

на правах рукописи

Карпов Алексей Андреевич

**Диагностическое моделирование и персонифицированное
хирургическое лечение больных эхинококкозом печени**

3.1.9. – Хирургия (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

**Диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Москва – 2023

Работа выполнена в ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Шабунин Алексей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН.

Официальные оппоненты:

Восканян Сергей Эдуардович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, заместитель главного врача по хирургической помощи – руководитель Центра хирургии и трансплантологии.

Ветшев Петр Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, Институт усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры хирургии и курсами травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии

Цвиркун Виктор Викторович, доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы, главный научный сотрудник

Ведущая организация: ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «18» октября 2023 года в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.3.054.06 при ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская д. 19/38 и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО <http://www.rmapo.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2023 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

Самсонова Любовь Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

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).

Сложность диагностики и лечения эхинококкоза печени привела к разработке множества классификаций. 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.. 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, продемонстрированные в работах отечественных ученых, однако влияние этого феномена на непосредственные результаты лечения продемонстрировано не было [Ángeles-Arvizu A., 2021; Fateh R., 2021].

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 пациентов эхинококкозом печени нет. Таким образом, проблема комплексного подхода к лечению больных с эхинококковым поражением печени остается до настоящего времени крайне важной и по-прежнему сложной, требующей разработки персонифицированного подхода как к хирургическому, так и к лекарственному лечению этой сложной категории пациентов и обусловили необходимость поиска новых вариантов лечения.

Степень разработанности проблемы

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 персонифицированного 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 ни в одном из доступных исследований не было дано клинической оценки 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, однако во всех известных работах проводился строгий отбор пациентов для лапароскопических и чрескожных операций [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 наблюдения за пациентами после подобных хирургических вмешательств.

Таким образом, по-прежнему остается открытым вопрос не только о выборе варианта хирургического вмешательства, но и необходимости проведения, длительности и режимов дозирования противопаразитарной терапии. Усовершенствование же лечебно-диагностического алгоритма за счет персонификации диагностического и лечебного этапов, выбора оптимального в каждом конкретном случае варианта хирургического вмешательства у пациентов 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 персонифицированного подхода к лечению больных эхинококкозом печени на основе фармакогенетического и клинично-инструментального моделирования.

Задачи исследования

1. Провести анализ результатов хирургического лечения пациентов с эхинококковым поражением печени с оценкой непосредственных и отдаленных результатов;
2. Обосновать роль негенетических и генетических предикторов в развитии лекарственно индуцированного гепатита у больных, получающих терапию альбендазолом;

3. Разработать на основании клинико-инструментальных и морфологических исследований технологию диагностического моделирования с обоснованием персонифицированного 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.

Объект и предмет исследования

Объект исследования – 264 пациента с эхинококковым поражением печени. Предмет исследования – разработка концепции персонифицированного лечения пациентов с эхинококкозом печени.

Научная новизна исследования

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 и практическая значимость 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 применения диагностического моделирования эхинококкового процесса в печени является достоверными и информативным инструментом, позволяющим персонализировать подход к выбору варианта хирургического вмешательства, улучшить его результаты и может быть рекомендована к внедрению в повседневную клиническую практику, в основные профессиональные образовательные программы высшего образования – программы подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности «Хирургия».

Применение на практике полного диагностического комплекса позволяет на основе полученных клинических, инструментальных и морфологических критериев определить вариант «Модели» эхинококкового поражения печени и определить наилучший персонафицированный 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 позволяет не только выполнить безопасное паренхим-сберегающее вмешательство, но и предупредить развитие местного рецидива заболевания.

Внедренные в хирургическую практику современные видеоэндоскопические 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.

Результаты диссертационной работы способствуют снижению количества хирургических осложнений, общей и послеоперационной летальности у больных эхинококкозом печени и могут быть рекомендованы для создания клинических рекомендаций, практического применения в работе хирургических стационаров.

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.

Методология и методы исследования

Методологической особенностью исследования является персонифицированный подход к лекарственному и хирургическому лечению пациентов с эхинококкозом печени. Были использованы методы общеклинического обследования (осмотр, опрос), лабораторные и инструментальные методы: определение стандартных клинических и биохимических показателей, антите к эхинококку, генетические исследования полиморфизма цитохрома P450, выполнение МСКТ и МРТ органов брюшной полости в многофазных режимах.

Для обработки полученных результатов применялся статистический метод с использованием статистической программы StatTech v. 2.8.3 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Полученные в ходе статистического анализа данные легли в основу разработанного алгоритма персонифицированного подхода к выбору оптимальной лечебной тактики у пациентов с эхинококкозом печени.

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 прилегание 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 персонифицированные показания или противопоказания к выбору того или иного варианта хирургического вмешательства при эхинококкозе печени;
2. Доказано, что персонифицированный 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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.9. - «Хирургия. Медицинские науки» и областям исследования п. №2 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний» и п. №4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику». Диссертационная работа решает проблему персонифицированного лечения больных эхинококкозом печени посредством определения генетических предпосылок неэффективности консервативной терапии, определения оптимального варианта хирургического лечения, включая современные миниинвазивные вмешательства.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Значимость результатов исследования обеспечиваются репрезентативным и достаточным объемом выборки обследованных больных (264 пациента с эхинококкозом печени), многообразием лечебных и диагностических методик, статистической значимостью результатов.

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол заседания № 11 от 13 сентября 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).

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».

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.

Публикации

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

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 255 страницах машинописи и иллюстрирована 45 таблицами и 80 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.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП БОЛЬНЫХ. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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. 1). У 180 (68,2%) пациентов эхинококковые кисты были случайной находкой и протекали бессимптомно. Пациенты были разделены на две группы: с 2007 года по 2016 и с 2017 по 2021 годы и находились на лечении в отделении гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ (2007-2016, 2017-2021) с инструментальной картиной эхинококкоза печени.

Критерии включения: возраст пациента более 18 лет, подтвержденный диагноз эхинококкоза печени, планируемое или перенесенное хирургическое лечение эхинококковых кист, прием бензимидазолов (альбендазола) в рекомендованных дозах, информированное согласие на участие в письменной форме.

