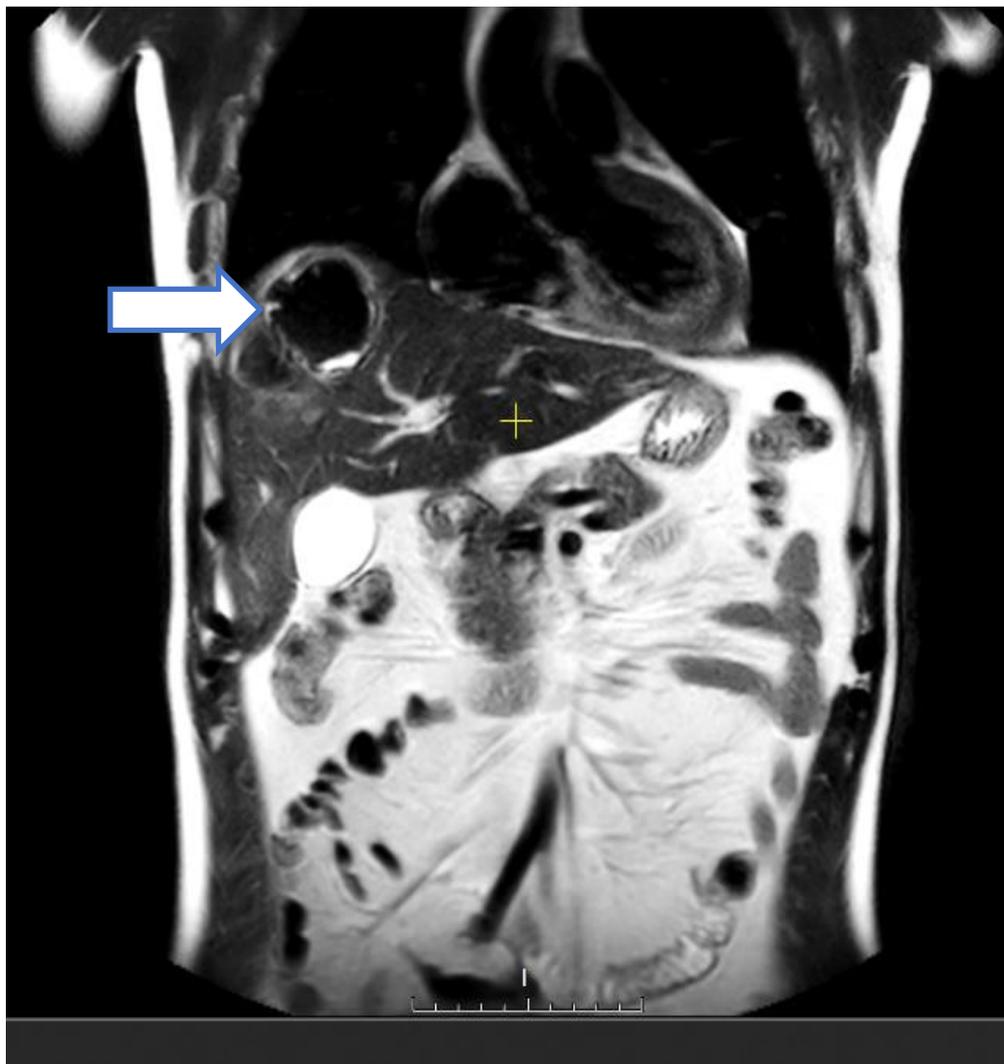


Рисунок 19. МРТ органов брюшной полости. Пятые сутки после СВЧ-абляции эхинококковой кисты.

Затем включалась подача жидкости перистальтическим насосом и начиналась работа генератора. При этом проводилась ультразвуковой контроль формирования зоны абляции и наблюдение за окружающими анатомическими структурами. После того, как гиперэхогенная зона полностью охватывала очаг, генератор отключали.

После процедуры больного переводили в палату, через четыре часа после операции проводился лабораторный контроль. В течение нескольких суток проводилась консервативная терапия, включая антибиотикопрофилактику. В течение первых суток выполняли УЗИ и МСКТ/МРТ для определения адекватности процедуры абляции и выявления возможных осложнений вмешательства.

Оценка послеоперационных осложнений

Общие послеоперационные осложнения оценивались по классификациям Clavien-Dindo, специфические- по ISGLS (International Study Group of Liver Surgery) [100, 172, 173].

2.3. Статистическая обработка результатов.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.3 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью, критерия

хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10) Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

ГЛАВА 3.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПЕРСониФИЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ПОДБОРУ ПРОТИВОПАЗИТАРНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ЭХИНОКОККОЗОМ ПЕЧЕНИ

3.1. Влияние негенетических факторов на развитие лекарственно индуцированного гепатита у больных эхинококкозом печени.

С целью оценки влияния негенетических факторов (пол, возраст, масса тела, индекс массы тела) на результаты лечения консервативного лечения пациентов с эхинококковым поражением печени, нами был проведен анализ результатов лечения пациентов, которым проводилась противопаразитарная терапия альбендазолом. В исследование включены 50 пациентов, находившихся в Клинике за с 2019 по 2021 год. Возраст больных составил 48 ± 13 лет (23-70), 45-52 95% ДИ / $Q_1 - Q_3$. Соотношение мужчин и женщин: 2,6:1 (72% и 28% соответственно). Средняя масса тела пациента составила 67,9 (41,2-104,7) кг, ИМТ $26,0 \pm 4$ (20-41), 25-27 95% ДИ / $Q_1 - Q_3$.

Препараты бензимидазолов (альбендазол) назначались в стандартной дозировке 400 мг дважды в сутки на 28 дней с 14 дневным перерывом в течение трех месяцев.

При оценке влияния негенетических факторов на повышение уровня aminотрансфераз и развитие лекарственного гепатита нами были выявлены следующие данные.

Пол пациентов не был ассоциирован с неконтролируемым ростом уровня АЛТ и АСТ на фоне приёма альбендазола ни в одной из контрольных точек исследования (1-3 курс приема терапии) (таб. 4, 5).

Анализ уровня АЛТ от курса проводимой терапии и пола больных

Показатель	Категории	1 курс			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Пол	Женщины	40	31 – 123	36	0,187
	Мужчины	78	41 – 120	14	
2 курс					
Пол	Женщины	54	45 – 119	36	0,804
	Мужчины	50	47 – 58	14	
3 курс					
Пол	Женщины	82	68 – 150	36	0,538
	Мужчины	86	81 – 95	14	

Уровень аланинаминотрансфераз и аспартатаминотрансфераз не зависел от пола на первый, ни на второй, ни на третий курс приема альбендазола ($p > 0,05$).

Анализ уровня АСТ от курса проводимой терапии и пола больных

Показатель	Категории	1 курс			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Пол	Женщины	40	34 – 124	36	0,341
	Мужчины	78	39 – 129	14	
2 курс					
Пол	Женщины	55	48 – 132	36	0,991
	Мужчины	55	49 – 59	14	
3 курс					
Пол	Женщины	82	71 – 148	36	0,787
	Мужчины	85	77 – 94	14	

Возраст пациентов старше 61,3 лет обуславливал более высокую частоту развития лекарственного гепатита с высокой цитолитической активностью. Так из этих пациентов лишь 11 больных были младше 61,3 лет, у 17 средний возраст превышал данный показатель ($p < 0,001$).

При анализе зависимости индекса массы тела пациентов и развития лекарственного гепатита после первого курса противопаразитарной терапии установлена высокой тесноты прямая связь ($\rho = 0,823$, $p < 0,001$) (рис. 20).

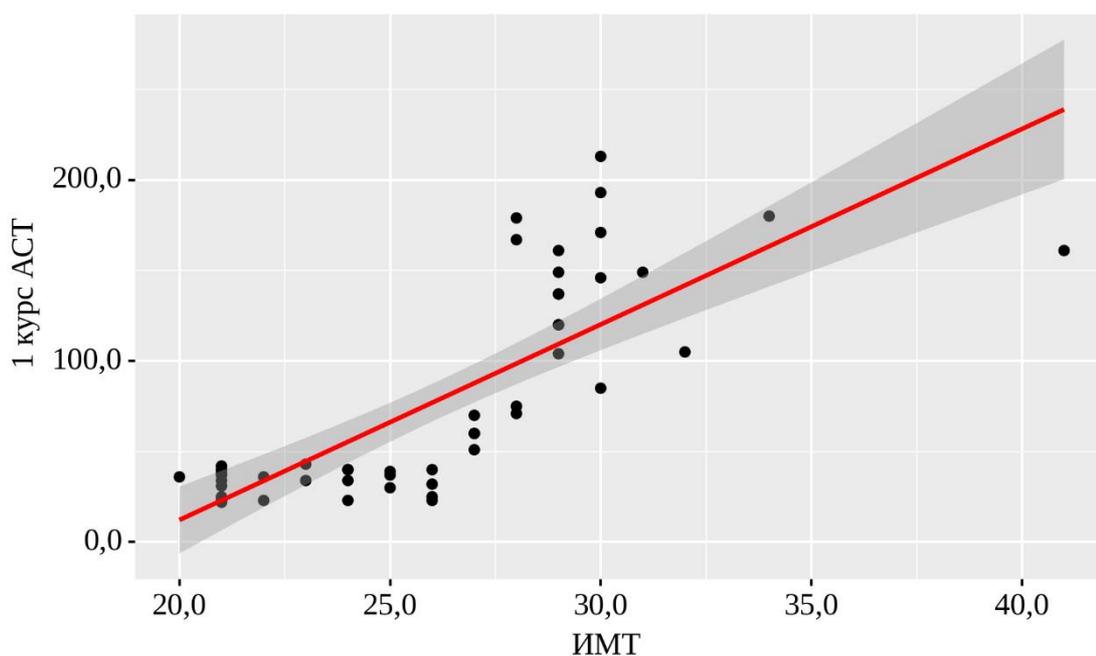


Рисунок 20. График регрессионной функции зависимости роста АСТ от индекса массы тела во время первого курса противопаразитарной терапии

Аналогичные данные были получены при анализе уровня АСТ на второй и третий курсы ($\rho=0,625$ $\rho=0,700$, $p<0,001$) соответственно.

При оценке изменений со стороны уровня АЛТ были зафиксированы статистически значимые изменения в зависимости от роста показателя ИМТ: $\rho=0,823$ $\rho=0,547$, $\rho=0,413$, $p<0,001$.

Таким образом, были определены ряд факторов риска, обуславливающих как приостановку, так и отмену проводимой терапии у больных, находящихся в процессе лечения альбендазолом. Все эти факторы, несомненно, влекут за собой как негативное влияние на печеночную паренхиму, так и на эффективность проводимой терапии, а значит риск прогрессирования или рецидива паразитарного процесса.

Эти данные побудили нас к проведению следующего этапа исследования: выяснения генетических факторов, обуславливающих как эффективность терапии, так и влияния полиморфизма цитохромов на развитие лекарственного гепатита.

3.2. Влияние генетического полиморфизма цитохромов P450 у пациентов с эхинококкозом печени, получающих противопаразитарную терапию на развитие лекарственно индуцированного гепатита.

Нами проведен статистический анализ результатов генотипирования венозной крови полиморфного и «дикого» вариантов CYP2J2 rs 890293, CYP3A4*22, CYP3A5*3 у 50 пациентов данной части исследования.

Результаты проведенного анализа отражены в таблицах 6, 7, 8.

Таблица 6.

Характеристика пациентов с эхинококкозом печени с определением полиморфного и «дикого» вариантов CYP2J2 rs 890293 (CC и CA)

	CYP2J2 rs 890293 (C>A)		P-value
	CC	CA	
Полиморфизм	41 (82%)	9 (18%)	p <0,001
Лекарственный гепатит	3 (6%)	9 (100%)	p <0,001
Отказ от терапии	5 (12,2%)	9 (100%)	p <0,001

На основании изучения полиморфного и «дикого» вариантов CYP2J2 rs 890293 (CC и CA) методом генотипирования венозной крови выявлено, что в исследовании преобладал генотип CC, вариант CA же был выявлен лишь у 18% пациентов, при этом при анализе результатов клинического наблюдения у всех их них (9/50) был выявлен значимо выраженный острый лекарственный гепатит, обусловивший отказ от проведения дальнейшей терапии.

Характеристика пациентов с эхинококкозом печени с определением полиморфного и «дикого» вариантов СYP3A4*22 (СС и СТ)

	СYP3A4*22 (C>T)		P-value
	СС	СТ	
Полиморфизм	45 (90%)	5 (10%)	p <0,001
Лекарственный гепатит	21 (46,7%)	1 (20%)	p <0,05
Отказ от терапии	19 (42,2%)	1 (20%)	p <0,05

При дальнейшем изучении полиморфного и «дикого» вариантов СYP3A4*22 (СС и СТ) выявлено, что в нашей выборке преобладал генотип СС, вариант СТ же был выявлен лишь у 10% пациентов, при этом при анализе результатов клинического наблюдения у 21/45 пациентов с СС был выявлен значимо выраженный острый лекарственный гепатит (46,7%), обусловивший отказ от проведения дальнейшей терапии у 19 пациентов (42,2%).

Следующей частью нашей работы была оценка полиморфизма СYP3A5*3 А6986G (GG, GA, AA). На основании данных приведенной таблицы 8 развитие токсического лекарственного гепатита и отказ от проведения терапии альбендазолом у больных ассоциировался с вариантом СYP3A5*3 с генотипом GA (100%, p <0,001).

Характеристика пациентов с эхинококкозом печени с определением полиморфизма CYP3A5*3A6986G (GG, GA, AA)

	CYP3A5*3A6986G (GG, GA, AA)			
	GG	GA	AA	
Полиморфизм	41 (82%)	3 (6%)	6 (12%)	$p_{GG-GA} < 0,001$ $p_{GG-AA} < 0,001$ $p_{GA-AA} > 0,05$
Лекарственный гепатит	2 (4,9%)	3 (100%)	1 (16,7%)	$p_{GA-GG} < 0,001$ $p_{GA-AA} < 0,001$ $p_{GG-AA} > 0,05$
Отказ от терапии	2 (4,9%)	3 (100%)	0	$p_{GA-GG} < 0,001$ $p_{GA-AA} < 0,001$ $p_{GG-AA} > 0,05$

Таким образом, на основании изучения полиморфного и «дикого» вариантов CYP2J2 rs 890293 (CC и CA), CYP3A4*22 (CC и CT) и полиморфизма CYP3A5*3A6986G (GG, GA, AA) методом генотипирования венозной крови выявлено, что острый токсический лекарственный гепатит ассоциируется в случае имеющегося у пациента варианта CYP2J2 rs 890293 CA, CYP3A4*22 с генотипом CC и CYP3A5*3 с генотипом GA.

При анализе влияния генетического полиморфизма цитохромов P450 на частоту и тяжесть лекарственно индуцированного гепатита нами были проанализированы все генотипические варианты пациентов в исследовании. При этом вариант, сочетающий в себе CYP2J2 rs 890293 (CC), CYP3A4*22 (CC) и CYP3A5*3A6986G (GG) встретился у 39 (78%) пациентов ($p < 0,001$). У 6 (12%) больных по результатам обследования были получены данные о наличии CYP2J2 rs 890293 (CA), CYP3A4*22 (CC) и CYP3A5*3A6986G (AA) ($p > 0,05$). Намного реже в нашей работе встречались комбинации CYP2J2 rs 890293 (CA), CYP3A4*22 (CT) и CYP3A5*3A6986G (GA) – 3 (6%) и другие (p

>0,05). При этом, хотелось бы отметить, что частота развития тяжелых форм лекарственно индуцированного гепатита имела корреляционную связь с вариантом CYP2J2 rs 890293 (CA), CYP3A4*22 (CC) и CYP3A5*3A6986G (AA), что требовало значимой редукции дозы бензимидазолов ($p < 0,001$).

Полученные показатели могут служить клиническими предикторами данного осложнения противопаразитарной терапии и позволяют как начать специализированную гепатотропную терапию на ранних этапах проводимого лечения, так и воздержаться от проводимого неэффективного и не всегда безопасного лечения.

ГЛАВА 4

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЭХИНОКОККОЗОМ ПЕЧЕНИ ГРУППЫ 1 (2007-2016)

4.1. Результаты диагностики у больных эхинококкозом печени в ретроспективной группе

Результаты диагностических исследований больных первой группы основывались на применении лабораторного (общеклинического и серологического), ультразвукового метода, компьютерной томографии органов брюшной полости (как нативного (преимущественно), так и с внутривенным болюсным контрастированием). Изменения в биохимическом анализе крови в виде увеличения уровня печеночных ферментов зафиксированы у 51 (34,7%) пациента. По данным серологических реакций повышенный уровень иммуноглобулина G отмечен у 84 (57,1%) больных.

Всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование гепатопанкреатобилиарной зоны. 96 (65,3%) больным выполнена нативная КТ, пяти (3,4%)- с внутривенным болюсным контрастированием.

На основании полученных данных больные были распределены на следующие подгруппы:

- Подгруппа 1.1. была представлена больными (23), у которых консервативная терапия явилась основным методом лечения;
- Подгруппа 1.2. включила в себя пациентов (22), которым по ряду причин была выполнена открытая эхинококкэктомия;
- Подгруппу 1.3. вошли 44 больных, которым выполнено хирургическое лечение в объеме перицистэктомии.
- Подгруппа 1.4 объединила пациентов (58), которым проведены резекционные вмешательства на печени (правосторонняя гемигепатэктомия в различных вариантах).

Первым этапом ретроспективного клинического исследования стала

оценка результатов применения различных диагностических методик с целью разработки критериев диагностического моделирования эхинококкоза печени (таб. 9).

Таблица 9

Чувствительность методов диагностики у больных группы 1

	Подгруппа 1.1 Консервативная терапия (n=23)	Подгруппа 1.2 «Открытая» ЭЭ (n=22)	Подгруппа 1.3 Перицистэктомия (n=44)	Подгруппа 1.4 Резекция печени (n=58)	Итого (n=147)
УЗИ	23/23	22/22	44/44	58/58	147/ 100%
Кол-во	100%	100%	100%	100%	125/ 147
Чувствительность	19/ 23 82,6%	18/ 22 81,8%	39/ 44 88,6%	49/ 58 84,4%	85%
МСКТ	12/ 23	16/ 22	27/ 44	43/ 58	99/ 147
Кол-во	52,2%	72,7%	61,4%	74,1%	66,7%
Чувствительность	7/ 12 58,3%	11/16 68,8%	21/27 77,8%	33/43 76,7%	70/96 72,3%
МСКТ КУ			27/ 44	39/ 58	66/147
Кол-во			2,27%	6,9%	44,9%
Чувствительность	-	-	25/27 92,6%	36/39 92,3%	61/66 92,4%
Серология	23/23	22/22	44/44	58/58	147/ 100%
Кол-во	100%	100%	100%	100%	
Чувствительность	10/ 23 43,5%	12/ 22 54,6%	27/ 44 61,4%	39/ 58 67,2%	88 / 147 59,9%
Биохимический анализ крови	23/ 23	22/ 22	44/ 44	58/ 58	147/
Кол-во	100%	100%	100%	100%	100%
Чувствительность	5/23 21,7%	7/22 31,8%	17/44 38,6%	25/ 58 43,1%	54/147 36,7%

Таким образом, в подгруппах 1.1, 1.2, 1.3, 1.4 высокоинформативные методы исследования (чувствительностью более 90%) выполнены лишь у 44,9% пациентов. Они были представлены больными, которым в предоперационном периоде была выполнена МСКТ органов брюшной полости в многофазном режиме.

Следующим этапом проведен анализ показаний к выбору способов оперативного вмешательства в этих группах пациентов (табл. 10).

Показания к выбору способа лечения у больных группы 1

	Подгруппа 1.1 Консервативная терапия (n=23, 15,6%)	Подгруппа 1.2 «Открытая» ЭЭ (n=22, 15%)	Подгруппа 1.3 Перицистэктомия (n=44, 29,9%)	Подгруппа 1.4 Резекция печени (n=58, 39,5%)	Итого (n=147)
ВОЗ					
СЕ1	22(95,7%)	1 (4,5%)	3 (6,8%)	3 (5,2%)	29 (19,7%)
СЕ2	1 (4,3%)	2 (9%)	7 (15,9%)	11 (18,9%)	22 (15%)
СЕ3		11 (50%)	31 (70,5%)	32 (55,2%)	78 (53%)
СЕ4		8 (36,4%)	2 (4,5%)	3 (5,2%)	15 (10,2%)
СЕ5			1 (2,3%)	2 (3,4%)	3 (2%)
Кол-во кист у одного больного					
1	16(69,6%)		24 (54,5%)	7 (12,1%)	73 (49,7%)
2	4 (17,4%)	20 (91%)	17 (38,6%)	12 (20,7%)	36 (24,4%)
3	3 (13%)	2 (9%)	3 (6,8%)	32 (55,2%)	38 (25,6%)
более 3					
Инфициро вание		2 (9%)			9 (6,1%)
Размер кисты					
до 5 см	22(95,7%)		9 (20,5%)	5 (8,6%)	39 (26,5%)
5-10 см	1 (4,3%)	3 (13,6%)	27 (61,4%)	37 (63,8%)	65 (44,2%)
Более 10 см		19 (86,4%)	8 (18,2%)	16 (27,6%)	43 (29,3%)
Прилежан ие к сосудисты м структура м:					
Печеночн ые вены		17 (77,2%)	7 (15,9%)	21 (36,2%)	45 (30,6%)
Воротная вена		5 (22,7%)	5 (11,4%)	20 (34,5%)	30 (20,4%)

При статистическом анализе (критерий Хи-квадрат Пирсона) полученных данных обращает на себя внимание, что в подгруппе 1.1

показанием к проведению консервативной терапии служили единичные кисты (69,6%) размером до 5 см (95,7%), без признаков инфицирования (100%), относящиеся к классификации CE1 по ВОЗ (95,7%), $p < 0,001$.

Анализ полученных данных в подгруппе 1.2 (открытые эхинококкэктомии) позволяет сделать вывод, что показаниями к открытой эхинококкэктомии служили: единичная киста размером более 10 см (91% и 86,4% соответственно), прилежащая к основным стволам печеночных вен (77,2%) и в половине случаев относящаяся к типу CE3 (11/22; 50%), $p < 0,001$.

В подгруппе 1.3 (перицистэктомия) показаниями для выполнения перицистэктомии служили одна или две кисты размером от 5 до 10 см (54,4% и 61,4%), с преимущественным типом CE3 по ВОЗ (70,5%), $p < 0,001$.

Подгруппа 1.4 (гемигепатэктомия) характеризовалась наличием множественных кист (55,2%), как правило размером 5-10 см (53,4%) с прилежанием к крупным сосудистым венозным структурам (более 36,2%), зачастую, в одной доле печени, что, по всей видимости, не позволяло выполнить паренхим-сберегающее вмешательство, $p < 0,001$ (рис. 21, 22, 23, 24).

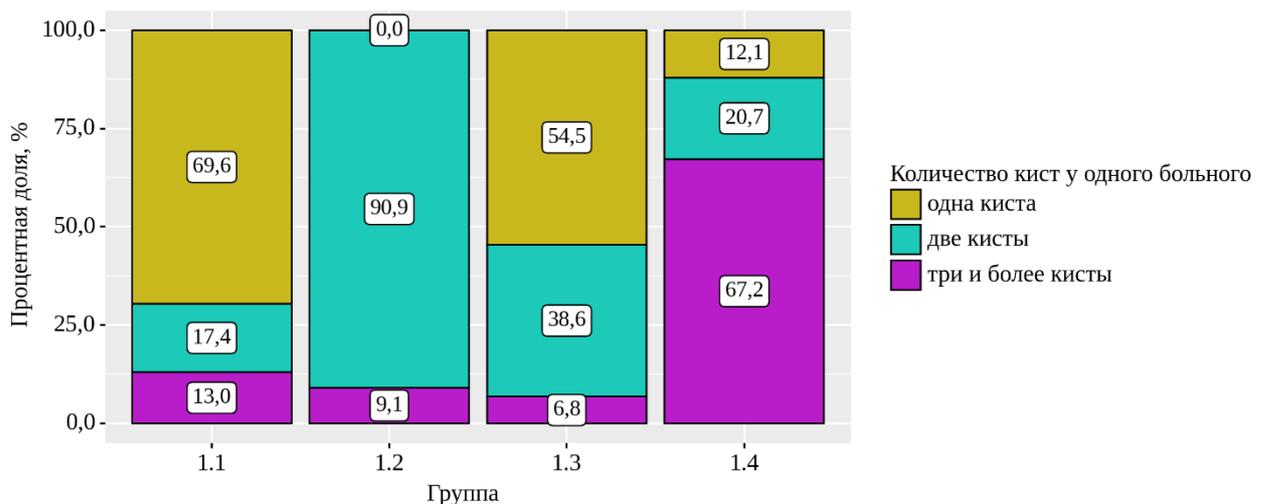


Рисунок 21. Распределение больных в зависимости от количества кист и варианта консервативного лечения или хирургического вмешательства в ретроспективной группе.

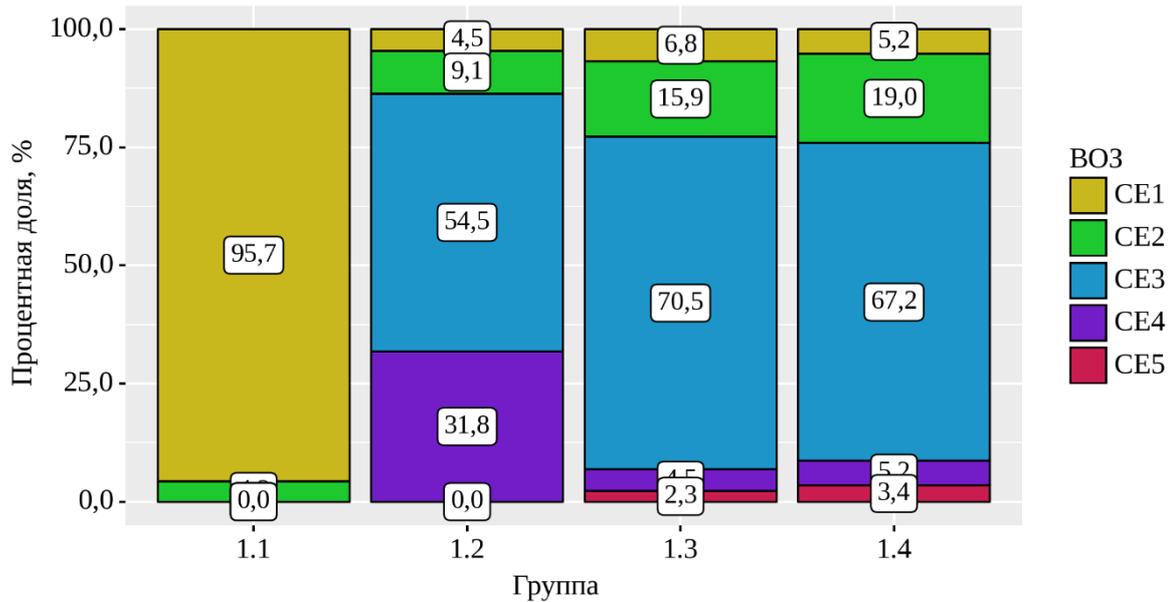


Рисунок 22. Распределение больных в зависимости от стадии эхинококковой кисты и варианта консервативного лечения или хирургического вмешательства в ретроспективной группе.

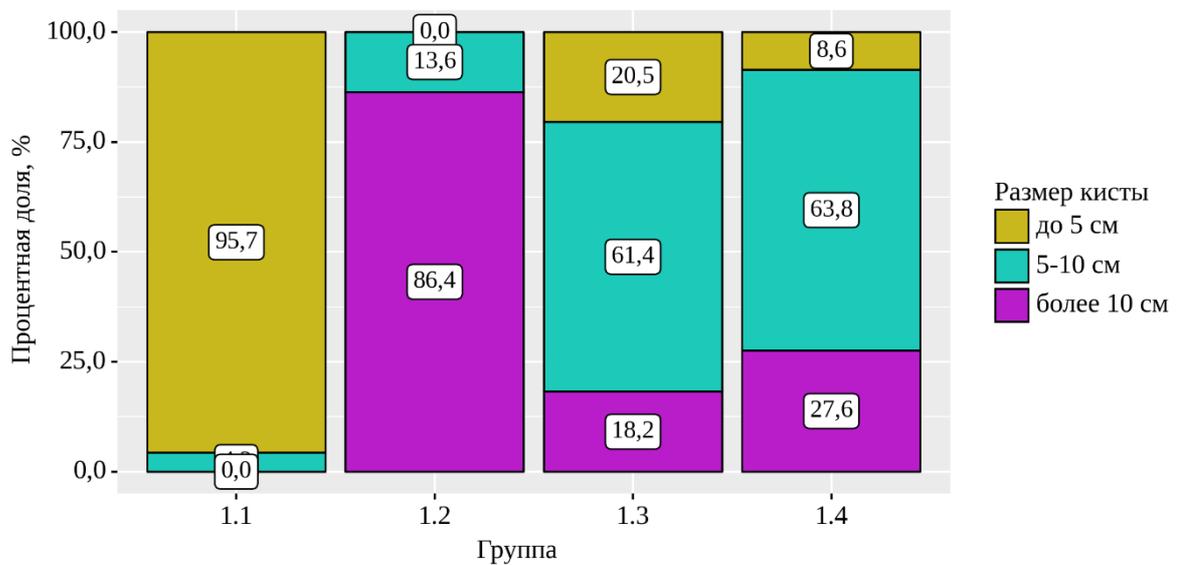


Рисунок 23. Распределение больных в зависимости от размера эхинококковых кист и варианта лечения в ретроспективной группе.

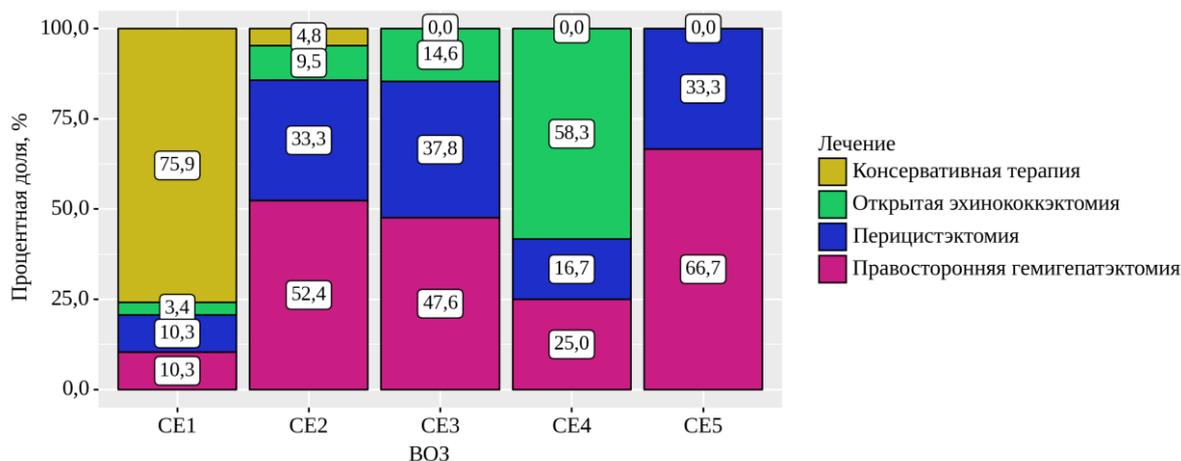


Рисунок 24. Распределение больных в зависимости от стадии эхинококковой кисты по ВОЗ и варианта лечения в ретроспективной группе.

Таким образом, при анализе полученных данных обращает на себя тот факт, что в ряде случаев пациентам, которым проводилось лечение в объеме исключительно консервативной терапии и больным, которым выполнялась открытая эхинококкэктомия, возможно было проведение более радикальных вариантов вмешательств. Данные факты и послужили основой для формулирования технологии диагностического моделирования в проспективной части исследования.

4.2. Непосредственные результаты применения различных вариантов лечения пациентов с эхинококкозом печени у больных в подгруппах 1.1., 1.2., 1.3., 1.4. ретроспективной группы.

Консервативная терапия, примененная у больных подгруппы 1.1 была эффективна у трех пациентов, у которых была отмечена как серологический, так и инструментальный ответ. Уменьшение кисты выявлено у одного больного, у двух пациентов по данным УЗИ и МСКТ визуализировано изменение стадии паразитарного процесса (CE1- CE3- CE4) в течение двух трехмесячных курсов альбендазола. У 14 пациентов не отмечено динамики в

изменении стадии эхинококковой кисты, а у б- отрицательная динамика в виде роста кист (рис. 25).

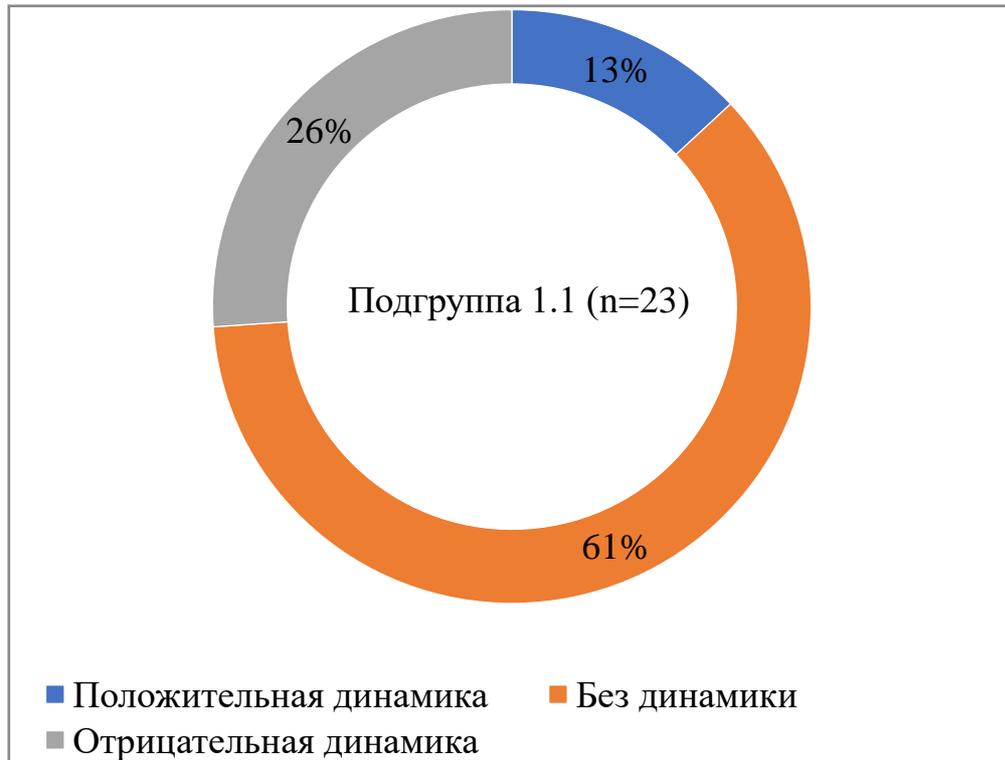


Рисунок 25. Диаграмма распределения больных подгруппы 1.1 по эффекту от лечения

Таким образом, более 60% пациентов требовалось проведение последующих курсов противопаразитарной терапии, однако в ходе анализа причин неэффективности последней, мы отметили определенные закономерности.

Осложнениями консервативной служили: гепатотоксичность, проявившаяся у 12/23 (52,2%) больных нарастанием уровня печеночных ферментов, что потребовало приостановки курса противопаразитарной терапии и наблюдения у гастроэнтеролога Боткинской больницы. Как видно из диаграммы, десятикратный рост показателей печеночных ферментов к окончанию четвертого курса терапии альбендазолом даже в стандартных дозировках потребовал приостановки лечения с коррекцией показателей биохимического анализа крови (рис. 26).

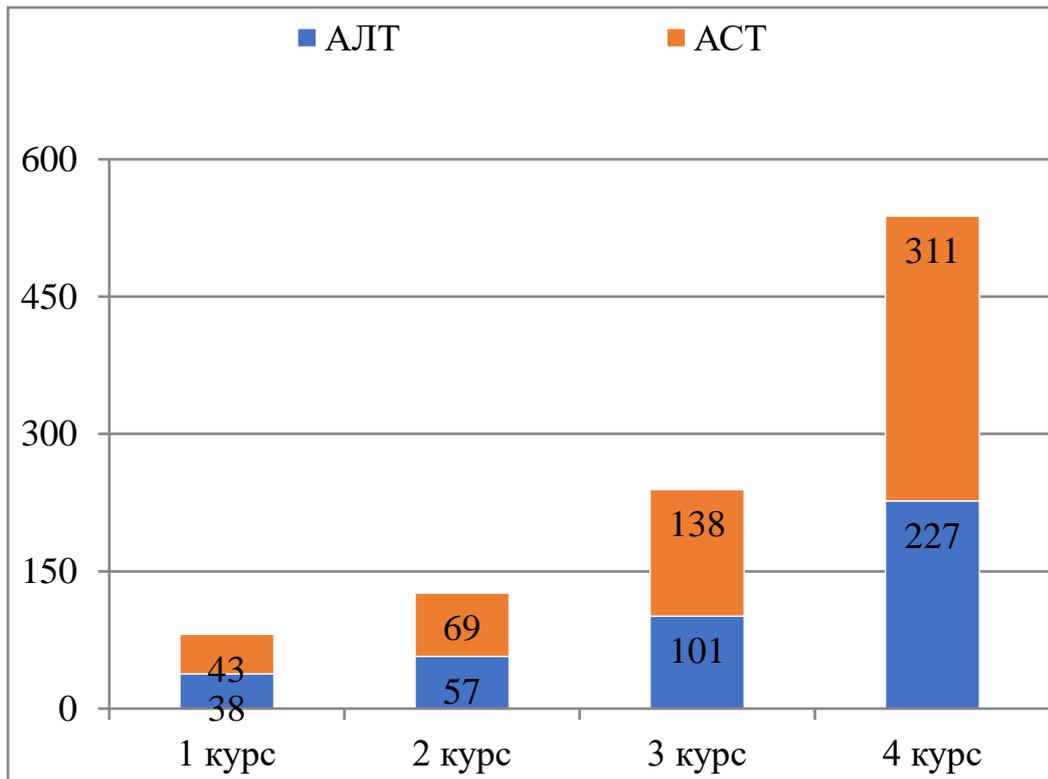


Рисунок 26. Динамика роста уровня показателей АЛТ и АСТ у больных подгруппы 1.1 в течение 4 курсов терапии альбендазолом

Рецидивы в течение первого года после проведенного курса лечения были выявлены у двух из трех пациентов, у которых была отмечена значимая положительная динамика на фоне терапии (рис. 27).

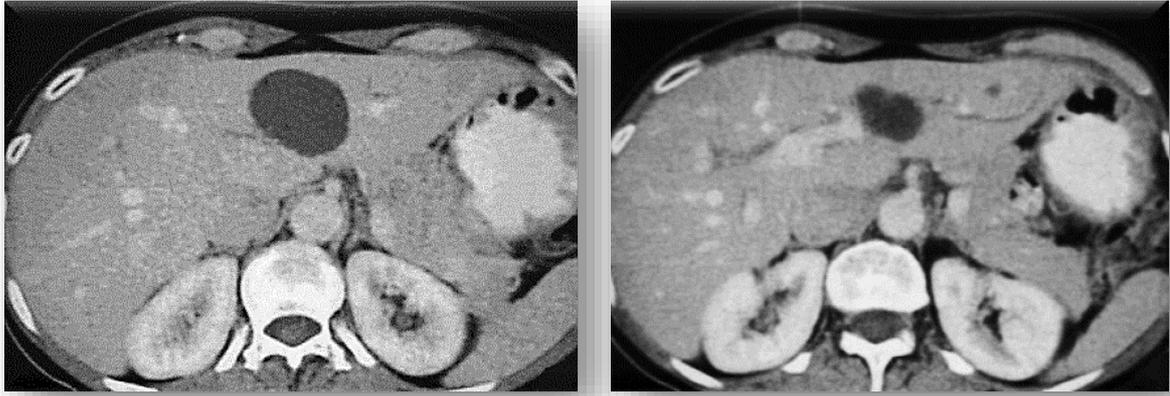


Рисунок 27. МСКТ пациента, перенесшего четыре полноценных последовательных курса терапии альбендазолом. Положительная динамика в виде уменьшения размера кисты CEL-CE1 стадии по ВОЗ

4.3. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения эхинококкоза печени в ретроспективной группе.

Оценка непосредственных результатов хирургического лечения проводилась как посредством анализа длительности оперативного вмешательства, кровопотери, так и на основе применения классификаций Clavien-Dindo и ISGLS. Отдаленные (рецидив паразитарного процесса) - при помощи скрининговых исследований.

Результаты применения открытой эхинококкэктомии (подгруппа 1.2).

Подгруппу больных 1.2 составили пациенты, которым с 2007 года по 2011 год выполнялась открытая эхинококкэктомия (22/147/14,5%). Оценены следующие показатели: класс ASA, длительность операции, объем кровопотери, послеоперационные осложнения по Clavien-Dindo,

послеоперационные осложнения по ISGLS, послеоперационный койко-день, рецидив в течение первого года после хирургического вмешательства.

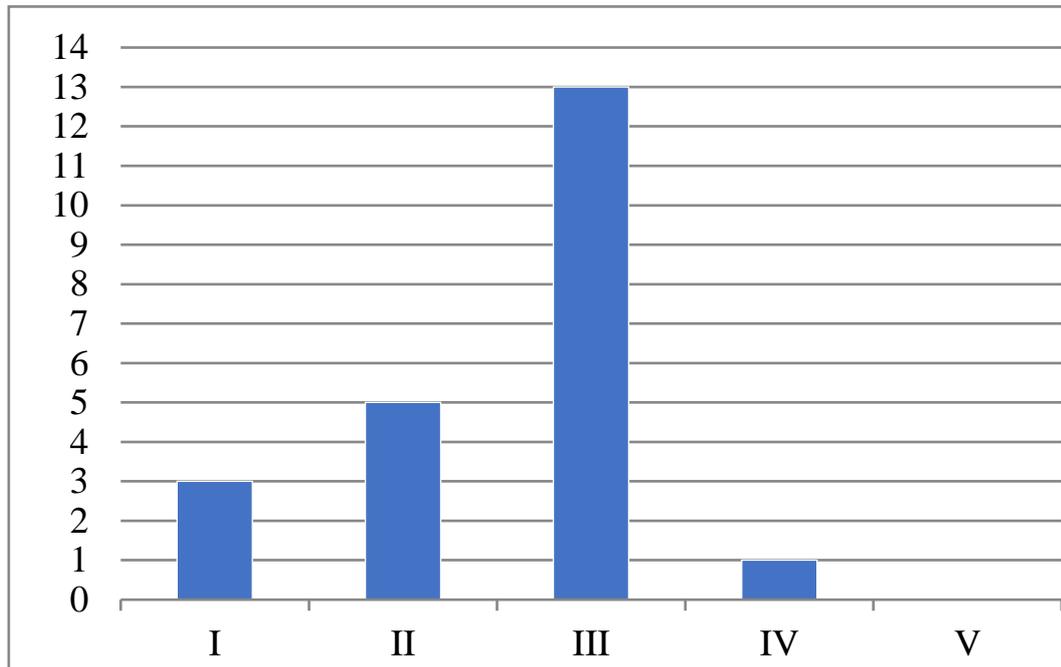


Рисунок 28. Распределение больных группы 1.2 в зависимости от операционно-анестезиологического риска по классификации ASA

Как видно из графика, большая часть пациентов, несмотря на относительно молодой возраст, относилась к ASA III (59,1%, 13/22), что, зачастую, обуславливало выбор данного вида хирургического вмешательства (рис. 28).