Критерии невключения: операционно-анестезиологический риск IV категории, повышенная чувствительность к бензимидазолам (альбендазолу) или вспомогательным компонентам препарата, беременность и период лактации, детский возраст до 18 лет, наличие противопоказаний к применению изучаемых ЛС (регламентированы в утвержденных МЗ РФ инструкциях), декомпенсация сахарного диабета, других хронических заболеваний, почечная недостаточность, не позволяющая выполнить контрастное лучевое исследование, печеночная недостаточность.

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, а также по соотношению пациентов с различными стадиями по ВОЗ выявлено не было. 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 1.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов подгрупп Группы 1

Группа	Количество, n	Пол, м:ж	Средний возраст, лет	Стадия по ВОЗ (n, %)
1.1	23	17:6	47,7 (18-90)	CE1 22 (95,7%) CE2 1 (4,3%)
1.2	22	11:11	62,1 (18-87)	CE1 1 (4,5%) CE2 2 (9%) CE3 11 (50%) CE4 8 (36,4%)
1.3	44	27:17	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	58	37:21	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. Перицистэктомия выполнена у 44 (29,9%) пациентов. Пункционно-дренирующий способ был применен у 7 (4,8%) пациентов при лечении инфицированных кист (в последующим оперированы тем или иным способом и вошли в соответствующие группы).

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 и по соотношению пациентов с различными стадиями по ВОЗ выявлено не было. 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. Открытая перицистэктомия (58)

Б) 2.1.2 Лапароскопическая перицистэктомия (7)

В) 2.1.3 Роботическая перицистэктомия (6)

- Подгруппа 2.2. 13 пациентов после резекционных вмешательств:

А) 2.2.1. 6 больных после выполнения правосторонней гемигепатэктомии в стандартном и расширенном вариантах

Б) 2.2.2. 7 пациентов после выполнения правосторонней гемигепатэктомии в стандартном и расширенном вариантах после 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 таблице 2.

Таблица 2

Характеристика пациентов подгрупп Группы 2

Группа	Количество, n	Пол, м:ж	Средний возраст, лет	Стадия по ВОЗ (n, %)
2.1	71	41:3 0	42,3 (19-72)	CE126 (36,4%) CE2 29 (40,8%) CE3 7 (9,1%) CE4 7 (9,1%) CE5 2 (3%)
2.2	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	33	21:1 2	54,4 (21-72)	CE1 32 (95,8%) CE2 1 (4,2%)

Таким образом, 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.

Методы исследования и лечения*Лабораторная диагностика у пациентов с эхинококкозом печени*

Основой серодиагностики служил иммунофлюоресцентный анализ ELISA (Эхинококк-IgG-ИФА-БЕСТ).

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 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).

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.

Хирургическое лечение эхинококкоза печени

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

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.

Методика радиочастотной абляции эхинококковых кист у больных эхинококкозом печени

Процедура проводилась под общей анестезией в условиях операционной. Процедура проводилась аппаратом РЧА 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. Затем включалась подача жидкости перистальтическим насосом и начиналась работа генератора обычно в импеданс-зависимом режиме. 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. После процедуры больного переводили в палату, через 4 часа после операции проводился лабораторный контроль. В течение первых суток выполняли УЗИ и МСКТ/МРТ для определения адекватности РЧА и выявления возможных осложнений вмешательства.

Методика сверхвысокочастотной аблации эхинококковых кист у больных эхинококкозом печени

Процедура проводилась аппаратом для сверхвысокочастотной аблации 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-аблации). Время воздействия составляло 6-7 минут при максимальной выходной мощности на антенне 50-70 Вт в зависимости от размера кисты. В остальном процедура и течение послеоперационного периода была аналогичной процедуре РЧА.

Оценка послеоперационных осложнений

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

Фармакогенетическое обоснование персонифицированного подхода к проведению противопаразитарной терапии больных эхинококкозом печени

Влияние негенетических факторов на развитие острого лекарственного 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. 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. 3, 4).

Таблица 3

Анализ уровня АЛТ от курса проводимой терапии и пола больных

Показатель, пол, курс	Категории, муж/ жен	1 курс			p
		Me, Ед	$Q_1 - Q_3$, Ед	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 аспартатаминотрасфераз не зависел от пола на первый, ни на второй, ни на третий курс приема альбендазола ($p > 0,05$). 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 ($\rho=0,823$, $p<0,001$). 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 была установлена высокой тесноты прямая связь ($\rho=0,823$, $p<0,001$). 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: $\rho=0,823$ $\rho=0,547$, $\rho=0,413$, $p<0,001$.

Таблица 4

Анализ уровня АСТ от курса проводимой терапии и пола больных

Показатель, пол, курс	Категории, муж/ жен	1 курс			p
		Me, Ед	Q ₁ – Q ₃ , Ед	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	

Таким образом, были определены ряд факторов риска, обуславливающих как приостановку, так и отмену проводимой терапии у больных, находящихся в процессе лечения альбендазолом. *Влияние генетического полиморфизма цитохромов P450 у пациентов с эхинококкозом печени, получающих противопаразитарную терапию на развитие острого лекарственного 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 5, 6, 7.

Таблица 5

Характеристика пациентов с эхинококкозом печени с определением полиморфного и «дикого» вариантов СYP2J2 rs 890293 (СС и СА)

Показатель	СYP2J2 rs 890293 (C>A)		P-value
	СС, n	СА, n	
Полиморфизм, n (%)	41 (82%)	9 (18%)	p <0,001
Лекарственный гепатит, n (%)	3 (6%)	9 (100%)	p <0,001
Отказ от терапии, n (%)	5 (12,2%)	9 (100%)	p <0,001

На основании изучения полиморфного и «дикого» вариантов СYP2J2 rs 890293 (СС и СА) методом генотипирования венозной крови выявлено, что в исследовании преобладал генотип СС, вариант СА 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.

Таблица 6

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

Показатель	СYP3A4*22 (C>T)		P-value
	СС, n	СТ, n	
Полиморфизм, n (%)	45 (90%)	5 (10%)	p <0,001
Лекарственный гепатит, n (%)	21 (46,7%)	1 (20%)	p <0,05
Отказ от терапии, n (%)	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 A6986G (GG,

GA, AA). Развитие токсического лекарственного гепатита и отказ от проведения терапии альбендазолом у больных ассоциировался с вариантом CYP3A5*3 с генотипом GA (100%, $p < 0,001$).

Таблица 7

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

Показатель	CYP3A5*3A6986G (GG, GA, AA)			P-value
	GG, n	GA, n	AA, n	
Полиморфизм, n (%)	41 (82%)	3 (6%)	6 (12%)	$p_{GG-GA} < 0,001$ $p_{GG-AA} < 0,001$ $p_{GA-AA} > 0,05$
Лекарственный гепатит, n (%)	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, n (%)	2 (4,9%)	3 (100%)	0	$p_{GA-GG} < 0,001$ $p_{GA-AA} < 0,001$ $p_{GG-AA} > 0,05$

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 ($p > 0,05$). 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 ($p < 0,001$).

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 СУР2J2 rs 890293 CA, СУР3A4*22 с генотипом CC и СУР3A5*3 с генотипом GA.

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. 8).

Таблица 8

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

Показатель	Подгруппа 1.2 (n=22)	Подгруппа 1.3 (n=44)	Подгруппа 1.4 (n=58)	P-value
Длительность операции, мин	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, мл	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

У пациентов, которым были выполнены открытые эхинококкэктомии, отмечался достаточно высокий процент общехирургических осложнений III и более высоких категорий (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 ($p < 0,001$). 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).

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. 9).

Таблица 9

Специфические осложнения у больных ретроспективной группы (n=124)

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

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.

Диагностическое моделирование и клинико-морфологическое обоснование тактики хирургического лечения больных эхинококкозом печени

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 не достаточно 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: экстрапаренхиматозная / 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.

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

Первым этапом смены концепции перехода на органосберегающие вмешательства стала попытка морфологического обоснования самой возможности проведения подобных вмешательств. 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. Исследованы 20 кист после выполнения тотальной перицистэктомии и 8 органокомплексов после правосторонней гемигепатэктомии. Макроскопически фиброзная капсула эхинококковых кист плотная, бело-серого цвета (85,7%, 24/28). Толщина фиброзной капсулы по окружности одной и той же кисты могла варьировать от 3 до 20 миллиметров (Me 9 мм). Средний слой (фиброзно-гиалиновый) представлял собой грубую фиброзную малоклеточную ткань (100%, 28/28) (рис. 1).

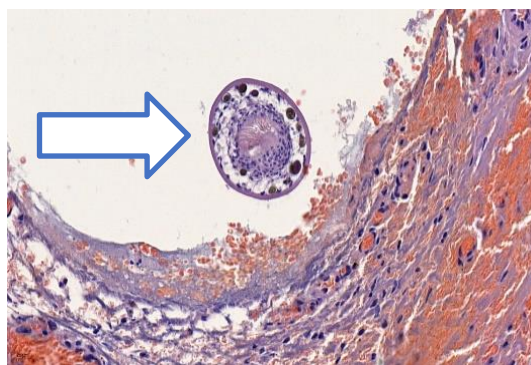


Рисунок 1. Хитиновая оболочка эхинококковой кисты. Протосколекс (указан стрелкой). Окр. Гем. и Эоз. Ув.х200

Фибробласты отличаются от фиброцитов достаточно крупными ядрами, в которых просматривались ядрышки, их цитоплазма слабо базофильная (92,9%, 26/28). Изредка встречались гигантские многоядерные клетки инородных тел (14,3%, 4/28). Непосредственно в паренхиме печени вокруг фиброзных капсул были выявлены воспалительные инфильтраты различной степени выраженности (100%, 28/28), нами не обнаружено наличие зародышевых элементов паразитов в фиброзной перипаразитарной капсуле (0%, 0/28).

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 содержимого кисты), так и безопасности процедуры в плане сохранения целостности стенок кист, отсутствия обсеменения окружающих тканей (рис. 2А, 2Б).

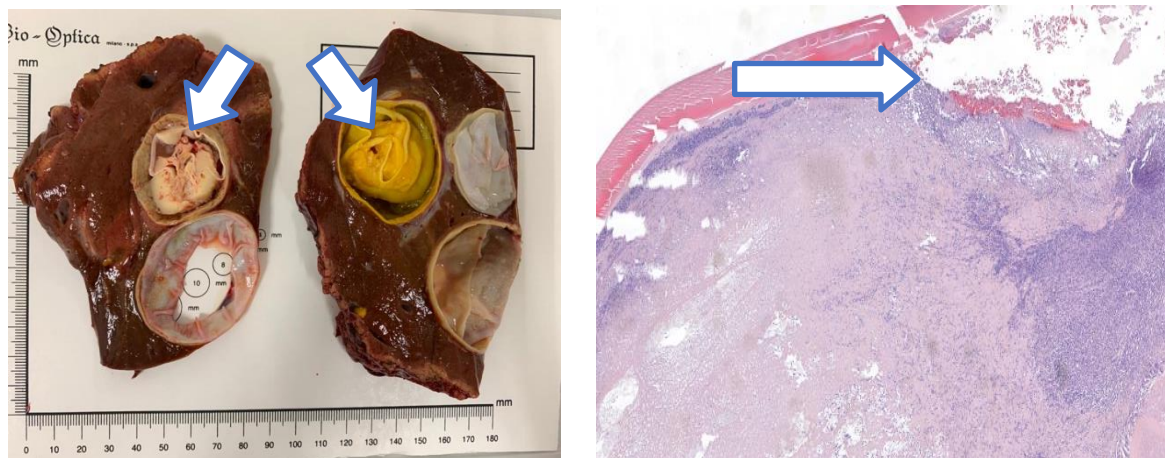


Рисунок 2. А) Резецированная правая доля печени у пациентки с эхинококкозом печени. Слева эхинококковая киста после СВЧ-абляции. Справа- после РЧ-абляции. Б) Микропрепарат. Коагулированная хитиновая оболочка эхинококковой кисты после РЧ-абляции.

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 электронно-микроскопическом исследовании зародышевых элементов эхинококковых кист отмечали полное разрушение клеточных элементов выводковых капсул эхинококка, некроз, расслоение и разрушение герминативного слоя (рис. 3А, 3Б).