**Непосредственные и отдаленные результаты лечения больных
подгруппы 1.2 (n=22)**

Характеристика	Результат
Длительность операции	187±31 мин
Кровопотеря	74±30 мл
Clavien-Dindo	
I	17
II	14
III	14
IV	2
V	1
Итого	48
ISGLS	
A	1
B	0
C	0
Послеоперационный койко-день	18±9
Рецидивы в течение 3 лет	12/ 21 (57,1%)

Количество осложнений по Clavien-Dindo составило более 48 у 22 больных. 17 осложнений относились к классу III и выше, что требовало проведения не только консервативной коррекции, но и малоинвазивных операций и релапаротомии (2/22). У одного больного отмечен летальный исход на фоне желчного свища с развившейся внутрибольничной пневмонией, сепсисом. Рецидивы в течение первых трех лет после хирургического вмешательства составили более 57% (таб. 11).

Результаты применения перицистэктомии (подгруппа 1.3).

Перицистэктомия была выполнена у 44 (29,9%) больных первой группы. Также, как и в подгруппе 1.2 были оценены следующие показатели: класс ASA, длительность операции, объем кровопотери, послеоперационные осложнения по Clavien-Dindo, послеоперационные осложнения по ISGLS, послеоперационный койко-день, рецидив в течение первого года после хирургического вмешательства.

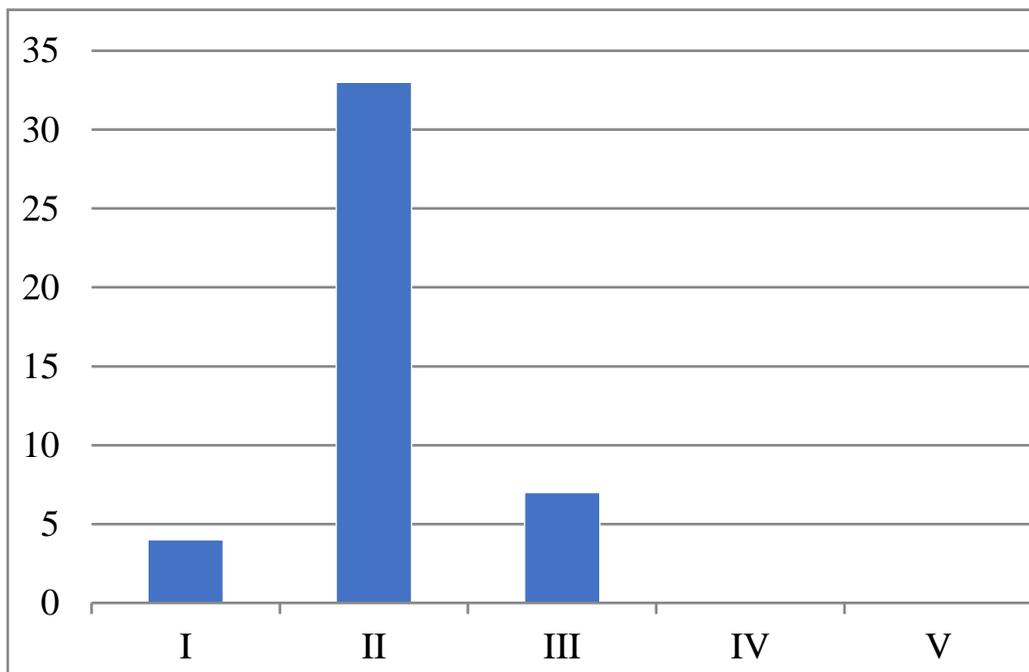


Рисунок 29. Распределение больных группы 1.3 в зависимости от операционно-анестезиологического риска по классификации ASA

Преимущественно больные в данной подгруппе имели II степень операционно-анестезиологического риска, что позволяло выполнять более радикальный объем хирургического вмешательства (рис. 29).

**Непосредственные и отдаленные результаты лечения больных
подгруппы 1.3 (n=44)**

Характеристика	Результат
Длительность операции	234±17 мин
Кровопотеря	313±59 мл
Clavien-Dindo	
I	5
II	7
III	10
IV	2
V	0
Итого	24
ISGLS	
A	1
B	0
C	0
Послеоперационный койко-день	14±6,3
Рецидивы в течение 3 лет	7 (15,9%)

В таблице представлены непосредственные и отдаленные результаты лечения больных подгруппы 1.3. Количество осложнений по Clavien-Dindo составило более 24 у 44 больных (54,5%) (таб. 12). 12 осложнений (50%) относились к классу III выше, в связи с чем потребовали в 10 случаях выполнения чрескожного дренирования жидкостных скоплений в области перицистэктомии, а в двух- релапаротомии в связи с развившимся послеоперационным кровотечением. Летальных исходов в данной подгруппе

больных выявлено не было. Процент рецидива в течение трех лет после хирургических вмешательств составили 15,9%.

Результаты применения резекционного метода лечения (подгруппы 1.4).

Резекционный метод лечения был применен у 51 (34,7%) больных первой группы. Были оценены следующие показатели: класс ASA, длительность операции, объем кровопотери, послеоперационные осложнения по Clavien-Dindo, послеоперационные осложнения по ISGLS, послеоперационный койко-день, рецидив в течение первого года после хирургического вмешательства.

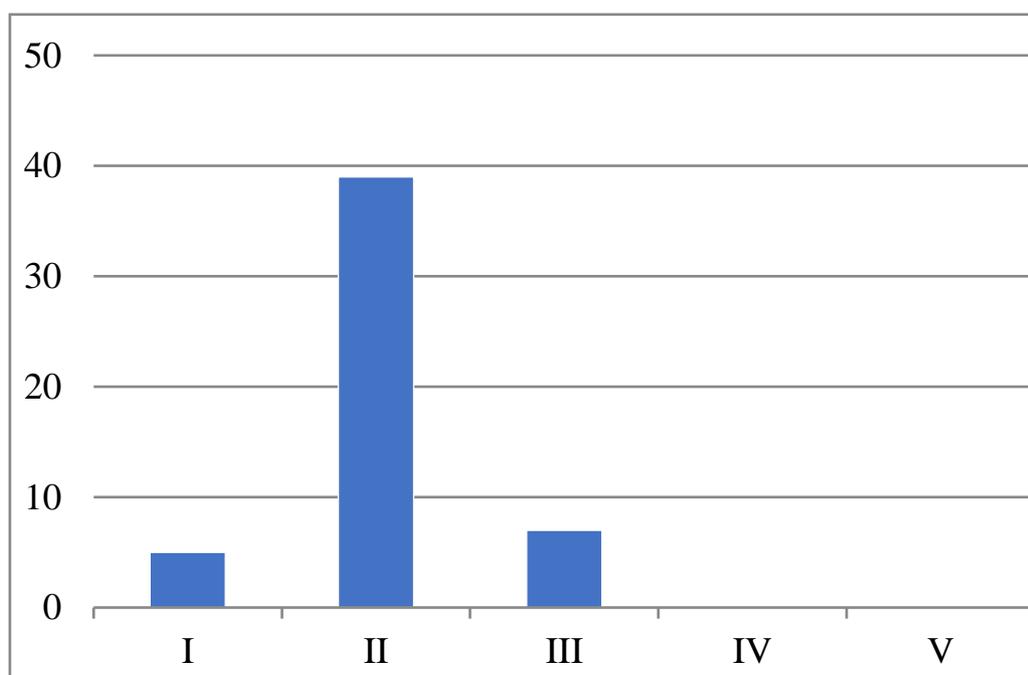


Рисунок 30. Распределение больных группы 1.4 в зависимости от операционно-анестезиологического риска по классификации ASA

Больные, за небольшим исключением, в данной подгруппе имели II степень операционно-анестезиологического риска, что позволило планировать и выполнять большой объем хирургического вмешательства (рис. 30).

**Непосредственные и отдаленные результаты лечения больных
подгруппы 1.4 (n=58)**

Характеристика	Результат
Длительность операции	317±61 мин
Кровопотеря	415±112 мл
Clavien-Dindo	
I	7
II	9
III	17
IV	4
V	5
Итого	42
ISGLS	
A	14
B	19
C	5
Послеоперационный койко-день	15±3,7
Рецидивы в течение 3 лет	1/ 53 (1,9%)

В таблице представлены непосредственные и отдаленные результаты лечения больных подгруппы 1.4 (таб. 13). Количество осложнений по Clavien-Dindo составило более 42 у 51 больных (82,4%). 17 (40,5%) осложнений относились к классу III и потребовали выполнения чрескожного дренирования жидкостных скоплений в области резекции печени и ЭРХПГ при длительно функционирующем наружно желчном свище. В четырех случаях (6,9%) больным в связи с наличием желчного перитонита, внутрибрюшного

кровотечения была выполнена релапаротомия. В данной подгруппе отмечено 5 летальных исходов, связанных с развитием острой пострезекционной печеночной недостаточности. Рецидивы в течение первых трех лет после хирургического вмешательства составили 1,9%.

4.4. Непосредственные и отдаленные результаты применения лапаротомных способов хирургического лечения пациентов с эхинококкозом печени.

С целью комплексной оценки результатов лечения больных, перенесших лапаротомные вмешательства, был проведен сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов (таб. 14, 15, 16). У пациентов, которым были выполнены открытые эхинококкэктомии, отмечался достаточно высокий процент общехирургических осложнений III и более высоких категорий составил 77,2%, при этом у больных после перицистэктомий и гемигепатэктомий частота таких событий составила 27,2% и 51% соответственно.

Длительность операции и объем кровопотери находились в прямой зависимости от варианта выполняемого хирургического вмешательства: отмечался устойчивый рост времени хирургической операции при переходе от нерадикальных к радикальным резекционным вмешательствам ($p < 0,001$).

**Непосредственные и отдаленные результаты лечения больных
ретроспективной группы (n=124)**

	Подгруппа 1.2 «Открытая» ЭЭ (n=22)	Подгруппа 1.3 Перицистэктомия (n=44)	Подгруппа 1.4 Резекция печени (n=58)	P- value
Длительность операции	187±31 мин	234±17 мин	317±61 мин	< 0,001* p _{1.3- 1.2} < 0,001 p _{1.4- 1.2} < 0,001
Кровопотеря	74±30 мл	313±59 мл	415±112 мл	< 0,001* p _{1.3- 1.2} < 0,001 p _{1.4- 1.2} < 0,001 p _{1.4- 1.3} = 0,014
Послеоперационный койко-день	18±9	14±6,3	15±3,7	p > 0,05
Рецидивы в течение 3 лет	12/ 21 (57,1%)	7/ 44 (15,9%)	1/ 46 (2,2%)	p _{1.3- 1.2} < 0,001 p _{1.4- 1.2} < 0,001

При этом хотелось бы отметить, что длительность послеоперационного дня не зависела от объема хирургического вмешательства и была связана в случае выполнения открытой эхинококкэктомии и гемигепатэктомии

развитием значимых послеоперационных осложнений, не позволявших произвести более раннюю выписку больных.

Таблица 15

Общие осложнения у больных ретроспективной группы (n=124)

Clavien-Dindo	Подгруппа 1.2 «Открытая» ЭЭ (n=22)	Подгруппа 1.3 Перицистэк томия (n=44)	Подгруппа 1.4 Резекция печени (n=58)	P-value
I	17	5	7	$p_{1.3-1.2} < 0,001$ $p_{1.4-1.2} < 0,001$
II	14	7	9	$p_{1.3-1.2} < 0,001$ $p_{1.4-1.2} < 0,001$
III	14	10	17	$p_{1.3-1.2} = 0,008$ $p_{1.4-1.2} = 0,040$
IV	2	2	4	0,329
V	1 (4,5%)	0	5 (8,6%)	0,136
Итого	48	24	41	$p_{1.3-1.2} < 0,001$ $p_{1.4-1.2} < 0,001$

Как видно из представленных данных, выявлена статистически значимая зависимость между объемом хирургического вмешательства и его

длительностью, объемом кровопотери, осложнениями Clavien-Dindo I, II, III категорий ($p < 0,001$). Достоверных различий в количестве осложнений IV и V категорий отмечено не было, однако применение резекционного способа лечения у пациентов подгруппы 1.4 было сопряжено со значительно большим количеством специфических послеоперационных осложнений и летальностью (48,3% и 8,6%, $p < 0,001$) при низком проценте рецидивирования паразитарного процесса (2,2% против 57,1 в группе открытых эхинококкэктомий).

Таблица 16

Специфические осложнения у больных ретроспективной группы (n=124)

	Подгруппа 1.2 «Открытая» ЭЭ (n=22)	Подгруппа 1.3 Перицистэктомия (n=44)	Подгруппа 1.4 Резекция печени (n=58)	P-value
ISGLS				
A	1	1	14	$< 0,001^*$ $p_{1.4 - 1.3} =$ 0,003
B	0	0	19	
C	0	0	5	
Итого	1	1	38	

Таким образом, увеличение объема хирургического вмешательства при эхинококкозе печени влекло за собой рост как послеоперационных осложнений, так и послеоперационной летальности, как правило, за счет развития острой пострезекционной печеночной недостаточности категорий B и C (таб. 16). Оценивая неудовлетворительные результаты лечения больных первой группы, можно сделать вывод о том, что количество осложнений, летальность и частота рецидивов находились в прямой зависимости от объема выбранного хирургического вмешательства. Однако, отсутствие четких показаний к применению того или иного способа лечения в зависимости от

стадии и локализации эхинококкового процесса, а также без учета клинико-инструментальных изменений приводило к выбору неоптимального либо излишне травматичного варианта операции. Учитывая вышеизложенное, нами была сформулирована концепция оптимизации и совершенствования алгоритма диагностики и лечения больных кистозным эхинококкозом печени, чему и была посвящена вторая часть нашего исследования за временной промежуток с 2017 по 2021 годы.

Глава 5.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТАКТИКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЭХИНОКОККОЗОМ ПЕЧЕНИ.

5.1. Клинико-инструментальные критерии моделирования эхинококкоза печени.

Исходя из полученных клинических, инструментальных данных, интраоперационной картины, а также, учитывая результаты применения различных вариантов лечения в ретроспективной группе, а именно тот факт, что более 30% пациентам на первом этапе лечения было проведено недостаточно радикальное вмешательство, нами были выработаны следующие критерии для принятия решения об объеме хирургического вмешательства:

1. Стадия по ВОЗ/ УЗИ: СЕ1; СЕ2/ СЕ3; СЕ4/5
2. Количество кист: единичные / множественные
3. Размер: менее 5 см / более 5 см
4. Локализация: одна доля / две доли
5. Локализация: выходящая на поверхность / интрапаренхиматозная
6. Прилежание к ветвям воротной вен, печеночных вен
7. Прилежание к желчным протокам/ связь с ними
8. Замещение паразитарными кистами паренхимы доли печени: при тотальном замещении кистой/ кистами одной из долей печени либо при наличии множественных кист, не позволяющих планировать паренхимсберегающее вмешательство, проводился расчет анатомического и функционального подолевого объема паренхимы печени
9. Анатомический объем остающейся доли печени: менее 30% / более 30%

10. Функциональный объём остающейся доли печени: менее 30% / более 30%.
11. Наличие рецидива паразитарного процесса.

Представленные критерии оценки паразитарного процесса с учетом данных инструментальных методов диагностики позволили нам сформулировать принцип моделирования течения заболевания и определения лечебной тактики. Однако инструментальное моделирование само по себе было бы недостаточно полным без понимания морфологии и патоморфологических изменений в печени как при первичном, так и при рецидивном эхинококкозе. Данному аспекту посвящена следующая глава нашей работы.

5.2. Клинико-морфологическое обоснование возможности применения паренхим-сберегающих, расширенных, комбинированных резекционных и миниинвазивных способов лечения эхинококкоза печени у больных с первичным и рецидивным паразитарным процессом

Морфологическое обоснование возможности применения перицистэктомии у больных эхинококкозом печени

Длительное время основой радикального хирургического лечения эхинококкоза печени служили резекции печени. На современном этапе хирургическое лечение кист основывается преимущественно не столько на резекционных вмешательствах, сколько на перицистэктомиях в различных модификациях, при этом фиброзная капсула удаляется не всегда, что дает возможность выполнить операцию меньшей травматичности и риска. Однако до настоящего времени остается дискуссионным вопрос о радикальности подобных вмешательств. Как правило, сторонники обязательного удаления кисты с фиброзной капсулой (тотальной перицистэктомии) обосновывают ее

необходимость еще и тем, что удаляется потенциальный резервуар жизнеспособных элементов паразита.

Первым этапом смены концепции перехода на органосберегающие вмешательства стала попытка морфологического обоснования самой возможности проведения подобных вмешательств.

Общее количество исследованных срезов составило 2957. Так ламинарный слой в стенке кисты с живым паразитом равномерный, однородный, волокнистый. Внутренняя поверхность ровная, толщина данного слоя достигала 1,0 – 1,5 мм (рис. 31). В просвете кист обнаруживались многочисленные сколексы на разных стадиях созревания (рис. 32, 33).

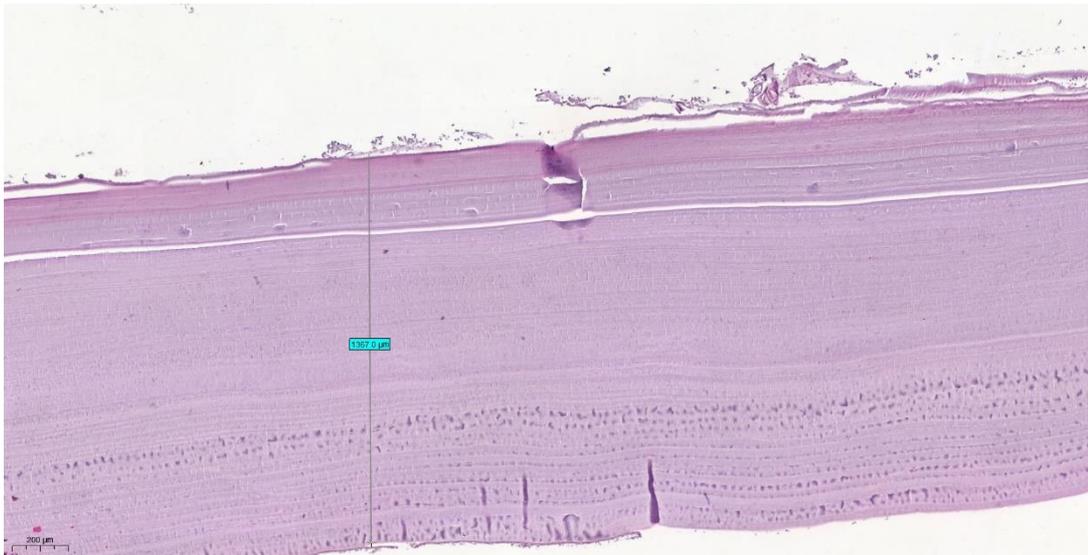


Рисунок 31. Хитиновая оболочка живого паразита. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув. x100

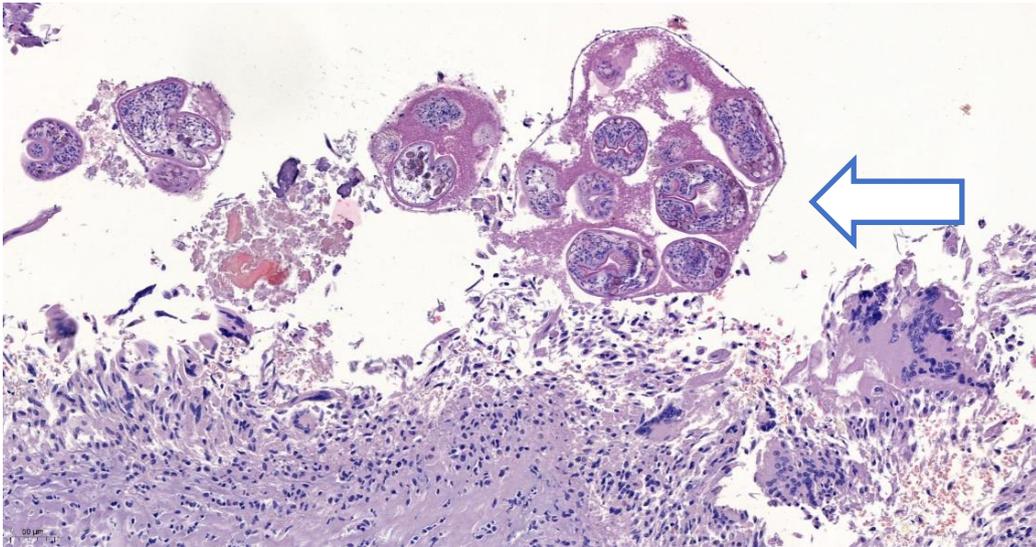


Рисунок 32. Хитиновая оболочка эхинококковой кисты с зародышевыми элементами (указаны стрелкой). Окр. Гем. и Эоз. Ув. х200

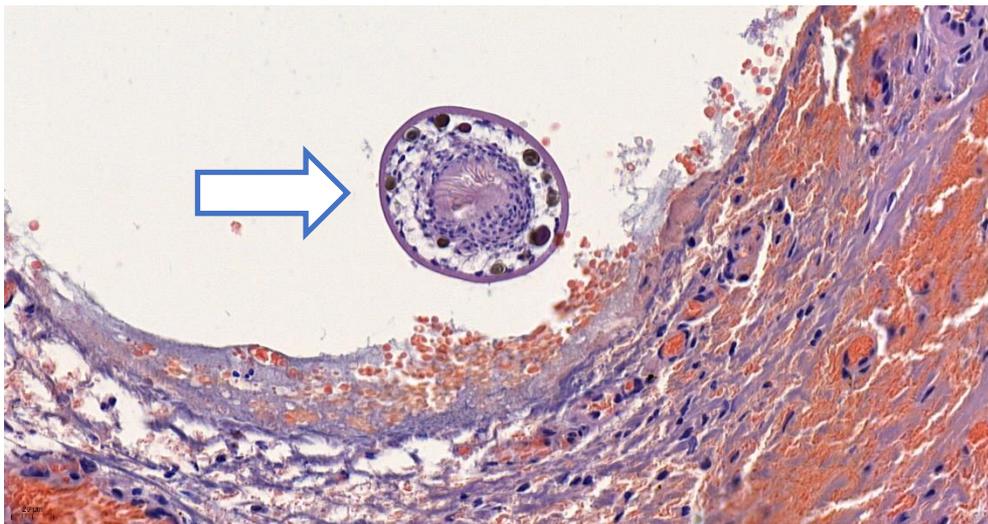


Рисунок 33. Хитиновая оболочка эхинококковой кисты. Протосколекс (указан стрелкой). Окр. Гем. и Эоз. Ув.х200

Макроскопически фиброзная капсула эхинококковых кист плотная, бело-серого цвета (87,5%, 56/65, $p < 0,05$). Толщина фиброзной капсулы по окружности одной и той же кисты могла варьировать от 3 до 20 миллиметров (Me 9 мм). При живом паразите капсула гладкая, а в «старых» кистах СЕ4 и

СЕ5 по ВОЗ с признаками гибели паразита поверхность капсулы рыхлая, с массивными наложениями детрита (10,9%, 7/64, $p > 0,05$).

При микроскопической оценке фиброзной капсулы вокруг паразита в ее стенке условно можно выделить три слоя. Внутренний слой представлял собой детрит, то есть слой некроза, в котором встречались живые и мертвые протосколексы, тени клеток. Толщина этого слоя варьировала, местами он исчезал полностью, а в живых кистах размером до 5 см некротический слой практически отсутствовал (рис. 34).

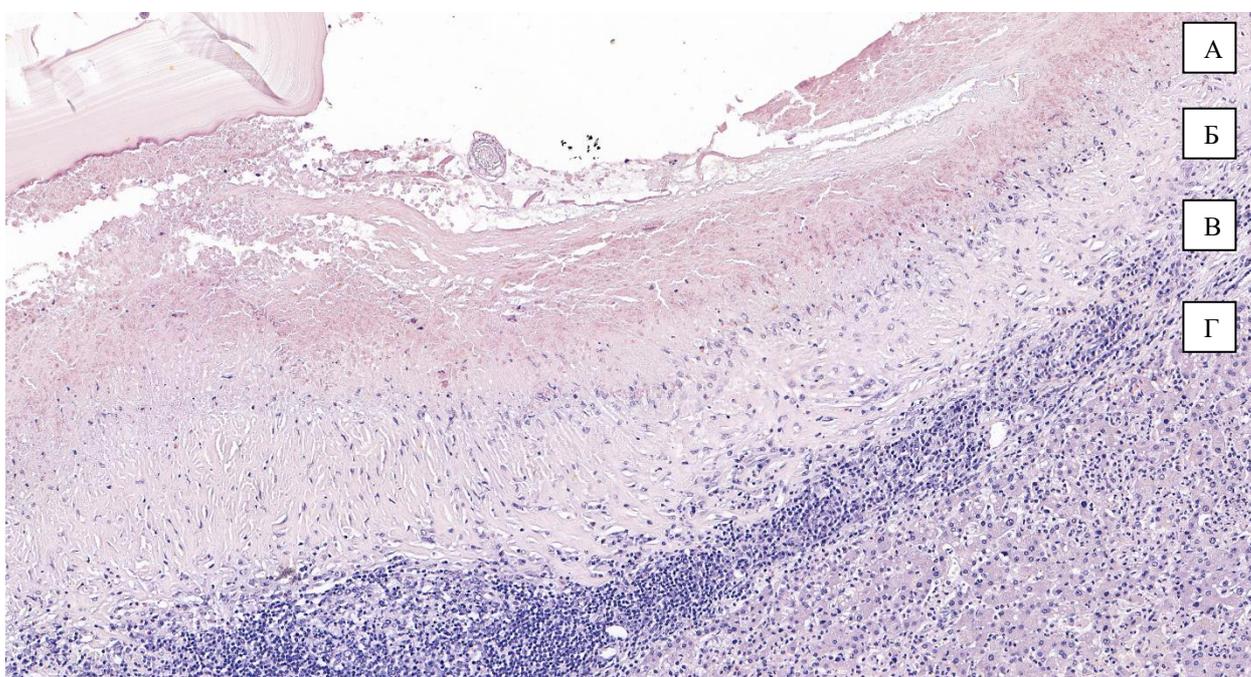


Рисунок 34. Слои фиброзной капсулы: А) внутренняя зона некроза; Б) гиалиновый слой; В) тонкий слой сосудов; Г) слой лимфоидной инфильтрации с сформированными лимфоидными фолликулами. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув. x100

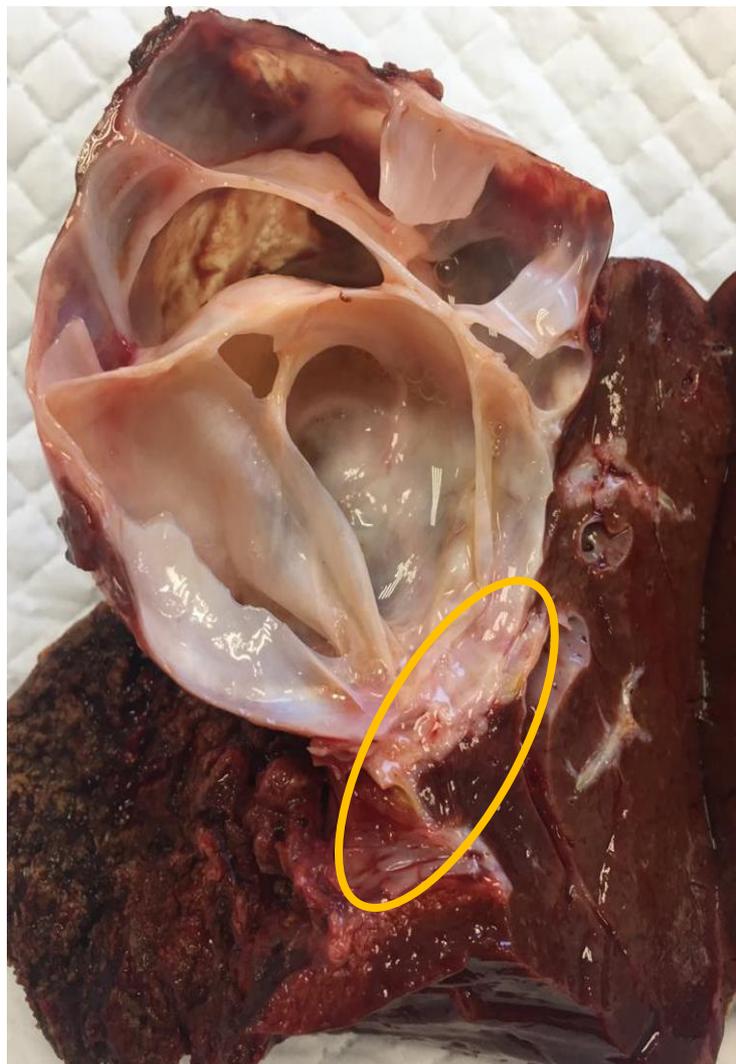
Средний слой (фиброзно-гиалиновый) представлял собой грубую фиброзную малоклеточную ткань (100%, 64/64, $p < 0,05$). Его толщина так же варьировала, так как в этом слое капсулы преобладает межклеточное вещество, коллаген, гиалин, вырабатываемый фибробластами в процессе их

созревания и превращения в фиброциты. Редкие ядра, как правило, принадлежали макрофагам и фиброцитам.

Наружный слой фиброзной капсулы более клеточный, был представлен активными фибробластами, миофибробластами. Фибробласты отличаются от фиброцитов достаточно крупными ядрами, в которых просматривались ядрышки, их цитоплазма слабо базофильная (95,3%, 61/64, $p < 0,05$). Помимо фиброзных клеток, в наружном слое всегда присутствовала инфильтрация макрофагами, гранулоцитами, лимфоцитами и плазматическими клетками. Изредка встречались гигантские многоядерные клетки инородных тел (14,1%, 9/64, $p > 0,05$).

Наружный слой богат кровеносными и лимфатическими мелкими сосудами, пролиферирующими желчными протоками (96,9%, 62/64, $p < 0,05$). Мелкие желчные протоки возникают как компенсаторно-приспособительная реакция гепатоцитов печени на обструкцию и сдавление паренхимы печени в

следствии роста паразитарной кисты (приблизительно те же процессы



происходят при циррозе печени) (рис. 35).

Рисунок 35. Эхинококковая киста правой доли печени СЕ2 по ВОЗ. Макропрепарат. Выделена зона экспансивного роста.

Непосредственно в паренхиме печени вокруг фиброзных капсул были выявлены воспалительные инфильтраты различной степени выраженности (100%, 64/64, $p < 0,05$). Все изменения печени вокруг кист носили перипортальный характер, как результат сдавления. По мере роста кист, в окружающей ткани печени постепенно разрастается перипортальная соединительная ткань, возможен коллапс прилежащих печёночных долек и их фиброзирование. На этом месте остаются интерлобулярные сосуды,

артериальные и венозные ветви, желчные протоки. В участках острого прогрессирующего воспаления соединительная ткань более рыхлая, нежноволокнистая, с наличием клеток лимфо-плазмоцитарного инфильтрата. По мере стихания воспалительного процесса определялась зрелая соединительная ткань с участками гиалиноза и небольшим количеством клеточных элементов между волокнами. Среди соединительнотканых прослоек различной степени зрелости располагались ложные печеночные дольки без желчных трактов и сосудов. В таких узлах клетки печени подвергаются дистрофическим изменениям (57,8%, 37/64, $p > 0,05$).

Изредка отмечались выраженные явления диффузного склероза печени. Данная особенность, как правило, отмечалась у больных, с длительным анамнезом эхинококкоза (рис. 36). Данный факт, возможно, определяет эпизоды дисфункции печеночной клетки и синдром «малой» доли у пациентов, которым в ретроспективной группе проводились резекционные вмешательства без предварительной профилактики развития печеночной недостаточности.

При гистологическом исследовании удаленных кист от вышеуказанного количества пациентов, нами не обнаружено наличие зародышевых элементов паразитов в фиброзной перипаразитарной капсуле (0%, 0/64, $p < 0,05$). Хочется особо отметить, что для достоверности проводимого исследования производился забор капсулы по всей окружности паразита, особенно в наиболее тонких участках и, согласно полученным данным, проникновение протосколексов в фиброзную капсулу при её сохранности является крайне проблематичным. Гиалиновый слой фиброзной капсулы не позволяет паразиту проникать, так все межклеточные пространства заполнены коллагеном и гиалином (100%, 64/64, $p < 0,05$). При этом, учитывая оцененное общее количество досконально изученных срезов, можно с высокой долей

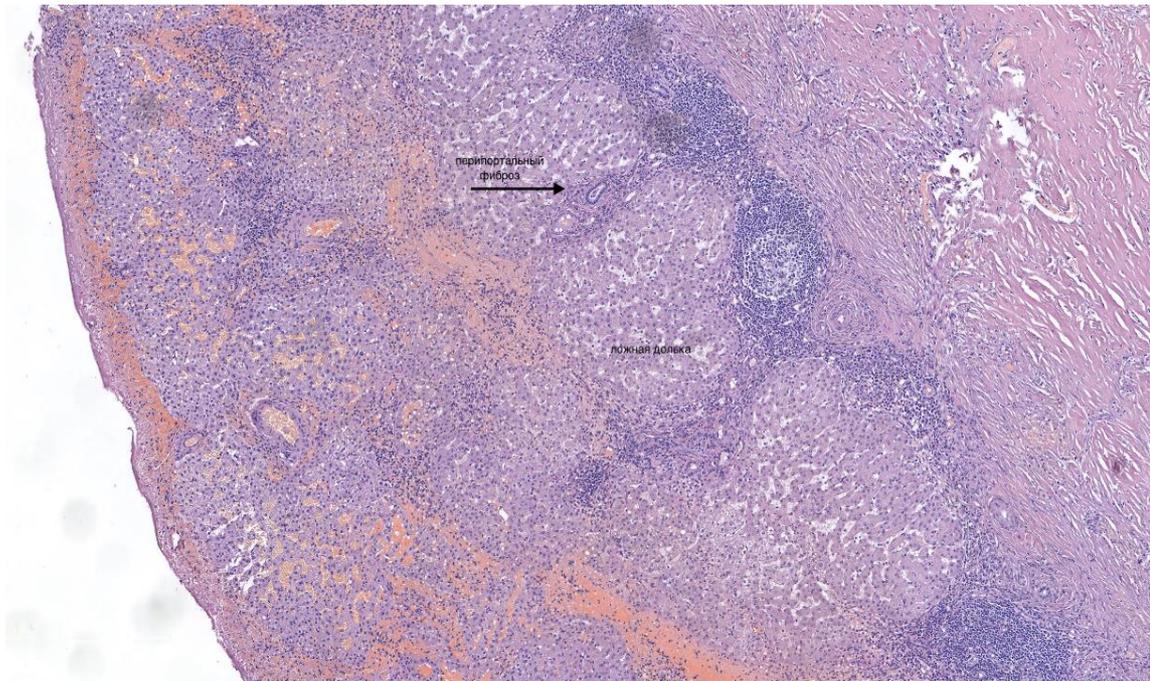


Рисунок 36. Изменения в паренхиме вокруг паразитарной кисты: перипортальное воспаление и фиброз; формирование ложных долек.

достоверности говорить о результатах данной части исследования (2957/2957, $p < 0,001$).

Таким образом, принимая во внимание все вышесказанное, значительный вклад фиброзной капсулы на предотвращение диссеминации эхинококкового процесса, выполнение паренхим-сберегающих вмешательств помимо клинической эффективности обладает достаточной апаразитарностью, сопоставимой с резекционными вмешательствами.

Морфологическое обоснование возможности применения миниинвазивных паренхим-сберегающих способов хирургического лечения у больных эхинококкозом печени

С целью определения возможности применения миниинвазивных чрескожных методов лечения эхинококковых кист печени на первом этапе нашей работы проведено «ex vivo» исследование, заключавшееся в радиочастотной и сверхвысокочастотной абляции паразитарных кист после удаления макропрепарата из организма пациента и оценки как эффективности

(деструкции оболочек паразита и содержимого кисты), так и безопасности процедуры в плане сохранения целостности стенок кист, отсутствия обсеменения окружающих тканей (рис. 37).

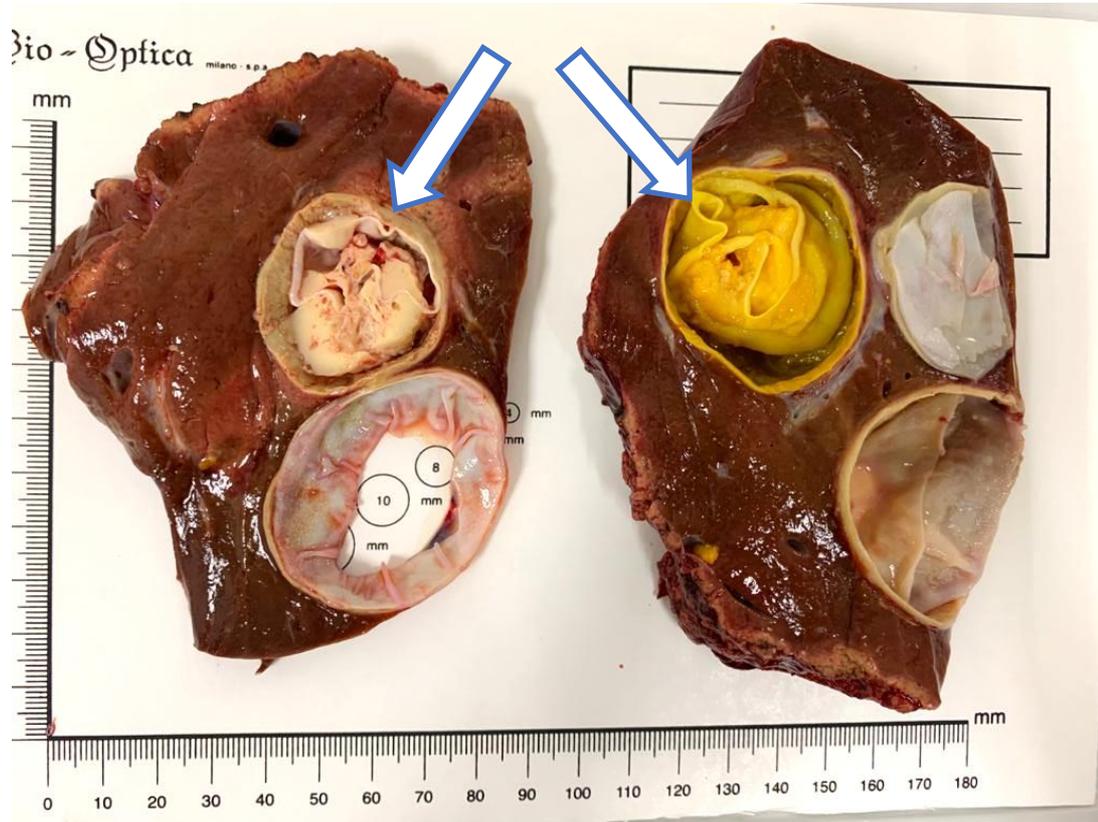


Рисунок 37. Резецированная правая доля печени у пациентки с эхинококкозом печени. Слева эхинококковая киста после СВЧ-абляции. Справа- после РЧА-абляции. Макропрепарат после ex-vivo.

Процедура радиочастотной абляции выполнена пяти больным, методика сверхвысокочастотной абляции применена 10 больным. Размер паразитарных кист варьировал от 5 до 10 см.

При микроскопическом исследовании было отмечено, что благодаря высоким температурам и энергиям при РЧА и СВЧ происходит полная коагуляция белков паразита и его хитиновой оболочки (93,3%, 14/15).

При рутинной окраске гематоксилином и эозином стенка хитиновой оболочки приобретала ярко эозинофильный вид «сваренной» белковой субстанции - (рис. 38). При этом данный факт отмечался при воздействии любым из изучаемых физическим агентом (РЧ и СВЧ).

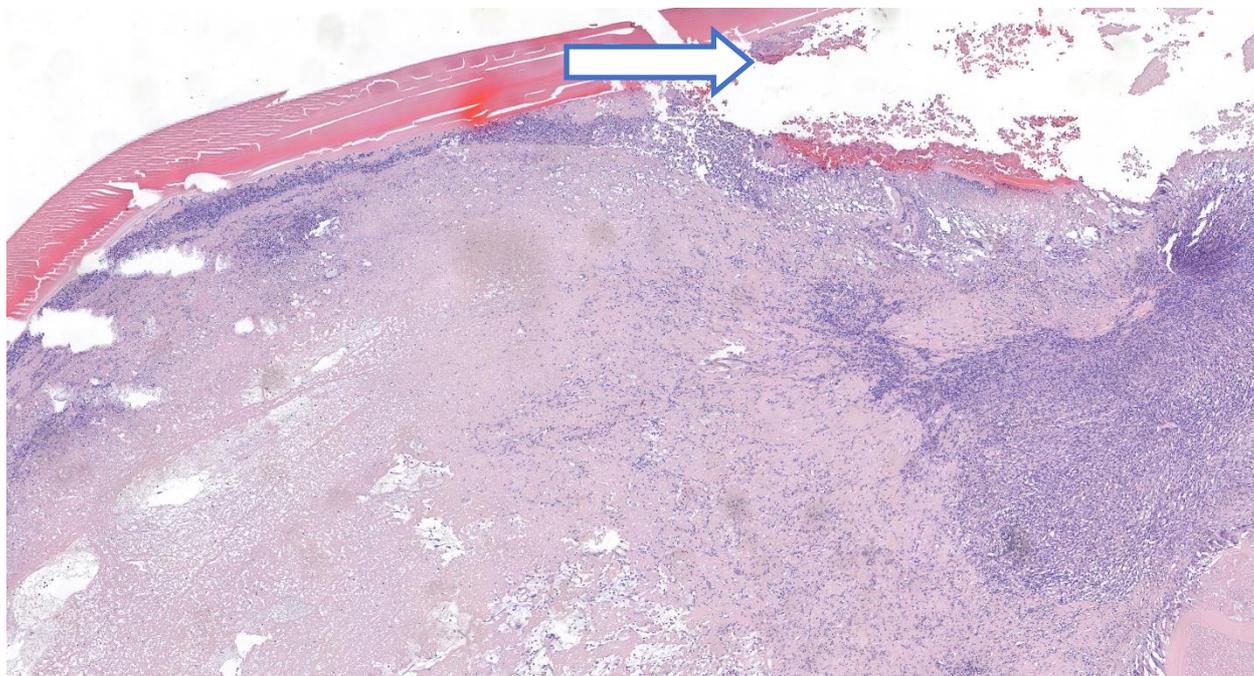


Рисунок 38. Микропрепарат. Коагулированная хитиновая оболочка эхинококковой кисты после РЧ-абляции.