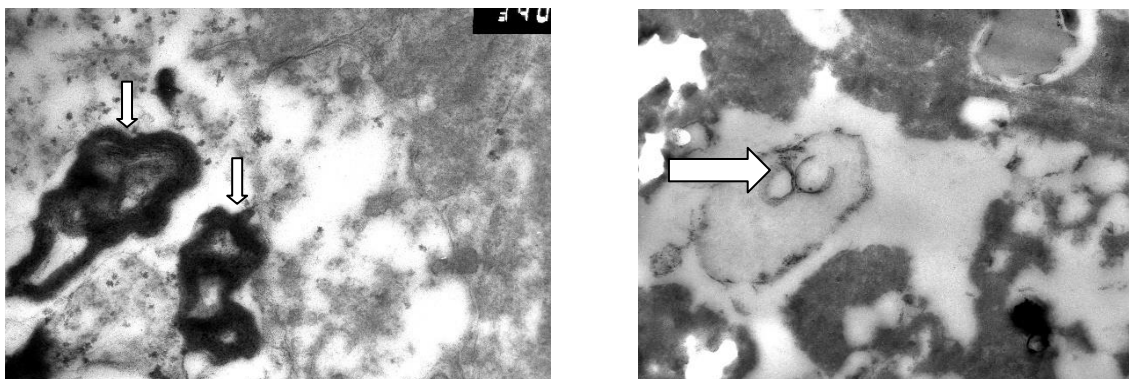


Рисунок 3. А) Деструкция элементов эхинококковой кисты (выводковая капсула). Уменьшение размеров и выраженное уплотнение цитоплазмы после СВЧ-абляции. Электронограмма Ув. 17000. Б) Онкосферы с нарушенной оболочкой. Электронограмма Ув. 17000

Следующим этапом исследования стало изучение препаратов эхинококковых кист после СВЧ абляции *in vivo*. Трем пациентам после ранее выполненной сверхвысокочастотной абляции кисты через 6 месяцев от момента проведения процедуры были выполнены перицистэктомии с прецизионным изучением содержимого и оболочек кисты. При оценке микропрепарата отмечается выраженная деструкция содержимого полости кисты, при этом хотелось бы отметить, что фиброзная оболочка не потеряла своей целостности, что еще раз подтверждает её крайнюю прочность и устойчивость к воздействию даже таких мощных физических агентов (рис. 4).

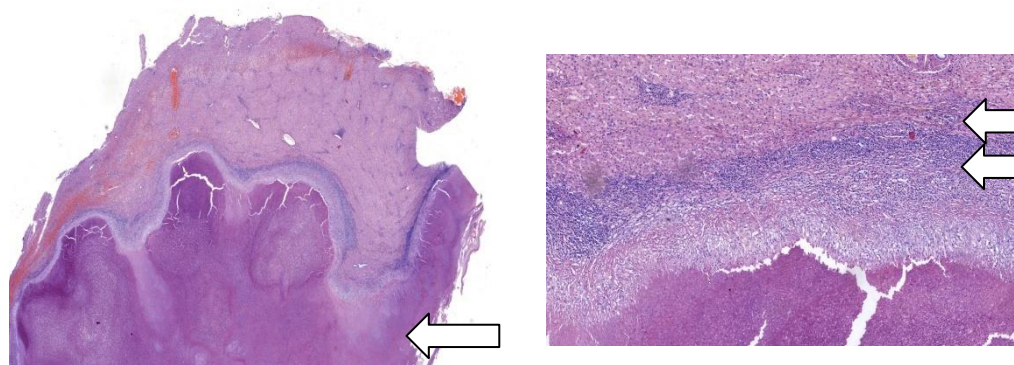


Рисунок 4. А) Некроз содержимого полости эхинококковой кисты после СВЧ абляции. Микропрепарат. Б) Сохранная фиброзная оболочка эхинококковой кисты после СВЧ-абляции. Грануляционный вал в прилежащей паренхиме печени. Микропрепарат.

Таким образом, углубленное морфологическое как на свето-оптическом, так и на электронно-микроскопическом уровнях позволило подтвердить гипотезу о возможности применения органсберегающих способов хирургического лечения как в объеме перицистэктомии и сделать новый шаг в развитии хирургических технологий лечения эхинококкоза печени- обосновать возможность применения способов физического воздействия на эхинококковые кисты.

Морфологическое обоснование необходимости расширенных вмешательств у больных с рецидивным эхинококкозом печени

Нами было проведено исследование 9 микропрепаратов пациентов, которые перенесли повторные вмешательства в объеме гемигепатэктомии после ранее выполненных в различных клиниках нерадикальных открытых эхинококкэктомий. 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 органсберегающего либо резекционного вмешательства не всегда возможно, в связи с этим необходим был поиск решения дополнительного способа воздействия на паренхиму печени (рис. 5).

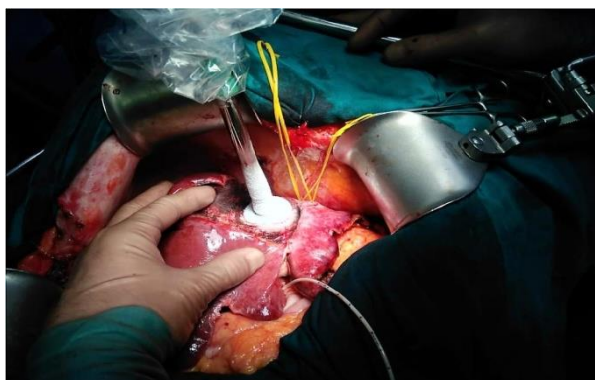


Рисунок 5. Криодеструкция стенки эхинококковой кисты в области устья печеночных вен. Интраоперационная фотография.

В исследование включены 7 пациентов, перенесших подобные вмешательства, при этом после выполнения криоабляции проводился забор материала для детального морфологического изучения на ультраструктурном уровне. Исследованы 7 образцов участка стенки кист в области устья печеночных вен. 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. 6А, 6Б).