При воздействии высоких температур на фиброзную капсулу выявленные микроскопические изменения были незначительными, особенно в гиалином слое, так в нем преобладает межклеточная субстанция, мало подверженная воздействию высоких температур.

Макроскопически в окружающей паренхиме печени просматривается 2-3 мм слой ткани печени, подвергшийся коагуляционному некрозу (рис. 39).

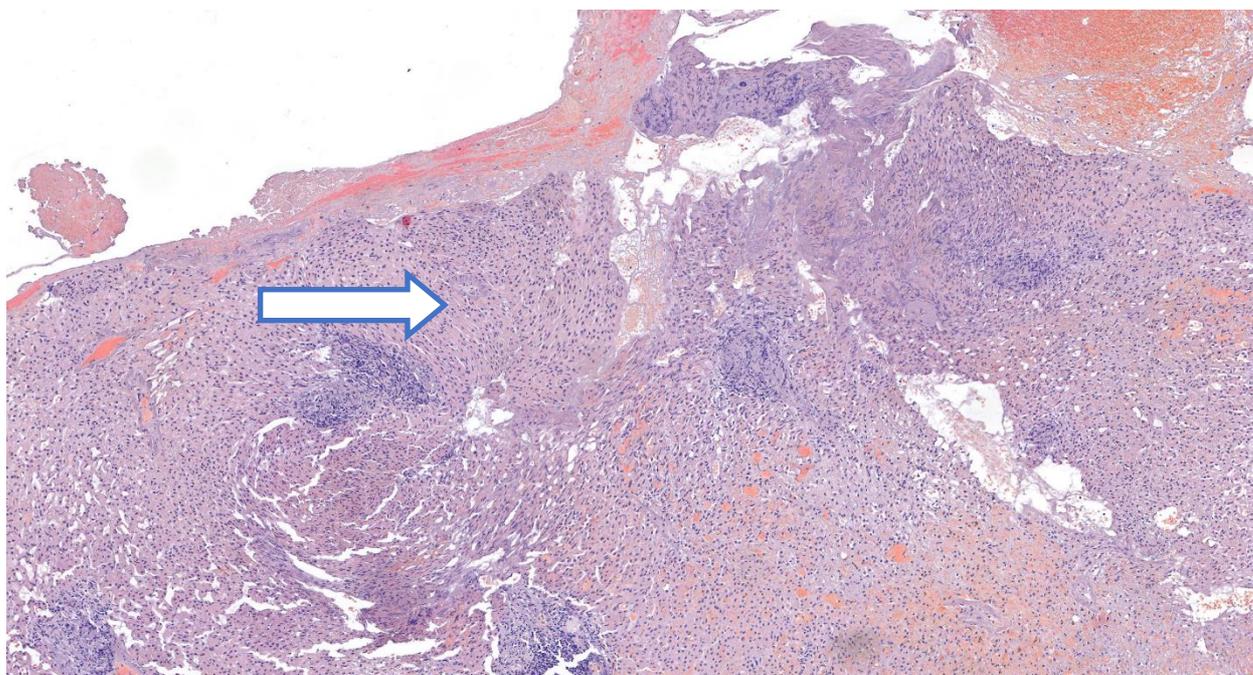


Рисунок 39. Микропрепарат. Коагулированная паренхима печени, после воздействия РЧА. Гепатоциты с пикнотичными ядрами. Цитоплазма плотная эозинофильная потеря структуры и клеточных границ, эффект «выпаривания» жидкости из ткани.

При электронно-микроскопическом исследовании зародышевых элементов эхинококковых кист отмечали полное разрушение клеточных элементов выводковых капсул эхинококка, некроз, расслоение и разрушение герминативного слоя – в 14/15 случаев (рис. 40).

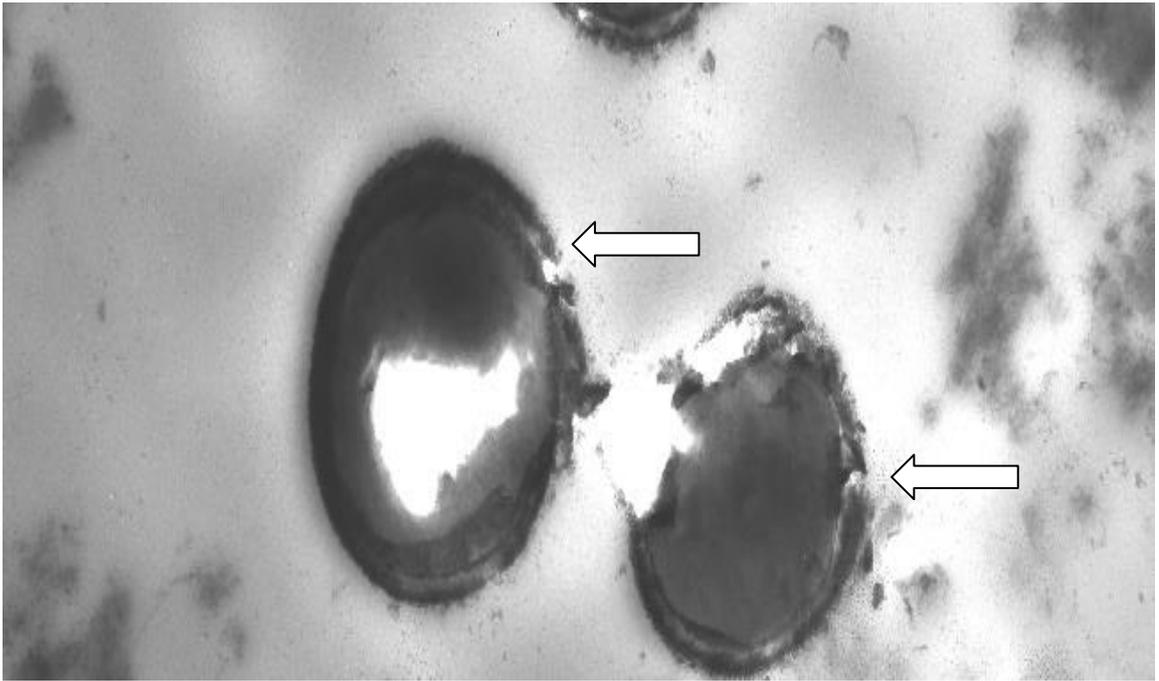


Рисунок 40. Деструкция элементов эхинококковой кисты (выводковая капсула) после СВЧ абляции. Электронограмма Ув. 17000

При сравнении с неизменным содержимым эхинококковой кисты до абляции изменения были выявлены во всех случаях применения методов локального физического воздействия. (рис. 41)

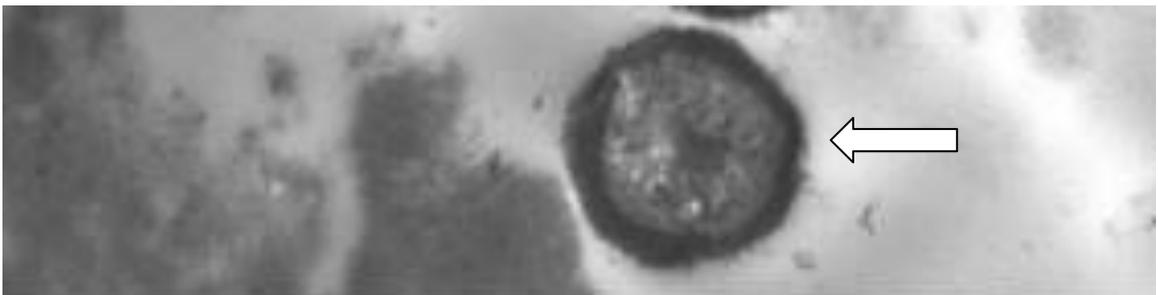


Рисунок 41. Нормальная выводковая капсула эхинококка. Электронограмма Ув. 17000

В клеточном детрите находили деструктивно измененные паразитарные элементы. Цитоплазма протосколексов и онкосфер была вакуолизирована, клеточная оболочка разрушена (рис. 42).

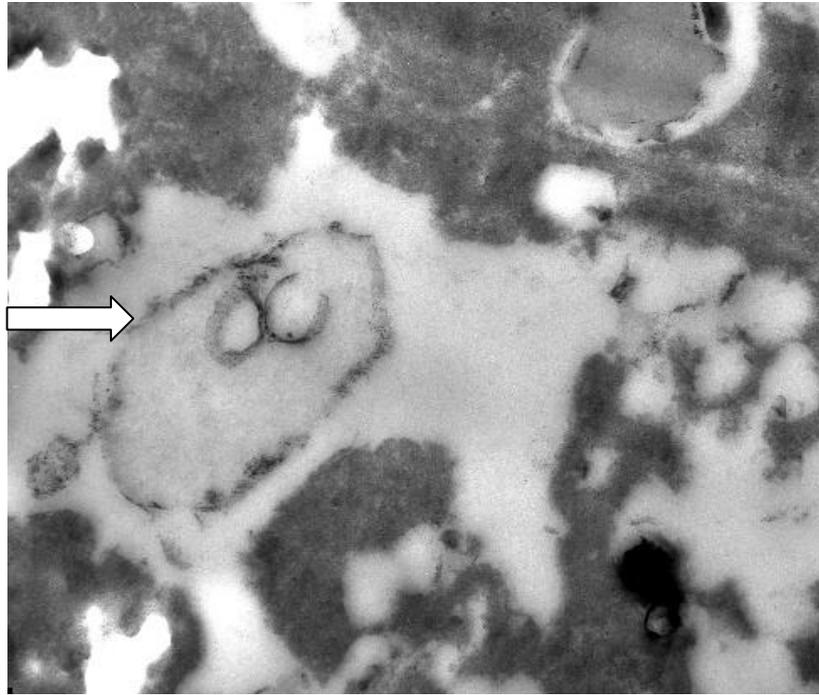


Рисунок 42. Онкосферы с нарушенной оболочкой после РЧ-абляции. Электронограмма Ув. 17000

Вследствие некроза часть паразитарных элементов была уплотнена и уменьшена в размере (рис. 43). Встречались поля с полностью разрушенными онкосферами.

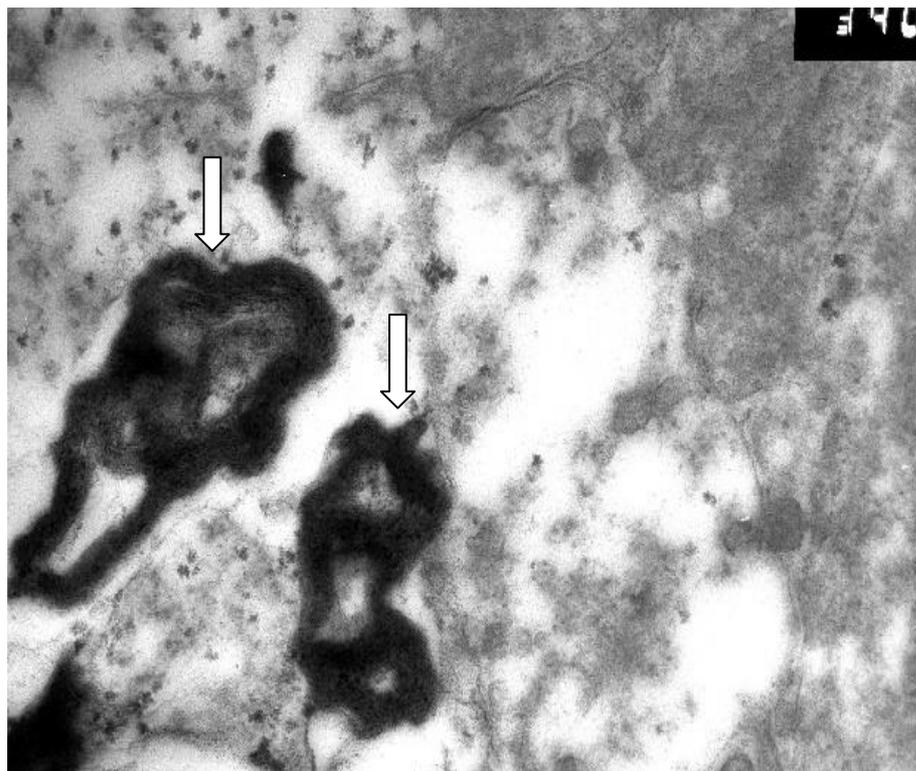


Рисунок 43. Некроз протосколексов (стрелка). Уменьшение размеров и выраженное уплотнение цитоплазмы после СВЧ-абляции. Электронограмма Ув. 34000

Следующим этапом исследования стало изучение препаратов эхинококковых кист после СВЧ абляции *in vivo*. Трём пациентам после ранее выполненной сверхвысокочастотной абляции кисты через 6 месяцев от момента проведения процедуры были выполнены перицистэктомии с прецизионным изучением содержимого и оболочек кисты (рис. 44). При оценке микропрепарата отмечается выраженная деструкция содержимого полости кисты, при этом хотелось бы отметить, что фиброзная оболочка не потеряла своей целостности (3/3), что еще раз подтверждает её крайнюю прочность и устойчивость к воздействию даже таких мощных физических агентов (рис. 45).

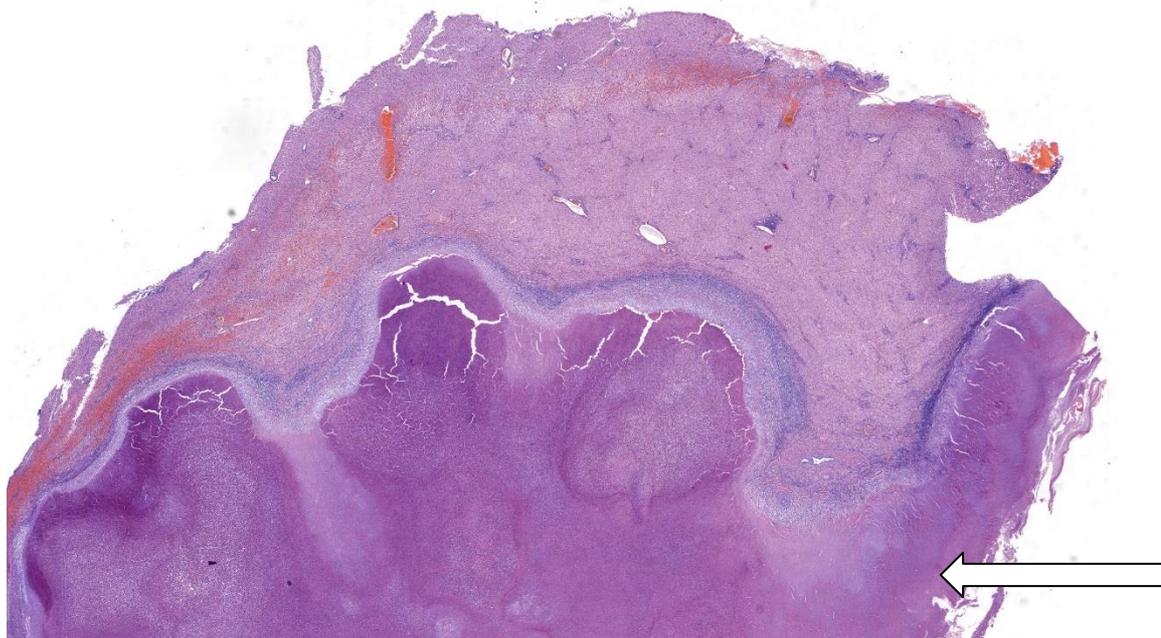


Рисунок 44. Некроз содержимого полости эхинококковой кисты после СВЧ абляции. Микропрепарат.

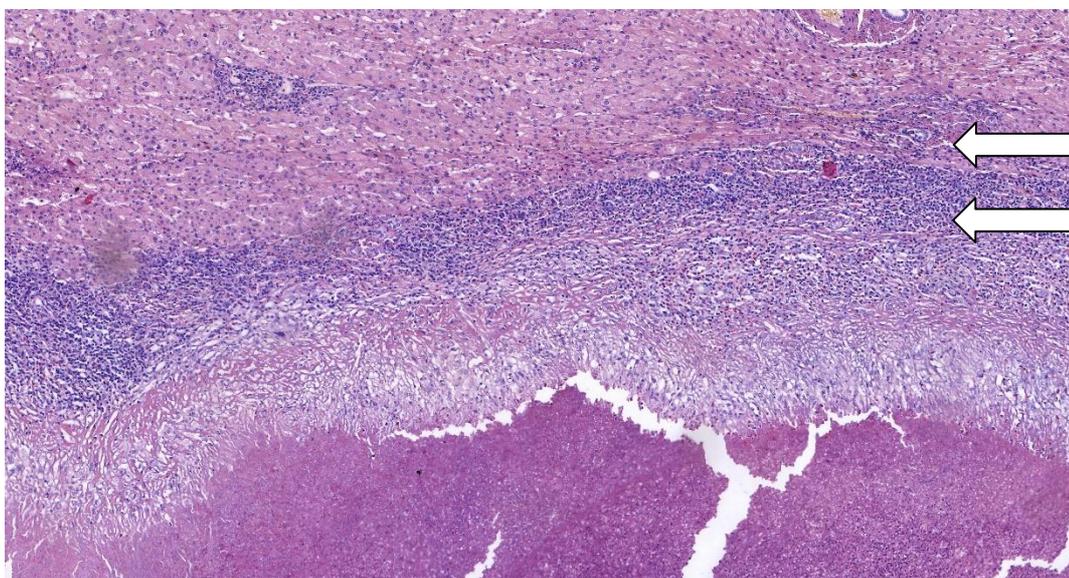


Рисунок 45. Сохранная фиброзная оболочка эхинококковой кисты после СВЧ-абляции. Грануляционный вал в прилежащей паренхиме печени. Микропрепарат.

Таким образом, углубленное морфологическое как на светооптическом, так и на электронно-микроскопическом уровнях, изучение самих

эхинококковых кист и резецированных долей печени с эхинококковыми кистами позволило подтвердить гипотезу о возможности применения органсберегающих способов хирургического лечения как в объеме перицистэктомии, так и сделать новый шаг в развитии хирургических технологий лечения эхинококкоза печени- обосновать возможность применения способов физического воздействия на эхинококковые кисты, о чем будет сказано ниже. Было выявлено и убедительно доказано, что аблационные технологии (как радиочастотные, так и сверхвысокочастотные) являются эффективным и перспективным методом лечения паразитарных кист печени, приводят как к деструкции зародышевых элементов, так и структур герминативного слоя кисты.

Данные о лечении пациентов с первичными эхинококковыми кистами позволили изменить саму концепцию хирургического лечения и изменить подход к лечению небольшой, но важной группы больных с рецидивным эхинококкозом печени.

Морфологическое обоснование необходимости расширенных вмешательств у больных с рецидивным эхинококкозом печени

После ранее перенесенной открытой эхинококкэктомии с нарушением целостности оболочек паразита по данным ряда авторов зародышевые элементы эхинококка могут наблюдаться вплоть до 5 см от остатков фиброзной капсулы (Джаборов А.И. и соавт., 2015; Альперович Б.И. и соавт., 2005) [29, 10]. Теоретически они могут приводить к рецидиву заболевания. В ряде работ было продемонстрировано, что частота рецидивов достигает 25%, при этом, как правило, он выявляется именно в области ранее выполненного хирургического вмешательства.

С целью получения доказательств данной теории нами было проведено исследование 9 микропрепаратов пациентов, которые перенесли повторные вмешательства в объеме гемигепатэктомии после ранее выполненных в различных клиниках нерадикальных открытых эхинококкэктомий.

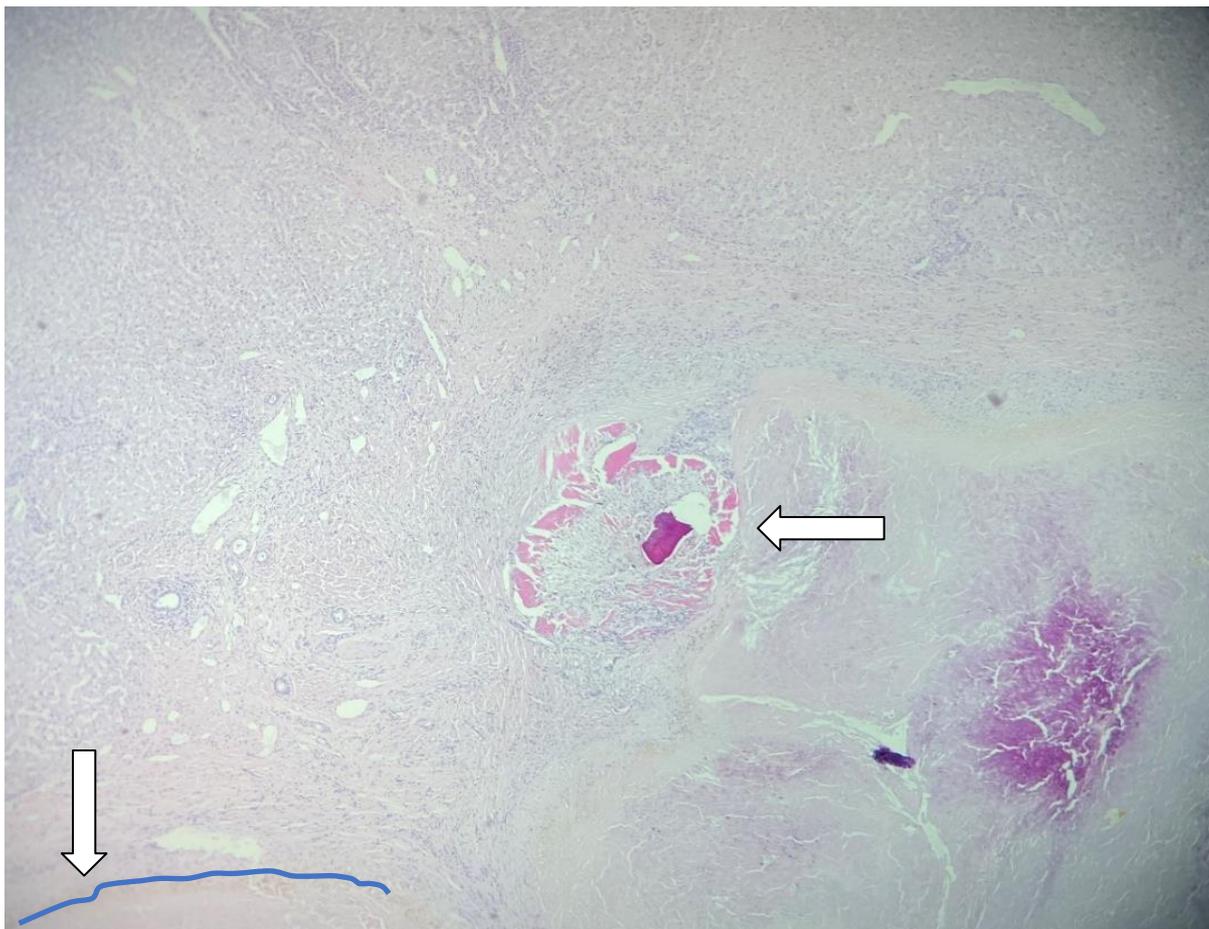


Рисунок 46. Край резекции печени после выполнения гемигепатэктомии у больного с рецидивным эхинококкозом печени. Протосколекс на расстоянии более 1 см от хирургического края резекции.

Как видно из представленного микропрепарата, на расстоянии более 1 см от хирургического края резекции у больного, ранее перенесшего открытую эхинококкэктомию, визуализируется протосколекс, который может послужить развитию рецидива заболевания, даже несмотря проведенную на послеоперационную химиотерапию (рис. 46).

Нами были проанализированы все 9 случаев, включенных в работу. Результаты исследования продемонстрированы в таблице 17

Клинико-морфологическая характеристика макропрепаратов после радикального хирургического лечения рецидивного эхинококкоза печени (n=9)

N	Первичная операция	«Светлый» промежуток (мес.)	Биохимический рецидив	Инструментальный рецидив	Микроскопический рецидив в «здоровой» паренхиме печени
1	ОЭ	36	+	+	+
2	ОЭ	44	-	+	+
3	ОЭ	27	-	+	-
4	ОЭ	32	+	+	+
5	ОЭ	26	+	+	+
6	ОЭ	29	-	+	+
7	ОЭ	52	+	+	-
8	ОЭ	31	-	+	-
9	ОЭ	19	-	+	+

У 4/9 (44,4%) больных выявлены признаки биохимического рецидива, у 9/9 (100%) - инструментального. При детальном микроскопическом исследовании у 6/9 (66,7%) пациентов выявлены зародышевые элементы эхинококка на различном удалении от первичной области хирургического вмешательства (от 0,2 до 3 см).

Таким образом, при ранее нерадикально выполненном хирургическом вмешательстве даже при, казалось бы, соблюдении принципов апаразитарности, но с оставлением даже части оболочек эхинококковой кисты может приводить к развитию рецидива не только в области не удалённой фиброзной оболочки, но и в интактной паренхиме печени.

Клинико-морфологическое обоснование комбинированного лечения для профилактики рецидивного эхинококкоза печени

Как было продемонстрировано нами выше, при хирургическом лечении рецидивного эхинококкоза печени следует помнить о возможной транслокации протосколексов и ацефалоцистов через остатки оболочки кисты, потерявшей свою изначальную целостность.

Учитывая первичную локализацию таких кист в области кавальных ворот, либо центральных отделах печени, применение в чистом виде органосберегающего либо резекционного вмешательства не всегда возможно, в связи с этим необходим был поиск решения дополнительного способа воздействия на паренхиму печени (рис. 47).

Основой для данного исследования послужили фундаментальные работы Альперовича и соавт. по изучению воздействия низких и сверхнизких температур на оболочки эхинококковых и альвеококковых кист [6, 7, 8, 9, 10].

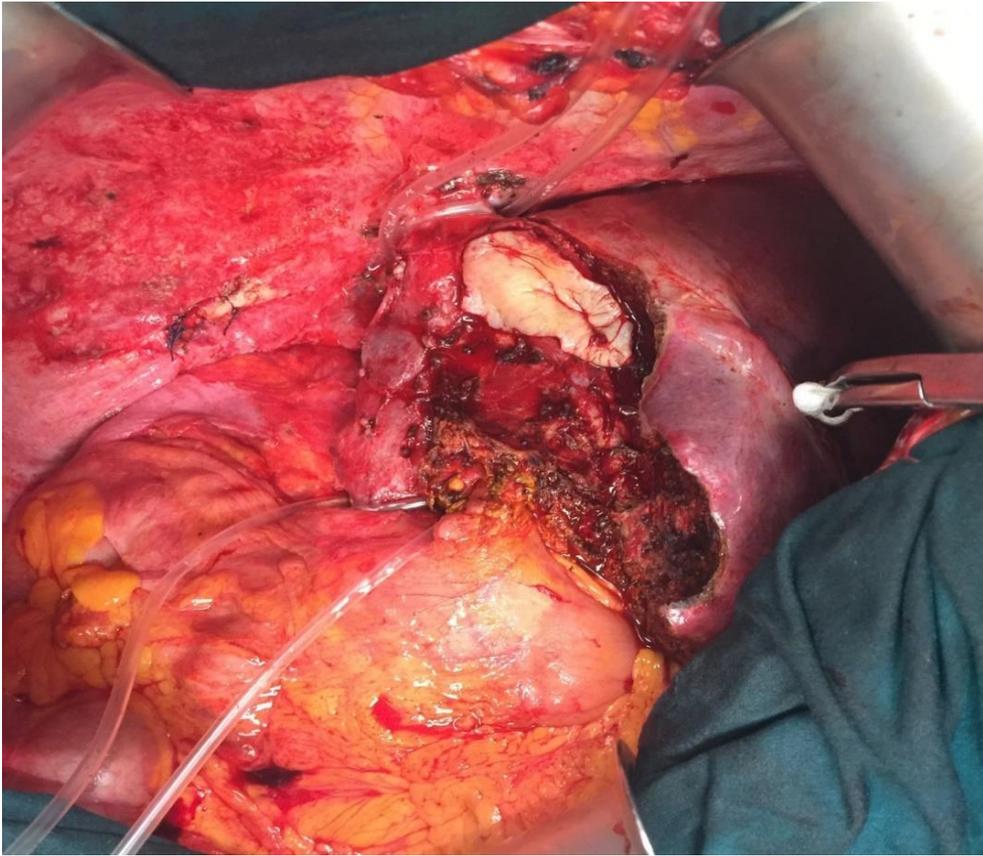


Рисунок 47. Правосторонняя гемигепатэктомия. Участок эхинококковой кисты на стенке срединной печеночной вены. Интраоперационная фотография.

Хирургическая клиника Боткинской больницы обладает аппаратом для криоабляции «КРИО-01» (Еламед). В ходе вмешательств (перицистэктомия, гемигепатэктомия) при интраоперационной невозможности полного удаления всех оболочек паразита без превышения хирургических рисков для соблюдения радикальности вмешательства, нами помимо выполнения резекции или перицистэктомии, проводилась криоабляция (рис. 48).

В исследование включены 7 пациентов, перенесших подобные вмешательства, при этом после выполнения криоабляции проводился забор материала для детального морфологического изучения на ультраструктурном уровне.

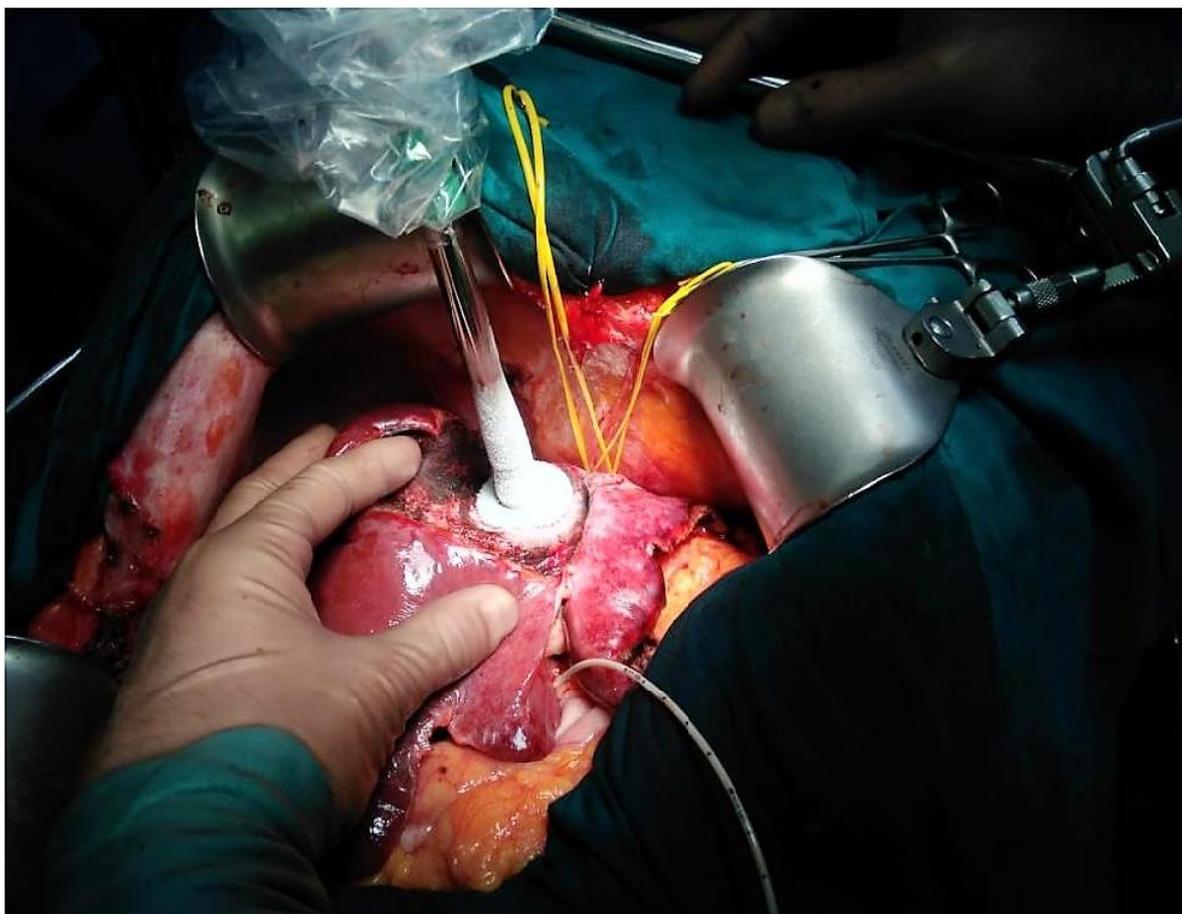


Рисунок 48. Криодеструкция стенки эхинококковой кисты в области устья печеночных вен. Интраоперационная фотография.

Исследованы 7 образцов участка стенки кист и ткани печени в области устья печеночных вен. Биоптаты для морфологического исследования забирали из места контакта криоаппликатора с тканью печени и на глубине 12-14 мм. Исследовали морфологические изменения, вызванные непосредственным действием низких температур (первичное повреждение). В поверхностной зоне деструкция гепатоцитов выражена максимально. Непосредственное влияние низкой температуры привело к некрозу гепатоцитов. Большая часть клеток полностью разрушена и представляла клеточный детрит (рис. 49).

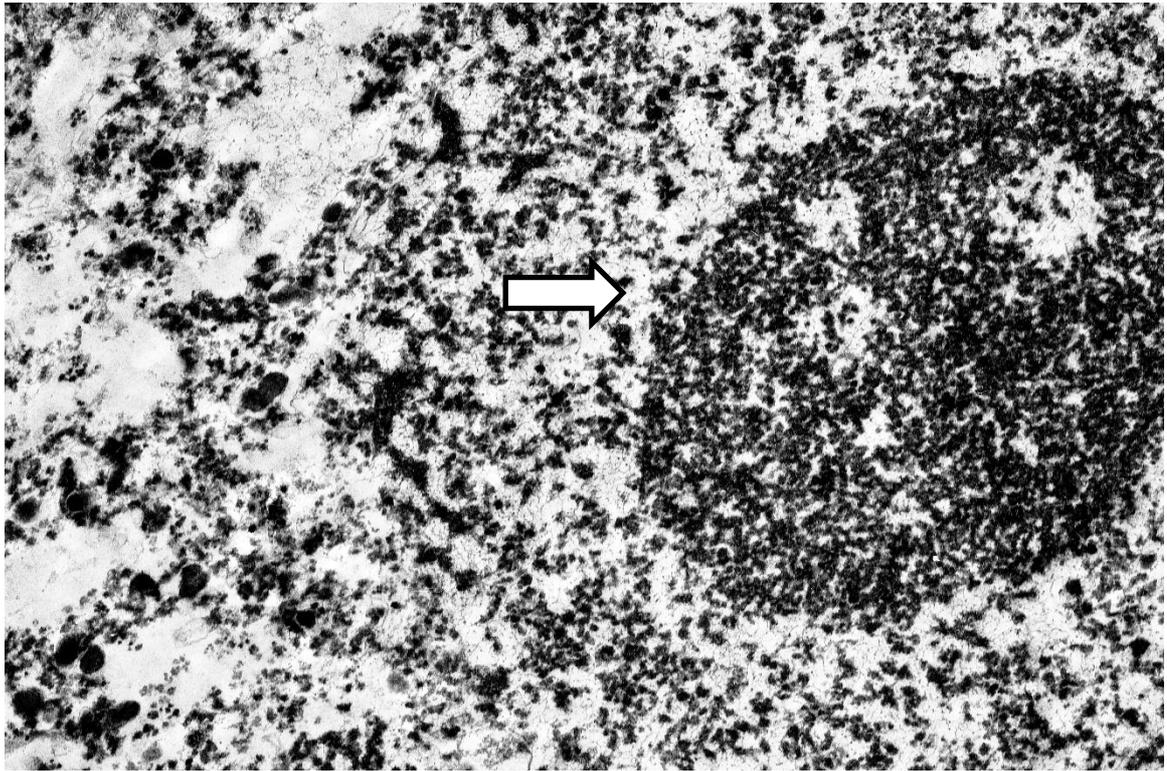


Рисунок 49. Деструкция гепатоцита в зоне контакта криоапликатора с печенью. Электронограмма. Ув. 14000.

При исследовании на электронно-лучевом уровне выявлены следующие изменения: в паренхиме печени, отмечалась выраженная мозаичность гепатоцитов (7/7), свидетельствующая о том, что криовоздействие оказывало влияние не только на остающиеся оболочки паразита, но и значимое деструктивное воздействие на прилежащую паренхиму печени (рис. 50). При этом такие тканевые изменения развивались, по всей видимости, за счет микрогемодинамических процессов и собственно повреждения гепатоцитов, обусловившие такой ультраструктурный мозаичный характер ткани, подвергшийся воздействию низких температур.

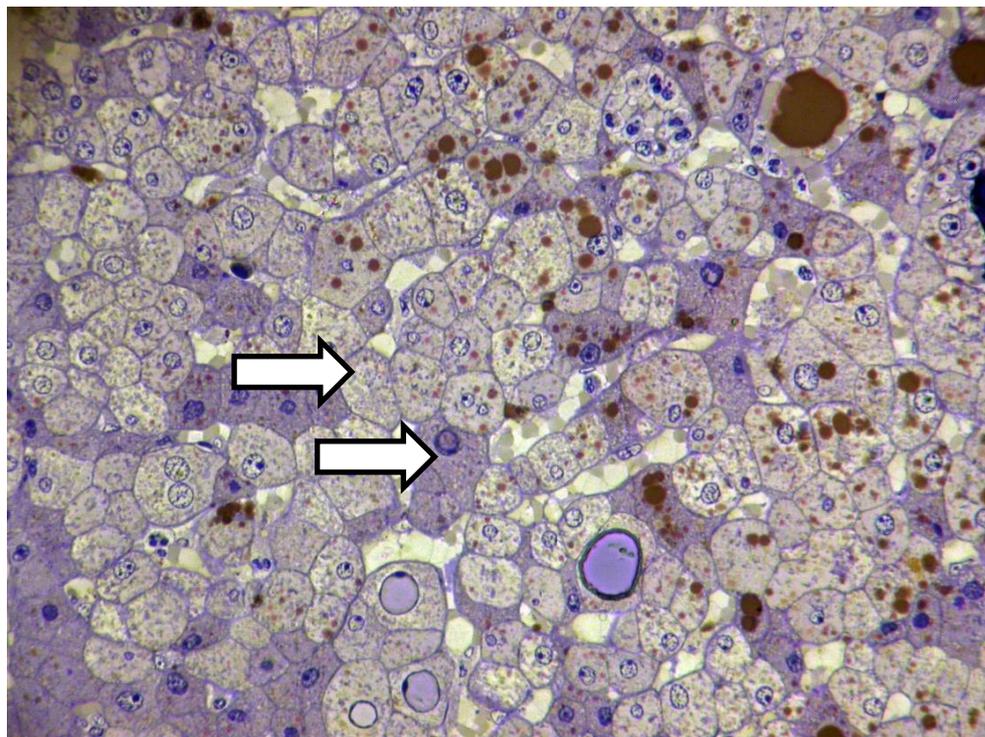


Рисунок 50. Ткань печени после криодеструкции зоны резекции печени. Выраженная мозаичность гепатоцитов. Окраска толуидиновым синим. Электронная микроскопия. Ув. x1000

При электронно-микроскопическом исследовании зоны мозаичного изменения гепатоцитов отмечали соседство деструктивно измененных гепатоцитов и гепатоцитов с сохраненной ультраструктурной организацией (рис. 50). Однако, можно предположить, что это переходная зона замораживания, по которой, возможно, пройдет граница необратимого криоповреждения - вторичного повреждения гепатоцитов вследствие развития асептического воспаления (рис. 51). На большем расстоянии от криоапликатора ультраструктурная организация гепатоцитов не была изменена (рис. 52)

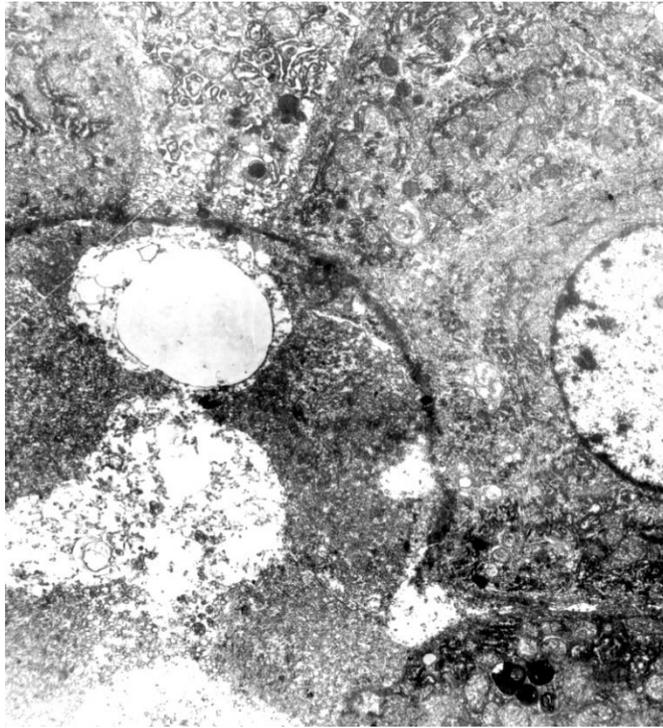


Рисунок 51. Деструкция гепатоцита (левый нижний угол рисунка) и гепатоциты с сохранной ультраструктурой на расстоянии **12-14** мм от криоапликатора. Электронограмма Ув. 9000

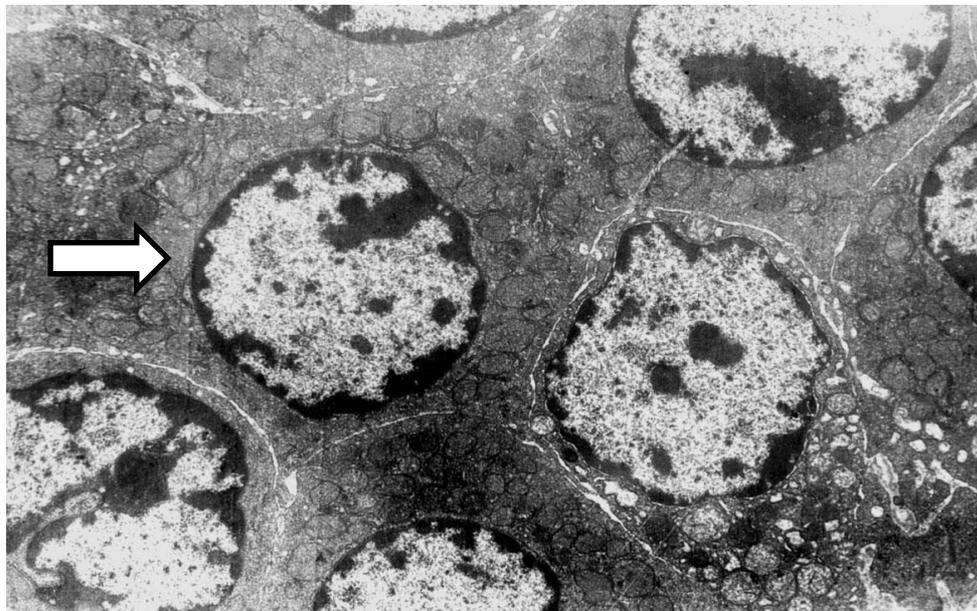


Рисунок 52. Неизмененные гепатоциты. Электронограмма Ув. 6500

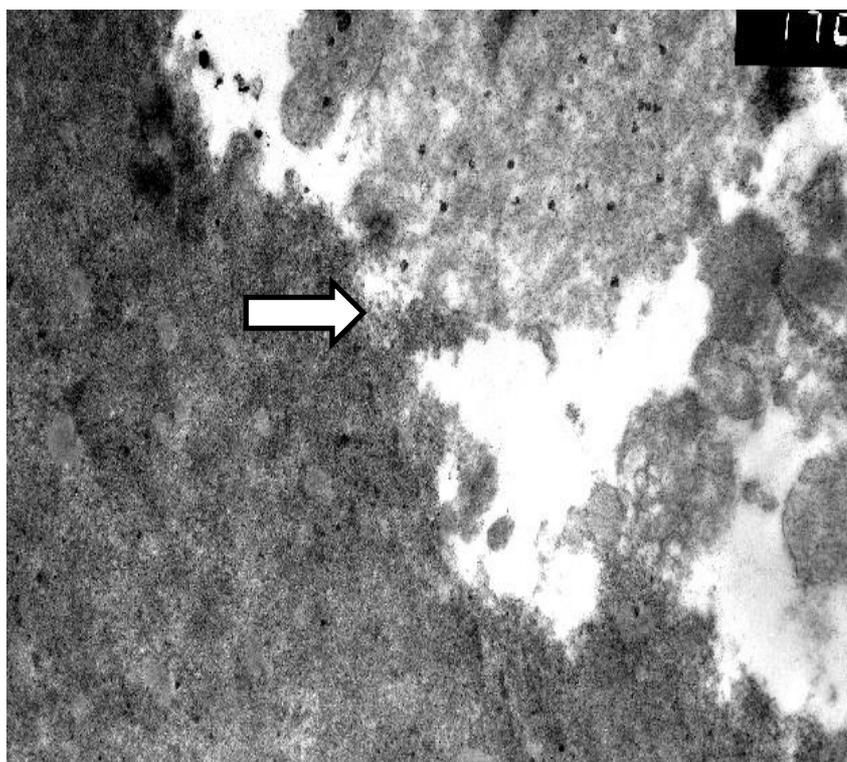


Рисунок 53. Разрушенный герминативный слой (стрелка) капсулы эхинококка. Электронограмма Ув. x17000.

При электронно-микроскопическом исследовании зародышевых элементов эхинококковых кист отмечалось полное разрушение клеточных элементов выводковых капсул эхинококка (7/7), некроз (7/7), расслоение и разрушение герминативного слоя (7/7). Разрушенные массы герминативного слоя имели хлопьевидный вид с плотными мелкими гранулами (рис. 53).

Непосредственные и отдаленные результаты применения интраоперационной криоабляции у больных с эхинококковым поражением печени.

Оценены результаты применения гибридного способа хирургического лечения эхинококковых кист с применением криотерапии в группе больных из 7 пациентов (всем пациентам выполнена перицистэктомия).

В таблице представлены непосредственные и отдаленные результаты лечения больных после комбинированного лечения (таб. 18).

**Непосредственные и отдаленные результаты лечения больных после
комбинированного лечения с применением криоабляции.**

Характеристика	Подгруппа 2.1.2 (n=7)	Подгруппа 1.2 «Открытая» ЭЭ (n=22)	P-value
Длительность операции	347±44 мин	187±31 мин	<0, 001
Кровопотеря	312±171 мл	74±30 мл	<0, 001
Clavien-Dindo			<0, 001
I	3	17	
II	1	14	
III	3	14	
IV	1	2	
V	0	1	
Итого	8	48	
ISGLS			<0, 001
A	4	1	
B	2	0	
C	0	0	
Послеоперационный койко-день	17±2,9	18±9	>0, 05
Рецидивы в течение 2 лет	0/ 7	12/ 21 (57,1%)	<0, 001

Количество осложнений по Clavien-Dindo составило 8 у 7 больных. 4 осложнения относились к классу III и потребовали выполнения чрескожного

дренирования жидкостных скоплений в области резекции печени и ЭРХПГ при наружном желчном свище. В данной подгруппе не отмечено летальных исходов. Рецидивов в течение первых двух лет после данных хирургических вмешательств не отмечено (рис. 54).

При сравнении результатов лечения этих пациентов с группой больных, которым было проведено хирургическое лечение в объеме «открытой» эхинококкэктомии в подгруппе 1.2., нами было отмечено достоверное уменьшение общехирургических осложнений и улучшении отдаленных результатов лечения (0% против 57,1% рецидивов за двухлетний период).



Рисунок 54. Мультиспиральная компьютерная томография в многофазном режиме. Исследование через 25 месяцев после криодеструкции стенки эхинококковой кисты в области устья печеночных вен.

Таким образом, клинико-морфологическое обоснование проведения комбинированного способа хирургического лечения больных эхинококкозом печени сложной локализации с использованием криоабляции, как дополнительного метода профилактики рецидива паразитарного процесса, позволило нам убедительно продемонстрировать как необходимость применения гибридных хирургических технологий в лечении таких пациентов, так и их безопасность, и достаточную радикальность.

5.3. Технология диагностического моделирования и характеристика «моделей» эхинококкового поражения печени.

С учетом недостаточной информативности классификации ВОЗ для хирургической практики, появления новых способов хирургического лечения, в нашей работе с учетом всех вышеперечисленных инструментальных и морфологических данных мы сформулировали концепцию технологии моделирования и определили четыре основные модели эхинококкового поражения печени с определением тактических подходов к хирургическому лечению пациентов.

«Модель - 1»

Патологическим субстратом данной модели являются эхинококковые кисты любой стадии по ВОЗ (CE1-CE5), при этом, как правило у пациента присутствуют единичные кисты (от одной до трех), выходящие на поверхность хотя бы на локальном участке. Зачастую при данной модели отмечается прилегание к крупным венозным структурам и к желчным протокам. Размер кист варьирует от 5 до 15 см. В плане хирургической тактики данных пациентов следует рассматривать как кандидатов для применения паренхим-сберегающих способов лечения (рис. 55).

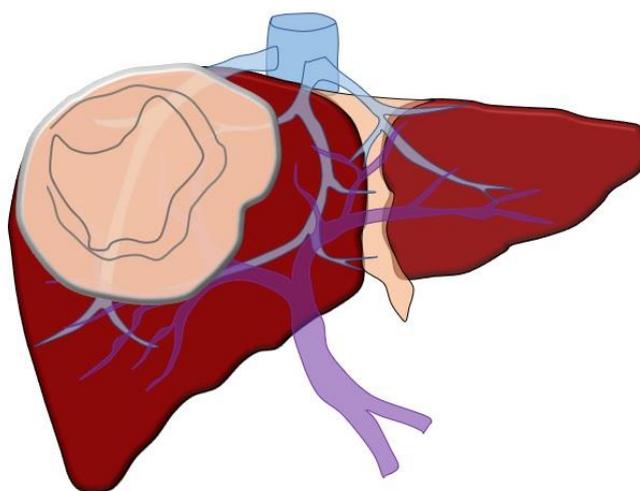


Рисунок 55. Эхинококковое поражение печени «Модель 1».

При отсутствии у данной модели прилегания к крупным сосудистым структурам и желчным протокам, размере кист до 10 см, таких пациентов следует рассматривать как кандидатов для применения миниинвазивных (лапароскопических и роботассистированных) паренхим-сберегающих способов лечения (рис. 56).

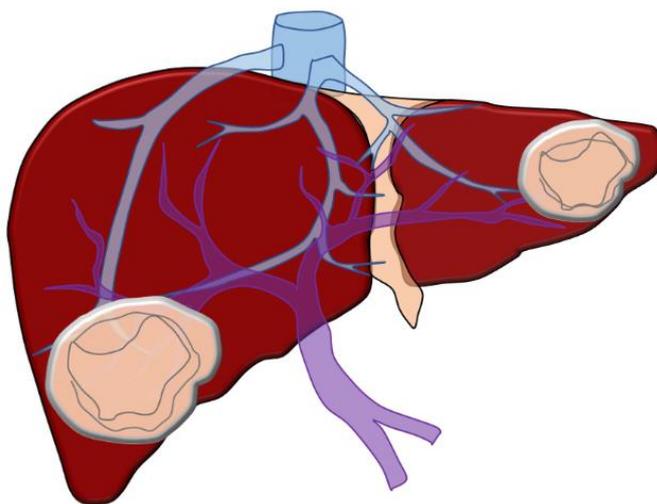


Рисунок 56. Вариант эхинококкового поражения печени «Модель 2» для лапароскопических и роботических вариантов хирургического лечения.

«Модель – 2»

Патологическим субстратом данной модели являются эхинококковые кисты любой стадии по ВОЗ (CE1-CE5), при этом, как правило у пациента присутствуют множественные кисты, расположенные как экстрапаренхиматозно, так и интрапаренхиматозно. При данной модели всегда отмечается прилегание к крупным венозным структурам и к желчным протокам. Размер кист может быть любым. Функциональный объём остающейся доли печени должен превышать 30%. В плане хирургической тактики данных пациентов следует рассматривать как

кандидатов для применения резекционных способов лечения (рис. 57).

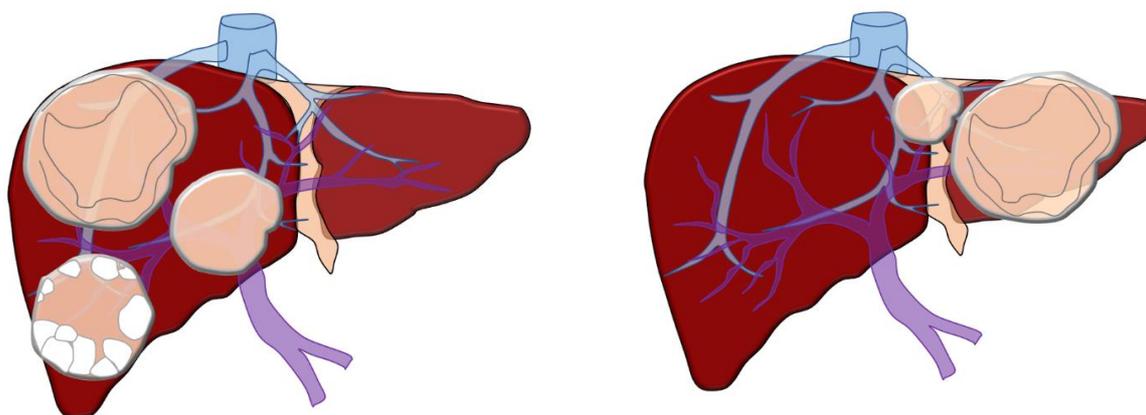


Рисунок 57. Эхинококковое поражение печени «Модель 2а/б».

При невозможности одномоментной резекции печени проводится двухэтапное хирургическое лечение с применением эмболизации правой ветви воротной вены, результатах применения которой будет сказано в отдельной главе.

«Модель-3»

Как правило, в данной модели эхинококковое поражение представляет собой активный паразитарный процесс с кистами CE1, CE2 (редко CE3) по ВОЗ. Данную модель следует рассматривать при единичных кистах в печени (не более двух), при этом основным их критерием является интрапаренхиматозное расположение без значимого вовлечения сосудистых структур, отсутствием связи с крупными желчными протоками по данным МРХПГ. Размер кисты от не должен превышать 10 см по данным лучевых методов обследования, при этом обязательным условием для применения данной модели является наличие безопасной траектории для пункционной и аблационных игл по данным ультразвукового исследования. В хирургическом плане данная категория пациентов служит показанием к применению миниинвазивных чрескожных способов лечения (рис. 58).

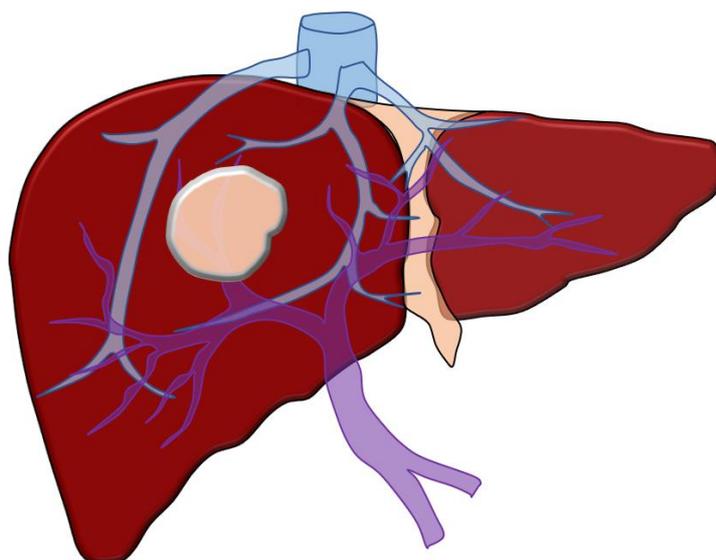


Рисунок 58. Эхинококковое поражение печени «Модель 1».

«Модель-4»

Модель эхинококкового поражения «4» — это вариант, когда в печени присутствует многообразное поражение, требующее сочетания нескольких способов воздействия на паренхиму печени, включая применение паренхим-сберегающих, резекционных способов хирургического лечения и использования современных методов физического воздействия на оболочки паразита (СВЧ, РЧА, криодеструкция).

Таким образом, определяющим в формировании измененному подходу к хирургической тактике не может служить лишь данные УЗИ с соответствующим сонографическим типам кисты. Только комплексная оценка данных КТ, МРТ (МРХПГ), при необходимости ОФЭКТ/КТ позволяет сделать вывод о необходимом объеме хирургического вмешательства (рис. 59).

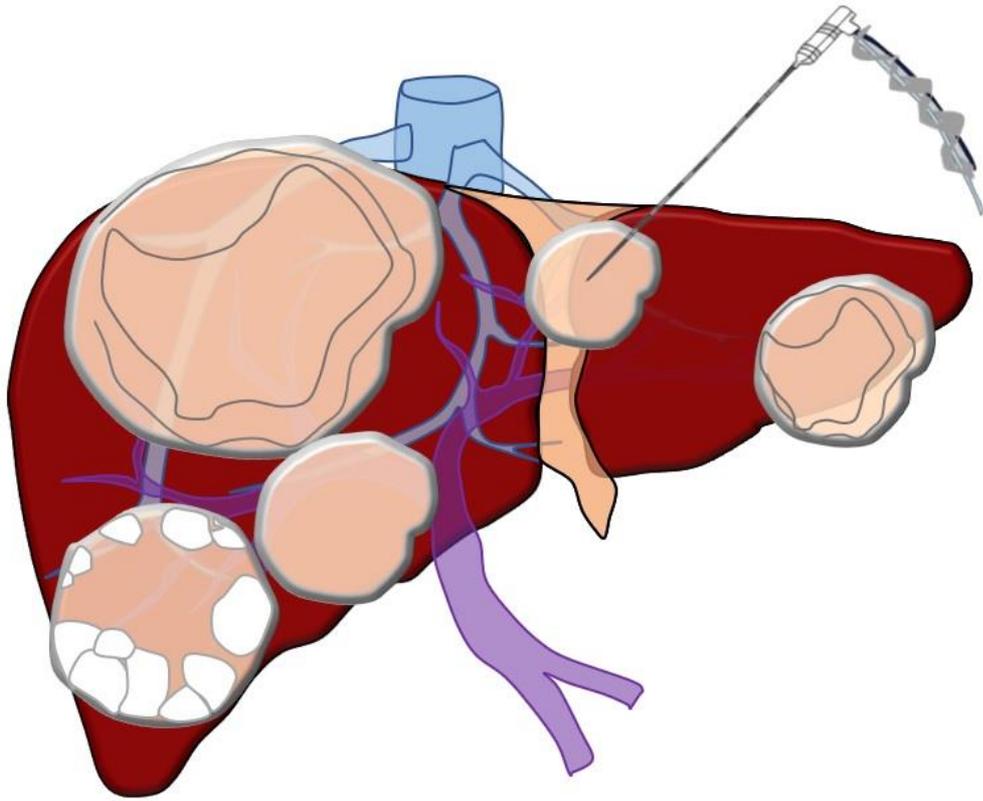


Рисунок 59. Эхинококковое поражение печени «Модель 4».

ГЛАВА 6

РЕЗУЛЬТАТЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЭХИНОКОККОЗОМ ПЕЧЕНИ.

6.1. Результаты диагностики у больных эхинококкозом печени в проспективной группе

В данной главе приведен анализ результатов лечения пациентов проспективной группы, тактика хирургического лечения которых основывалась на клинико-инструментальном моделировании и изменении самой концепции хирургического лечения эхинококкоза печени.

Исходя из неудовлетворительных непосредственных и отдаленных результатов лечения больных ретроспективной группы нами было сделано предположение, что определяющим в выборе способа лечения эхинококкоза печени является не только сонографическая стадия паразитарного процесса по ВОЗ и мнение отдельно взятого хирурга или подхода клиники, но и занимаемый ею объем паренхимы печени, локализация, прилежание к крупным сосудистым структурам. Внедрение во второй группе больных диагностического протокола, включившего не только УЗИ гепатобилиарной зоны и компьютерную томографию (в многофазном режиме), но и МРТ в сочетании с МРХПГ, ОФЭКТ/КТ позволило еще на диагностическом этапе определить истинный объём поражения печени и оценить возможность применения того или иного варианта хирургического лечения (таб. 19). То есть применить на практике технологию диагностического моделирования.

**Результаты применения различных методов диагностики у больных
эхинококкозом печени во второй группе**

	Подгруппа 2.1 Перицистэк- томия (n=71)	Подгруппа 2.2 Резекция печени (n=13)	Подгруппа 2.3 Локальное воздействие (n=33)	Итого (n=117*) *всего больных
УЗИ	71/71 100%	13/13 100%	33/33 100%	117/117 100%
Кол-во Чувствительность	62/ 71 87,2%	12/ 13 92,3%	31/ 33 93,4%	111/ 117 95,5%
МСКТ КУ	71/71 100%	13/13 100%	33/33 100%	117/117 100%
Кол-во Чувствительность	69/ 71 97,2%	13/ 13 100%	32/ 33 96,7%	115/ 117 98,2%
ОФЭКТ/КТ		13/13 100%		13/13 100%
Кол-во Чувствительность		13/ 13 100%		13/ 13 100%
МРТ	19/71 26,8%	4/13 30,8%	3/33 1%	66/117 56,4%
Кол-во Чувствительность	18/ 19 94,7%	4/ 4 100%	3/ 3 100%	25/ 26 96,1%
МРХПГ	11/71 15,5%	4/13 30,8%	17/33 51,5%	32/117 27,4%
Кол-во Чувствительность	10/ 11 90,9%	4/ 4 100%	16/ 17 94,1%	30/32 93,8%

В таблице продемонстрирован анализ результатов применения различных диагностических методик. Так, количество методов с чувствительностью более 90% были применены у 90% пациентов. УЗИ гепатобилиарной зоны врачом-экспертом на аппарате экспертного уровня и МСКТ органов брюшной полости выполнены 100%, МРТ органов брюшной

полости и МРХПГ выполнены 56,4% и 27,4% больных с чувствительностью, превышающей 93%. ОФЭКТ/КТ проведено 13 больным из подгруппы 2.3, чувствительность методики составила 100%.

При статистическом анализе (критерий Хи-квадрат Пирсона) полученных данных обращает на себя внимание, что в подгруппе 2.1 («Модель-1») показаниями для выполнения перицистэктомии служили одна или две кисты размером от 5 до 10 см (85,9%) с преимущественным типом СЕЗ по ВОЗ (95,8%), $p < 0,001$.

Подгруппа 2.2 (гемигепатэктомия, «Модель-2/3») характеризовалась наличием множественных кист (61,5%), как правило размером 5-10 см (76,9%) с прилежанием к крупным сосудистым венозным структурам (более 69,2%), зачастую, в одной доле печени, что, по всей видимости, не позволяло выполнить паренхим-сберегающее вмешательство, $p < 0,001$.

Подгруппа 2.3 (миниинвазивные вмешательства, «Модель-3») характеризовалась наличием единичной кисты (100%), как правило размером около 5 см (54,5%), $p < 0,001$, (рис. 60-63).

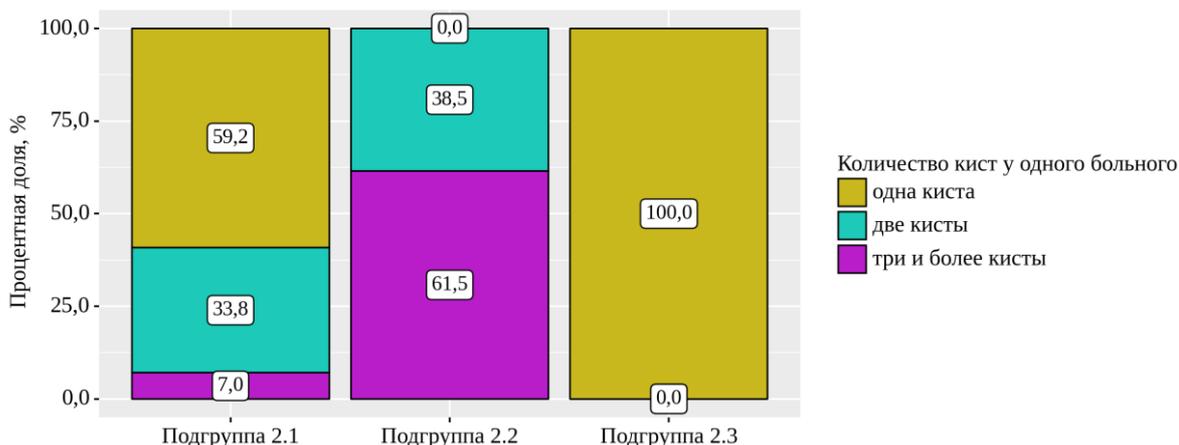


Рисунок 60. Распределение больных в зависимости от количества кист и варианта хирургического вмешательства в проспективной группе.

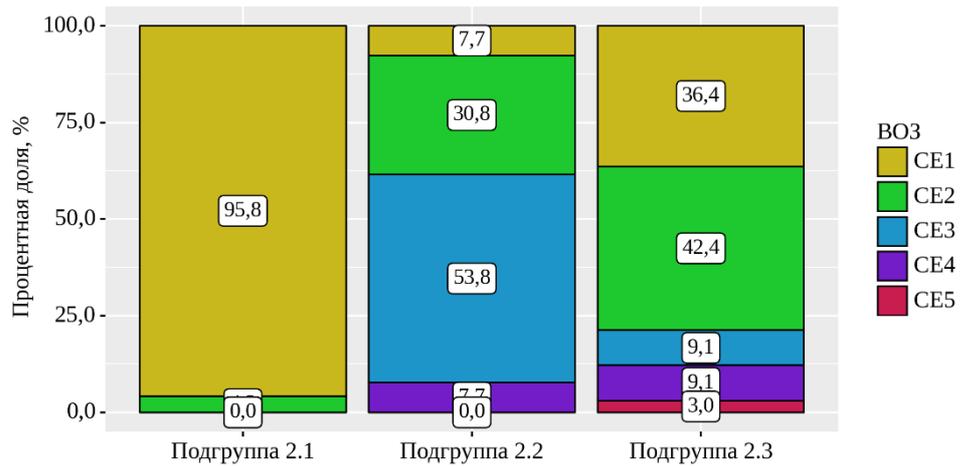


Рисунок 61. Распределение больных в зависимости от стадии эхинококковой кисты и варианта хирургического вмешательства в проспективной группе.

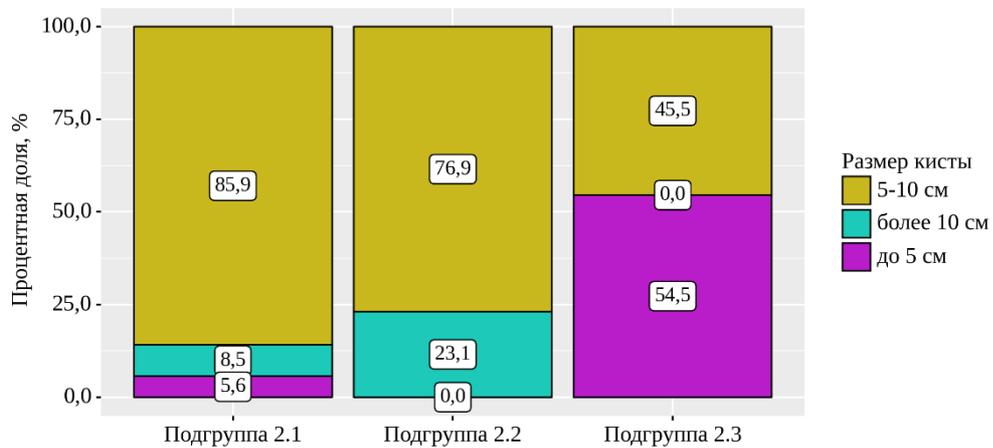


Рисунок 62. Распределение больных в зависимости от размера эхинококковых кист и варианта лечения в проспективной группе

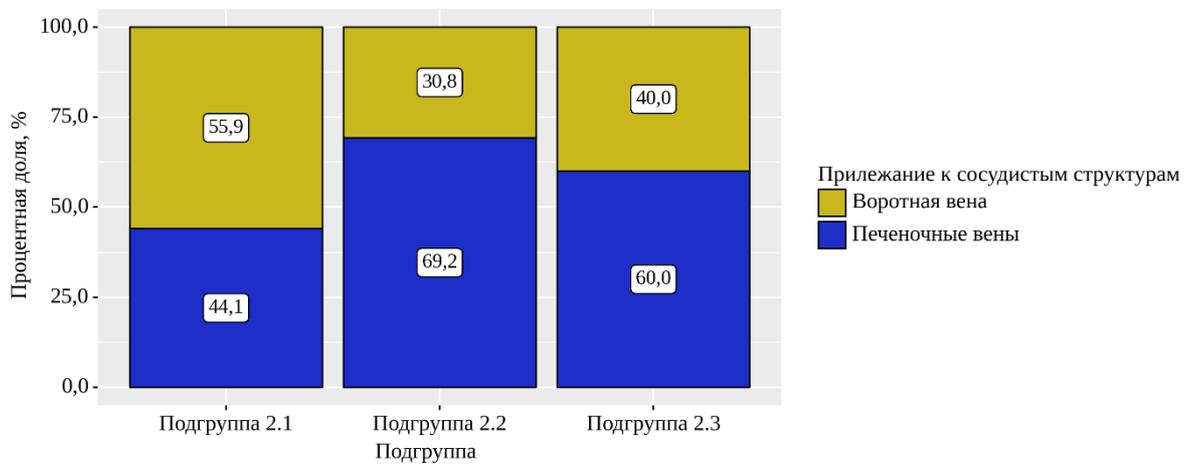


Рисунок 63. Распределение больных в зависимости от прилежания к сосудистым структурам и варианта лечения в проспективной группе.

Полученные данные подтверждают важность применения предоперационного диагностического моделирования в выборе хирургической тактике лечения пациентов с эхинококковым поражением печени.

6.2. Сравнительная характеристика результатов лечения больных эхинококкозом печени, перенесших паренхим-сберегающие и резекционные вмешательства в группе 2 (2017-2021)

6.2.1. Результаты применения перицистэктомии у больных в подгруппе 2.1.

Подгруппу больных 2.1 составили пациенты, которым выполнялась перицистэктомия в различных вариантах (71/ 117/ 60,7%). Модель эхинококкового поражения 2/2а.

Оценены следующие показатели: класс ASA, длительность операции, объем кровопотери, послеоперационные осложнения по Clavien-Dindo, послеоперационные осложнения по ISGLS, послеоперационный койко-день, рецидив в течение первых двух лет после хирургического вмешательства.

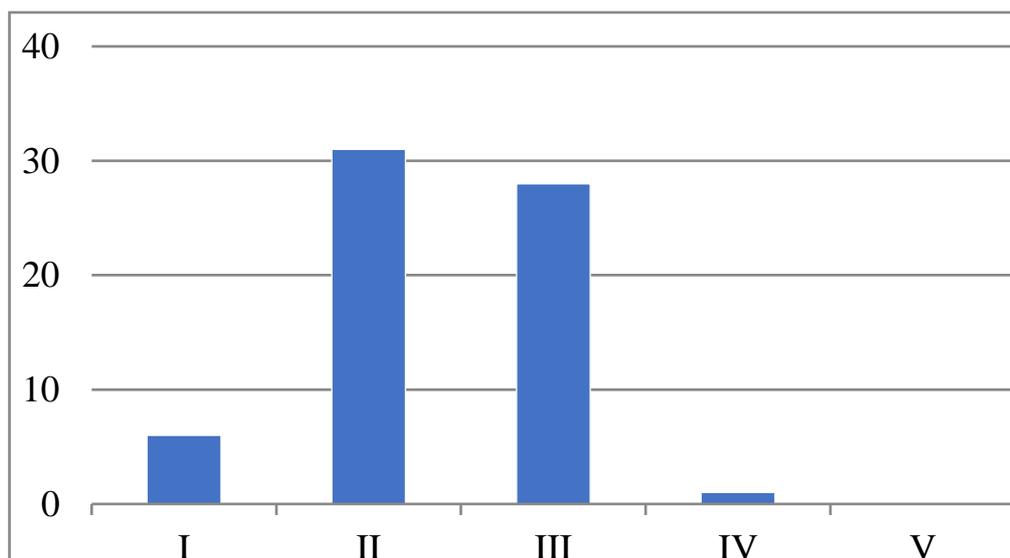


Рисунок 64. Распределение больных группы 2.1 в зависимости от операционно-анестезиологического риска по классификации ASA

Представленного график демонстрирует, что большая часть пациентов относилась к ASA II и III, что предполагало возможность выполнения достаточно объемных лапаротомных либо длительных лапароскопических и/или роботических оперативных вмешательств (рис. 64).

Таблица 20

Непосредственные и отдаленные результаты лечения больных подгруппы 2.1 (n=71)

Характеристика	Результат
Длительность операции	211±12,5 мин
Кровопотеря	245±52 мл
Clavien-Dindo	
I	3
II	2
III	6
IV	0
V	0
Итого	11
ISGLS	
A	1
B	0
C	0
Послеоперационный койко-день	7±2,1
Рецидивы в течение 2 лет	0/ 71 (0%)

В таблице 20 продемонстрировано, что количество осложнений по Clavien-Dindo составило 11 у 71 больного (15,5%) (таб. 14). К классу III и выше относились 6 осложнений относились, что требовало проведения

малоинвазивных операций в объеме пункции и дренирования жидкостных скоплений в области вмешательства.

Рецидивы в течение первых двух лет после хирургического вмешательства составили 0%.

6.2.2. Видеоэндоскопические и роботические паренхим-сберегающие варианты хирургического лечения больных эхинококкозом печени.

Данную подгруппу 2.1.1. составили пациенты, которым выполнялась перицистэктомия видеоэндоскопическим (7) и роботическим (6) способом (13/117/ 11,1%). Оценены следующие показатели: класс ASA, длительность операции, объем кровопотери, послеоперационные осложнения по Clavien-Dindo, послеоперационные осложнения по ISGLS, послеоперационный койко-день, рецидив в течение первого года после хирургического вмешательства.

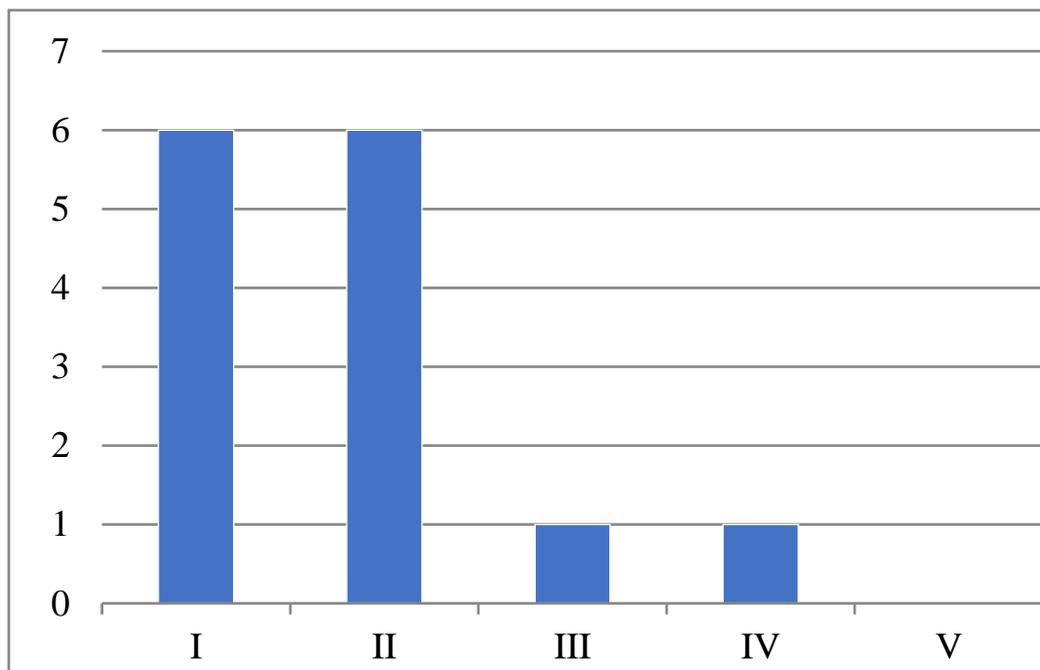


Рисунок 65. Распределение больных подгруппы больных 2.1.1 в зависимости от операционно-анестезиологического риска по классификации ASA

Как видно из рисунка большая часть пациентов относилась к ASA I и II (рис. 65).

**Непосредственные и отдаленные результаты лечения больных
подгруппы 2.1.1 (n=13)**

Характеристика	Результат
Длительность операции	117±10,5 мин
Кровопотеря	50±15 мл
Clavien-Dindo	
I	1
II	1
III	1
IV	0
V	0
Итого	3
ISGLS	
A	0
B	0
C	0
Послеоперационный койко-день	5±1,3
Рецидивы в течение 2 лет	0/ 13 (0%)

Количество осложнений по Clavien-Dindo составило 3 у 13 больного (23%). Осложнений III класса и выше в данной подгруппе выявлено не было (таб. 21).

Рецидивы в течение первых двух лет после хирургического вмешательства составили 0%, что косвенно свидетельствует о достаточной радикальности выполненных миниинвазивных операций.

6.3. Резекционные способы хирургического лечения в подгруппе 2.2

Подгруппу больных 2.2 составили пациенты, которым выполнялась гемигепатэктомия (13/ 117/ 11,1%). Оценены следующие показатели: класс ASA, длительность операции, объем кровопотери, послеоперационные осложнения по Clavien-Dindo, послеоперационные осложнения по ISGLS, послеоперационный койко-день, рецидив в течение первого года после хирургического вмешательства. Модель эхинококкового поражения печени 3.

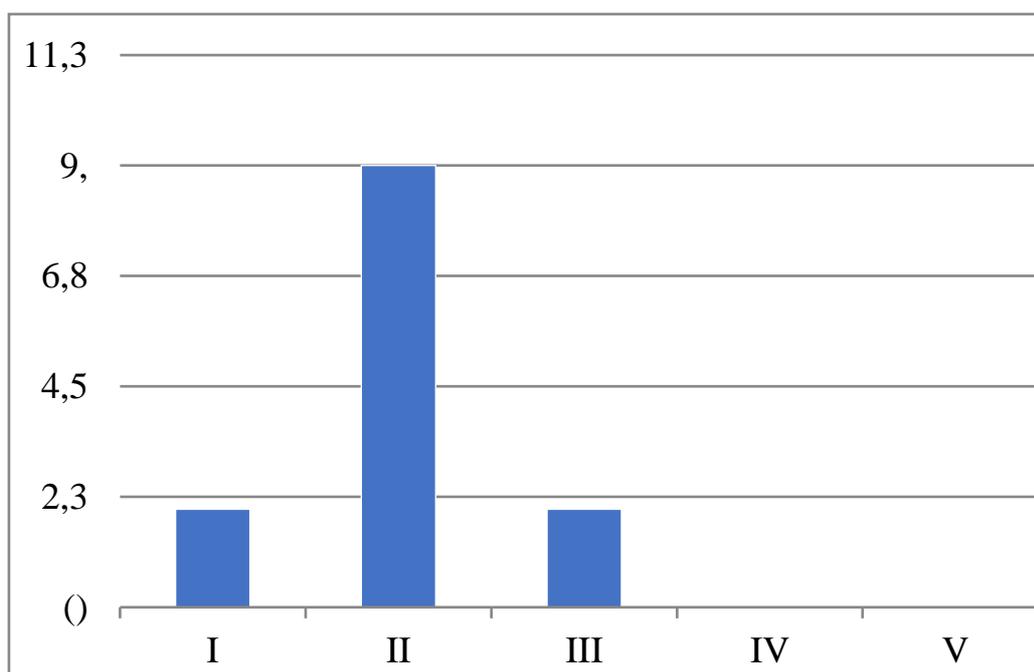


Рисунок 66. Распределение больных подгруппы 2.2 в зависимости от операционно-анестезиологического риска по классификации ASA

На представленном графике отражено распределение пациентов в зависимости от операционно-анестезиологического риска, при этом пациентов с ASA IV в исследовании не представлено (рис. 66). Хотелось бы отметить, что преобладание пациентов с относительно низким операционно-анестезиологическим классом было обусловлено предполагаемым объемом хирургического вмешательства.

**Непосредственные и отдаленные результаты лечения больных
подгруппы 2.2 (n=13)**

Характеристика	Результат
Длительность операции	267±51 мин
Кровопотеря	213±154 мл
Clavien-Dindo	
I	2
II	2
III	4
IV	1
V	1 (7,7%)
Итого	10
ISGLS	
A	2
B	3
C	0
Послеоперационный койко-день	13±2,2
Рецидивы в течение 2 лет	0/ 13 (0%)

Количество осложнений по Clavien-Dindo составило 10 у 13 больных (76,9%) (таб. 22). Как правило осложнения относились к классу III и выше, что требовало проведения малоинвазивных операций в объеме пункции и дренирования жидкостных скоплений. У двух пациентов отмечены явления развития пострезекционной печеночной недостаточности классов A и B. В одном случае ОППН была купирована посредством применения экстракорпоральных методов лечения. Рецидивы в течение двух лет после

хирургического вмешательства составили 0%, что свидетельствует о достаточной радикальности выполненной операции.

6.3.1. Профилактика развития острой пострезекционной печеночной недостаточности у больных эхинококкозом печени

Развитие острой пострезекционной печеночной недостаточности (ОППН) является одним из ограничивающих факторов при необходимости выполнения обширного резекционного вмешательства на печени. Причиной этого является потенциально малый остающийся объем левой доли печени. Одним из направлений нашей работы было проведение исследования, оценившего результаты применения методики предоперационной эндоваскулярной эмболизации правой ветви воротной вены.

Как мы говорили выше, в первой группе больных (2007-2016 г.г.) пациентам выполнялись резекционные вмешательства в объеме правосторонней и расширенной правосторонней гемигепатэктомии зачастую без предварительной оценки объема остающейся доли печени, либо после предоперационной МСКТ органов брюшной полости и расчёта анатомического объема остающейся части печени. Данная диагностическая тактика, по всей видимости, определяла частоту развития ОППН и количество летальных исходов.

Во второй группе больных с целью профилактики развития ОППН после оценки анатомического подолевого объема печени при выполнении МСКТ выполнялась однофотонная эмиссионная томография, совмещенная с многофазной компьютерной томографией. ОФЭКТ/КТ (рис. 67).