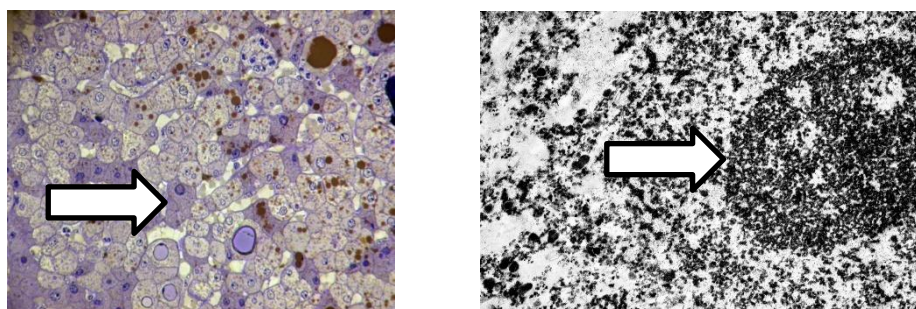


Рисунок 6. А) Ткань печени после криодеструкции зоны резекции печени. Выраженная мозаичность гепатоцитов. Электронная микроскопия. Ув.х1000. **Б)** Деструкция гепатоцита в зоне контакта криоапликатора с печенью. Электронограмма. Ув. 14000.

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).

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 (пяти выполнена перицистэктомия, двум- правосторонняя гемигепатэктомия).

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. Рецидивов в течение первых двух лет после данных хирургических вмешательств не отмечено.

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.

Все вышеперечисленные инструментальные и морфологические данные позволили нам сформулировать концепцию технологии моделирования и определить 4 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. 7).

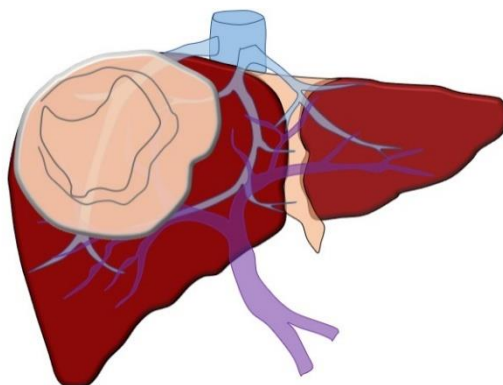


Рисунок 7. Модель «1» эхинококкового поражения печени

«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 прилежание 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. 8).

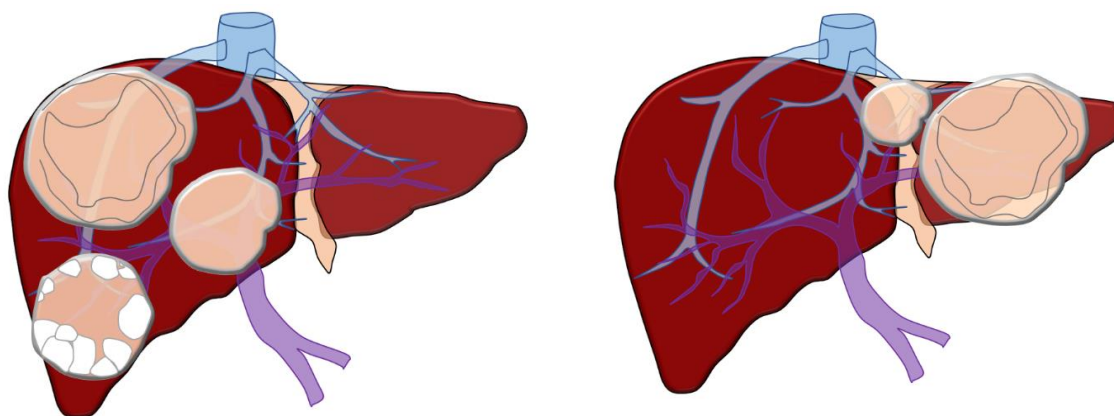


Рисунок 8. Эхинококковое поражение печени «Модель 2а/б».

«Модель – 3»

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 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. 9).

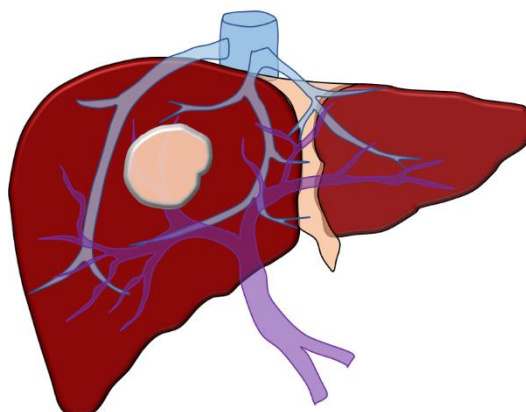


Рисунок 9. Эхинококковое поражение печени «Модель 3».

«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) (рис. 10).

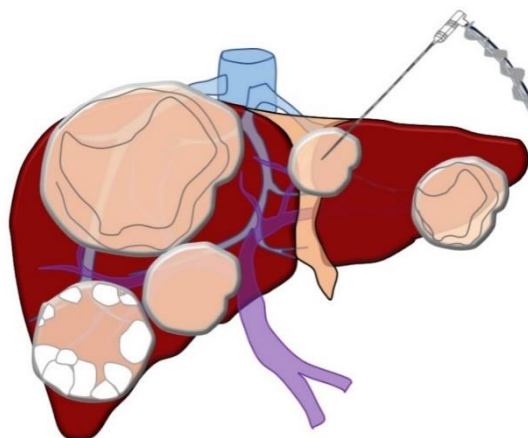


Рисунок 10. Эхинококковое поражение печени «Модель 4».

РЕЗУЛЬТАТЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЭХИНОКОККОЗОМ ПЕЧЕНИ.

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

Профилактика развития острой пострезекционной печеночной недостаточности у больных эхинококкозом печени

Во второй группе больных с целью профилактики развития ОППН после оценки анатомического подолового объема печени при выполнении МСКТ выполнялась однофотонная эмиссионная томография, совмещенная с многофазной компьютерной томографией. 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. Эффективность ЭПВВВ оценивалась по объему прироста aFLR и fFLR. 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).