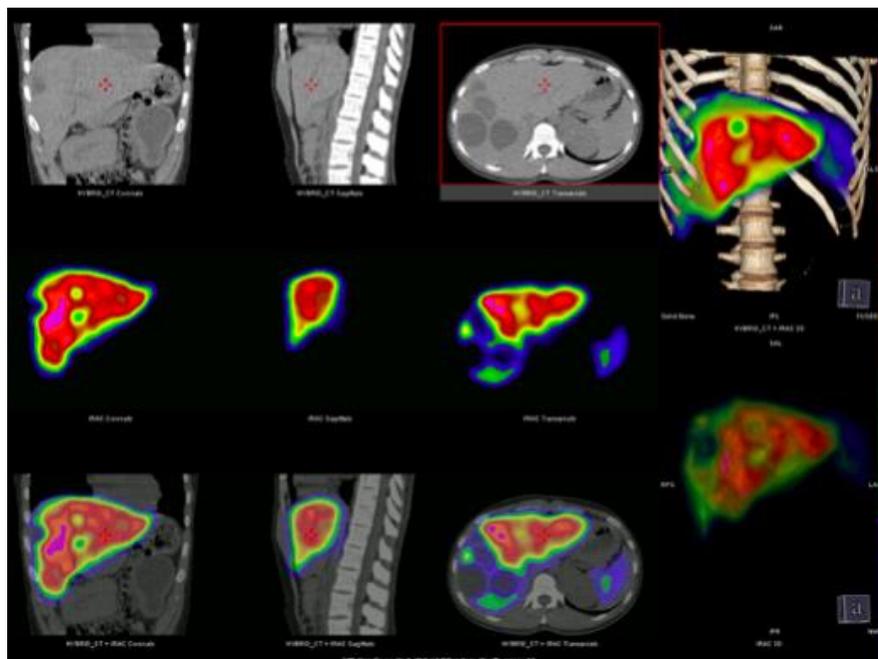


Рисунок 67. ОФЭКТ/КТ после проведения ЭПВВВ у пациентки с эхинококковым поражением правой доли печени. aFLR 40%, fFLR 34%

При наличии анатомического либо функционального объема левой доли печени менее 30% проводилась процедура эмболизации правой ветви воротной вены (ЭПВВВ) с последующей оценкой динамики изменения объема и функционального состояния паренхимы по данным контрольной ОФЭКТ/КТ. По данным выполненной ОФЭКТ/КТ у 7 из 13 больных функционирующий объем паренхимы в остающейся части печени был <30%. Учитывая пограничное значение aFLR, относительно низкий функциональный резерв остающейся части печени (fFLR <30%), этим больным проводили двухэтапное лечение с выполнением на первом этапе ЭПВВВ, затем контрольной ОФЭКТ/КТ с решением вопроса об объеме хирургического вмешательства.

Технический успех составил 7/7 (100%). У 6/7 больных после выполнения ЭПВВВ при контрольной ОФЭКТ/КТ объем fFLR превышал 30%, что потребовало проведения повторной процедуры эмболизации лишь у одного пациента. Оперированы 7/7 пациентов: правосторонняя

гемигепатэктомия выполнена в трех наблюдениях, расширенная правосторонняя гемигепатэктомия – в четырех (рис. 68).



Рисунок 68. Расширенная гемигепатэктомия у пациентки с эхинококкозом правой доли печени после ЭПВВВ. Интраоперационная фотография.

В данной подгруппе пациентов оценены следующие показатели: объем паренхимы FLR до и после ЭПВВВ, технический и клинический успех, длительность хирургического вмешательства, объем кровопотери, необходимость интраоперационной гемотрансфузии, длительность нахождения в отделении реанимации, послеоперационные осложнения по классификации Clavien-Dindo, специфические осложнения по ISGLS, послеоперационной койко-день, рецидивы в течение двух лет после хирургического вмешательства.

Эффективность ЭПВВВ оценивалась по объему прироста aFLR и fFLR. Положительным результатом после портоэмболизации считалось увеличение fFLR до уровня 30% и выше (таб. 23).

Эффективность ЭПВВВ по показателю прироста fFLR (n=13)

	fFLR до ЭПВВВ, %	fFLR после ЭПВВВ, %	Прирост, %
1	30,2	-	
2	23,6	31,2	7,6
3	25,3	41,4	16,1
4	32,7	-	
5	27,8	38,9	11,1
6	27,3	38,6	11,3
7	24,2	37,1	12,9
8	33,6	-	
9	27,8	43,4	15,6
10	31,7	-	
11	31,1	-	
12	19,1	26,4/ 32,3	7,3/ 13,2
13	31	-	

Средний показатель прироста fFLR составил 12,5%. Длительность хирургических вмешательств составила 212 (182-307) минуты и 278,3 (185-421) минуты (с и без ЭПВВВ).

Нами проведен сравнительный анализ результатов дифференцированного подхода к хирургической профилактике развития острой пострезекционной печеночной недостаточности. Проанализированы результаты гемигепатэктомии в подгруппе 1.4. и в подгруппе 2.2. (в обеих подгруппах выполнены резекции печени). Предшествующая ЭПВВВ не приводила к увеличению объема интраоперационной кровопотери и составила: 415 (110–1050) мл и 234 (121–1212) мл соответственно.

Необходимость в гемотрансфузии в подгруппе 1.4 отмечена у 31/58 (53,4%) пациентов, в 2.2- у 6/13 (46,2%). В подгруппе 1.4 средняя длительность послеоперационного койко-дня составила 17 (9–41) дней, в 2.2. - 13 (7–35).

Таблица 24

Распределение больных по количеству осложнений по классификации Clavien-Dindo

Grade	Подгруппа 1.4. Резекция печени n=58	Подгруппа 2.2. Резекция печени n=13	P-value
I	7	1	0,7496
II	9	1	0,9906
III	17	2	<0,05
IV	4	1	0,9149
V	5	1	0,9149
Итого	42 (72,4%)	6 (46,2%)	<0,05

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$), t-критерий Уэлча

Как видно из таблицы 24, количество послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo степени III и выше в подгруппе 1.4. составило 26 (44,8%), при этом в подгруппе 2.2. – 6 (30,1%). Летальность в подгруппе 1.4. составила 8,6%, в подгруппе 2.2 – 7,7%.

Полученные результаты были статистически достоверны, количество общехирургических осложнений составило 72,4% в первой группе, 46,2%- во второй ($p < 0,05$).

**Распределение больных по количеству случаев печеночной
недостаточности по классификации ISGLS.**

Grade	Подгруппа 1.4. Резекция печени n=58	Подгруппа 2.2. Резекция печени n=13	P-value
A	12	1	< 0,05
B	5	1	0,9149
C	5	0	0,817
Итого	22 (37,9%)	2 (15,4%)	< 0,05

При анализе полученных результатов отмечено, что эпизодов развития ОППН у пациентов в группе 1.4 выявлено 22 случая ОППН, при этом в пяти случаях данное осложнение было представлено категорией «С», в подгруппе 2.2. специфические осложнений в виде развития ОППН выявлены в двух случаях (категория А и В) (таб. 25).

**Распределение больных по количеству случаев
послеоперационных геморрагических осложнений по классификации
ISGLS.**

Grade	Подгруппа 1.4. Резекция печени n=58	Подгруппа 2.2. Резекция печени n=13	P-value
A	2	1	0,9817
B	5	1	0,9149
C	1	0	0,979
Итого	8 (13,8%)	2 (15,4%)	>0,05

В подгруппе 1.4. зафиксированы 8 геморрагических осложнений (класс «А» двое пациентов, класс «В»- 5, класс «С»- один). У пациентов из подгруппы 2.2. выявлены два случая послеоперационных геморрагических осложнений, относящихся к классу А и В. Достоверных различий по данному показателю получено не было (13,8% и 15,4% соответственно, $p > 0,05$) (таб. 26).

Таблица 27

Распределение больных по количеству случаев билиарных осложнений по классификации ISGLS.

Grade	Подгруппа 1.4. Резекция печени n=58	Подгруппа 2.2. Резекция печени n=13	P-value
А	3	0	0,8172
В	2	1	0,9817
С	0	0	-
Итого	8 (13,8%)	1 (7,7%)	$>0,05$

У пациентов подгруппы 1.4. отмечено 8 случаев билиарных осложнений, все из них купированы консервативно либо малоинвазивными методами лечения (чрескожное дренирование биллом, ретроградное стентирование желчных протоков). В подгруппе 2.2. выявлен один случай желчного свища у пациента, перенесшего расширенную правостороннюю гемигепатэктомию (класс «В»). В послеоперационном периоде у больного сформировалась биллома, потребовавшая чрескожного дренирования жидкостного скопления. В течение 14 суток явления желчного свища купировались. Осложнений класса С не было. По показателю количества билиарных осложнений не было выявлено достоверных различий, что, по всей видимости, связано с меньшим количеством пациентов во второй группе (таб. 27).

В исследуемых группах были получены следующие показатели

отдаленных результатов. Количество рецидивов составило 1,9% и 0% в ретроспективной и проспективной группах соответственно, достоверных различий получено не было, $p=0,624$. Этот факт был обусловлен изначально радикальным характером резекционного варианта хирургического лечения.

Хотелось бы отметить, что применение ЭПВВ у пациентов с эхинококковым поражением печени не оказывало негативного влияния на течение послеоперационного периода при положительном влиянии на частоту и тяжесть развития пострезекционной печеночной недостаточности.

Таким образом, современный подход к резекционным вмешательствам при эхинококкозе печени, включающий предоперационную эмболизацию правой ветви воротной вены с последующим достижением викарной гипертрофии контралатеральной доли печени, позволяет уменьшить количество послеоперационных осложнений, а в особенности развитие острой пострезекционной печеночной недостаточности и улучшить результаты лечения.

6.4. Методы физического воздействия на эхинококковые кисты в подгруппе 2.3.

В этой части нашего исследования нами была сделана попытка оценить возможности современных миниинвазивных технологий в лечении пациентов с эхинококковым поражением печени.

Подгруппу больных 2.3 составили пациенты, которым с 2019 года применялись методы физического воздействия на паразитарные кисты: PAIR в модификации Боткинской больницы (12/ 117/ 10,7%), РЧА (8/ 117/ 6,8%), СВЧ (13/ 117/ 11,1%).

Пациенты этой группы были представлены больными с моделью эхинококкового поражения «1» с максимальным размером кист до 10 см.

6.4.1. Результаты применения методики PAIR в подгруппе 2.3.1.

В данной подгруппе (2.3.1) были оценены следующие показатели: класс ASA, длительность операции, объем кровопотери, послеоперационные осложнения по Clavien-Dindo, послеоперационные осложнения по ISGLS, послеоперационный койко-день, рецидив в течение первого года после хирургического вмешательства.

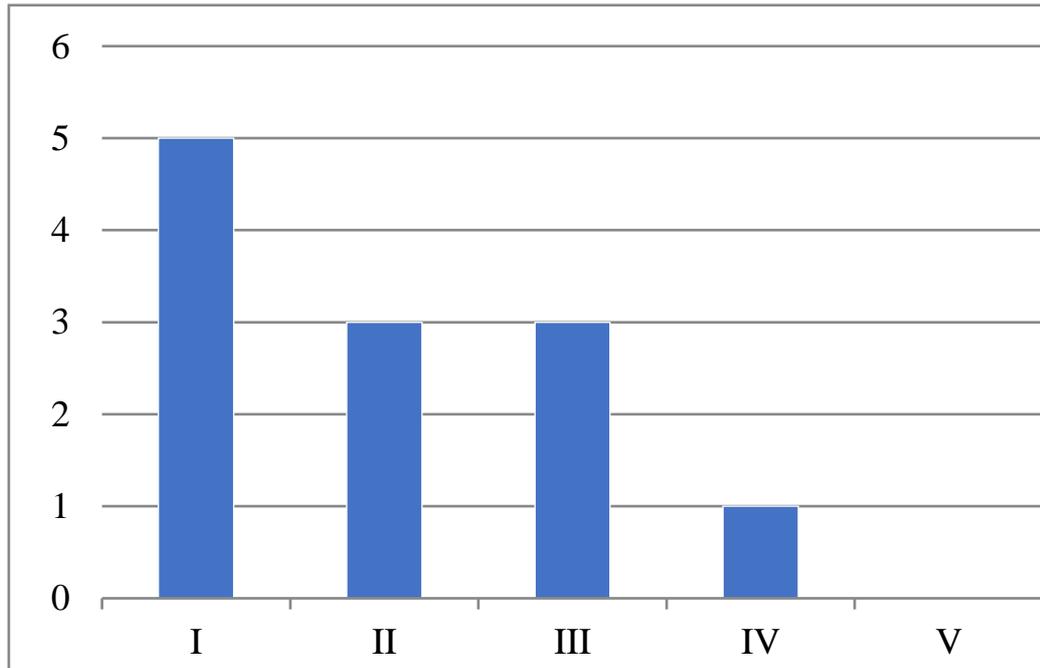


Рисунок 69. Распределение больных подгруппы 2.3.1 в зависимости от операционно-анестезиологического риска по классификации ASA

Как видно из рисунка большая часть пациентов относилась к ASA II и III (рис. 69).

**Непосредственные и отдаленные результаты лечения больных
подгруппы 2.3.1 (n=12)**

Характеристика	Результат
Длительность операции	25±5,5 мин
Кровопотеря	10±3 мл
Clavien-Dindo	
I	2
II	2
III	6
IV	0
V	0
Итого	10
ISGLS	
A	0
B	0
C	0
Послеоперационный койко-день	5±2,7
Рецидивы в течение 1 года	7/ 12 (58,3%)

Количество осложнений по Clavien-Dindo в подгруппе 2.3.1. составило лишь 6 у 12 больных (50%) (таб. 28). Осложнений, относящихся к классу III и выше и потребовавших проведения малоинвазивным операций в объеме пункции и редренирования остаточной полости (либо повторного проведения PAIR при наличии в отделяемом неразрушенных зародышевых элементов эхинококка) выявлено 6.

Рецидивы в течение первого года после хирургического вмешательства составили 58,3%, что потребовало перехода к традиционным видам хирургического лечения (7 пациентов в последующем были оперированы в объеме перицистэктомии).

6.4.2. Радиочастотная абляция эхинококковых кист у больных в подгруппе 2.3.2.

В данной подгруппе (2.3.2) пациентам выполнялась радиочастотная абляция эхинококковых кист. Оценивались показатели аналогичные показателям всех вышеперечисленных групп.

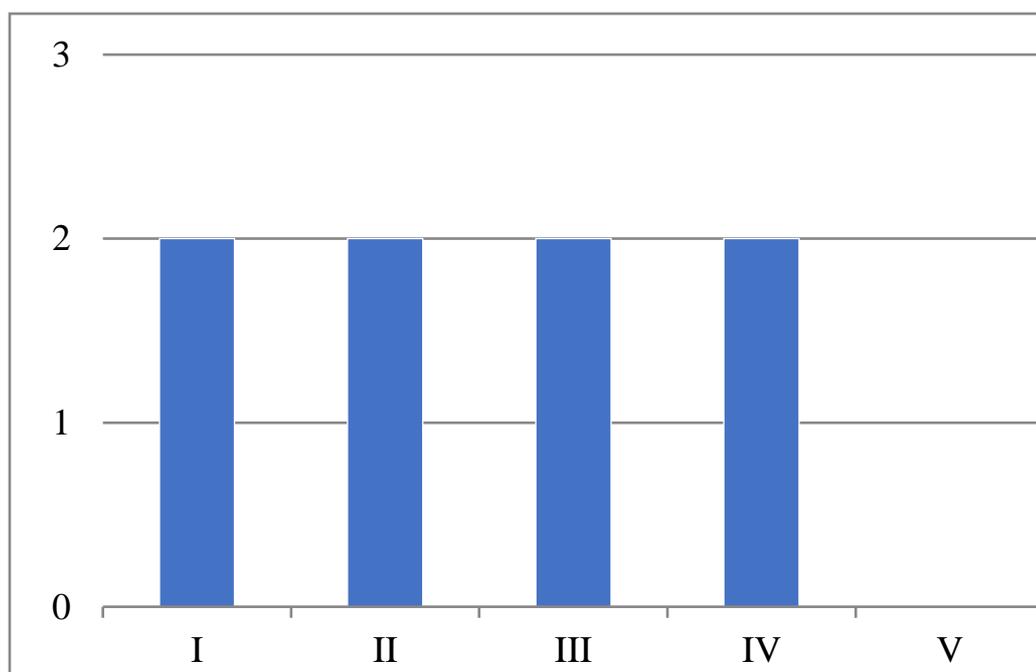


Рисунок 70. Распределение больных подгруппы 2.3.2 в зависимости от операционно-анестезиологического риска по классификации ASA

Как видно из графика распределение пациентов по классу ASA было равномерным и было представлено двумя пациентами в каждой из классов (рис. 70).

**Непосредственные и отдаленные результаты лечения больных
подгруппы 2.3.2 (n=8)**

Характеристика	Результат
Длительность операции	12±3,5 мин
Кровопотеря	12±4,5 мл
Clavien-Dindo	
I	3
II	2
III	0
IV	0
V	0
Итого	5
ISGLS	
A	0
B	0
C	0
Послеоперационный койко-день	4,3±2,8
Рецидивы в течение 1 года	0/ 8 (0%)

При оценке количества осложнений по Clavien-Dindo в подгруппе 2.3.2., было выявлено 5 осложнений у 10 больных, при этом относящихся к классу III и выше зафиксировано не было. Рецидивов в течение первого года после РЧА выявлено не было (таб. 29).

6.4.3. Сверхвысокочастотная абляция эхинококковых кист у больных подгруппы 2.3.3.

В данной подгруппе (2.3.3) пациентам выполнялась радиочастотная абляция эхинококковых кист. Оценивались показатели аналогичные показателям всех вышеперечисленных групп.

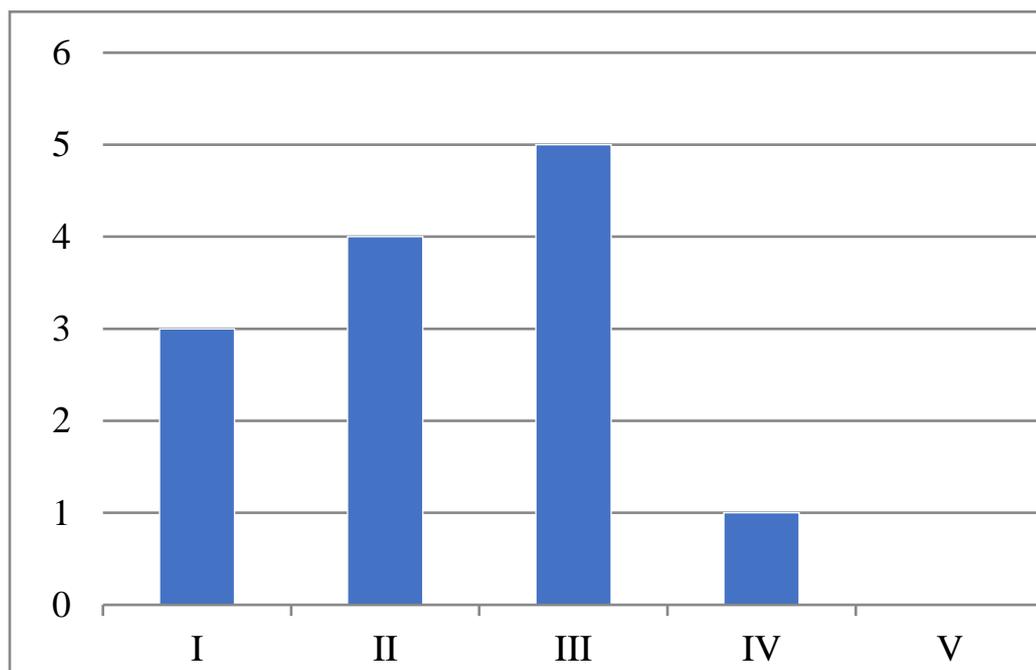


Рисунок 71. Распределение больных подгруппы 2.3.3 в зависимости от операционно-анестезиологического риска по классификации ASA

Как видно из графика распределение пациентов по классу ASA было достаточно равномерным (рис. 71).

**Непосредственные и отдаленные результаты лечения больных
подгруппы 2.3.3 (n=13)**

Характеристика	Результат
Длительность операции	13±2,7 мин
Кровопотеря	15±5,7 мл
Clavien-Dindo	
I	2
II	2
III	0
IV	0
V	0
Итого	4
ISGLS	
A	0
B	0
C	0
Послеоперационный койко-день	5,5±3,9
Рецидивы в течение 1 года	0/ 13 (0%)

Количество осложнений по Clavien-Dindo составило 4 у 13 больных, при этом осложнений, относящихся к классу III и выше отмечено не было (таб. 30). Рецидивов в течение первого года у пациентов после применения малоинвазивного способа хирургического лечения в объеме сверхвысокочастотной абляции выявлено не было.

6.4.4. Сравнительный анализ применения методов локального физического воздействия на эхинококковые кисты.

С целью оценки эффективности и безопасности методик локального физического воздействия для лечения пациентов с эхинококковыми кистами печени в работе был проведен сравнительный анализ вышеуказанных методов с известным вариантом хирургического лечения – PAIR. Были оценены следующие показатели: длительность операции, объем кровопотери, послеоперационные осложнения по Clavien-Dindo, послеоперационные осложнения по ISGLS, послеоперационный койко-день, рецидив в течение первого года после хирургического вмешательства (таб. 31, 32).

Таблица 31

Непосредственные и отдаленные результаты лечения больных после применения методов локального физического воздействия (n=33)

Характеристика	Подгруппа 2.3.1	Подгруппа 2.3.2	Подгруппа 2.3.3	P-value
Длительность операции	25±5,5 мин	12±3,5 мин	13±2,7 мин	>0,05
Кровопотеря	10±3 мл	12±4,5 мл	15±5,7 мл	>0,05
Послеоперационный койко-день	5±2,7	4,3±2,8	5,5±3,9	>0,05
Рецидивы в течение 1 года	7/ 12 (58,3%)	0/ 8 (0%)	0/ 13 (0%)	P _{2.3.1 – 2.3.2} = 0,005 P _{2.3.1 – 2.3.3} = 0,0005

При проведении сравнительного анализа результатов лечения пациентов подгруппы 2.3 не было выявлено статистических различий по

длительности выполненных манипуляций, объему кровопотери, послеоперационному койко-дню.

При оценке количества общих и специфических осложнений статистически значимые результаты были получены только при оценке осложнений категории С-D III и составили 6/12 после процедуры PAIR при их отсутствии в подгруппах 2.3.2. и 2.3.3 ($p=0,015$; $p=0,0021$ соответственно).

Специфических осложнений по ISGLS в данных подгруппах выявлено не было.

Однако по количеству рецидивов на первый год после проведенного миниинвазивного лечения пациентов с паразитарным процессом в печени нами была отмечена статистически значимая разница в полученных результатах. Так, количество рецидивов в подгруппе 2.3.1. составило 7/12 (58%), что значимо превышало показатели в подгруппах 2.3.2. и 2.3.3. ($p=0,005$; $p=0,0005$ соответственно).

Непосредственные хирургические результаты лечения больных после применения методов локального физического воздействия (n=33)

Характеристика	Подгруппа 2.3.1	Подгруппа 2.3.2	Подгруппа 2.3.3	P-value
Clavien-Dindo				
I	2	3	2	$P_{2.3.1-2.3.2} = 0,317$ $p_{2.3.1-2.3.3} = 0,934$ $p_{2.3.2-2.3.3} = 0,270$
II	2	2	2	$P_{2.3.1-2.3.2} = 0,669$ $p_{2.3.1-2.3.3} = 0,934$ $p_{2.3.2-2.3.3} < 0,607$
III	6	0	0	$P_{2.3.1-2.3.2} = 0,015$ $p_{2.3.1-2.3.3} = 0,0021$
IV	0	0	0	-
V	0	0	0	-
Итого	10	5	4	$p < 0,05$
ISGLS				
A	0	0	0	-
B	0	0	0	-
C	0	0	0	-

Таким образом, в данной части работы было продемонстрирована безопасность и эффективность методов локального физического воздействия для лечения пациентов с эхинококковым поражением печени.

ГЛАВА 7.

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ЭХИНОКОККОЗОМ ПЕЧЕНИ. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.

Основой перехода от классического подхода к лечению пациентов с эхинококковым поражением печени к современному стала возможность осуществления моделирования течения эхинококкового процесса в печени и генетически обоснованным назначением противопаразитарной терапии, тем самым еще на предоперационном этапе позволяя определить не только характер паразитарного процесса, предполагаемый объем хирургического вмешательства, но и необходимость, длительность и дозировку бензимидазолов.

Несомненно, программа изменения концепции хирургического лечения кистозного эхинококкоза печени стала возможной благодаря применению современных диагностических методик.

Модификация диагностического алгоритма основывалась на применении высокоточных инструментальных методах обследования (экспертном УЗИ, многофазном МСКТ, МРТ с внутривенным контрастированием, МРХПГ). В дополнении к вышеуказанному протоколу, в случаях обширного поражения печени, в протокол диагностики в хирургической клинике Боткинской больницы была включена однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ/КТ), совмещенная с компьютерной томографией. Выполнение данного современного лучевого метода исследования на предоперационном этапе при планировании долевых анатомических резекций печени позволило определять остающийся после резекции печени функционирующий объем печёночной паренхимы, тем самым это дало возможность прогнозировать течение послеоперационного периода и в случае необходимости проводить предоперационную хирургическую профилактику развития острой печеночной недостаточности.

Следующим направлением в концепции улучшения результатов лечения пациентов с эхинококковым поражением печени стало улучшение самой хирургической техники, внедрение в рутинную практику методик полной сосудистой изоляции печени, применения ультразвуковых деструкторов для прецизионного выделения эхинококковых кист даже из зон «сложной» локализации. Появление в лапароскопических и роботических технологий, позволило самыми современными мало травматичными способами выполнять перицистэктомии или резекции печени с минимальной кровопотерей и операционной травмой.

Важнейшим аспектом проведенного исследования стало морфологическое обоснование возможности применения паренхим-сберегающих вариантов хирургического лечения пациентов с эхинококкозом печени. Все эти наработки и полученные результаты позволили сформулировать клинико-инструментальную концепцию хирургического моделирования поражения печени у больных с паразитарными кистами.

В процессе исследования нами было проведено сравнение тактических подходов в хирургическом лечении пациентов с эхинококкозом печени пятнадцатилетний период, условно разграниченный двумя интервалами: с 2007 по 2016 и с 2017 по 2021 годы. Данное деление временных периодов было определено именно сменой парадигмы к диагностике, консервативному и хирургическому вариантам лечения.

В исследовании нами было наглядно продемонстрировано, что применение высокоинформативных методов диагностики в первой (ретроспективной) группе составило лишь 45%, при этом во второй такие методики применены у всех без исключения пациентов (таб. 33).

**Анализ частоты применения высокоинформативных методов
диагностики в ретро- и проспективной группах**

	Группа 1 (n=147)	Группа 2 (n=117)	P-value
МСКТ	99	0	< 0,001
МСКТ с внутривенным контрастированием	66	117	< 0,001
МРТ с внутривенным контрастированием	0	40	< 0,001
МРХПГ	0	21	< 0,001
ОФЭКТ	0	13	< 0,001

Как можно увидеть из представленной таблицы, частота применения современных методов диагностики на предоперационном этапе по ряду показателей составила практически 100%, что позволило сформулировать научную концепцию о моделировании течения эхинококкового процесса в печени и предоперационному выбору соответствующей этой модели вида операции.

При анализе результатов хирургических вмешательств в зависимости от варианта операции и показаний к выполнению того или иного оперативного вмешательства нами были сделаны следующие выводы: в подгруппе пациентов 1.1., которым на первом (и отчасти окончательным у ряда больных) этапе лечения показанием к проведению консервативной терапии служили единичные кисты (69,6%) размером до 5 см (95,7%), без признаков инфицирования (100%), относящиеся к классификации СЕ1 по ВОЗ (95,7%).

Анализ полученных данных в подгруппе 1.2 (открытые эхинококкэктомии) продемонстрировал, что показаниями к открытой

эхинококкэктомии служили: единичная киста размером более 10 см (91% и 86,4% соответственно), прилежащая к основным стволам печеночных вен (77,2%) и в половине случаев относящаяся к типу СЕЗ (11/22; 50%).

В подгруппе больных 1.3 показаниями для выполнения перицистэктомии были следующие: одна или две кисты размером от 5 до 10 см (54,4% и 61,4%) с преимущественным типом СЕЗ по ВОЗ (70,5%).

Подгруппа 1.4 (гемигепатэктомия) характеризовалась наличием множественных кист (55,2%), как правило размером 5-10 см (53,4%) с прилежанием к крупным сосудистым венозным структурам (более 36,2%), в одной доле печени, что не позволяло выполнить паренхим-сберегающее вмешательство. При этом хотелось бы отметить, что нами не было получено достоверных различий по такому показателю, как соотношение с крупными сосудистыми структурами ($p=0,112$) (рис. 72).

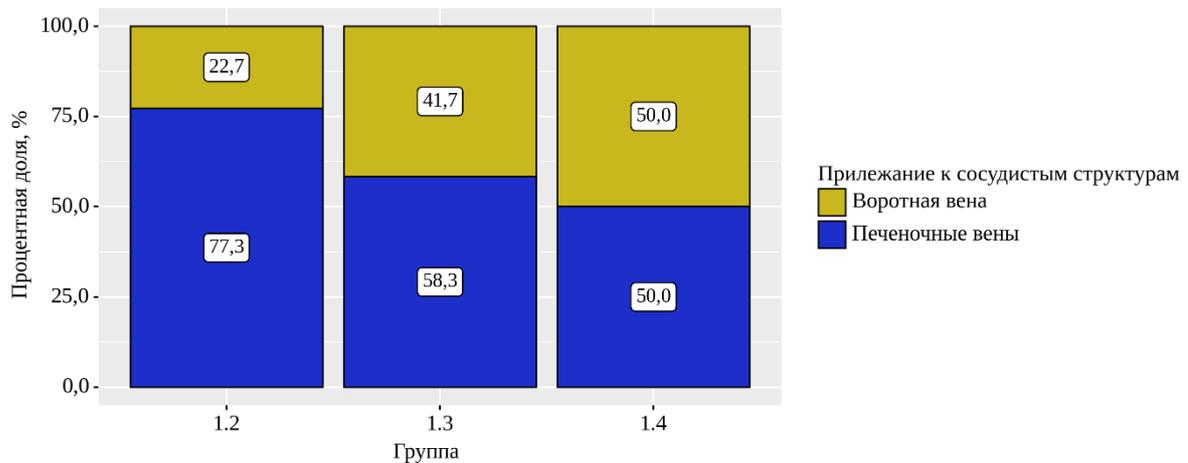


Рисунок 72. График зависимости соотношения крупных сосудистых структур и выполненного варианта хирургического вмешательства.

Однако, при выполнении нерадикальных вмешательств в объеме открытой эхинококкэктомии частота прилежания кисты к устью печеночных вен все же превышала этот показатель в других группах и составила 77,3%. Следует отметить, что во второй группе больных удалось полностью отойти от выполнения изначально нерадикальных открытых эхинококкэктомий в пользу паренхимсберегающих вмешательств.

Оценивая общехирургические показатели, нами были выявлены следующие закономерности: предоперационное моделирование и персонализированный подход к выбору варианта операции обусловил значимое улучшение непосредственных хирургических результатов лечения. Было выявлено достоверное снижение длительности хирургических вмешательств во второй группе пациентов. Так, если в ретроспективной группе больных средняя длительность операций составляла 188, 234, 322 минут в зависимости от объема вмешательства, то в проспективной группе больных- 13, 14, 26, 118, 213, 265 минут (рис. 73).

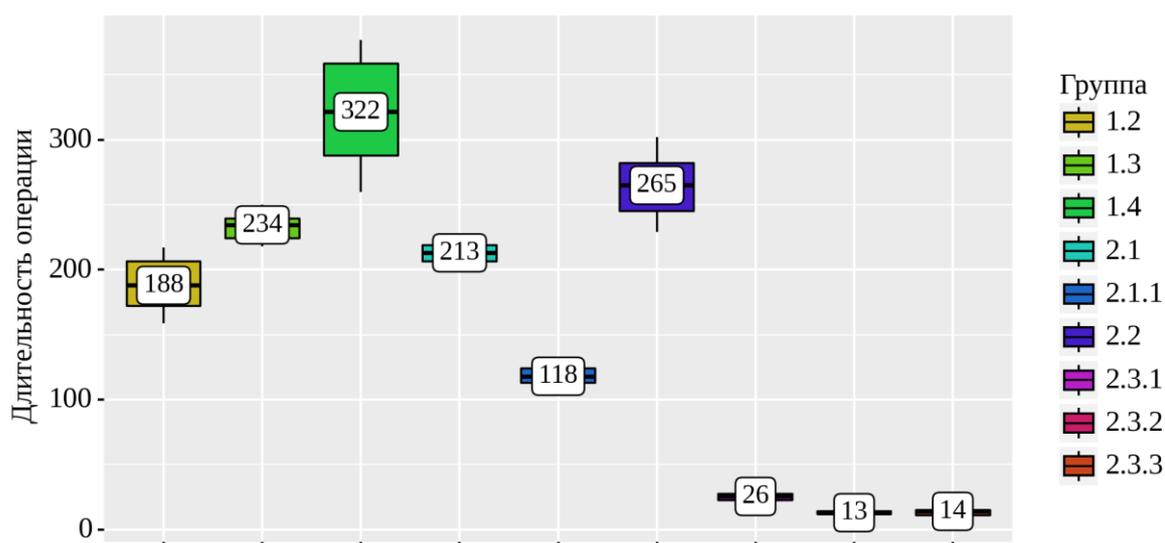


Рисунок 73. Распределение больных исследования в зависимости от длительности хирургического вмешательства.

Данные закономерности отражены в таблице 34. Исходя из полученных данных при оценке длительности операций в зависимости от объема хирургического вмешательства, были выявлены существенные различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса).

**Анализ длительности хирургических вмешательств у пациентов
исследуемых групп**

Показатель	Категории	Длительность операции			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Группа 1					
Подгруппа	1.2	188	172 – 206	22	< 0,001*
	1.3	234	224 – 239	44	p _{1.3-1.2} < 0,001
	1.4	322	288 – 358	58	p _{1.4-1.2} < 0,001
	Группа 2				p _{2.2-1.2} < 0,001
	2.1	213	206 – 219	58	p _{1.4-1.3} < 0,001
	2.1.1	118	113 – 124	13	p _{2.1-1.3} = 0,004
	2.2	265	245 – 282	13	p _{2.1.1-1.3} < 0,001
	2.3.1	26	23 – 28	12	p _{2.3.1-1.3} < 0,001
	2.3.2	13	12 – 14	8	p _{2.3.2-1.3} < 0,001
					p _{2.3.3-1.3} < 0,001
					p _{2.1-1.4} < 0,001
					p _{2.1.1-1.4} < 0,001
					p _{2.3.1-1.4} < 0,001
				p _{2.3.2-1.4} < 0,001	
				p _{2.3.3-1.4} < 0,001	
	2.3.3	14	11 – 15	13	p _{2.2-2.1} = 0,002
					p _{2.3.1-2.1} = 0,028
					p _{2.3.2-2.1} = 0,016
					p _{2.3.3-2.1} = 0,001
					p _{2.2-2.1.1} < 0,001
					p _{2.3.1-2.2} < 0,001
					p _{2.3.2-2.2} < 0,001
					p _{2.3.3-2.2} < 0,001

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

В таблице представлены данные исследуемых групп и соответствующих подгрупп, был проведен сравнительный анализ между основными ретроспективной и проспективной группами, отмечено статистически значимое снижение времени хирургических вмешательств во второй группе (различия показателей статистически значимы (p < 0,05). Данный факт был

обусловлен расширением показаний к применению малоинвазивных вариантов хирургическим вмешательств, снижения количества расширенных резекционных операций.

Следующим анализируемым параметром служил объем кровопотери. При анализе полученных результатов было отмечено достоверное снижение объема кровопотери, а значит и потребности в гемотрансфузии, использовании экстракорпоральных методов аутогемотрансфузии (рис. 74, таб. 35).

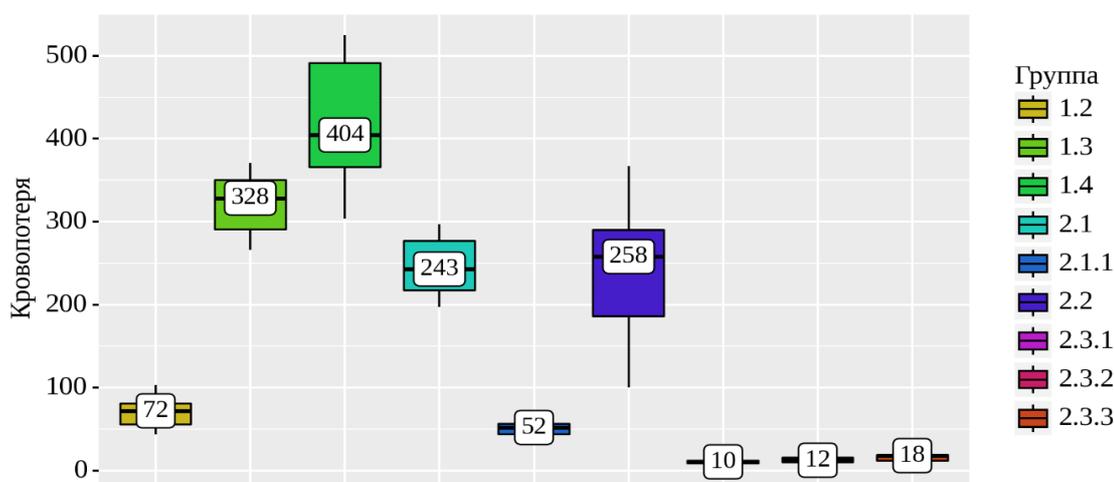


Рисунок 74. Распределение больных исследования в зависимости от объема кровопотери.

Так, согласно представленной таблице при оценке объема кровопотери с зависимости от выполненного хирургического вмешательства были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса). При этом хотелось бы отметить, что наихудшие результаты были выявлены в подгруппе 1.4, в которой пациентам выполнялись резекционные вмешательства, зачастую в расширенном варианте. Особо хотелось бы отметить, что в подгруппе 2.2 (резекционные вмешательства) была выявлена статистическая значимость в снижении объема кровопотери ($p < 0,001$), что, по всей видимости, было обусловлено как верным выбором самого хирургического вмешательства, так и совершенствованием хирургической техники. При этом применение всех современных

гемостатических хирургических и анестезиологических пособий, направленных на снижение объема кровопотери, обусловили результаты, полученные в проспективной части работы.

Таблица 35

Объем кровопотери у пациентов исследования

Показатель	Категории	Кровопотеря			p		
		Me	Q ₁ – Q ₃	n			
Группа 1							
Подгруппа	1.2	72	56 – 81	22	$< 0,001^*$ $p_{1.3-1.2} < 0,001$ $p_{1.4-1.2} < 0,001$ $p_{1.4-1.3} = 0,014$ $p_{2.1-1.3} = 0,002$ $p_{2.1.1-1.3} < 0,001$ $p_{2.3.1-1.3} < 0,001$ $p_{2.3.2-1.3} < 0,001$ $p_{2.3.3-1.3} < 0,001$ $p_{2.1-1.4} < 0,001$ $p_{2.1.1-1.4} < 0,001$ $p_{2.2-1.4} < 0,001$ $p_{2.3.1-1.4} < 0,001$ $p_{2.3.2-1.4} < 0,001$ $p_{2.3.3-1.4} < 0,001$ $p_{2.1.1-2.1} = 0,048$ $p_{2.3.1-2.1} < 0,001$ $p_{2.3.2-2.1} = 0,011$ $p_{2.3.3-2.1} = 0,002$ $p_{2.3.1-2.2} = 0,003$ $p_{2.3.2-2.2} = 0,023$ $p_{2.3.3-2.2} = 0,013$		
	1.3	328	290 – 350	44			
	1.4	404	366 – 491	58			
	Группа 2						
	2.1	243	218 – 277	58			
	2.1.1	52	44 – 56	13			
	2.2	258	186 – 290	13			
	2.3.1	10	9 – 12	12			
	2.3.2	12	10 – 15	8			
	2.3.3	18	12 – 19	13			

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При анализе длительности госпитализации пациентов исследования нами отмечено достоверное уменьшение сроков госпитализации ($p < 0,001$) (рис. 75, таб. 36).

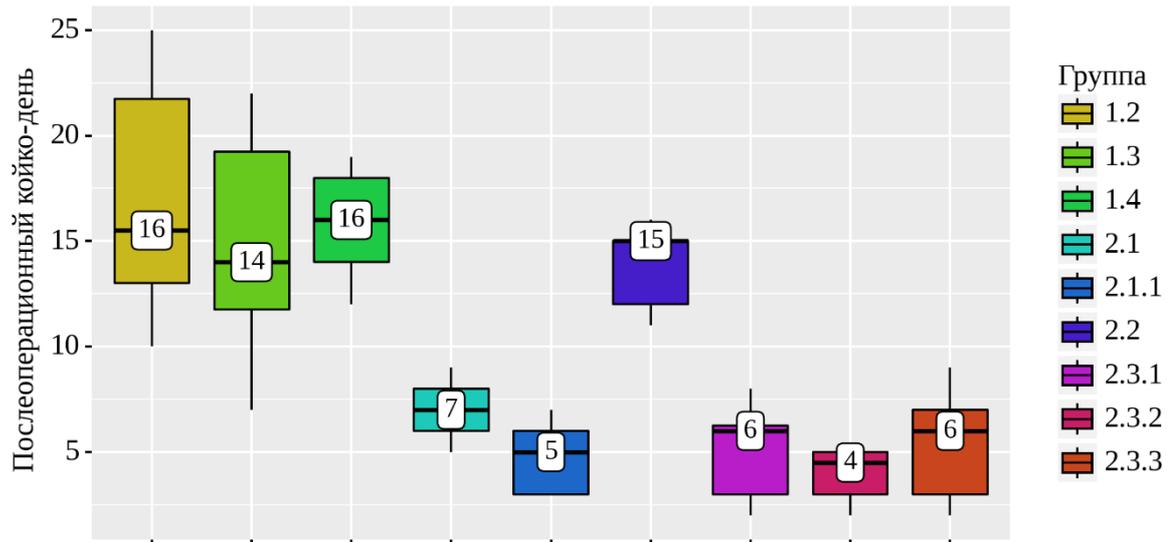


Рисунок 75. Распределение больных исследования в зависимости от длительности послеоперационного койко-дня.

График демонстрирует, что благодаря персонифицированному подходу к лечению пациентов с эхинококковым поражением печени удалось значительно снизить длительность послеоперационного нахождения пациентов в стационаре. Так, если в первой группе больных средний послеоперационный день составлял 14-16 суток, то во второй группе исследования- от 5 до 7, лишь только небольшая часть пациентов после объемных резекционных вмешательств имели аналогичные первой группе показатели.

**Результаты длительности послеоперационного койко-дня у пациентов
исследования**

Показатель	Категории	Послеоперационный койко-день			p	
		Me	Q ₁ – Q ₃	n		
Группа 1						
Подгруппа	1.2	16	13 – 22	22	< 0,001*	
	1.3	14	12 – 19	44	p _{2.1 – 1.2} < 0,001	
	1.4	16	14 – 18	58	p _{2.1.1 – 1.2} < 0,001	
	Группа 2					
	2.1	7	6 – 8	58	p _{2.3.1 – 1.2} < 0,001	
	2.1.1	5	3 – 6	13	p _{2.3.2 – 1.2} < 0,001	
	2.2	15	12 – 15	13	p _{2.3.3 – 1.2} < 0,001	
	2.3.1	6	3 – 6	12	p _{2.1 – 1.3} < 0,001	
	2.3.2	4	3 – 5	8	p _{2.1.1 – 1.3} < 0,001	
					p _{2.3.1 – 1.3} < 0,001	
					p _{2.3.2 – 1.3} < 0,001	
					p _{2.3.3 – 1.3} < 0,001	
					p _{2.1 – 1.4} < 0,001	
					p _{2.1.1 – 1.4} < 0,001	
	2.3.3	6	3 – 7	13	p _{2.3.1 – 1.4} < 0,001	
					p _{2.3.2 – 1.4} < 0,001	
					p _{2.3.3 – 1.4} < 0,001	
					p _{2.2 – 2.1} < 0,001	
					p _{2.2 – 2.1.1} < 0,001	
					p _{2.3.1 – 2.2} = 0,001	
					p _{2.3.2 – 2.2} < 0,001	
					p _{2.3.3 – 2.2} = 0,001	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Анализ осложнений первой категории по Clavien-Dindo продемонстрировал следующие результаты (таб. 37).

Таблица 37

Анализ общих послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo по категории I

Подгруппа	Clavien-Dindo I			p	
	N	N осложнений	Процент осложнений		
Группа 1					
1.2	22	17	77,3	$< 0,001^*$ $p_{1.3-1.2} < 0,001$ $p_{1.4-1.2} < 0,001$ $p_{2.1-1.2} < 0,001$ $p_{2.1.1-1.2} < 0,001$ $p_{2.2-1.2} < 0,001$ $p_{2.3.1-1.2} < 0,001$ $p_{2.3.3-1.2} < 0,001$	
1.3	44	5	11,4		
1.4	58	7	12,1		
Группа 2					
2.1	71	3	4,2		
2.1.1	13	1	7,7		
2.2	13	2	15,4		
2.3.1	12	2	16,7		
2.3.2	8	3	37,5		
2.3.3	13	2	15,4		

Процент осложнений CDI в подгруппе 1.2. составил 77,3%, что было достоверно выше, чем во всех остальных подгруппах исследования ($p < 0,001$). Общее количество выявленных осложнений в группе 1 - 29 (23,4%), 12 (10,3%), что было достоверно выше ($p < 0,05$).

При анализе осложнений второй категории по Clavien-Dindo были получены следующие результаты (таб. 38).

**Анализ общих послеоперационных осложнений по классификации
Clavien-Dindo по категории II**

Подгруппа	Clavien-Dindo II			p	
	N	N осложнений	Процент осложнений		
Группа 1					
1.2	22	14	63,6	$<0,001^*$ $p_{1.3-1.2} < 0,001$ $p_{1.4-1.2} < 0,001$ $p_{2.1-1.2} < 0,001$ $p_{2.1.1-1.2} < 0,001$ $p_{2.2-1.2} = 0,007$ $p_{2.3.1-1.2} = 0,013$ $p_{2.3.3-1.2} = 0,007$	
1.3	44	7	15,9		
1.4	58	9	15,5		
Группа 2					
2.1	71	2	2,8		
2.1.1	13	1	7,7		
2.2	13	4	30,8		
2.3.1	12	2	16,7		
2.3.2	8	2	25		
2.3.3	13	2	15,4		

Процент осложнений CDII в подгруппе 1.2. составил 63,6%, что было достоверно выше, чем во всех остальных подгруппах исследования ($p < 0,001$). Общее количество выявленных осложнений в группе 1 - 30 (24,2%), во второй- 8 (6,8%), что было достоверно выше ($p < 0,05$).

При оценке III категории осложнений по Clavien-Dindo, требовавших проведения хирургической коррекции нами были получены следующие показатели.

**Анализ общих послеоперационных осложнений по классификации
Clavien-Dindo по категории III**

Подгруппа	Clavien-Dindo III			p
	N	N осложнений	Процент осложнений	
Группа 1				
1.2	22	14	63,6	$< 0,001^*$ $p_{1.3-1.2} = 0,008$ $p_{1.4-1.2} = 0,040$ $p_{2.1-1.2} < 0,001$ $p_{2.1.1-1.2} = 0,006$ $p_{2.3.2-1.2} = 0,009$ $p_{2.3.3-1.2} < 0,001$
1.3	44	10	22,7	
1.4	58	17	29,3	
Группа 2				
2.1	71	6	8,5	
2.1.1	13	1	7,7	
2.2	13	4	30,8	
2.3.1	12	6	50%	
2.3.2	8	0	0	
2.3.3	13	0	0	

Осложнения CDIII в подгруппе 1.2. составил 63,6%, что было достоверно выше, чем во всех остальных подгруппах исследования ($p < 0,001$), также высокий процент осложнений отмечался в подгруппах 1.4. (29,3%), 2.2. (30,8%), 2.3.1. - 50%. Общее количество выявленных осложнений в группе 1 - 41 (33,1%), во второй- 8 (14,5%), что было достоверно выше ($p < 0,05$) (таб. 39).

Анализ общехирургических осложнений по Clavien-Dindo IV у пациентов исследуемых групп выявил следующие закономерности (таб. 40).

**Анализ общих послеоперационных осложнений по классификации
Clavien-Dindo по категории IV**

Подгруппа	Clavien-Dindo IV			p	
	N	N осложнений	Процент осложнений		
Группа 1					
1.2	22	2	9	0,329	
1.3	44	2	4,54		
1.4	58	4	6,9		
Группа 2					
2.1	71	0	0		
2.1.1	13	0	0		
2.2	13	1	7,7		
2.3.1	12	0	0		
2.3.2	8	0	0		
2.3.3	13	0	0		

Количество осложнения CDIV в подгруппе 1.2. было наибольшим и составило 9%, что несколько превышало показатели других групп, однако достоверных различий между группами исследования нами получено не было. Общее количество выявленных осложнений в группе 1 - 8 (6,5%), во второй-1 (0,85%), достоверных различий получено не было ($p > 0,05$).

Проведен анализ осложнений V категории, летальность была выявлена в подгруппах 1.2, 1.4, 2.2 (таб. 41).

**Анализ общих послеоперационных осложнений по классификации
Clavien-Dindo по категории V**

Подгруппа	Clavien-Dindo V			p	
	N	N осложнений	Процент осложнений		
Группа 1					
1.2	22	1	4,54	0,136	
1.3	44	0	0		
1.4	58	5	8,6		
Группа 2					
2.1	71	0	0		
2.1.1	13	0	0		
2.2	13	1	7,7		
2.3.1	12	0	0		
2.3.2	8	0	0		
2.3.3	13	0	0		

Количество осложнения CDV в подгруппе 1.4. было наибольшим и составило 8,6%, что несколько превышало показатели других групп, однако достоверных различий между группами исследования нами получено не было. Общее количество выявленных осложнений в группе 1 - 6 (4,8%), во второй-1 (0,85%), достоверных различий получено не было ($p > 0,05$).

В ходе анализа непосредственных результатов лечения пациентов обращает на себя внимание большее количество общих послеоперационных осложнений у больных первой группы (91,9%; 114/124). В основном послеоперационные осложнения отмечены у пациентов, которым выполнена открытая эхинококкэктомия. Течение послеоперационного периода при открытых эхинококкэктомиях осложнилось практически у всех больных, а в

большинстве случаев осложнения были представлены желчными свищами (62,5%). Анатомические резекции печени, как в первой, так и во второй подгруппах в основном характеризовались возникновением в послеоперационном периоде жидкостных скоплений в области резекций, билиарных фистул, геморрагических осложнений. Однако стоит отметить, что во второй подгруппе их количество значительно уменьшилось. Увеличение количества перицистэктомий во второй подгруппе, характеризовалось снижением послеоперационных осложнений (54,5% против 14,3%). Во второй проспективной группе пациентов количество общих послеоперационных осложнений снизилось до 25,6% (30/117), $p < 0,001$.

При анализе специфических осложнений по ISGLS нами были получен ряд закономерностей, которые будут продемонстрированы ниже (таб. 42).

Таблица 42

Анализ специфических послеоперационных осложнений по классификации ISGLS

Группа	ISGLS A			p
	N	N осложнений	Процент осложнений	
Группа 1				$<0,001^*$ $p_{1.4 - 1.3} = 0,003$ $p_{2.1 - 1.4} < 0,001$
1.2	22	1	4,5	
1.3	44	1	2,3	
1.4	58	14	24,1	
Группа 2				
2.1	71	1	1,4	
2.1.1	13	0	0	
2.2	13	2	15,4	
2.3.1	12	0	0	
2.3.2	8	0	0	
2.3.3	13	0	0	

Процент осложнений категории А по ISGLS в подгруппе 1.4. составил 24,1%, что было достоверно выше, чем в остальных подгруппах исследования ($p < 0,001$). Общее количество выявленных осложнений А в группе 1 - 16 (12,9%), в группе 2- 3 (2,6%), что было достоверно выше ($p < 0,05$).

При анализе осложнений категории В по ISGLS были получены следующие результаты (таб. 43).

Таблица 43

Анализ специфических послеоперационных осложнений по классификации ISGLS

Подгруппа	ISGLS B			p
	N	N осложнений	Процент осложнений	
Группа 1				
1.2	22	0	0	$<0,001^*$
1.3	44	0	0	$p_{1.4-1.2} < 0,001$
1.4	58	19	32,8	$p_{1.4-1.3} < 0,001$
Группа 2				
2.1	71	0	0	$p_{2.2-1.3} = 0,027$
2.1.1	13	0	0	$p_{2.1-1.4} < 0,001$
2.2	13	3	23,1	$p_{2.1.1-1.4} = 0,010$
2.3.1	12	0	0	$p_{2.3.1-1.4} = 0,014$
2.3.2	8	0	0	$p_{2.3.3-1.4} = 0,010$
2.3.3	13	0	0	$p_{2.2-2.1} = 0,020$

Процент осложнений категории В по ISGLS в подгруппе 1.4. составил 32,8%, что было достоверно выше, чем в остальных подгруппах исследования ($p < 0,001$), кроме подгруппы 2.2 (23,1%).

Общее количество выявленных осложнений категории «В» в группе 1 - 19 (15,3%), в группе 2- 3 (2,6%), что было достоверно выше ($p < 0,05$).

Анализ осложнений категории С по ISGLS позволил получить следующие результаты (таб. 44).

Таблица 44

Анализ специфических послеоперационных осложнений по классификации ISGLS

Подгруппа	ISGLS C			p	
	N	N осложнений	Процент осложнений		
Группа 1					
1.2	22	0	0	<p align="center">0,003*</p> $p_{2.2-1.2} = 0,002$ $p_{2.2-1.3} < 0,001$ $p_{2.2-1.4} = 0,002$ $p_{2.2-2.1} < 0,001$ $p_{2.2-2.1.1} = 0,013$ $p_{2.3.1-2.2} = 0,016$ $p_{2.3.3-2.2} = 0,013$	
1.3	44	0	0		
1.4	58	5	8,6		
Группа 2					
2.1	71	0	0		
2.1.1	13	0	0		
2.2	13	0	0		
2.3.1	12	0	0		
2.3.2	8	0	0		
2.3.3	13	0	0		

Процент осложнений категории С по ISGLS в подгруппе 1.4. составил 8,6%, что было достоверно выше, чем в остальных подгруппах исследования ($p < 0,05$). Общее количество выявленных специфических осложнений в группе 1 - 40 (32,3%), в группе 2- 6 (5,1%), что было достоверно выше ($p < 0,05$).

Особо хотелось бы отметить, что количество летальных исходов вследствие развития острой пострезекционной печеночной недостаточности удалось у больных после резекций печени удалось снизить с 8,6% до 0%.

При анализе отдалённых результатов, было отмечено, что в 57,1% случаев был выявлен рецидив эхинококкоза печени после ранее перенесённой открытой эхинококкэктомии, это говорит о том, что при всей технической простоте выполнения данного оперативного вмешательства, она является нерадикальной и применение её на практике возможно только при очень ограниченных показаниях.

Таблица 45

Анализ рецидивов эхинококкоза печени

Подгруппа	Рецидивы			P
	N	N рецидивов	Процент рецидивов	
Группа 1				
1.2	22	12	57,1	< 0,001* p _{1.3-1.2} < 0,001 p _{1.4-1.2} < 0,001 p _{2.1-1.2} < 0,001 p _{2.1.1-1.2} < 0,001 p _{2.2-1.2} < 0,001 p _{2.3.2-1.2} < 0,001 p _{2.3.3-1.2} < 0,001
1.3	44	7	15,9	
1.4	58	1	1,9	
Группа 2				
2.1	71	0	0	p _{2.3.1-1.3} = 0,001 p _{2.3.1-1.4} < 0,001 p _{2.3.1-2.1} < 0,001
2.1.1	13	0	0	
2.2	13	0	0	p _{2.3.1-2.1.1} < 0,001 p _{2.3.1-2.2} < 0,001 p _{2.3.2-2.3.1} = 0,001
2.3.1	12	7	58,3	
2.3.2	8	0	0	p _{2.3.3-2.3.1} < 0,001
2.3.3	13	0	0	

Необходимо отметить, что после выполнения анатомических резекций печени и перицистэктомий, рецидива эхинококкоза печени в отдалённом периоде у пациентов во второй группе выявлено не было, что подтверждает радикальный характер данных способов хирургического лечения, однако в

первой группе исследования у пациентов после перицистэктомии и гемигепатэктомии были выявлены 15,9% и 1,9% рецидивов, что может говорить как о технических дефектах выполненных вмешательств, так и подтверждает необходимость применения гибридных методов хирургического лечения. Общее количество рецидивов составило в ретроспективной группе больных 20 (16,1%), в проспективной- 7 (5,98%) (таб. 45).

Обсуждение полученных результатов.

Несомненно, что значимое улучшение результатов лечения пациентов с эхинококкозом печени было обусловлено не только и не столько совершенствованием хирургической техники, сколько изменением самого принципа лечения таких пациентов с применением персонализированного подхода, основанного на клинико-инструментальных критериях: размере эхинококковой кисты, её расположения относительно паренхимы печени (краевое либо интрапаренхиматозное), количества эхинококковых кист, соотношения кисты с желчными протоками и сосудами печени (ветвями печёночной артерии, воротной вены и печёночных вен), объёма остающегося ремнанта при предполагаемой резекции печени. Благодаря правильной интерпретации ультразвуковых и лучевых методов топической диагностики эхинококковых кист, понимания и прогнозирования развития осложнений, стало возможным использование дифференцированного подхода к выбору способа лечения эхинококкоза печени.

Несмотря на успехи в определении показаний к выполнению резекционных вариантов оперативных вмешательств у пациентов с эхинококковым поражением печени, значимую часть работы составило морфологическое обоснование безопасности и радикальности выполнения паренхимсберегающих операций в различных объемах.

Нами совместно с морфологической службой Боткинской больницы было проведено фундаментальное исследование, включившее в себя как исследование макропрепаратов, так и микропрепаратов на светооптическом и

ультраструктурном уровнях. В ходе изучения данных образцов были сделаны следующие заключения:

а) фиброзная капсула эхинококковой кисты является надежной преградой для зародышевых элементов паразитарной кисты, что позволяет применять паренхим-сберегающие методики, включая новое направление-воздействие физических методов локальной деструкции (радиочастотная и сверхвысокочастотная абляция). При этом хотелось бы отметить, что впервые в мировой практике было убедительно доказано деструктивное воздействие на содержимое и оболочки эхинококковой кисты различными методами физического воздействия- от крио- до радиочастотной и сверхвысокочастотной деструкции;

б) при ранее выполненной нерадикальной операции в области кавальных или Глиссоновых ворот с оставлением части оболочек паразита, рецидиве паразитарного процесса- показано выполнение радикального резекционного вмешательства (гемигепатэктомии);

в) при невозможности удаления всех оболочек эхинококковой кисты, неизбежность оставления участка стенки кисты на стенке ветвей печеночных/ воротных вен- применение интраоперационной криодеструкции зоны остающейся фиброзной капсулы.

Все эти полученные более чем за 15-летний временной промежуток данные позволили нам приблизиться к пониманию клинико-морфологических процессов, происходящих при кистозном эхинококкозе печени.

В хирургической клинике Боткинской больницы определены четыре принципиальные модели эхинококкового поражения печени и оптимальные показания к применению наиболее эффективного способа хирургического лечения в каждом из вариантов.

Открытая эхинококкэктомия и по сей день остаётся операцией выбора при нагноении эхинококковых кист у пациентов с высоким операционно-анестезиологическим риском. Однако большой процент послеоперационных осложнений, не радикальность операции и частое возникновение рецидива

заболевания, обуславливает вынужденное выполнение жизнеспасительной операции по строгим показаниям. В связи с этим целесообразность выполнения такого вмешательства, равно как и включение в теорию моделирования на наш взгляд потеряло актуальность в связи с историческим значением подобных операций.

Анатомическая резекция печени является зачастую единственным способом радикального хирургического лечения при интрапаренхиматозных, многокамерных и множественных паразитарных кистах диаметром более 10 см, с вовлечением сосудисто-секреторных элементов печени. При анализе результатов лечения пациентов в исследовании нами был отмечен тот факт, что в хирургической клинике Боткинской больницы до 2013 года превалировал данный вариант операций при эхинококковом поражении печени. Однако сама сложность хирургического резекционного вмешательства, высокий процент общих и специфических послеоперационных осложнений, потребовали изменить стратегию лечения таких больных и определила необходимость перехода к органосохраняющим оперативным вмешательствам - перицистэктомиям.

Увеличение числа перицистэктомий и уменьшение анатомических резекций печени стало возможным благодаря современной точной лучевой топической диагностике кист, совершенствованию техники выполнения операции и внедрению в практику способа селективной сосудистой изоляции печени, что позволило безопасно осуществлять данный вид оперативного вмешательства.

Важным аспектом в улучшении результатов применения данного вида хирургического вмешательства послужило интраоперационное использование ультразвуковых способов диссекции паренхимы печени и применение криодеструкции при необходимости оставления части стенки кисты паразита на сосудисто-секреторных элементах печени. Как правило, перицистэктомия может быть выполнена при эхинококковых кистах, часть стенки которых выходит либо прилежит к поверхности печени без вовлечения сосудисто-

секреторной ножки печени в стенку кисты на большом протяжении. Перицистэктомия является эффективным способом хирургического лечения эхинококкоза печени. Данный вариант хирургического вмешательства является одновременно радикальным и органосберегающим. Выполнение перицистэктомии позволяет сохранить паренхиму печени, удалив при этом полностью со всеми оболочками только эхинококковую кисту. Такой вариант перицистэктомии на сегодняшний день операцией выбора в лечении эхинококковых кист печени. В исследование были включены 13 пациентов, которым перицистэктомия была выполнена с применением видеоэндоскопических (6) и роботических (7) технологий. В нашем наблюдении при выполнении данных оперативных вмешательств, отмечено гладкое течение послеоперационного периода. При проведении статистического сравнительного анализа было продемонстрировано меньшее количество послеоперационных осложнений и быстрый период реабилитации. Послеоперационный койко-день составил $5 \pm 1,3$. При оценке отдаленных результатов нами не было выявлено эпизодов рецидивирования кист.

Общемировые тенденции демонстрируют тренд на переход от полостных к миниинвазивным вмешательствам у пациентов при эхинококкозе печени и наиболее перспективным на сегодняшний день способом интервенционного хирургического лечения таких пациентов являлась до сегодняшнего дня методика PAIR. Некоторые зарубежные авторы считают данный способ весьма эффективным практически у любого пациента с кистозным эхинококкозом печени. Однако необходимо отметить, что при применении данного варианта лечения отсутствуют объективные критерии полного удаления как содержимого полости кисты, так и, что немало важно, зародышевой оболочки. Имеет место риск попадания после дренирования содержимого эхинококковой кисты в свободную брюшную полость с вторичным её обсеменением.

В нашей работе впервые был проведен сравнительный анализ применения как хорошо зарекомендовавшей себя методики PAIR, так и уникальных методов современного миниинвазивного лечения эхинококкоза печени – радиочастотной и сверхвысокочастотной аблации. По результатам проведенного исследования наилучшие результаты от применения PAIR были получены у пациентов с однокамерными кистозными образованиями, размерами до 10 см, при интрапаренхиматозном расположении кисты и наличии при этом в месте пункции не менее 20 мм паренхимы печени, отсутствии контакта с желчным деревом, подтвержденным на дооперационном этапе при помощи МРХПГ и интраоперационно при фистулографии, скрупулёзно соблюдая методику удаления зародышевой оболочки эхинококковой кисты. В противном случае применение данных способа лечения не позволяет надеяться на положительный результат. Как продемонстрировал наш скромный опыт, количество рецидивов после таких процедур составил 58,3% в течение лишь первого года после вмешательства.

Следующим витком эволюции интервенционных способов воздействия на паразитарные кисты стало применение методик РЧА и СВЧ. В нашем исследовании с целью проведения корректного и достоверного анализа результатов применения данных процедур показаниями для их выполнения были аналогичные для методики PAIR. Хочется отметить, что позитивные результаты применения данной методики позволяют предположить, что она может стать новым этапом эволюции хирургических способов лечения эхинококкоза печени.

Все эти полученные и научно обоснованные данные позволили нам создать клинико-инструментальный алгоритм для лечения больных с эхинококковым поражением печени (рис. 76).

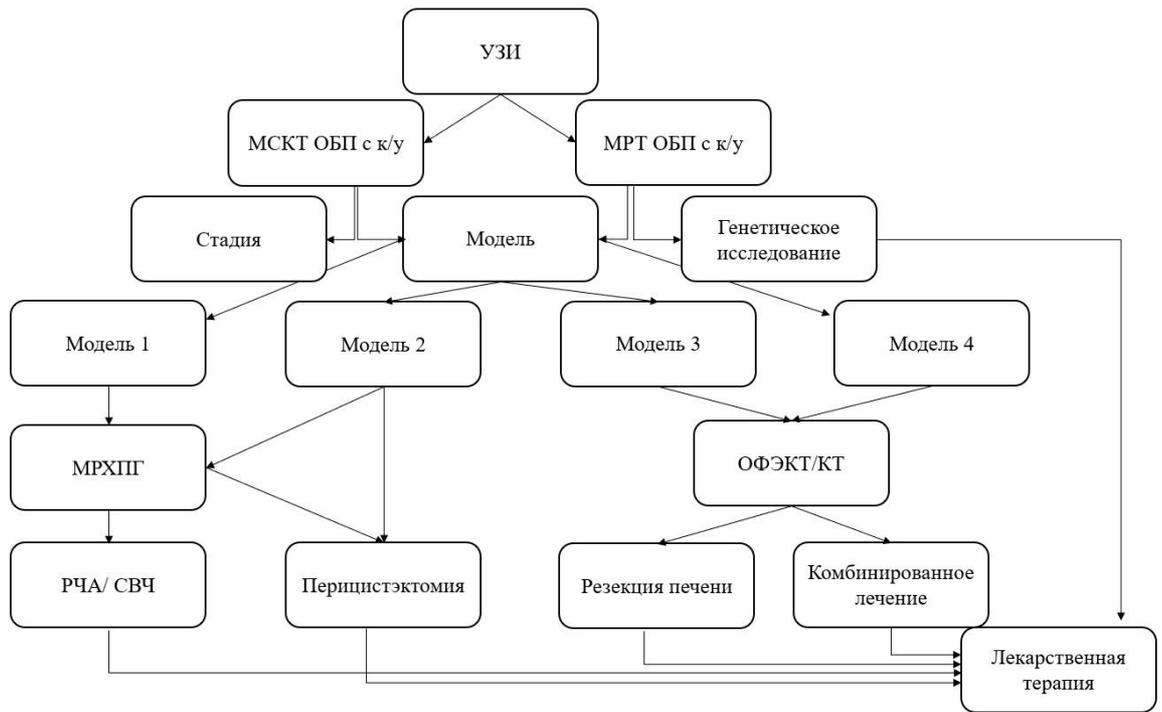


Рисунок 76. Персонализированный лечебно-диагностический алгоритм

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Для демонстрации применяемого лечебно-диагностического алгоритма предоставляется следующий клинический пример.

Пациент Г., 67 лет обратился в хирургическую клинику Боткинской больницы с жалобами на абдоминальный болевой синдром и периодические желтухи с ознобами, купирующиеся самостоятельно в течение нескольких суток. В анамнезе 7 лет назад в региональной клинике было сделано хирургическое вмешательство по поводу паразитарной кисты правой доли печени, объем операции открытая эхинококкэктомия. При обследовании по данным МСКТ органов брюшной полости признаки рецидивной кисты в области S4, 5, 6 печени с вовлечением правой ветви воротной вены и правого долевого желчного протока (рис. 77).

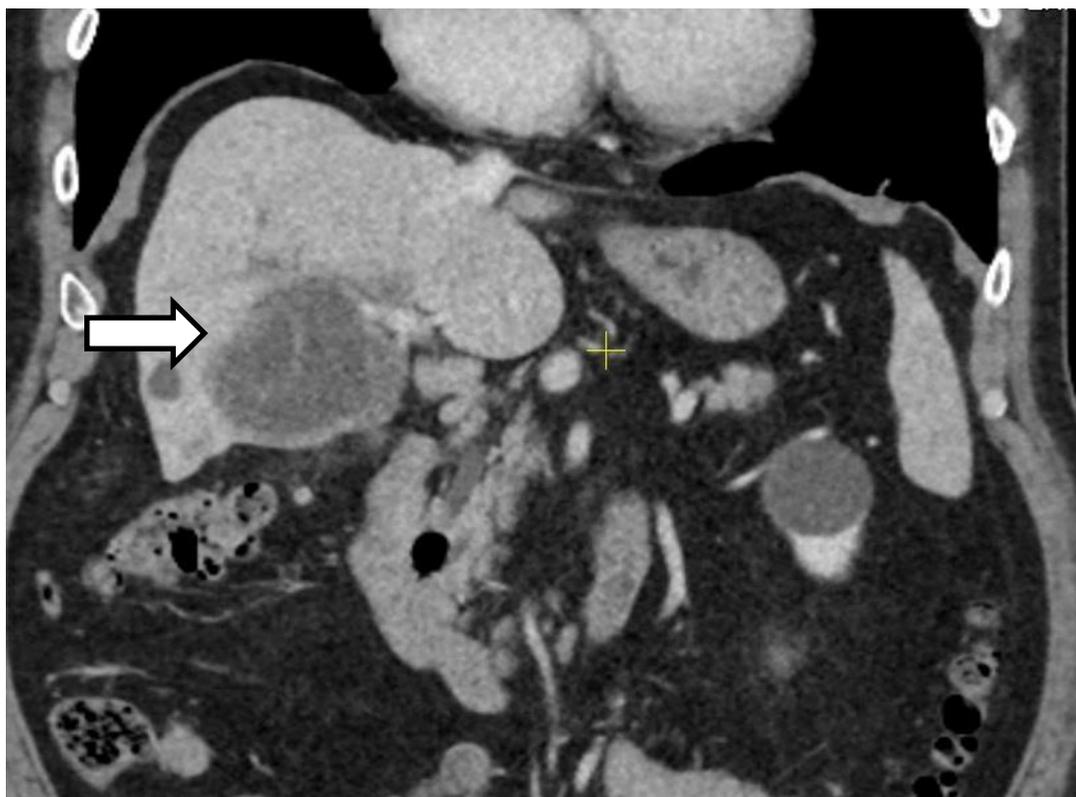


Рисунок 77. Рецидивная эхинококковая киста правой доли печени. Прилежание правой ветви воротной вены к стенке кисты. Мультиспиральная компьютерная томография.

Анализ крови на антитела IgG к эхинококку продемонстрировали положительный результат. Учитывая данные многофазной компьютерной томографии, было принято решение о планировании резекционного варианта хирургического вмешательства. При расчете анатомического объема левой доли печени установлено, что он был менее 30%. Учитывая ранее перенесенные неоднократные курсы противопаразитарной терапии с атаками гепатита, больной был направлен на выполнение ОФЭКТ/КТ. При оценке функционального объема будущего ремнанта, специалистами было сделано заключение о недостаточности fFLR, он составил 27,5%. Принимая во внимание высокий риск развития острой пострезекционной печеночной недостаточности, первым этапом хирургического лечения было принято решение о выполнении предоперационной эмболизации правой ветви воротной вены.

Выполнена пункция левой ветви воротной вены под УЗ-контролем, портография, предоперационная механическая эмболизация правой ветви воротной вены. После паузы в течение четырех недель была выполнена повторная ОФЭКТ/КТ с оценкой функционального резерва левой доли печени. По данным исследования fFLR составила 23,6% (рис. 78).

В последующем повторная госпитализация в отделение хирургии печени и поджелудочной железы, подготовлен к хирургическому лечению, однако у пациента отмечен эпизод желтухи. После выполнения МРХПГ были выявлены следующие особенности: связь желчного дерева правой доли печени с эхинококковой кистой и стеноз терминального отдела холедоха, по всей видимости на фоне регулярной травматизации БДС (рис. 79). Выполнена ЭРХПГ, ЭПСТ, санация, ревизия, стентирование желчных протоков.

После паузы в течение четырех недель для развития विकарной гипертрофии левой доли печени была выполнена повторная ОФЭКТ/КТ с оценкой функционального резерва левой доли печени. По данным исследования fFLR составила 31,2%. При оценке клинико-инструментальной модели данная клиническая ситуация рассмотрена как «Модель-2а».

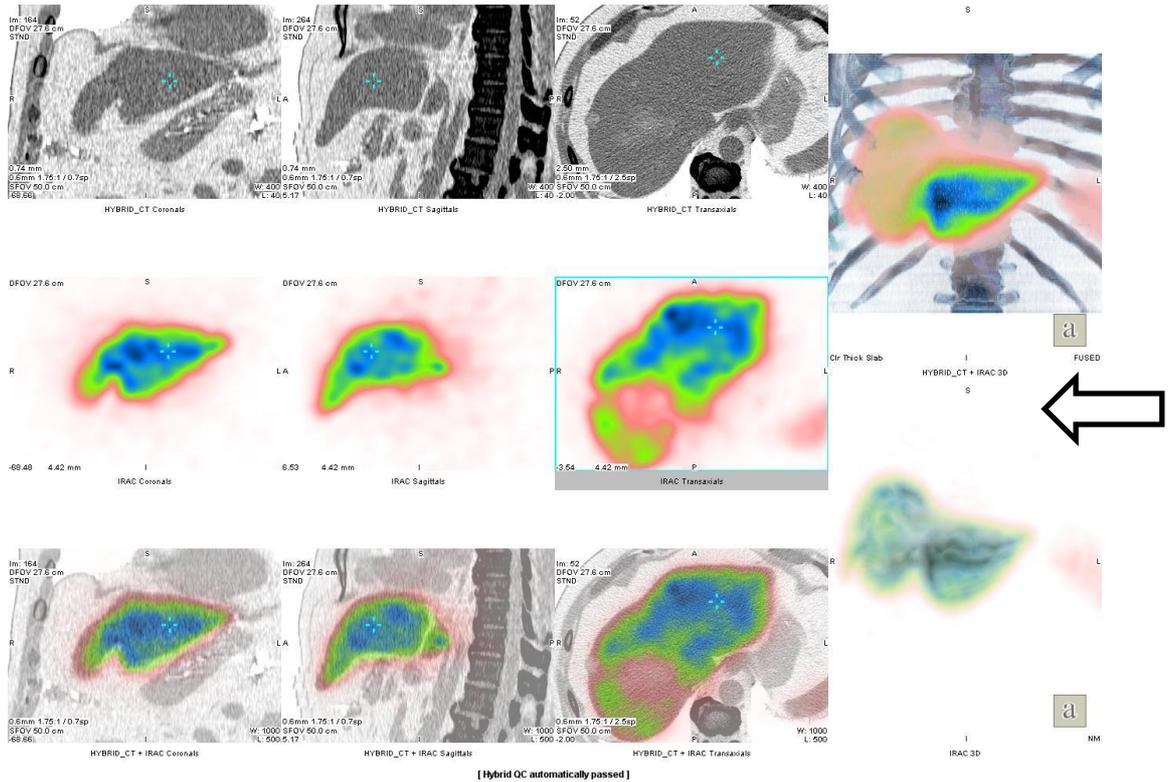


Рисунок 78. Рецидивная эхинококковая киста правой доли печени. ОФЭКТ/КТ после проведения ЭПВВВ. Основной fFLR в левой доле печени.

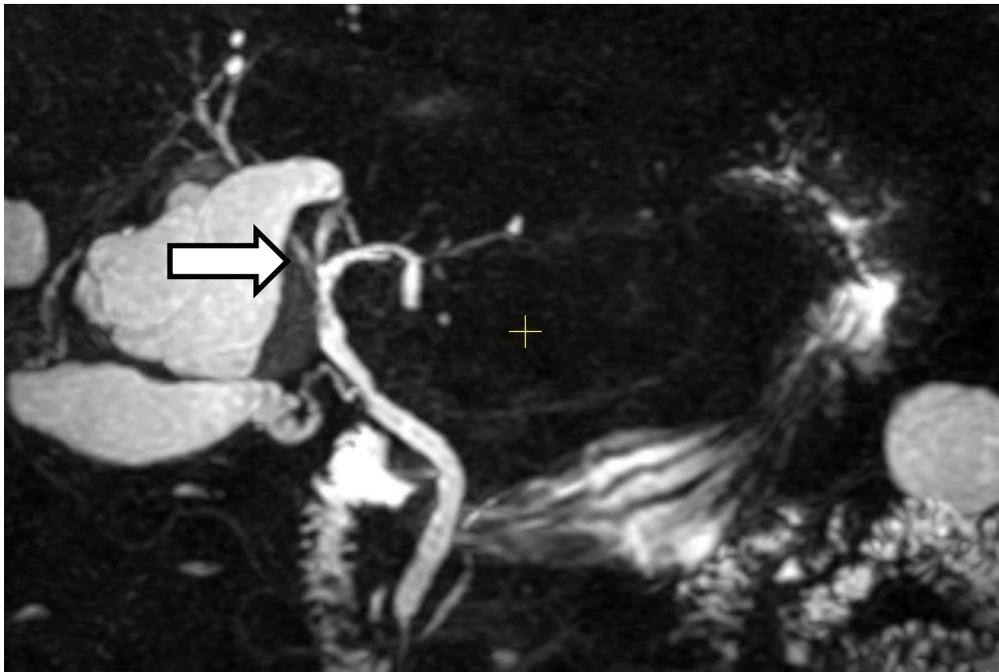


Рисунок 79. Рецидивная эхинококковая киста правой доли печени. Связь кисты с правым долевым желчным протоком. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография.

Пациент обсужден на консилиуме, принято решение о выполнении правосторонней гемигепатэктомии. 15.02.2021 выполнена правосторонняя гемигепатэктомия с резекцией S1 печени (рис. 80-82).

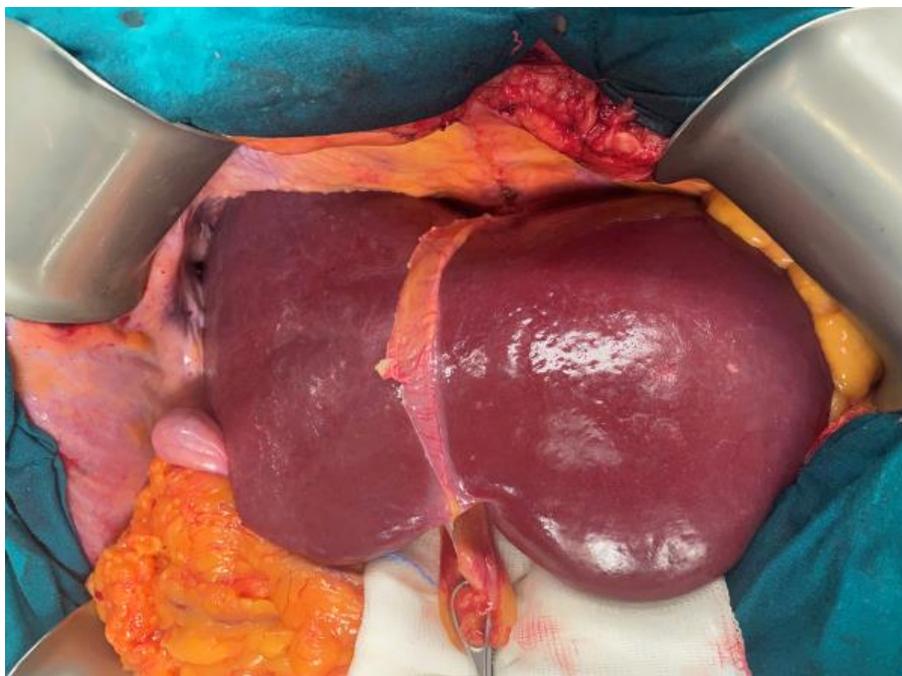


Рисунок 80. Викарная гипертрофия левой печени после предварительной эмболизации правой ветви воротной вены. Интраоперационное фото.

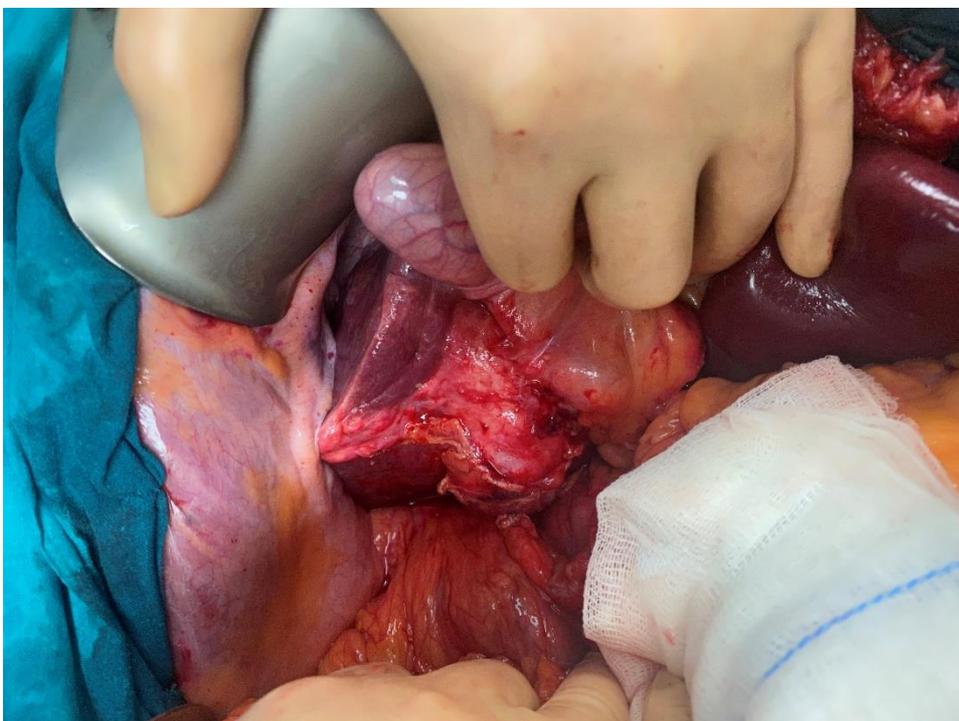


Рисунок 81. Рецидивная эхинококковая киста правой доли печени с вовлечением Глиссоновых ворот. Интраоперационное фото



Рисунок 82. Удаленная правая доля печени с паразитарной кистой. Макропрепарат.

Неосложненное течение послеоперационного периода. Пациент выписан на 13 сутки под наблюдение врачей по месту жительства. В течение первого года после хирургического вмешательства данных за рецидив паразитарного процесса нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании выполнен анализ результатов лечения 264 пациентов с эхинококковым поражением печени, которым были применены различные варианты хирургического или комбинированного лечения. Поставленные цель и задачи решены и получены результаты, продемонстрированы ряд векторов, определяющих эволюцию лечебной тактики у больных с эхинококковым поражением печени.

В первую очередь хотелось бы отметить значительный шаг в понимании причин неэффективности проведения противопаразитарной терапии у пациентов с эхинококковым поражением печени - значительного полиморфизма генов, кодирующих цитохром P450, что приводит к росту дозировки бензимидазолов, риску развития лекарственно индуцированного гепатита, без получения каких-либо преимуществ от её проведения. Персонализацию подбора терапии альбендазолом, несомненно, следует осуществлять посредством генетического типирования цитохромов с тщательным лабораторным мониторингом и редукцией дозы препарата при развитии первых признаков повышения уровня трансаминаз.

Во вторую очередь, очевидна необходимость использования единой хирургической классификации эхинококковых кист для оптимального выбора лечебной тактики. На сегодняшний день наибольшей практической значимостью обладает классификация ВОЗ, придерживаться которой необходимо всем клиникам, оказывающим помощь больным с эхинококковым поражением печени. Следующим шагом в ее развитии стала попытка систематизации различных хирургических методик в аспекте моделирования течения заболевания и принятия решения об объеме хирургического вмешательства. Так в работе сформулирована научная концепция и принципы разработки диагностического моделирования эхинококкового поражения печени с выделением четырех клинико-инструментальных моделей. Данный подход позволил улучшить как непосредственные (снижение количества осложнений, летальности), так и отдаленные результаты (снижение

количества рецидивов) лечения пациентов с эхинококкозом печени. Определены основные критерии, влияющие на выбор способа хирургического лечения больных эхинококкозом печени: размер, расположение (интрапаренхиматозное, выходящие на поверхность) кист, соотношение их с крупными артериальными и венозными сосудами, желчными протоками.

Научно обоснован сам принцип определения диагностических моделей эхинококкового поражения печени, основанный на прецизионной оценке результатов проведения лучевых методов исследования: «Модель-1» эхинококковые кисты любого размера, в том числе рецидивные, основным критерием для выбора лечебной тактики при данном типе является наличие участка стенки эхинококковой кисты вне паренхимы печени; «Модель-2» эхинококковые кисты любой стадии, размера и формы, занимающие одну из долей печени, зачастую с прилежанием к крупным желчным и сосудистым структурам, не позволяющим выполнить паренхим-сберегающее вмешательство; «Модель-3» относительно небольшие (5-10 см) первичные паразитарные кисты с интрапаренхиматозным расположением; «Модель-4» многообразные изменения в паренхиме печени, требующие комплексного подхода с применением всего арсенала доступных хирургических средств и методов физического воздействия.

Применение в работе клинико-инструментального моделирования способствовало выбору вида операции, что в проспективной группе больных позволило значительно уменьшить количество осложнений, летальности, улучшить основные хирургические показатели, уменьшить число нерадикальных вмешательств, тем самым прямо продемонстрировало свою эффективность. Данное разделение пациентов позволяет индивидуально подходить к выбору варианта вмешательства и предпочесть оптимальный в каждой конкретной клинической ситуации.