Проанализированы результаты гемигепатэктомии в подгруппе 1.4. и в подгруппе 2.2. 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). 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 ($p < 0,05$). При анализе полученных результатов отмечено, что эпизодов развития ОППН у пациентов в группе 1.4 выявлено 22 (37,9%) случая ОППН, при этом в пяти случаях данное осложнение было представлено категорией «С», в подгруппе 2.2. специфические осложнения в виде развития ОППН выявлены в двух (15,4%) случаях (категория А и В). Были получены достоверных различия по данному показателю ($p < 0,05$). 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, $p > 0,05$). 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»). Осложнений класса С не было. В исследуемых группах были получены следующие показатели отдаленных результатов: 1,9% и 0% соответственно, достоверных различий получено не было, $p=0,624$. Это обусловлено изначально радикальным характером резекционного варианта хирургического лечения.

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 (таб. 10).

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 C-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).

Таблица 10

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

Характеристика	Подгруппа 2.3.1 (n=12)	Подгруппа 2.3.2 (n=8)	Подгруппа 2.3.3 (n=13)	P-value
Длительность операции, мин	25±5,5 мин	12±3,5 мин	13±2,7 мин	>0,05
Кровопотеря, мл	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%)	$P_{2.3.1 - 2.3.2} = 0,005$ $p_{2.3.1 - 2.3.3} = 0,0005$

Специфических осложнений по ISGLS в данных подгруппах выявлено не было. 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).

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

Диагностическое моделирование и 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 клинико-инструментально-

морфологического 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.

Оценивая общехирургические показатели в обеих группах, нами были выявлены следующие закономерности: предоперационное моделирование и персонифицированный подход к выбору варианта операции обусловили значимое улучшение непосредственных хирургических результатов лечения. 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. Был проведен сравнительный анализ между основными ретроспективной и проспективной группами, отмечено статистически значимое снижение времени хирургических вмешательств во второй группе ($p < 0,05$). При анализе полученных результатов было отмечено достоверное снижение объема кровопотери, а значит и потребности в гемотрансфузии, использовании экстракорпоральных методов аутогемотрансфузии. При анализе длительности госпитализации пациентов исследования нами отмечено достоверное уменьшение сроков госпитализации ($p < 0,001$). 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. Общее количество выявленных осложнений в группе 1 - 29 (23,4%), во второй 12 (10,3%), что было достоверно выше ($p < 0,05$). Процент осложнений СДП 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 ($p < 0,05$). Осложнения СДШ в подгруппе 1.2. составил 63,6%, что было достоверно выше, чем во всех остальных подгруппах исследования ($p < 0,001$), 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 ($p < 0,05$). Количество осложнения СДIV 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 ($p > 0,05$). 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). Увеличение количества перицистэктомий во второй подгруппе, характеризовалось снижением послеоперационных осложнений (54,5% против 14,3%). Во второй группе пациентов количество общих послеоперационных осложнений снизилось до 25,6% (30/117), $p < 0,001$. 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 ($p < 0,05$). 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. 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%. Общее количество рецидивов составило в ретроспективной группе больных 20 (16,1%), в проспективной- 7 (5,98%).

Все эти полученные и научно обоснованные данные позволили нам создать клинико-инструментальный алгоритм для лечения больных с эхинококковым поражением печени (рис. 11).

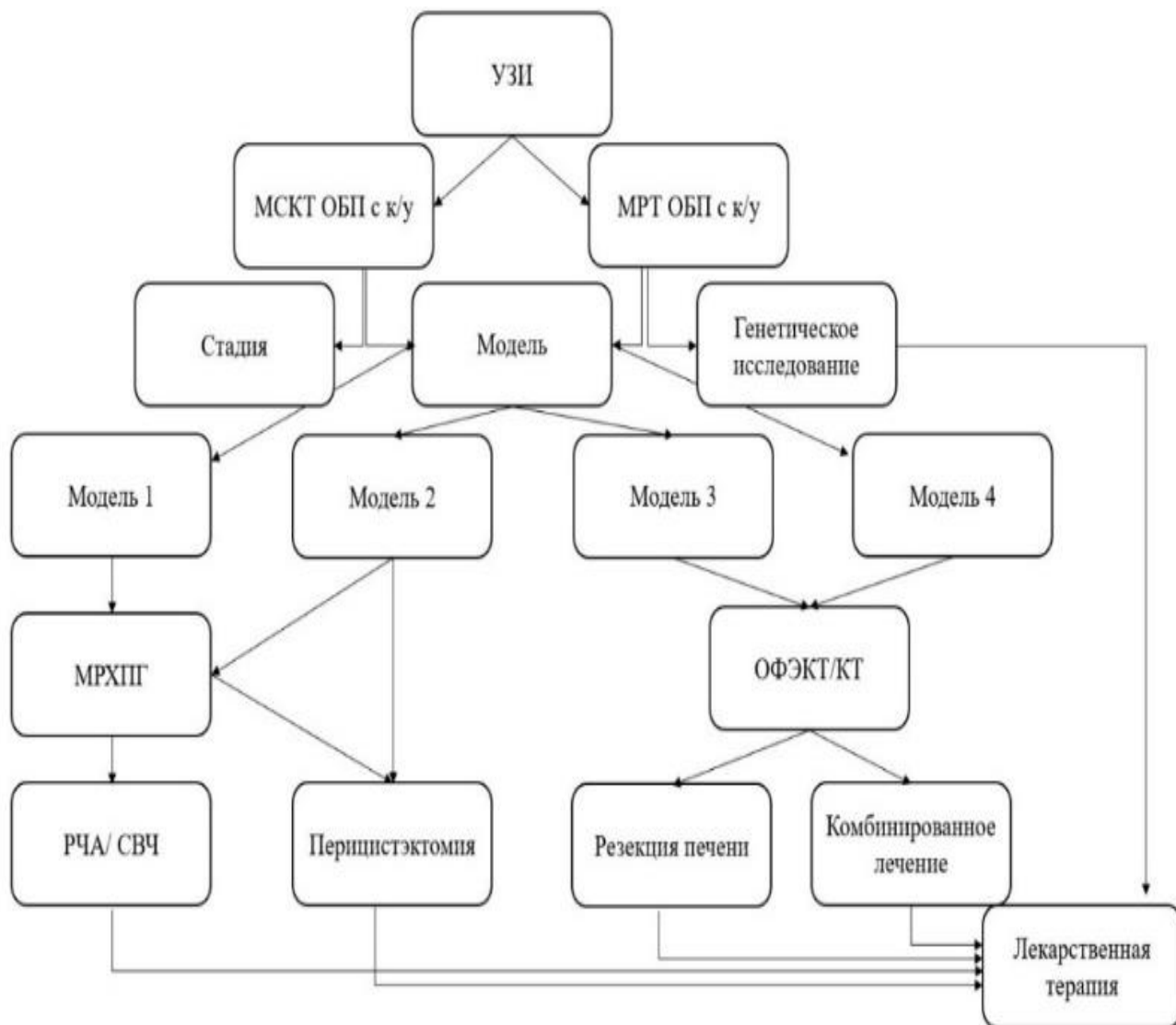


Рисунок 11. Персонализированный лечебно-диагностический алгоритм

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 острого токсического гепатита, без получения каких-либо преимуществ от её проведения.

Во вторую очередь, очевидна необходимость использования единой хирургической классификации эхинококковых кист для оптимального выбора лечебной тактики. Так в работе сформулирована научная концепция и принципы разработки диагностического моделирования эхинококкового поражения печени с выделением четырех клинично-инструментальных моделей. Данный подход позволил улучшить как непосредственные (снижение количества осложнений, летальности), так и отдаленные результаты (снижение количества рецидивов) лечения пациентов с эхинококкозом печени.

Научно обоснован сам принцип определения диагностических моделей эхинококкового поражения печени, основанный на прецизионной оценке результатов проведения лучевых методов исследования: «Модель-1» относительно небольшие (5-10 см) первичные паразитарные кисты с интрапаренхиматозным расположением; «Модель-2» 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-3» 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-4» многообразные изменения в паренхиме печени, требующие комплексного подхода с применением всего арсенала доступных хирургических средств и методов физического воздействия.

Применение в работе клинично-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.

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 сколексы 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 вынуждает хирургов выполнять заведомо нерадикальные операции.

Четвертым важным вектором развития хирургии стала возможность применения миниинвазивных технологий в лечении пациентов с эхинококковым поражением печени. В нашей работе впервые 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.

Таким образом, разработка клинико-инструментальных критериев, генетической диагностики позволила применить персонифицированный подход к выбору способа хирургического лечения эхинококкоза печени. 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 (мужской пол, повышенный индекс массы тела) и носительство полиморфизмов R450 CYP2J2 rs 890293 CA, CYP3A4*22 CC, CYP3A5*3 GA влияют на развитие острого лекарственного 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 персонафицировать 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 (с 91,4% до 25,6%, $p < 0,001$) и специфических послеоперационных осложнений (с 32,3% до 5,1%, $p < 0,05$), летальность (с 4,8% до 0,85%, $p > 0,05$), количество рецидивов (с 16,1% до 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 (с 50% до 0%, $p = 0,0021$), так и вероятность рецидива (с 58% до 0%, $p = 0,0005$);
8. Разработанная концепция персонифицированного 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

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.

При подборе противопаразитарной терапии бензимидазолами необходимо корректировать дозу альбендазола, основываясь на возраст пациента, индекс массы тела, а также 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.

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.

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.

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.

При многообразном поражении печени паразитарными кистами возможно сочетание нескольких способов воздействия на паренхиму, включая применение паренхим-сберегающих, резекционных способов хирургического лечения и 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.

Список опубликованных работ по теме диссертации

- 1. Карпов А.А. Роль перицистэктомии в лечении больных эхинококкозом печени / А.В. Шабунин, М.М. Тавобилов, А.А. Карпов, П.А. Дроздов, Д.С. Озерова, О.С. Журавель // Вестник хирургической гастроэнтерологии (ИФ - 0). – 2019 _№1. – С.35-40. – 6/1 с.**
- 2. Карпов А.А. Эволюция хирургических технологий при лечении больных эхинококкозом печени в хирургической клинике Боткинской больницы / А.В. Шабунин, М.М. Тавобилов, А.А. Карпов, С.С. Лебедев, Д.С. Озерова // Московская медицина (ИФ-0). -2019. №6(34). - С. 108.- 1/0,2 с.**
- 3. Карпов А.А. Сравнение паренхим-сберегающих и обширных резекций в лечении больных с метастазами колоректального рака в печень / А.В. Шабунин, И.П. Парфенов, В.В. Бедин, Д.Н. Греков, М.М. Тавобилов, П.А. Дроздов, А.А. Карпов, О.С. Журавель, Д.С. Озерова // Вестник хирургической гастроэнтерологии (ИФ-0) – 2019 - №1. – С42-49. – 8/0,9 с.**
- 4. Карпов А.А. Алгоритм декомпрессии при механической желтухе в многопрофильном стационаре / А.В. Шабунин, В.В. Бедин, М.М. Тавобилов, С.С. Лебедев, А.А. Карпов // Вестник хирургической гастроэнтерологии (ИФ-0) – 2019. №S. – С. 55-56. – 5/1 с.**
- 5. Карпов А.А. Опыт билиарной декомпрессии при механической желтухе с проксимальным блоком желчеотведения/ А.В. Шабунин, В.В. Бедин, М.М. Тавобилов, С.С. Лебедев, Г.М. Чеченин, А.А. Карпов // Вестник хирургической гастроэнтерологии (ИФ-0) – 2019. №S. – С. 56. – 1/0,2 с.**
- 6. Карпов А.А. Механизмы окклюзии билиарных стентов и возможные способы ее профилактики / А.В. Шабунин, М.М. Тавобилов, С.С. Лебедев, А.А. Карпов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова (ИФ-0,605) – 2020. №5. – С. 70-75. – 6/1,5 с.**
- 7. Карпов А.А. 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 (ИФ-0,605) – 2020. №3. – С. 5-12.- 8/1,1 с.**