В-третьих, следует отметить, что основной причиной рецидива эхинококкоза печени служит нерадикальность выполненного хирургического вмешательства, в виде выполнения в той или иной форме, открытой

эхинококкэктомии или нарушения технологии чрескожно-чреспеченочной эхинококкэктомии (PAIR). Приведенные же в нашей работе фундаментальные морфологические исследования доказывают, что зародышевые элементы не проникают через фиброзную капсулу, и, тем самым, подтверждают достаточную радикальность перицистэктомии при значимом снижении послеоперационных осложнений по сравнению с резекциями печени. В исследовании приведены убедительные доказательства безопасности и радикальности применения гибридных способов хирургического лечения больных с эхинококковым поражением печени «сложной» локализации, поскольку именно расположение паразитарных кист в этих зонах сопряжено с риском значительных интраоперационных осложнений, что, зачастую, вынуждает хирургов выполнять заведомо нерадикальные операции. И именно криотехнологии позволили, на наш взгляд, избежать рецидивирования паразитарного процесса у этих пациентов. Одним из направлений в борьбе с рецидивами паразитарного процесса стало проведение клинкоморфологического обоснования необходимости увеличения объема хирургических вмешательств при ранее выполненных нерадикальных операциях с оставлением оболочек эхинококка, что приводит к рецидивам даже при, казалось бы, радикальных повторных вмешательствах с полным удалением всех стенок паразитарной кисты.

Четвертым важным вектором развития хирургии стала возможность применения миниинвазивных технологий (PAIR, лапароскопические и роботические вмешательства) в лечении пациентов с эхинококковым поражением печени. Эти технологии позволили добиться хороших непосредственных и отдаленных результатов лечения. Снижение количества послеоперационных осложнений, койко-дня позволяет надеяться на дальнейшие успехи лапароскопических, а в особенности роботических технологий в лечении больных с эхинококкозом печени. Следующим этапом в развитии чрескожных технологий в лечении эхинококкоза печени стало применение методов локального физического воздействия на стенки паразита.

В нашей работе впервые в мировой практике начато выполнение аблационных методик для лечения пациентов с эхинококковым поражением печени, при этом полученные приемлемые отдаленные результаты, а также удовлетворительные непосредственные - позволяют надеяться на их дальнейшее широкое применение не только в рамках клинических исследований. Без сомнения наблюдение за этими пациентами и накопление опыта позволит рекомендовать данные операции для рутинного применения в высокоспециализированных хирургических центрах.

Таким образом, прогресс хирургических технологий и их успешное применение позволяют и в XXI веке оставаться хирургии основным способом лечения пациентов с эхинококкозом печени. Фундаментальные научные исследования и индивидуальный подход к каждому больному обусловил переход от обширных резекционных вмешательств к перицистэктомии, малоинвазивным, лапароскопическим и роботическим операциям что определило значимое улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Разработка клинико-инструментальных критериев, генетической диагностики позволила применить персонифицированный подход к выбору способа хирургического лечения эхинококкоза печени. Эволюция хирургического лечения от открытой эхинококкэктомии к анатомическим резекциям печени, а в последующем к применению миниинвазивных вариантов перицистэктомий и методикам локального физического воздействия стала очередным витком эволюционной спирали развития способов хирургического лечения больных эхинококкозом печени, улучшающего результаты лечения этой сложной категории пациентов.

Полученные результаты научной работы позволяют рекомендовать их к внедрению в практику хирургических отделений в качестве основы для осуществления индивидуального подхода к лечению пациентов с эхинококковым поражением печени.

ВЫВОДЫ

1. Ретроспективный анализ непосредственных и отдаленных результатов консервативного и хирургического методов лечения больных эхинококкозом печени продемонстрировал неэффективность проведения противопаразитарной терапии (70%), большое количество общих и специфических послеоперационных осложнений (47% и 24,8%), высокий процент рецидивов паразитарного процесса (14,2%), при этом после нерадикальных хирургических вмешательств частота рецидивирования в ближайшие три года после хирургического лечения составляет более 57%;
2. Негенетические факторы (возраст, повышенный индекс массы тела) и носительство полиморфизмов цитохромов P450 CYP2J2 rs 890293 CA, CYP3A4*22 CC, CYP3A5*3 GA влияет на развитие лекарственно индуцированного гепатита, что обуславливает необходимость коррекции или отмены проводимой противопаразитарной терапии альбендазолом ($p < 0,001$);
3. Разработаны критерии и определены диагностические «Модели» эхинококкоза печени на основании клинико-инструментальных исследований. Применение «Моделей» позволяет персонифицировать выбор лечебной тактики у больных эхинококкозом печени: уменьшить длительность хирургических вмешательств ($p < 0,001$), объем кровопотери ($p = 0,890$, $p < 0,001$), послеоперационный койко-день ($p < 0,001$), снизить количество общих (91,4% против 25,6%, $p < 0,001$) и специфических послеоперационных осложнений (32,3% против 5,1%, $p < 0,05$), летальности (4,8% против 0,85%, $p > 0,05$), уменьшить количество рецидивов (16,1% против 5,98%, $p < 0,05$).
4. Внедрение в практику методики хирургической профилактики развития пострезекционной печеночной недостаточности у больных эхинококкозом печени, которым планируется выполнение обширных резекционных вмешательств позволяет улучшить непосредственные

- результаты хирургического лечения - снизить риск развития острой печеночной недостаточности с 37,9% до 15,4% ($p < 0,05$), количество послеоперационных осложнений с 72,4% до 46,2% ($p < 0,05$), при сопоставимых отдаленных результатах ($p=0,624$);
5. Интраоперационное применение криотерапевтического воздействия на стенку эхинококковой кисты у пациентов с эхинококковыми кистами «сложной» локализации позволяет снизить количество рецидивов по сравнению с открытой эхинококкэктомией с 57,1 до 0% ($p < 0,05$);
 6. Современные лапароскопические и роботические технологии в лечении больных эхинококкозом печени позволяют уменьшить интраоперационную кровопотерю ($p < 0,05$), длительность стационарного лечения ($p < 0,05$) при сопоставимом количестве общехирургических, специфических осложнений и отдаленных результатах ($p > 0,05$);
 7. Оценена безопасность и эффективность использования методов физического воздействия (сверхвысокочастотной и радиочастотной абляции) на эхинококковые кисты, позволяющих как значительно снизить количество общехирургических осложнений (50% до 0%, $p=0,0021$), так и вероятность рецидива (0% против 58%, $p=0,0005$);
 8. Разработанная концепция персонализированного применения современных диагностических методик и вариантов хирургических вмешательств, включая генетически обоснованный подбор противопаразитарной терапии, диагностическое моделирование эхинококкового процесса в печени, методику профилактики развития острой пострезекционной печеночной недостаточности, гибридных технологий профилактики рецидива паразитарного процесса с применением криотехнологий и современных миниинвазивных хирургических операций (лапароскопических, роботических, абляционных) позволяет решить проблему хирургического лечения пациентов с эхинококковым поражением печени.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выбора персонифицированного варианта хирургического лечения больного с эхинококковым поражением печени необходимо использование всех доступных современных методов лучевой диагностики (МСКТ в многофазном режиме, МРТ с внутривенным контрастированием, МРХПГ, ОФЭКТ/КТ), которые еще на предоперационном этапе позволяют определить диагностическую «Модель», тем самым верно выбрать объем хирургического вмешательства, избежать нерадикальной либо излишне травматичной операции.
2. При подборе противопаразитарной терапии бензимидазолами необходимо корректировать дозу альбендазола, основываясь на возраст пациента, индекс массы тела и наличие генетического полиморфизма цитохромов P450. При наличии вариантов CYP2J2 rs 890293 CA, CYP3A4*22 CC и CYP3A5*3 GA целесообразно проводить более частый лабораторный мониторинг с целью раннего выявления лекарственно индуцированного гепатита. При повышении уровня трансаминаз требуется коррекция дозы альбендазола либо его полная отмена с последующим динамическим наблюдением за пациентом.
3. Выполнение паренхимсберегающей операции в объеме перицистэктомии возможно при условии выхода кисты на поверхность печени («Модель-1»). Выполнение видеоэндоскопической или роботической перицистэктомии возможно при краевом расположении единичных эхинококковых кист, хотя бы на локальном участке, выходящем на поверхность.
4. Проведение резекционного способа лечения («Модель-2а», «Модель-2б», «Модель-4») возможно при полном или практически полном замещении одной из долей печени эхинококковыми кистой/кистами. При выявлении анатомического объема печени менее 30% целесообразно выполнение ОФЭКТ/КТ с последующей оценкой функционального объема

остающейся доли печени с проведением предоперационной хирургической профилактики развития пострезекционной печеночной недостаточности в объеме эмболизации правой ветви воротной вены. При недостаточном объеме fFLR возможно рассмотрение повторного проведения эмболизации правой ветви воротной вены.

5. Проведение методик физического воздействия на эхинококковые кисты в объеме СВЧ и РЧ-абляции («Модель-3») возможно при кистах размером до 10 см с интрапаренхиматозным расположением. При этом время воздействия радиочастотных или сверхвысокочастотных волн должно быть не менее 6 минут для полной деструкции зародышевых элементов паразитарной кисты, а оценка эффективности выполняться по данным цитологического, ультрасонографического и других современных лучевых методов исследования.
6. При многообразном поражении печени паразитарными кистами возможно сочетание нескольких способов воздействия на паренхиму, включая применение паренхим-сберегающих, резекционных способов хирургического лечения, а также использования современных методов физического воздействия на оболочки паразита (СВЧ, РЧА, криодеструкция («Модель-4»). Проведение данных вмешательств целесообразно проводить в высокоспециализированных гепатологических центрах с наличием необходимых технологий и специалистов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор бесконечно признателен за помощь в проведении исследования своего научного консультанта – академика РАН, профессора Шабунина Алексея Васильевича (заведующего кафедрой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России).

Особую благодарность за помощь в организации исследования автор выражает ректору ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России академику РАН, профессору Сычеву Дмитрию Алексеевичу, председателю диссертационного совета, профессору А.С. Аметову, декану хирургического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России профессору Д.А. Благовестному, ученому секретарю диссертационного совета, профессору Т.А. Чеботаревой, советнику ректора Академии, профессору Л.М. Савченко, а также всем сотрудникам ученого совета Академии.

Автор благодарит за помощь в наборе диссертационного материала и организации проведенной работы весь коллектив хирургической Клиники Боткинской больницы в лице главного врача, академика РАН, профессора Шабунина Алексея Васильевича, заместителя главного врача по медицинской части, д.м.н., профессора Багателия Зураба Антоновича, заместителя главного врача по хирургии, д.м.н., профессора Бедина Владимира Владимировича, заместителя главного врача по онкологии, к.м.н., доцента Грекова Дмитрия Николаевича, заместителя главного врача по консультативно-диагностической помощи, д.м.н., профессора Лукина Андрея Юрьевича, д.м.н., заведующего отделением гепатопанкреатобилиарной хирургии, д.м.н., профессора Тавобилова Михаила Михайловича, заведующего центром амбулаторной онкологической помощи, к. м. н., доцента Лебедева Сергея Сергеевича, заместителя главного врача по анестезиологии и реанимации, к.м.н. Родионова Евгения Петровича, заведующего отделением реанимации, д.м.н., профессора Власенко Алексея Викторовича, заведующего научным отделом Боткинской больницы, д.м.н., профессора Долидзе Давида

Джоновича, главного врача ГБУЗ ГКБ им. В.В. Вересаева профессора кафедры хирургии Парфенова Игоря Павловича.

Автор благодарит за помощь в проведении фундаментальных морфологических исследований коллектив патологоанатомического отделения Боткинской больницы, в лице профессора Паклиной Оксаны Владимировны, заведующей отделением к. м. н., Тиньковой Ирины Олеговны, к.м.н. Никитина Павла Николаевича, заведующую лаборатории электронной микроскопии ФГБУ «НМИЦ им. А.В. Вишневского» Минздрава России, д.б.н. Чекмареву Ирину Александровну.

Автор благодарит за помощь в проведении исследования к.м.н., доцента Чеченина Григория Михайловича, заведующую отделением ультразвуковой диагностики к.м.н., Шевякову Татьяну Владимировну, врача ультразвуковой диагностики Иванову Наталью Александровну, врача ультразвуковой диагностики Онгоева Николая Анатольевича, заведующего неотложным операционным блоком, к.м.н. Шикова Дмитрия Владимировича, заведующую отделением эндоскопии, д.м.н., профессора Коржеву Ирину Юрьевну, заведующего отделением трансплантологии, к.м.н. Дроздова Павла Алексеевича.

Автор благодарит коллектив отделения рентгенэндоваскулярных методов лечения в лице заведующего отделением д.м.н., профессора Араблинского Александра Владимировича и лично врача-хирурга Цуркана Владимира Андреевича.

Автор выражает безграничную признательность и благодарит за колоссальную работу, сделанную коллективом Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России под руководством д.б.н., Гришиной Елены Анатольевны, заведующей отделом персонализированной медицины, к.м.н. Денисенко Натальи Павловны.

Автор благодарит д.м.н., профессора Бронштейна Александра Марковича и д.м.н., профессора кафедры факультетской хирургии РНИМУ

им. Н.И. Пирогова Каралкина Анатолия Васильевича за участие в диссертационной работе и регулярные научные консультации.

Автор выражает признательность коллективу анестезиологического отделения в лице заведующего отделением, к.м.н. Малышева Анатолия Анатольевича и врача-анестезиолога Медведевой Анны Алексеевны.

Автор благодарит весь коллектив отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии: Ланцынову Айсу Владимировну, Абрамова Кирилла Андреевича, Озерову Дарью Сергеевну, Аладина Марка Николаевича, Алиеву Фаризу Файзуллоевну, Мошкову Екатерину Михайловну, Ким Юлию Батыревну.

Автор сердечно благодарит за постоянную поддержку на протяжении подготовки диссертационного исследования свою семью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев Арсен Магомедович. «Выбор метода лечения эхинококкоза печени при малых размерах кист»: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.17 / Абдуллаев Арсен Магомедович; [Место защиты: Дагестанская государственная медицинская академия]. - Махачкала, 2016.- 156 с.
2. Абдуллаев Ш.П. и др. Прикладная фармакогенетика. - 2021
3. Абдурахманов, Б. А. Результаты применения эндовидеохирургических вмешательств в лечении эхинококкоза печени / Б. А. Абдурахманов, А. К. Баймагамбетов, Г. Е. Калдыгозова // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2020. – № 1. – С. 270-272. – EDN НАУУУW.
4. Абдурахманов, Д. Ш. Алгоритм ведения больных с эхинококкозом печени / Д. Ш. Абдурахманов, Л. О. Хайдарова // Вопросы науки и образования. – 2020. – № 41(125). – С. 92-103. – EDN RYARMY.
5. Алиев М.Ж., К. М. Раимкулов, К. И. Ниязбеков [и др.] Способ профилактики остаточной полости при эхинококкозе печени // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2021. – Т. 180. – № 6. – С. 68-73. – DOI 10.24884/0042-4625-2021-180-6-68-73. – EDN IGAVXA.
6. Альперович Б.И. Оперативные вмешательства при эхинококкозе печени, их классификация // Анналы хир. гепатол. – 1999. – Т. 4, № 1. – С. 104–106.
7. Альперович Б.И. Хирургия печени. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. –348 с.
8. Альперович Б.И., Сорокин Р.В., Толкаева М.В., Будков С.Р. Хирургическое и криохирургическое лечение рецидивного альвеококкоза печени. *Бюллетень сибирской медицины*. 2005;4(4):92-96. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2005-4-92-96>
9. Альперович, Б.И. Хирургические вмешательства при эхинококкозе печени и пути профилактики рецидивов / Б.И. Альперович, Н.В. Мерзилкин, В.Н. Сало и др. // Анналы хирургической гепатологии. -2005. Том 10. - № 2. - С. 109.

10. Альперович, Б.И. Хирургическое лечение рецидивного эхинококкоза / Б.И. Альперович, Р.В. Сорокин, М.В. Толкаева, С.Р. Будков // *Анналы хирургической гепатологии*. 2006. - Том 11. - № 1. - С. 7-10.
11. Амонов Ш.Ш., Рахмонов Д.А., Файзиев З.Ш., Бокиев Ф.Б., Туракулов Ф.А., Сангов Д.С. Современные аспекты диагностики и хирургического лечения эхинококкоза печени. *Вестник Авиценны*. 2019;21(3). doi: 10.25005/2074-0581-2019-21-3-480-488
12. Амонов Шухрат Шодиевич. Оптимизация методики открытой эхинококкэктомии у больных эхинококкозом печени: диссертация ... доктора Медицинских наук: 14.01.17 / Амонов Шухрат Шодиевич [Место защиты: ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации], 2018.- 210 с.
13. Бодня Е. И. Клинико-лабораторные и инструментальные особенности течения эхинококкоза печени / Е. И. Бодня, Т. А. Велиева // *Клиническая инфектология и паразитология*. – 2019. – Т. 8. – № 4. – С. 544-555. – EDN ASLLSC.
14. Бутабаев, Ж. М. Морфологическое и цитологическое обоснование эффективности способов антипаразитарной обработки остаточной полости фиброзной капсулы при не осложненных и осложненных формах эхинококковой болезни / Ж. М. Бутабаев, А. Л. Касымов, Х. М. Имомов, Д. А. Тургунова // *Новый день в медицине*. – 2021. – № 2(34). – С. 398-408. – EDN HCHVWK.
15. Вафин, А.З. Диагностика и хирургическое лечение сочетанного эхинококкоза легких / А.З. Вафин [и др.]// *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2013. № 5. С. 21-25.
16. Вафин, А.З. Клиническая эффективность применения принципа апаразитарности и антипаразитарности в хирургии эхинококкоза / А.З. Вафин [и др.]// *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2010. № 2. С. 10-13.

17. Ветшев П.С., Мусаев Г.Х., Фатьянова А.С. Эхинококкоз: основы диагностики и роль миниинвазивных технологий (обзор литературы). *Анналы хирургической гепатологии*. 2015;20(3):47-53.
18. Вишневский В.А. Операции на печени: Руководство для хирургов/ В.А. Вишневский, В.А. Кубышкин, Р.З. Икрамов. – М: Медицина, 2002. —271 с.
19. Гасанов, К. Г. Эхинококковое поражение печени у жителей Астраханской области: эпидемиология, клиника, диагностика / К. Г. Гасанов, Р. С. Аракельян, Х. М. Галимзянов [и др.] // *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. – 2019. – № 4. – С. 39-43. – DOI 10.33092/0025-8326mp2019.4.39-43. – EDN UUYHLJ.
20. Гончаров, А. Б. “Сложный” эхинококкоз печени / А. Б. Гончаров, Ю. А. Коваленко, Х. А. Айвазян [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2021. – Т. 26. – № 4. – С. 32-40. – DOI 10.16931/1995-5464.2021-4-32-40. – EDN ICJUSK.
21. Дурлештер, В.М. Чрескожное лечение больных многокамерным эхинококкозом печени / В.М. Дурлештер, Я.П. Киртанасов, А.В. Андреев // *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2018. № 1. С. 23.
22. Ермакова, Л.А. Анализ заболеваемости человека лавральными гельминтозами (эхинококкоз, токсокароз, дирофиляриоз) в Российской Федерации. Эпидемиология и вакцинопрофилактики/ Ермакова Л.А., Твердохлебова Т.И., Нагорный С.А., Пшеничная Н.Ю., Болатчиев К.Х. 2017; 16 (1): 43-46. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-1-43-46>.
23. Ефанов М.Г., Пронина Н.И., Алиханов Р.Б., Мелехина О.В., Кулезнева Ю.В., Казаков И.В., Ванькович А.Н., Королева А.А., Коваленко Д.Е., Куликова Н.Д., Петрин А.М., Цвиркун В.В. Лапароскопические и открытые операции в лечении эхинококкоза печени. Анализ ближайших и отдаленных результатов. *Анналы хирургической гепатологии*. 2021;26(4):69-76. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-4-69-76>
24. Зотова А.С., Афанасьева Н.Г., Важенина Д. А. (2017). Совмещённая позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ-КТ):

возможности метода в дифференциальной диагностике объёмных образований печени, а также поиске первичного очага при подозрении на злокачественные образования печени метастатического характера. Человек. Спорт. Медицина, 17 (3), 35-42.

25. Икрамов Р.З., Жаворонкова О.И., Ботиралиев А.Ш., Олифир А.А., Степанова Ю.А., Вишневский В.А., Чжао А.В. Современные подходы в лечении эхинококкоза печени. Высокотехнологическая медицина. 2020;7(2):14-27.

26. Калыбеков, Т.А. Оперативные методы лечения эхинококкоза печени (обзор литературы) / Т.А. Калыбеков, М.Ж. Алиев // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. 2019. Т.

27. Каниев, Ш.А. Современные подходы к лечению эхинококкоза печени (обзор литературы) Каниев Ш.А. / [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. 2018. Т. 23. № 3. С. 47-56.

28. Кармазановский, Г. Г. Эхинококкоз печени: трудности диагностики на ранних стадиях развития и при осложненном течении (обзор литературы) / Г. Г. Кармазановский, Ю. А. Степанова, Е. В. Кондратьев, В. И. Сташкив // Анналы хирургической гепатологии. – 2021. – Т. 26. – № 4. – С. 18-23. – DOI 10.16931/1995-5464.2021-4-18-23. – EDN LXVVFF.

29. Касыев Н. Б., М. С. Айтназаров, М. Ж. Алиев, Т. А. Калыбеков Оперативное лечение осложненного эхинококкоза в VII-VIII сегменте печени // Тенденции развития науки и образования. – 2017. – № 33-1. – С. 42-45. – DOI 10.18411/lj-25-12-2017-16. – EDN YOCJBD.

30. Кашеваров Б., Г. Х. Мусаев, С. С. Харнас, А. Н. Лотов. Патент № 2195192 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/94, А61В 17/00, А61В 17/34. Способ хирургического лечения эхинококкоза печени : № 2001110573/14 : заявл. 19.04.2001 : опубл. 27.12.2002 / С ; заявитель Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова. – EDN DCXEAB.

31. Коваленко Ф.П. Экспериментальные модели эхинококкозов: оптимизация и применение в разработке новых методов диагностики, профилактики и

лечения эхинококкозов человека и животных. Дис. ...д-ра мед. наук. М., 1998, 69 с.

32. Комиссарова, М.А. Диагностика и лечение эхинококкоза у детей.: специальность 14.00.35 «Детская хирургия»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Комиссарова Мария Александровна – Уфа, 2008.

33. Кочергина Екатерина Альбертовна, Корюкина И.П., Зубов Е.В. "Возможности применения албендазола в лечении паразитарных заболеваний у детей" Вопросы современной педиатрии, vol. 4, no. 1, 2005, pp. 111-114.

34. Краснов, А. О. Актуальное состояние вопросов диагностики и хирургического лечения эхинококкоза печени (обзор литературы) / А. О. Краснов, В. В. Анищенко, К. А. Краснов [и др.] // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2022. – Т. 7. – № 1. – С. 171-181. – DOI 10.29413/ABS.2022-7.1.20. – EDN WLTUVUW.

35. Курбонов, К. М. Эхинококкоз печени, осложненный механической паразитарной желтухой / К. М. Курбонов, З. А. Азизода, К. Р. Назирбоев // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2019. – Т. 14. – № 1. – С. 30-35. – DOI 10.25881/BPNMSC.2019.14.32.006. – EDN DGXQMJ.

36. Лукманов Мурад Ильгизович. Профилактика и лечение рецидива эхинококкоза печени в ближайшие и отдаленные сроки после хирургического лечения: диссертация ... кандидата Медицинских наук: 14.01.17 / Лукманов Мурад Ильгизович; [Место защиты: ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации], 2018

37. Мирходжаев, И. А. Особенности диагностики и пути улучшения результатов хирургического лечения эхинококкоза печени / И. А. Мирходжаев, Ж. С. Хикматов // Вестник науки и образования. – 2020. – № 23-3(101). – С. 60-65. – EDN LXRKQP.

38. Михайлова, Л. А. Характеристика свободнорадикальных процессов у больных эхинококкозом печени / Л. А. Михайлова, Н. А. Масленникова, Е. П. Тихонова // Инфекционные болезни. – 2018. – Т. 16. – № 4. – С. 86-90. – DOI 10.20953/1729-9225-2018-4-86-90. – EDN YUZLMD.
39. Мусаев Г.Х., Левкин В.В., Шарипов Р.Х. Современные тенденции в хирургическом лечении эхинококкоза печени. Сеченовский вестник. 2018;(4):78-84. <https://doi.org/10.47093/22187332.2018.4.78-8438>. [Musaev G.H., Levkin V.V., Sharipov R.H. Modern trends in surgical treatment of liver echinococcosis. Sechenov Medical Journal. 2018;(4):78-84. (In Russ.) <https://doi.org/10.47093/22187332.2018.4.78-84>].
40. Мусаев, А. И. Метод абдоминализации в лечении эхинококкоза печени и меры профилактики осложнений / А. И. Мусаев, Т. А. Калыбеков, М. Ж. Алиев // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2019. – Т. 19. – № 1. – С. 24-26. – EDN VXDJAS.
41. Мусаев, А.И. Современные диагностики и лечения эхинококкоза печени : монография / А.И. Мусаев, Н.Б. Касыев, А.Н. Нурбекова. - Германия : LAP LAMBERT Acad. Publ., 2017. - 272 с. - ISBN 978-3-330-05894-1.
42. Нагасбеков, М. С. Результаты мини-инвазивного лечения (PAIR) при эхинококкозе печени в сравнении с традиционными хирургическими методами / М. С. Нагасбеков, Ж. Б. Баймаханов, Ш. А. Каниев [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2021. – Т. 26. – № 4. – С. 61-68. – DOI 10.16931/1995-5464.2021-4-61-68. – EDN LCAGUB.
43. Нуритдинов, А. Т. Клинический случай перфораций желудка дренажной трубкой оставленной в брюшной полости после операции эхинококкэктомии печени / А. Т. Нуритдинов, А. Л. Касимов, Ш. Т. Абдурахимов [и др.] // Экономика и социум. – 2021. – № 4-2(83). – С. 273-277. – EDN BRKOIO.
44. О заболеваемости эхинококкозом и альвеококкозом в Российской Федерации. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор), 2016. – 20 июня, №01/7782-16-27.

45. Панфилов, К. А. Выбор способа и анализ результатов применения малоинвазивных методов лечения гидатидозного эхинококкоза печени / К. А. Панфилов, С. А. Иванов, Е. А. Корымасов, В. Е. Богданов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2019. – Т. 12. – № 4. – С. 222-229. – DOI 10.18499/2070-478X-2019-12-4-222-229. – EDN ZNUKNR.
46. Паутов Ф.Н. Характеристика однокамерного и многокамерного эхинококка в Омске: Автореф. дис. канд. наук: Омск, 1969. — 18 с.
47. Пахнов Дмитрий Владимирович. Оптимизация хирургического лечения гидатидного эхинококкоза печени: диссертация ... кандидата Медицинских наук: 14.01.17 / Пахнов Дмитрий Владимирович; [Место защиты: Астраханская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации], 2016.- 110 с.
48. Пахнов, Д. В. Гидатидный эхинококкоз в амбулаторной практике врача-хирурга / Д. В. Пахнов, Г. Д. Одишелашвили, Л. Г. Одишелашвили // Стационарзамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. – 2020. – № 3-4. – С. 135-139. – DOI 10.21518/1995-1477-2020-3-4-135-139. – EDN WWQQYH.
49. Сирия Т.И. К вопросу о проникновении сколексов сквозь фиброзную капсулу: Автореф. дисс. .канд. мед. наук. Тбилиси. -1950.- 13 с.
50. Скворцов, В. В. Эхинококкоз и другие паразитарные заболевания печени / В. В. Скворцов, Б. Н. Левитан, А. Н. Горбач // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16. – № 30. – С. 88-91. – DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-30-88-91. – EDN GRTZSR.
51. Стреляева, А.В. Функциональное состояние печени и патогенетическая терапия при эхинококкозе / А.В. Стреляева [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2013. № 2. С. 2729.
52. Шабунин А. В. Резекция печени. Специфические осложнения и их профилактика / А. В. Шабунин, И. П. Парфенов, В. В. Бедин, М.М. Тавобилов, Д.Н. Греков, П.А. Дроздов, А.А. Карпов // Хирургия. Журнал им. Н.И.

Пирогова. – 2020. – № 3. – С. 5-12. – DOI 10.17116/hirurgia20200315. – EDN YJCSLJ.

53. Шабунин А. В., В. В. Бедин, М. М. Тавобилов, А.А. Карпов, С.С. Лебедев, М.Н. Аладин. Профилактика острой пострезекционной печеночной недостаточности у больных эхинококковым печени // Московский хирургический журнал. – 2021. – № 4. – С. 15-22. – DOI 10.17238/2072-3180-2021-4-15-22. – EDN RJJYAG.

54. Шабунин А. В., М. М. Тавобилов, А. А. Карпов, П.А. Дроздов, С.С. Лебедев, Д.С. Озерова, О.С. Журавель Роль перицистэктомии в лечении больных эхинококкозом печени // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2019. – № 1. – С. 35-40. – EDN QSNKBA.

55. Шабунин А.В., Тавобилов М.М., Карпов А.А. Эхинококкоз печени: эволюция хирургического лечения. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2021;(5):95-103. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202105195> [Shabunin A. V., Tavobilov M. M., Karpov A. A. Echinococcosis of the liver: evolution of surgical treatment //Khirurgiia. – 2021. – №. 5. – С. 95-103. DOI: 10.17116/hirurgia202105195]

56.Шабунин, А. В. Патент № 2767275 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00, А61В 18/12. Способ радиочастотной абляции эхинококковых кист печени : № 2021114153 : заявл. 19.05.2021 : опубл. 17.03.2022 / А. В. Шабунин, В. В. Бедин, М. М. Тавобилов [и др.] ; заявитель Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы городская клиническая больница имени С.П. Боткина департамента здравоохранения города Москвы. – EDN OEHUVS.

57. Шабунин, А. В. Патент № 2767278 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00, А61В 18/00, А61В 18/08. Способ сверхвысокочастотной абляции эхинококковых кист печени : № 2021114154 : заявл. 19.05.2021 : опубл. 17.03.2022 / А. В. Шабунин, В. В. Бедин, М. М. Тавобилов [и др.] ; заявитель Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы

городская клиническая больница имени С.П. Боткина департамента здравоохранения города Москвы. – EDN ACFQFK.

58. Шабунин, А. В. Современное состояние проблемы хирургического лечения эхинококкоза печени / А. В. Шабунин, С. С. Лебедев, Ю. А. Коваленко, А. А. Карпов // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2021. – Т. 26. – № 4. – С. 87-96. – DOI 10.16931/1995-5464.2021-4-87-96.

59. Шабунин, А. В. Современные лапароскопические и роботические технологии в лечении эхинококкоза печени / А. В. Шабунин, В. В. Бедин, М. М. Тавобилов [и др.] // *Московский хирургический журнал*. – 2021. – № 1(75). – С. 34-38. – DOI 10.17238/issn2072-3180.2021.1.34-38.

60. Шабунин, А. В. Эволюция хирургических технологий при лечении больных эхинококкозом печени в хирургической клинике Боткинской больницы / А. В. Шабунин, М. М. Тавобилов, А. А. Карпов [и др.] // *Московская медицина*. – 2019. – № 6(34). – С. 108.

61. Шамсиев А. М., Ж. А. Шамсиев, К. Э. Рахманов, С. С. Давлатов Дифференцированная лечебная тактика в хирургии эхинококкоза печени // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2020. – № 5(177). – С. 72-77. – DOI 10.31146/1682-8658-ecg-177-5-72-77. – EDN REJTUQ.

62. Шамсиев, Ж.А. Результаты хирургического лечения эхинококкоза печени / Ж.А. Шамсиев, К.Э. Рахманов С.С. Давлатов Ф.Ф. Журае-ва // *European Science*. 2017. № 7 (29). С. 49-54.

63. Шамсиев, Ж.А. Совершенствование хирургического лечения эхинококкоза печени / Ж.А. Шамсиев, К.Э. Рахманов, Ж.З. Шамсиев // *European Science*.

64. Шевченко Ю.Л., Назыров Ф.Г. Хирургия эхинококкоза: монография. М.: Династия, 2016. 288 с.

65. Шевченко, Ю. Л. Современные аспекты хирургии осложненного эхинококкоза печени / Ю. Л. Шевченко, Ф. Г. Назыров, М. М. Акбаров [и др.] // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. – 2018. – Т. 13. – № 4. – С. 29-34. – DOI 10.25881/BPNMSC.2018.56.85.005. – EDN VRKHZE.

66. Abdurakhmanov, D. S. Surgical tactics in patients with liver echinococcosis / D. S. Abdurakhmanov, Q. E. Rakhmanov, S. S. Davlatov // Innovative Electronic Bulletin. – 2021. – No 4(21). – P. 15-19. – EDN XKAUMB.
67. Abudureheman Y, Wang J, Liu W. Comparison of Intravoxel Incoherent Motion Diffusion-Weighted Magnetic Resonance (MR) Imaging to T1 Mapping in Characterization of Hepatic Alveolar Echinococcosis. *Med Sci Monit.* 2017 Dec 20;23:6019-6025. doi: 10.12659/msm.903929. PMID: 29259149; PMCID: PMC5745893.
68. Acıöz M, Bozkaya F, Zorzoban H, Yılmaz Aİ. Economic Importance of Hydatid Cyst in Slaughtered Cattle of Muğla Province. *Turkiye Parazitol Derg.* 2021 Jun 7;45(2):117-120. English. doi: 10.4274/tpd.galenos.2021.7246. PMID: 34103288.
69. Akbulut S, Sahin TT, Yilmaz S. Comment on Retrospective Study of Cystic Echinococcosis in a Recent Cohort of a Referral Center for Liver Surgery. *J Gastrointest Surg.* 2020 Aug;24(8):1906-1908. doi: 10.1007/s11605-020-04690-8. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32572688.
70. Akbulut S. Parietal complication of the hydatid disease: comprehensive literature review. *Medicine.* 2018;97:e10671. doi:10.1097/MD.00000000000010671
71. Akhan O, Erdoğan E, Ciftci TT, Unal E, Karaağaoğlu E, Akinci D. Comparison of the Long-Term Results of Puncture, Aspiration, Injection and Re-aspiration (PAIR) and Catheterization Techniques for the Percutaneous Treatment of CE1 and CE3a Liver Hydatid Cysts: A Prospective Randomized Trial. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020 Jul;43(7):1034-1040. doi: 10.1007/s00270-020-02477-7. Epub 2020 May 7. PMID: 32382859.
72. Al-Saeedi M., Khajeh E., Hoffmann K., Ghamarnejad O., Stojkovic M., Weber T.F., Golriz M., Strobel O., Junghanss T., Büchler M.W., Mehrabi A. Standardized endocystectomy technique for surgical treatment of uncomplicated hepatic cystic echinococcosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019 Jun 21;13(6):e0007516. doi: 10.1371/journal.pntd.0007516.

73. Alarcon-Valdes P., Ortiz-Reynoso M., Santillan-Benitez J. Perspective on the genetic response to antiparasitics: a review article // Iranian Journal of parasitology.- 2017.- T.12. -№4.-C470.
74. Amni F, Hajizadeh M, Elmi T, Hatam Nahavandi K, Shafaei S, Javadi Mamaghani A, Rafiei Sefiddashti R. Different manifestation of Echinococcus granulosus immunogenic antigens in the liver and lungs of intermediate host. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2021 Feb;74:101573. doi: 10.1016/j.cimid.2020.101573. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33189997.
75. Ángeles-Arvizu A, Enriquez-Flores S, Jiménez-Gutiérrez A, Pérez-Rangel A, Luna-Arias JP, Castillo-Romero A, Hernández JM, León-Avila G. MDR1 protein (ABC-C1) Over Expression in Giardia Intestinalis Incubated with Albendazole and Nitazoxanide. *Acta Parasitol.* 2021 Dec;66(4):1158-1166. doi: 10.1007/s11686-021-00385-5. Epub 2021 Apr 11. PMID: 33840056.
76. Arslan S, Bakdik S, Oncu F, Tolu I, Eryilmaz MA. Successful percutaneous treatment of extrahepatic cystic echinococcosis through PAIR and single puncture catheter techniques. *Jpn J Radiol.* 2017 Jun;35(6):296-302. doi: 10.1007/s11604-017-0633-z. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28281046.
77. Avci A, Avci BS, Sener K. Anaphylactic Shock due to Non-Ruptured Hydatid Cyst of Liver. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2021 Feb;31(2):247. doi: 10.29271/jcpsp.2021.02.247. PMID: 33645205.
78. Baimakhanov Z, Kaniyev S, Serikuly E, Doskhanov M, Askeyev B, Baiguissova D, Skakbayev A, Sadykov C, Barlybay R, Seisembayev M, Baimakhanov B. Radical *versus* conservative surgical management for liver hydatid cysts: A single-center prospective cohort study. *JGH Open.* 2021 Aug 26;5(10):1179-1182. doi: 10.1002/jgh3.12649. PMID: 34622005; PMCID: PMC8485413.
79. Bakdik S, Arslan S, Oncu F, Tolu I, Eryilmaz MA. Percutaneous treatment of hepatic cystic echinococcosis: the success of alcohol as a single endocavitary agent in PAIR, catheterization, and modified catheterization techniques. *Radiol Med.* 2018 Feb;123(2):153-160. doi: 10.1007/s11547-017-0820-0. Epub 2017 Oct 13. PMID: 29030721.

80. Basbous S, Hayette MP, Léonard P, Louis E, Loly JP, Detry O. Cholangite obstructive chez un patient atteint d'une hydatidose [Liver hydatidosis causing obstructive cholangitis : a case report]. *Rev Med Liege*. 2021 Jul;76(7-8):575-578. French. PMID: 34357705.
81. Baumann S, Shi R, Liu W, Bao H, Schmidberger J, Kratzer W, Li W; interdisciplinary Echinococcosis Working Group Ulm. Worldwide literature on epidemiology of human alveolar echinococcosis: a systematic review of research published in the twenty-first century. *Infection*. 2019 Oct;47(5):703-727. doi: 10.1007/s15010-019-01325-2. Epub 2019 May 30. Erratum in: *Infection*. 2022 Feb;50(1):287-288. PMID: 31147846; PMCID: PMC8505309.
82. Bektasoglu HK, Hasbahceci M, Tasci Y, Aydogdu I, Malya FU, Kunduz E, Dolay K. Comparison of Laparoscopic and Conventional Cystotomy/Partial Cystectomy in Treatment of Liver Hydatidosis. *Biomed Res Int*. 2019 Feb 5;2019:1212404. doi: 10.1155/2019/1212404. PMID: 30868067; PMCID: PMC6379859.
83. Bennett A., Guyatt H. Reducing intestinal nematode infection: efficacy of albendazole and mebendazole // *Parasitology Today*. – 2000. – T. 16. – №. 2. – C. 71-77.
84. Bhutani N, Kajal P. Hepatic echinococcosis: A review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2018 Nov 2;36:99-105. doi: 10.1016/j.amsu.2018.10.032. PMID: 30450204; PMCID: PMC6226561.
85. Borhani M, Fathi S, Lahmar S, Ahmed H, Abdulhameed MF, Fasihi Harandi M. Cystic echinococcosis in the Eastern Mediterranean region: Neglected and prevailing! *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 May 7;14(5):e0008114. doi: 10.1371/journal.pntd.0008114. PMID: 32379760; PMCID: PMC7205190.
86. Botezatu C, Mastalier B, Patrascu T. Hepatic hydatid cyst - diagnose and treatment algorithm. *J Med Life*. 2018 Jul-Sep;11(3):203-209. doi: 10.25122/jml-2018-0045. Erratum in: *J Med Life*. 2018 Oct-Dec;11(4):394. PMID: 30364592; PMCID: PMC6197524.