8. Карпов А.А. Эволюция хирургических технологий при лечении больных эхинококкозом печени в Боткинской больнице / А.В. Шабунин, В.В. Бедин, М.М. Тавобилов, А.А. Карпов // Московский хирургический журнал (ИФ-0,184) – 2021 – С. 7-8.- 2/0,5
9. Карпов А.А. Современное состояние проблемы хирургического лечения эхинококкоза печени / А.В. Шабунин, С.С. Лебедев, Ю.А. Коваленко, А.А. Карпов // Анналы хирургической гепатологии (ИФ-0,546) – 2021 – Т.26, №4. – С. 87-96. – 10/2,5 с.
10. Карпов А.А. Эхинококкоз печени: эволюция хирургического лечения / А.В. Шабунин, М.М. Тавобилов, А.А. Карпов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова (ИФ-0,605) – 2021. №5. – С. 95-103. – 9/3 с.
11. Карпов А.А. Современные лапароскопические и роботические технологии в лечении эхинококкоза печени / А.В. Шабунин, В.В. Бедин, М.М. Тавобилов, С.С. Лебедев, А.А. Карпов, А.В. Ланцынова // Московский хирургический журнал (ИФ-0,184) – 2021 - №1 (75). – С. 34-38.- 5/0,8
12. Карпов А.А. Профилактика острой пострезекционной печеночной недостаточности у больных эхинококковым печени / А.В. Шабунин, В.В. Бедин, М.М. Тавобилов, А.А. Карпов, С.С. Лебедев, М.Н. Аладин // Московский хирургический журнал (ИФ-0,184) - 2022 - №4. – С. 15-22. – 8/1,3 с.
13. Карпов А.А. Современные подходы к лечению больных с эхинококкозом печени в условиях высокопоточкового хирургического центра / А.В. Шабунин, А.А. Карпов, В.В. Бедин, М.М. Тавобилов // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями (ИФ-0) - 2022. - №.23. -С. 497-503.- 9/2,3
14. Карпов А.А. Морфологические изменения холедоха при стентировании по поводу механической желтухи / С.С. Лебедев, О.В. Паклина, И.О. Тинькова, Д.Н. Греков, М.М. Тавобилов, А.А. Карпов, П.А. Дроздов, Р.Ю. Маер // Московский хирургический журнал (ИФ-0,184) - 2022 - №2. – С. 35-42. – 8/1 с.
15. Карпов А.А. Комбинированное хирургическое лечение больных с эхинококкозом печени «сложной локализации» / А.В. Шабунин, В.В. Бедин, М.М. Тавобилов, А.А. Карпов, С.С. Лебедев, М.Н. Аладин, Ф.Ф. Алиева // Материалы III съезда хирургов Казахстана с международным участием «Актуальные вопросы хирургии и трансплантологии», с. 94. – 1/0,1

16. Карпов А.А. Роботическая хирургия эхинококкоза печени. Современное состояние проблемы / А.В. Шабунин, А.А. Карпов, В.В. Бедин, М.М. Тавобилов, М.Н. Аладин, Ф.Ф. Алиева // Материалы международной научно-практической конференции «Современные аспекты инфекционных болезней и микробиологии», Гомель, Беларусь, 14-15 сентября 2022 года, том 14- №4, 2022, стр. 112. – 1/0,2
17. Карпов А.А. Морфологическое обоснование органосохраняющих способов хирургического лечения пациентов с эхинококковым поражением печени / А.В. Шабунин, А.А. Карпов, В.В. Бедин, М.М. Тавобилов, С.С. Лебедев, И.О. Тинькова, Д.С. Озерова, М.Н. Аладин, Ф.Ф. Алиева, Г.С. Михайлянц, А.Ю. Лукин // Российский паразитологический журнал (ИФ-0,495) – 2022 – 16 (4). – С. 494-503.- 10/0,9
18. Карпов А.А. Эхинококкоз печени: от традиционных вмешательств к современным хирургическим технологиям / А.В. Шабунин, В.В. Бедин, М.М. Тавобилов, А.А. Карпов, Г.М. Чеченин, М.Н. Аладин, Ф.Ф. Алиева // Материалы Первого всероссийского междисциплинарного конгресса по непрерывному профессиональному образованию работников здравоохранения, Москва 1-4 декабря 2022 года, стр. 100. – 1/0,125
- 19. Карпов А.А. Предоперационная лучевая навигация в определении хирургической тактики при эхинококкозе печени / А.В. Шабунин, А.А. Карпов, В.В. Бедин, М.М. Тавобилов, С.С. Лебедев, Д.С. Озерова, М.Н. Аладин, Ф.Ф. Алиева // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова (ИФ-0,605) – 2023. №3. – С. 5-13. – 6/0,75**
20. Karpov A. Clinical, morphological justification and first experience in the use of radiofrequency as well as microwave ablation treatment methods of liver echinococcosis / A. Shabunin, A. Karpov, V. Bedin, M. Tavobilov, G. Chechenin, S. Lebedev, N. Ivanova, A. Malishev, M. Aladin, K. Abramov // Iranian Journal of Parasitology (IF – 1,217) – 2023. №18 (1) – p. 56-65. – 10/1
21. Карпов А.А. Способ радиочастотной абляции эхинококковых кист печени / А.В. Шабунин, В.В. Бедин, М.М. Тавобилов, Г.М. Чеченин, Н.А. Иванова, С.С. Лебедев // Патент на изобретение 2767275 С1, 17.03.2022. Заявка № 2021114153 от 19.05.2021.
22. Карпов А.А. Способ сверхвысокоочастотной абляции эхинококковых кист печени / А.В. Шабунин, В.В. Бедин, М.М.

Тавобилов, Г.М. Чеченин, Н.А. Иванова, Д.С. Озерова // Патент на изобретение 2767278 С1, 17.03.2022. Заявка № 2021114154 от 19.05.2021

Список сокращений

ВОЗ- Всемирная Организация Здравоохранения

ГО- геморрагические осложнения

ИМТ- индекс массы тела

ИФА- иммуноферментный анализ

МСКТ – Мультиспиральная компьютерная томография

МРТ- магнитно-резонансная томография

МРХПГ – Магнитно-резонансная холангиопанкреатография

УЗИ – Ультразвуковое исследование

ЭПВВВ – эмболизация правой ветви воротной вены