87. Brehm K, Koziol U. On the importance of targeting parasite stem cells in anti-echinococcosis drug development. *Parasite*. 2014;21:72. doi: 10.1051/parasite/2014070. Epub 2014 Dec 22. PMID: 25526547; PMCID: PMC4271656.
88. Bresson-Hadni S, Spahr L, Chappuis F. Hepatic Alveolar Echinococcosis. *Semin Liver Dis*. 2021 Aug;41(3):393-408. doi: 10.1055/s-0041-1730925. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34161992.
89. Brumpt E, Blagosklonov O, Calame P, Bresson-Hadni S, Vuitton DA, Delabrousse E. AE hepatic lesions: correlation between calcifications at CT and FDG-PET/CT metabolic activity. *Infection*. 2019 Dec;47(6):955-960. doi: 10.1007/s15010-019-01328-z. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31165442.
90. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA; Writing Panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop*. 2010 Apr;114(1):1-16. doi: 10.1016/j.actatropica.2009.11.001. Epub 2009 Nov 30. PMID: 19931502.
91. Brunetti E, Tamarozzi F, Macpherson C, Filice C, Piontek MS, Kabaalioglu A, Dong Y, Atkinson N, Richter J, Schreiber-Dietrich D, Dietrich CF. Ultrasound and Cystic Echinococcosis. *Ultrasound Int Open*. 2018 Sep;4(3):E70-E78. doi: 10.1055/a-0650-3807. Epub 2018 Oct 23. PMID: 30364890; PMCID: PMC6199172.
92. Basic Z. et al. Surgical treatment of liver echinococcosis—open or laparoscopic surgery?/ Z. Basic, K. Cupurdija, D. Servis, M. Kolovrat, V. Cavka, Z. Boras, N. Basic //Collegium antropologicum. – 2012. – T. 36. – №. 4. – C. 1363-1366. PMID: 23390834
93. Cai X, Cai H, Gan Q, Chang W, Yuan F, Luo W, Sun J, An J. Case Report: Rare Presentation of Multivisceral Echinococcosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2019 May;100(5):1204-1207. doi: 10.4269/ajtmh.18-0673. PMID: 30860020; PMCID: PMC6493931.
94. Calame P, Weck M, Busse-Cote A, Brumpt E, Richou C, Turco C, Doussot A, Bresson-Hadni S, Delabrousse E. Role of the radiologist in the diagnosis and

- management of the two forms of hepatic echinococcosis. *Insights Imaging*. 2022 Apr 8;13(1):68. doi: 10.1186/s13244-022-01190-y. PMID: 35394226.
95. Cao T, Yang YW, Yang X, Zhu HH. [Expression and significance of TGF- β 1, p38MAPK and BMP-7 protein in liver specimens of patients with alveolar hepatic echinococcosis]. *Zhongguo Xue Xi Chong Bing Fang Zhi Za Zhi*. 2021 Aug 20;33(4):353-358. Chinese. doi: 10.16250/j.32.1374.2020229. PMID: 34505441.
96. Castillo S, Manterola C, Grande L, Rojas C. Infected hepatic echinococcosis. Clinical, therapeutic, and prognostic aspects. A systematic review. *Ann Hepatol*. 2021 May-Jun;22:100237. doi: 10.1016/j.aohep.2020.07.009. Epub 2020 Aug 21. PMID: 32835861.
97. Chai JY, Jung BK, Hong SJ. Albendazole and Mebendazole as Anti-Parasitic and Anti-Cancer Agents: an Update. *Korean J Parasitol*. 2021 Jun;59(3):189-225. doi: 10.3347/kjp.2021.59.3.189. Epub 2021 Jun 21. PMID: 34218593; PMCID: PMC8255490.
98. Chlumská A, Mukenšnabl P, Němcová J, Nedbalová L, Hrabal P, Ryska M, Michalová K. *Echinococcus multilocularis*: Diagnostic problem in a liver core biopsy. *Cesk Patol*. 2020 Winter;56(1):32-34. English. PMID: 32393044.
99. Chung AD. Fat-Containing Lesions of the Liver: A Review of Differential Diagnoses. *Can Assoc Radiol J*. 2020 Feb;71(1):12-18. doi: 10.1177/0846537119885693. Epub 2020 Jan 22. PMID: 32063005.
100. Ciftci TT, Yabanoglu-Ciftci S, Unal E, Akinci D, Baysal I, Yuce G, Dogrul AB, Orsten S, Akhan O, Nemutlu E. Metabolomic profiling of active and inactive liver cystic echinococcosis. *Acta Trop*. 2021 Sep;221:105985. doi: 10.1016/j.actatropica.2021.105985. Epub 2021 May 26. PMID: 34048790.
101. Dindo D. The Clavien–Dindo classification of surgical complications //Treatment of postoperative complications after digestive surgery. – Springer, London, 2014. – C. 13-17.
102. Collado-Aliaga J, Romero-Alegría Á, Alonso-Sardón M, Muro A, López-Bernus A, Velasco-Tirado V, Muñoz Bellido JL, Pardo-Lledias J, Belhassen-García M. Complications Associated with Initial Clinical Presentation of Cystic

Echinococcosis: A 20-year Cohort Analysis. *Am J Trop Med Hyg.* 2019 Sep;101(3):628-635. doi: 10.4269/ajtmh.19-0019. PMID: 31359859; PMCID: PMC6726966.

103. Cruz Cidoncha A, R  iz-Tovar J, Rob  n A, San Miguel C, Pérez-Flecha M, Galv  n A, Minaya A, Aguilera Velardo A, López-Quind  s P, Moreno A, Jiménez C, González E, Medina Pedrique M, García-Ure  a MA. Is Surgery for Hepatic Echinococcosis Appropriate in a Low-Volume Center? *Surg Infect (Larchmt)*. 2021 Dec;22(10):1081-1085. doi: 10.1089/sur.2021.088. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34449274.

104. Czermak BV, Akhan O, Hiemetzberger R, Zelger B, Vogel W, Jaschke W, Rieger M, Kim SY, Lim JH. Echinococcosis of the liver. *Abdom Imaging*. 2008 Mar-Apr;33(2):133-43. doi: 10.1007/s00261-007-9331-0. PMID: 17912581.

105. Delatour P. et al. Comparative enantioselectivity in the sulphoxidation of albendazole in man, dogs and rats // *Xenobiotica*. – 1991. – T. 21. – №. 2. – C. 217-221.

106. Di Benedetto F. Totally robotic isolated caudate - lobe liver resection for hydatid disease: report of a case/ F. Di Benedetto, R. Ballarin, G. Tarantino// *The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery*. – 2016. – T. 12. – №. 2. – C. 254-261. doi.org/10.1002/rcs.1685

107. Díaz   . Immunology of cystic echinococcosis (hydatid disease). *Br Med Bull*. 2017 Dec 1;124(1):121-133. doi: 10.1093/bmb/ldx033. PMID: 29253150.

108. Duta C, Pantea S, Lazar C, Salim A, Barjica D. Minimally Invasive Treatment of Liver Hydatidosis. *JLS*. 2016 Jan-Mar;20(1):e2016.00002. doi: 10.4293/JLS.2016.00002. PMID: 27019575; PMCID: PMC4801646.

109. Ebert, Dieter. “EVOLUTION OF PARASITE VIRULENCE.” In *How Evolution Shapes Our Lives: Essays on Biology and Society*, edited by Jonathan B. Losos and Richard E. Lenski, 134–46. Princeton University Press, 2016. <https://doi.org/10.2307/j.ctv7h0s6j.13>.

110. Efanov M, Azizzoda Z, Elizarova N, Alikhanov R, Karimkhon K, Melekhina O, Kulezneva Y, Kazakov I, Vankovich A, Chitadze A, Salingereeva D, Tsvirkun V. Laparoscopic radical and conservative surgery for hydatid liver echinococcosis: PSM based comparative analysis of immediate and long-term outcomes. *Surg Endosc.* 2022 Feb;36(2):1224-1233. doi: 10.1007/s00464-021-08391-4. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33650004.
111. Eroglu F, Dokur M, Ulu Y. MicroRNA profile in immune response of alveolar and cystic echinococcosis patients. *Parasite Immunol.* 2021 Jul;43(7):e12817. doi: 10.1111/pim.12817. Epub 2021 May 7. PMID: 33410199.
112. Escolà-Vergé L, Salvador F, Sánchez-Montalvá A, Escudero-Fernández JM, Sulleiro E, Rando A, Bilbao I, Lázaro JL, Serres X, Salvador J, Molina I. Retrospective Study of Cystic Echinococcosis in a Recent Cohort of a Referral Center for Liver Surgery. *J Gastrointest Surg.* 2019 Jun;23(6):1148-1156. doi: 10.1007/s11605-018-3971-y. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30242646.
113. Fancellu A., Perra T., Vergari D., Vargiu I., Feo C.F., Cossu M.L., Deiana G., Porcu A. Management of complex liver cystic hydatidosis: challenging benign diseases for the hepatic surgeon A case series report from an endemic area. *Medicine (2020)* 99:48. P.1 doi: 10.1097/MD.00000000000023435
114. Faraj W, Abi Faraj C, Kanso M, Nassar H, Hoteit L, Farsakoury R, Zaghal A, Yaghi M, Jaafar RF, Khalife M. Hydatid Disease of the Liver in the Middle East: A Single Center Experience. *Surg Infect (Larchmt).* 2022 Feb;23(1):29-34. doi: 10.1089/sur.2021.097. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34559001.
115. Fargetton X., Galtier P., Delatour P. Sulfoxidation of albendazole by a cytochrome P450-independent monooxygenase from rat liver microsomes // *Veterinary Research Communications.* – 1986. – T. 10. – №. 1. – C. 317-324.
116. Fateh R, Norouzi R, Mirzaei E, Nissapatron V, Nawaz M, Khalifeh-Gholi M, Hamta A, Adnani Sadati SJ, Siyadatpanah A, Fattahi Bafghi A. In vitro evaluation of albendazole nanocrystals against *Echinococcus granulosus* protoscolices. *Ann Parasitol.* 2021;67(2):203-212. doi: 10.17420/ap6702.330. PMID: 34592087.

117. Ferrer Inaebnit E, Molina Romero FX, Segura Sampedro JJ, González Argenté X, Morón Canis JM. A review of the diagnosis and management of liver hydatid cyst. *Rev Esp Enferm Dig.* 2022 Jan;114(1):35-41. doi: 10.17235/reed.2021.7896/2021. PMID: 34034501.
118. Fitz-Henry J. The ASA classification and peri-operative risk //The Annals of The Royal College of Surgeons of England. – 2011. – T. 93. – №. 3. – C. 185-187.
119. Gessese AT. Review on Epidemiology and Public Health Significance of Hydatidosis. *Vet Med Int.* 2020 Dec 3;2020:8859116. doi: 10.1155/2020/8859116. PMID: 33354312; PMCID: PMC7735834.
120. Gharbi HA, Hassine W, Brauner MW, Dupuch K. Ultrasound examination of the hydatid liver. *Radiology.* 1981; 139: 459-63
121. Giulianotti P. C. Robotic liver surgery: results for 70 resections/ P.C. Giulianotti, A. Coratti, F. Sbrana, P. Addeo, F.M. Bianco, N.C. Buchs, E. Benedetti //Surgery. – 2011. – T. 149. – №. 1. – C. 29-39. doi: 10.1016/j.surg.2010.04.002
122. Gomez I Gavara C, López-Andújar R, Belda Ibáñez T, Ramia Ángel JM, Moya Herraiz Á, Orbis Castellanos F, Pareja Ibars E, San Juan Rodríguez F. Review of the treatment of liver hydatid cysts. *World J Gastroenterol.* 2015 Jan 7;21(1):124-31. doi: 10.3748/wjg.v21.i1.124. PMID: 25574085;
123. Gottschall D. W., Theodorides V. J., Wang R. The metabolism of benzimidazole anthelmintics //Parasitology Today. – 1990. – T. 6. – №. 4. – C. 115-124
124. Graeter T, Shi R, Bao H, Liu W, Li W, Jiang Y, Schmidberger J, Brumpt E, Delabrousse E, Kratzer W; XUUB consortium. Intrahepatic manifestation and distant extrahepatic disease in alveolar echinococcosis: a multicenter cohort study. *Acta Radiol.* 2021 Aug;62(8):997-1005. doi: 10.1177/0284185120951958. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32847367.
125. Grimm J, Krickl J, Beck A, Nell J, Bergmann M, Tappe D, Grüner B, Barth TF, Brehm K. Establishing and evaluation of a polymerase chain reaction for the detection of *Echinococcus multilocularis* in human tissue. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021 Feb 25;15(2):e0009155. doi: 10.1371/journal.pntd.0009155. PMID: 33630840; PMCID: PMC7906421.

126. Grubnik V, Iliashenko V, Bugridze Z, Grubnik V, Giuashvili S. Liver cystic echinococcosis laparoscopic treatment effectiveness. *Georgian Med News*. 2018 May;(278):20-25. Russian. PMID: 29905539.
127. Guerret S, Vuitton DA, Liance M, Pater C, Carbillet JP. *Echinococcus multilocularis*: relationship between susceptibility/resistance and liver fibrogenesis in experimental mice. *Parasitol Res*. 1998 Aug;84(8):657-67. doi: 10.1007/s004360050466.
128. Guo X, Zheng Y. Profiling of miRNAs in mouse peritoneal macrophages responding to *Echinococcus multilocularis* infection. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10: 132.
129. Habibzadeh F, Habibzadeh P, Shakibafard A, Saidi F. Predicting the outcome of asymptomatic univesicular liver hydatids: diagnostic accuracy of unenhanced CT. *Eur Radiol*. 2021 Aug;31(8):5812-5817. doi: 10.1007/s00330-020-07681-0. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33452910.
130. Harizanov RN, Rainova IG, Kaftandjiev IT. Extra-hepatopulmonary cystic echinococcosis in Bulgaria: frequency, management and outcome of the disease. *Parasitology*. 2021 Apr;148(5):562-565. doi: 10.1017/S0031182020002206. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33213598.
131. Hassanain MA, Toaleb NI, Shaapan RM, Hassanain NA, Maher A, Yousif AB. Immunological detection of human and camel cystic echinococcosis using different antigens of hydatid cyst fluid, protoscoleces, and germinal layers. *Vet World*. 2021 Jan;14(1):270-275. doi: 10.14202/vetworld.2021.270-275. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33642814; PMCID: PMC7896894.
132. He J, Yang C, Wang W. Treatment of retroperitoneal echinococcosis: the experience of a single center. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Feb 26;100(8):e24744. doi: 10.1097/MD.00000000000024744. PMID: 33663088; PMCID: PMC7909149.
133. Heinrich S, Tripke V, Huber T, Siegel E, Dennebaum M, Staib L, Wörns MA, Oberholzer K, Mittler J, Lang H. Ergebnisse der multimodalen Therapie der hepatischen Echinokokkose [Results of multimodal treatment of hepatic

- echinococcosis]. *Chirurg.* 2020 Nov;91(11):943-954. German. doi: 10.1007/s00104-020-01157-z. PMID: 32189047.
134. Hemphill A, Stadelmann B, Rufener R, Spiliotis M, Boubaker G, Müller J, Müller N, Gorgas D, Gottstein B. Treatment of echinococcosis: albendazole and mebendazole--what else? *Parasite.* 2014;21:70. doi: 10.1051/parasite/2014073. Epub 2014 Dec 22. PMID: 25526545; PMCID: PMC4271654.
135. Hong ST. Albendazole and Praziquantel: Review and Safety Monitoring in Korea. *Infect Chemother.* 2018 Mar;50(1):1-10. doi: 10.3947/ic.2018.50.1.1. PMID: 29637747; PMCID: PMC5895825
136. Ibrahim I. Laparoscopic versus open surgery for hepatic cystic echinococcosis: a systematic review and meta-analysis/ I. Ibrahim, M. Tuerdi, X. Zou, Y. Wu, A. Yasen, Y. Abihan, T. Tuxun //INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE. – 2017. – T. 10. – №. 12. – C. 16788-16797.
137. Jaén-Torrejimeno I., Latorre-Fragua R., López-Guerra D., Rojas-Holguín A., Manuel-Vázquez A., Blanco-Fernández G., Ramia J.M. Jaundice as a clinical presentation in liver hydatidosis increases the risk of postoperative biliary fistula. *Langenbecks Arch. Surg.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00423-020-02070-z>
138. Jafari R, Sanei B, Baradaran A, Kolahdouzan M, Bagherpour B, Yousofi Darani H. Immunohistochemical observation of local inflammatory cell infiltration in the host-tissue reaction site of human hydatid cysts. *J Helminthol.* 2019 May;93(3):277-285. doi: 10.1017/S0022149X1800024X. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29708080.
139. Kamiyama T. Recent advances in surgical strategies for alveolar echinococcosis of the liver. *Surg Today.* 2020 Nov;50(11):1360-1367. doi: 10.1007/s00595-019-01922-6. Epub 2019 Nov 25. PMID: 31768657.
140. Kaniyev S, Baimakhanov Z, Doskhanov M, Kausova G, Baimakhanov B. RECENT TREATMENT RESULTS OF LIVER ECHINOCOCCOSIS BY PAIR METHOD (PUNCTURE, ASPIRATION, INJECTION, REASPIRATION). *Georgian Med News.* 2020 Nov;(308):11-14. PMID: 33395633

141. Kang B. S. et al. Enhancing the in vitro anticancer activity of albendazole incorporated into chitosan-coated PLGA nanoparticles //Carbohydrate polymers. – 2017. – T. 159. – C. 39-47.
142. Kantarci M, Aydin S, Eren S, Ogul H, Akhan O. Imaging Aspects of Hepatic Alveolar Echinococcosis: Retrospective Findings of a Surgical Center in Turkey. *Pathogens*. 2022 Feb 20;11(2):276. doi: 10.3390/pathogens11020276. PMID: 35215218; PMCID: PMC8877742.
143. Kantarci M, Pirimoglu B. Diffusion-weighted MR imaging findings in a growing problem: hepatic alveolar echinococcosis. *Eur J Radiol*. 2014 Oct;83(10):1991-2. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.07.013. Epub 2014 Jul 27. PMID: 25112672.
144. Katkhouda N. Laser resection of a liver hydatid cyst under videolaparoscopy/ N. Katkhouda, P. Fabiani, E. Benizri, J. Mouiel//British journal of surgery. – 1992. – T. 79. – №. 6. – C. 560-561. <https://doi.org/110.1002/bjs.1800790628>.
145. Kaya S, Altuntas YE, Kaptanoglu L, Altin Ö, Kement M, Küçük HF, Bildik N. Laparoscopic treatment of hepatic hydatid cysts. Our approach. *Ann Ital Chir*. 2019;90:560-564. PMID: 31617852.
146. Khuroo MS. Percutaneous Drainage in Hepatic Hydatidosis-The PAIR Technique: Concept, Technique, and Results. *J Clin Exp Hepatol*. 2021 Sep-Oct;11(5):592-602. doi: 10.1016/j.jceh.2021.05.005. Epub 2021 May 26. PMID: 34511821; PMCID: PMC8414317.
147. Klein L, Meurisse N, Honoré P, De Roover A, Detry O. Diagnostic et traitement des kystes hépatiques [Diagnosis and management of liver cysts]. *Rev Med Liege*. 2021 Sep;76(9):661-665. French. PMID: 34477336.
148. Kratzer W, Weimer H, Schmidberger J. Echinococcosis: a Challenge for Liver Sonography. *Ultraschall Med*. 2022 Apr;43(2):120-145. English. doi: 10.1055/a-1694-5552. Epub 2022 Feb 24. Erratum in: *Ultraschall Med*. 2022 Mar 14;: PMID: 35211944.
149. Kulali F, Acar A, Semiz-Oysu A, Canbak T, Tolan K, Bukte Y. Misleading findings of liver-specific MR contrast agent for radiological diagnosis of cysto-

- biliary communication in hydatid cysts. *Radiol Med*. 2019 Jun;124(6):460-466. doi: 10.1007/s11547-019-01000-4. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30725396.
150. Labsi M, Soufli I, Amir ZC, Touil-Boukoffa C. Hepatic inflammation and liver fibrogenesis: A potential target for the treatment of cystic echinococcosis-associated hepatic injury. *Acta Trop*. 2022 Feb;226:106265. doi: 10.1016/j.actatropica.2021.106265. Epub 2021 Dec 9. PMID: 34896103.
151. Larrieu E, Uchiumi L, Salvitti JC, Sobrino M, Panomarenko O, Tissot H, Mercapide CH, Sustercic J, Arezo M, Mujica G, Herrero E, Labanchi JL, Grizmodo C, Araya D, Talmon G, Galvan JM, Sepulveda L, Seleiman M, Cornejo T, Echenique H, Del Carpio M. Epidemiology, diagnosis, treatment and follow-up of cystic echinococcosis in asymptomatic carriers. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2019 Feb 1;113(2):74-80. doi: 10.1093/trstmh/try112. Erratum in: *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2019 May 1;113(5):291. PMID: 30412239.
152. Lembarki G, El Benna N. Echinococcal Cysts in the Liver. *N Engl J Med*. 2018 Jul 12;379(2):181. doi: 10.1056/NEJMicm1702005. PMID: 29996075.
153. Li NS, Liang W, Piccirilli JA, Tang WJ. Reinvestigating the synthesis and efficacy of small benzimidazole derivatives as presequence protease enhancers. *Eur J Med Chem*. 2019 Dec 15;184:111746. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.111746. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31610373; PMCID: PMC6874713.
154. Lissandrin R, Tamarozzi F, Mariconti M, Manciuilli T, Brunetti E, Vola A. Watch and Wait Approach for Inactive Echinococcal Cyst of the Liver: An Update. *Am J Trop Med Hyg*. 2018 Aug;99(2):375-379. doi: 10.4269/ajtmh.18-0164. Epub 2018 May 31. PMID: 29869600; PMCID: PMC6090333.
155. Liu J, Li ZY, Liu L, Shi XJ, Xiang WG, Liu Q, Zhao L. [Application of ultrasound in the diagnosis and preoperative evaluation of cystic hepatic echinococcosis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2020 Nov 24;100(43):3453-3456. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20200428-01351. PMID: 33238678.
156. Longuespée R, Casadonte R, Kriegsmann M, Wandernoth P, Lisenko K, Mazzucchelli G, Becker M, Kriegsmann J. Proteomic investigation of human cystic

- echinococcosis in the liver. *Mol Biochem Parasitol.* 2017 Jan;211:9-14. doi: 10.1016/j.molbiopara.2016.12.002. Epub 2016 Dec 13. PMID: 27986452.
157. Magistri P. Not just minor resections: robotic approach for cystic echinococcosis of the liver/ P. Magistri, A. Pecchi, E. Franceschini, B. Pesi,, S. Guadagni, B. Catellani, R. Ballarin // *Infection.* – 2019. – T. 47. – №. 6. – C. 973-979. doi.org/10.1007/s15010-019-01333-2
158. Mansy W., Mohamed M., Saber S. Outcomes of radical surgical management in liver hydatid cysts: 7 years center experience. *Mini-invasive Surg* 2018;2:36. doi.org/10.20517/2574-1225.2018.48
159. Mavilia MG, Pakala T, Molina M, Wu GY. Differentiating Cystic Liver Lesions: A Review of Imaging Modalities, Diagnosis and Management. *J Clin Transl Hepatol.* 2018 Jun 28;6(2):208-216. doi: 10.14218/JCTH.2017.00069. Epub 2018 Jan 5. PMID: 29951366; PMCID: PMC6018306.
160. McManus, D.P., Gray, D.J., Zhang, W. and Yang, Y. Diagnosis, treatment, and management of echinococcosis. (2012) *BMJ*, 344, e3866. doi:10.1136/bmj.e3866
161. Meng QY, Peng J, Ma SM, Fan HN. [Progress of researches on the use of ultrasound in the diagnosis and treatment of hepatic alveolar echinococcosis]. *Zhongguo Xue Xi Chong Bing Fang Zhi Za Zhi.* 2020 Jun 17;32(6):657-660. Chinese. doi: 10.16250/j.32.1374.2020055. PMID: 33325207.
162. Mirabile E, Solomon N, Fields PJ, Macpherson CNL. Progress towards international adoption of the World Health Organization ultrasound classification of cystic echinococcosis. *Acta Trop.* 2019 Jan;189:6-9. doi: 10.1016/j.actatropica.2018.09.024. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30267658.
163. Moroni S. et al. Abdominal cystic echinococcosis treated with albendazole. A pediatric cohort study // *PLoS One.* – 2016. – T. 11. – №. 9. – C. e0160472.
164. Muñoz C, Albornoz C. Laparoscopic pericystectomy for segment VIII hydatid cyst of the liver with diaphragmatic compromise. *Cir Esp (Engl Ed).* 2020 Jan;98(1):47. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ciresp.2019.08.005. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31784035.

165. Naar L. Management of Cystic Echinococcosis Complications and Dissemination/ L. Naar, L. Hatzaras, N. Arkadopoulos. The Surgical Management of Parasitic Diseases. – Springer, Cham, 2020. C.209-228. <https://doi.org/10.1007/s00268-009-9982-9>
166. Nikolic A, Rauchfuß F, Settmacher U. Major-Leberresektionen bei zystischer Echinokokkose der Leber [Major liver resections in cystic echinococcosis of the liver]. *Chirurg*. 2019 Mar;90(Suppl 2):64. German. doi: 10.1007/s00104-019-0904-6. PMID: 30758609.
167. Notomi T, Mori Y, Tomita N, Kanda H. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): principle, features, and future prospects. *J Microbiol*. 2015 Jan;53(1):1-5. doi: 10.1007/s12275-015-4656-9. Epub 2015 Jan 4. PMID: 25557475.
168. Pakala T, Molina M, Wu GY. Hepatic Echinococcal Cysts: A Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2016 Mar 28;4(1):39-46. doi: 10.14218/JCTH.2015.00036. Epub 2016 Mar 15. PMID: 27047771; PMCID: PMC4807142.
169. Patkowski W., Krasnodębski M., Grąt V., Masior Ł., Krawczyk M. Surgical treatment of hepatic Echinococcus granulosus. *Gastroenterol. Rev.* 2017;12:199–202. doi: 10.5114/pg.2017.70473
170. Pawluk SA, Roels CA, Wilby KJ, Ensom MHH. A review of pharmacokinetic drug-drug interactions with the anthelmintic medications albendazole and mebendazole. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54:371–383. doi: 10.1007/s40262-015-0243-9.
171. Peng J, Duan Z, Guo Y, Li X, Luo X, Han X, Luo J. Identification of candidate biomarkers of liver hydatid disease via microarray profiling, bioinformatics analysis, and machine learning. *J Int Med Res*. 2021 Mar;49(3):300060521993980. doi: 10.1177/0300060521993980. PMID: 33787392; PMCID: PMC8020228.
172. Peters L, Burkert S, Grüner B. Parasites of the liver - epidemiology, diagnosis and clinical management in the European context. *J Hepatol*. 2021 Jul;75(1):202-218. doi: 10.1016/j.jhep.2021.02.015. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33636243.

173. Rahbari N. N. et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) //Surgery. – 2011. – T. 149. – №. 5. – C. 713-724.
174. Rahbari N. N. et al. Post-hepatectomy haemorrhage: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) //Hpb. – 2011. – T. 13. – №. 8. – C. 528-535.
175. Rawden H. C. et al. Relative contribution of cytochromes P-450 and flavin-containing monooxygenases to the metabolism of albendazole by human liver microsomes //British journal of clinical pharmacology. – 2000. – T. 49. – №. 4. – C. 313-322.
176. Reinehr M, Micheloud C, Grimm F, Kronenberg PA, Grimm J, Beck A, Nell J, Meyer Zu Schwabedissen C, Furrer E, Müllhaupt B, Barth TFE, Deplazes P, Weber A. Pathology of Echinococcosis: A Morphologic and Immunohistochemical Study on 138 Specimens With Focus on the Differential Diagnosis Between Cystic and Alveolar Echinococcosis. *Am J Surg Pathol.* 2020 Jan;44(1):43-54. doi: 10.1097/PAS.0000000000001374. PMID: 31567204.
177. Richter J, Lindner AK, Geisel D, Torsello GF, Martinez GE, Isner C, Schürmann D, Pfäfflin F, Orhun A, Manciuilli T, Brunetti E. Treatment of a giant hepatic echinococcal cyst with percutaneous drainage and in vivo assessment of the protoscolicidal effect of praziquantel. *Clin J Gastroenterol.* 2021 Jun;14(3):888-892. doi: 10.1007/s12328-021-01397-4. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33851365; PMCID: PMC8154811.
178. Romero-Alegria A. et al. Imported cystic echinococcosis in western Spain: a retrospective study //Transactions of the Royal Society of Tropical medicine and Hygiene. – 2016. – T. 110. - №. 11. – C. 664-669
179. Sade R, Kantarci M, Ogul H, Gundogdu B, Aydınli B. Differentiation between hepatic alveolar echinococcosis and primary hepatic malignancy with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Diagn Interv Imaging.* 2018 Mar;99(3):169-177. doi: 10.1016/j.diii.2017.09.007. Epub 2017 Oct 27. PMID: 29110943.

180. Sadjjadi FS, Ahmadi N, Rezaie-Tavirani M, Zali H. Following up of Surgical Treated Human Liver Cystic Echinococcosis: A Proteomics Approach. *Iran J Parasitol.* 2021 Jan-Mar;16(1):11-22. doi: 10.18502/ijpa.v16i1.5507. PMID: 33786043; PMCID: PMC7988678.
181. Salvador F, Escolà-Vergé L, Barios M, Belhassen-Garcia M, Tamayo-Alonso P, Sánchez-Montalvá A, Romero-Alegría Á, Simó M, Garcia-Talavera P, Bosch-Nicolau P, Espinosa-Pereiro J, Molina I. Usefulness of the FDG PET/CT in the management of cystic echinococcosis: A pilot study. *Acta Trop.* 2022 Mar;227:106295. doi: 10.1016/j.actatropica.2021.106295. Epub 2021 Dec 24. PMID: 34954257.
182. Schuhbauer J, Schweizer M, Philipp J, Schmidberger J, Schlingeloff P, Kratzer W. Long-term follow-up of liver alveolar echinococcosis using echinococcosis multilocularis ultrasound classification. *World J Gastroenterol.* 2021 Oct 28;27(40):6939-6950. doi: 10.3748/wjg.v27.i40.6939. PMID: 34790016; PMCID: PMC8567478.
183. Schwarze V, Mueller-Peltzer K, Negrão de Figueiredo G, Lindner F, Rübenthaler J, Clevert DA. The use of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the diagnostic evaluation of hepatic echinococcosis. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2018;70(4):449-455. doi: 10.3233/CH-189310. PMID: 30347607.
184. Shahabinejad P, Shahriarirad R, Omidian M, Ghorbani F, Barazesh A, Sarkari B. Diagnostic performance of *Echinococcus granulosus* protoscolices antigens in the serodiagnosis of human cystic echinococcosis. *J Immunoassay Immunochem.* 2020 Sep 2;41(5):833-840. doi: 10.1080/15321819.2020.1781653. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32552259.
185. Shams-Ul-Bari, Arif SH, Malik AA, Khaja AR, Dass TA, Naikoo ZA. Role of albendazole in the management of hydatid cyst liver. *Saudi J Gastroenterol.* 2011 Sep-Oct;17(5):343-7. doi: 10.4103/1319-3767.84493. PMID: 21912062; PMCID: PMC3178923.

186. Shaprin V, Verba A, Formanchuk T, Formanchuk A, Chernychenko O. Surgical treatment of echinococcosis of the liver and its complications. *Wiad Lek.* 2022;75(1 pt 2):244-250. PMID: 35182130.
187. Sokouti M., Sadeghi R., Pashazadeh S., Abadi S.E.H., Sokouti M., Ghojazadeh M., Sokouti B. A systematic review and meta-analysis on the treatment of liver hydatid cyst using meta-MUMS tool: comparing PAIR and laparoscopic procedures. *Arch Med Sci.* 2019 Mar;15(2):284-308. doi: 10.5114/aoms.2018.73344.
188. Smego Jr. R. A. et al. Percutaneous aspiration-injection-reaspiration drainage plus albendazole or mebendazole for hepatic cystic echinococcosis: a meta-analysis // *Clinical infectious diseases.* – 2003. – T.37. - №8. – C. 1073-1083.
189. Solomon N, Fields PJ, Tamarozzi F, Brunetti E, Macpherson CNL. Expert Reliability for the World Health Organization Standardized Ultrasound Classification of Cystic Echinococcosis. *Am J Trop Med Hyg.* 2017 Mar;96(3):686-691. doi: 10.4269/ajtmh.16-0659. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28070008; PMCID: PMC5361546.
190. Stoianov G, Iarumov N, Damianov N. [Immunity changes in liver echinococcosis]. *Khirurgiia (Sofia).* 2006;(2):36-7. Bulgarian. PMID: 18956605.
191. Stoianov G, Iarumov N. Diagnostichna punktsiia i punktsionno lechenie na chernodrobnata ekhinokokoza-"za" i "protiv" [Diagnostic puncture and puncture treatment of liver echinococcosis--"yes" or "no"]. *Khirurgiia (Sofia).* 2002;58(2):30-3. Bulgarian. PMID: 12515018.
192. Stoianov G, Iurukova D. Vuzmozhnosti na konservativnoto lechenie pri diseminirana abdominalna ekhinokokoza [Conservative treatment possibilities in disseminated abdominal echinococcosis]. *Khirurgiia (Sofia).* 1980;33(4):321-4. Bulgarian. PMID: 7420951.
193. Stoianov G, Ivanov B, Bovianski A. Promeni v nivoto na imunoglobulinite i niakoi drugi serumni beltütsi pri chernodrobnata ekhinokokoza [Changes in the level of immunoglobulins and other serum proteins in hepatic echinococcosis]. *Khirurgiia (Sofia).* 1990;43(3):58-61. Bulgarian. PMID: 2283777.

194. Stoianov G. Ekhinokokoza v glutealnata oblast [Echinococcosis in the gluteal region]. *Khirurgiia (Sofia)*. 1993;46(3):59-60. Bulgarian. PMID: 8264201.
195. Stojkovic M., Rosenberger K.D., Steudle F., Junghanss T. Watch and Wait Management of Inactive Cystic Echinococcosis - Does the Path to Inactivity Matter - Analysis of a Prospective Patient Cohort. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Dec 19;10(12):e0005243. doi: 10.1371/journal.pntd.0005243.
196. Stojkovich M. et al. Treatment response of cystic echinococcosis to benzimidazoles: a systematic review // *PloS neglected tropical diseases*. - 2009.- T.3. - №.9.- C.e524
197. Strohäker J, Nadalin S. Diagnostik und Management der intraabdominellen Echinococcus-Manifestation [Diagnostics and management of intra-abdominal Echinococcus manifestation]. *Chirurg*. 2019 Oct;90(10):823-832. German. doi: 10.1007/s00104-019-1001-6. PMID: 31312861.
198. Tamarozzi F, Longoni SS, Vola A, Degani M, Tais S, Rizzi E, Prato M, Scarso S, Silva R, Brunetti E, Bisoffi Z, Perandin F. Evaluation of Nine Commercial Serological Tests for the Diagnosis of Human Hepatic Cyst Echinococcosis and the Differential Diagnosis with Other Focal Liver Lesions: A Diagnostic Accuracy Study. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Jan 25;11(2):167. doi: 10.3390/diagnostics11020167. PMID: 33503986; PMCID: PMC7911993.
199. Tamarozzi F, Vuitton L, Brunetti E, Vuitton DA, Koch S. Non-surgical and non-chemical attempts to treat echinococcosis: do they work? *Parasite*. 2014;21:75. doi: 10.1051/parasite/2014071. Epub 2014 Dec 23. PMID: 25531730; PMCID: PMC4273701.
200. Tetali B, Grahf DC, Abou Asala ED, Axelson D. An Atypical Presentation of Cystic Echinococcosis. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2020 Feb 24;4(2):164-166. doi: 10.5811/cpcem.2020.1.45842. PMID: 32426662; PMCID: PMC7220006.
201. Torgerson P.R., Devleeschauwer B., Praet N., Speybroeck N., Willingham A.L., Kasuga F., Rokni M.B., Zhou X.N., Fèvre E.M., Sripa B., Gargouri N., Fürst T., Budke C.M., Carabin H., Kirk M.D., Angulo F.J., Havelaar A., de Silva N. World Health Organization Estimates of the Global and Regional Disease Burden of 11

Foodborne Parasitic Diseases, 2010: A Data Synthesis. *PLoS Med.* 2015 Dec 3;12(12):e1001920. doi: 10.1371/journal.pmed.1001920. PMID: 26633705; PMCID: PMC4668834

202. Toribio L, Santivanez S, Scott AL, Enriquez R, Sedano C, Soto-Becerra P, Garcia HH, Shiff CJ; Cysticercosis Working Group in Peru. Diagnostic urinary cfDNA detected in human cystic echinococcosis. *Mol Biochem Parasitol.* 2020 Sep;239:111314. doi: 10.1016/j.molbiopara.2020.111314. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32866606; PMCID: PMC8801304.

203. Totomoch-Serra A, García-Méndez N, Manterola C. Echinococcus Granulosus Haplotypes in the Scientific Literature. *Rev Invest Clin.* 2020 Dec 22;72(6):394. doi: 10.24875/RIC.20000194. PMID: 33053567.

204. Troisi R. I. et al. Robot assistance in liver surgery: a real advantage over a fully laparoscopic approach? Results of a comparative bi - institutional analysis / R.I. Troisi, A. Patriti, R. Montalti, L. Casciola //The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery. – 2013. – T. 9. – №. 2. – C. 160-166. doi: 10.1002/rcs.1495. Epub 2013 Mar 21.

205. Tuerganaili A, Shao YM, Zhao JM, Li T, Ran B, Jiang TM, Zhang RQ, Tuerhongjiang T, Wu L, Guo M, Wen H. [The clinical practice of improvement the "Volume and Quality" of functional liver in autologous liver transplantation for the patients with alveolar echinococcosis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2017 Jan 24;97(4):270-275. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.04.007. PMID: 28162156.

206. Tuxun T, Apaer S, Ma HZ, Zhao JM, Lin RY, Aji T, Shao YM, Wen H. Plasma IL-23 and IL-5 as surrogate markers of lesion metabolic activity in patients with hepatic alveolar echinococcosis. *Sci Rep.* 2018 Mar 13;8(1):4417. doi: 10.1038/s41598-018-20301-8. PMID: 29535327; PMCID: PMC5849767.

207. Vaca HR, Celentano AM, Toscanini MA, Hauser AT, Macchiaroli N, Cuestas ML, Nusblat AD, Sippl W, Elissondo MC, Jung M, Camicia F, Rosenzvit MC. Identification and characterization of sirtuin enzymes in cestodes and evaluation of

- sirtuin inhibitors as new cestocidal molecules. *Int J Parasitol.* 2022 Apr;52(5):317-329. doi: 10.1016/j.ijpara.2021.12.002. Epub 2022 Feb 9. PMID: 35150663.
208. Velasco-Tirado V, Romero-Alegría Á, Belhassen-García M, Alonso-Sardón M, Esteban-Velasco C, López-Bernús A, Carpio-Perez A, Jimenez López MF, Muñoz Bellido JL, Muro A, Cordero-Sanchez M, Pardo-Lledias J, Muñoz-Bellvis L. Recurrence of cystic echinococcosis in an endemic area: a retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2017 Jun 27;17(1):455. doi: 10.1186/s12879-017-2556-9. PMID: 28655301; PMCID: PMC5488421.
209. Velasco-Tirado V, Romero-Alegria A, Pardo-Lledías J, Alonso-Sardón M, Lopez-Bernus A, Sampedro JQ, Bellvis LM, Iglesias Gomez A, Muro A, Muñoz Bellido JL, Iglesias-Iglesias M, Jimenez Lopez MF, Belhassen-García M. Management of cystic echinococcosis in the last two decades: what have we learned? *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2018 May 1;112(5):207-215. doi: 10.1093/trstmh/try050. PMID: 29897552.
210. Vuitton DA, Guerret-Stocker S, Carbillet JP, Manton G, Miguet JP, Grimaud JA. Collagen immunotyping of the hepatic fibrosis in human alveolar echinococcosis. *Z Parasitenkd.* 1986;72(1):97-104. doi: 10.1007/BF00927740. PMID: 3515794.
211. Wadhawa V, Shah J, Doshi C, Ramani J, Lakhia K, Rathod D, Tavar R, Kothari J. Surgical overview of cardiac echinococcosis: a rare entity. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018 Aug 1;27(2):191-197. doi: 10.1093/icvts/ivy053. PMID: 29522097.
212. Wang X, Zhu A, Cai H, Liu B, Xie G, Jiang R, Zhang J, Xie N, Guan Y, Bergquist R, Wang Z, Li Y, Wu W. The pathology, phylogeny, and epidemiology of *Echinococcus ortleppi* (G5 genotype): a new case report of echinococcosis in China. *Infect Dis Poverty.* 2021 Nov 6;10(1):130. doi: 10.1186/s40249-021-00907-3. PMID: 34742346; PMCID: PMC8572459.
213. Wani NA, Kosar T, Gojwari T, Robbani I, Choh NA, Shah AI, Khan AQ. Intrabiliary rupture of hepatic hydatid cyst: multidetector-row CT demonstration.

- Abdom Imaging. 2011 Aug;36(4):433-7. doi: 10.1007/s00261-010-9675-8. PMID: 21181157.
214. Wen H., Vuitton L., Tuxun T., Li J., Vuitton D.A., Zhang W., McManus D.P. Echinococcosis: Advances in the 21st Century. Clin Microbiol Rev. 2019 Feb 13;32(2):e00075-18. doi: 10.1128/CMR.00075-18. Print 2019 Mar 20. PMID: 3076047.
215. WHO. Informal Working Group. International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. Acta. Tropica. 2003;85(2):253–261.
216. Woolsey ID, Miller AL. Echinococcus granulosus sensu lato and Echinococcus multilocularis: A review. Res Vet Sci. 2021 Mar;135:517-522. doi: 10.1016/j.rvsc.2020.11.010. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33246571.
217. Wu Z. et al. CYP2J2 and CYP2C19 are the major enzymes responsible for metabolism of albendazole and fenbendazole in human liver microsomes and recombinant P450 assay systems //Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2013. – T. 57. – №. 11. – C. 5448-5456.
218. Ya-Min G, Wen-Jun Z, Shun-Yun Z, Xiu-Min H, Zheng-Guang X. [Surgical treatment strategy for complex hepatic echinococcosis: a review]. Zhongguo Xue Xi Chong Bing Fang Zhi Za Zhi. 2018 Jul 2;30(6):705-708. Chinese. doi: 10.16250/j.32.1374.2018169. PMID: 30891993.
219. Yang Y, Ellis MK, McManus DP. Immunogenetics of human echinococcosis. Trends Parasitol. 2012 Oct;28(10):447-54. doi: 10.1016/j.pt.2012.08.001. Epub 2012 Aug 30. PMID: 22951425.
220. Yin YJ, Zhang Q, Yang YX, Yang SK, Wang HF, Shi JX, Wang ZM, Yang YH, Lin Y, Li ZY, Yang YR. [Study of the genes correlated with cyst calcification in patients with cystic echinococcosis]. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. 2016 May;50(5):434-8. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.05.009. PMID: 27141900.
221. Yu XK, Zhang L, Ma WJ, Bi WZ, Ju SG. An Overview of Hepatic Echinococcosis and the Characteristic CT and MRI Imaging Manifestations. Infect

Drug Resist. 2021 Oct 27;14:4447-4455. doi: 10.2147/IDR.S331957. PMID: 34737585; PMCID: PMC8558428.

222. Zait H, Hamrioui B. Human cystic echinococcosis: Serological diagnosis by indirect hemagglutination test, enzyme-linked immunosorbent assay, immunoelectrophoresis, and immunoblotting in surgically confirmed patients versus cases diagnosed by imaging techniques. *Med Mal Infect.* 2020 Nov;50(8):676-683. doi: 10.1016/j.medmal.2019.10.001. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31727467.

223. Zhang Y, Wang J, Yang Q, Li Z, Xu X, Chen C, Hou Z, He Q, Sheng L, Ma X, Luo Y. Synergism therapeutic and immunoregulatory effects of Albendazole + rAd-mIL-28B against Echinococcosis in experiment-infected mice with protoscoleces. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021 Nov 24;15(11):e0009927. doi: 10.1371/journal.pntd.0009927. PMID: 34818327; PMCID: PMC8612551.

224. Zhao Y, Shen S, Jin X, Wang W, Li J, Chen W. Cell-free DNA as a diagnostic tool for human echinococcosis. *Trends Parasitol.* 2021 Nov;37(11):943-946. doi: 10.1016/j.pt.2021.07.006. Epub 2021 Jul 29. PMID: 34334318.

225. Zhu M, Du X, Xu H, Yang S, Wang C, Zhu Y, Zhang T, Zhao W. Metabolic profiling of liver and faeces in mice infected with echinococcosis. *Parasit Vectors.* 2021 Jun 14;14(1):324. doi: 10.1186/s13071-021-04807-1. PMID: 34127037; PMCID: PMC8201681.