

УДК 617-089

А.Ф. Черноусов,
д-р мед. наук, профессор, академик РАН,
Заслуженный деятель науки РФ, заведующий
кафедрой факультетской хирургии № 1
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

Т.Е. Мукантаев,
канд. мед. наук, заведующий отделением
видеоэндоскопической хирургии, Мангистауская
областная больница (г. Актау, Республика
Казахстан)

Д.В. Вычужанин,
канд. мед. наук, врач-хирург, онколог
ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России

В.В. Левкин,
д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской
хирургии № 1 ФГБОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России

Р.М. Нурутдинов,
канд. мед. наук, врач-хирург, ФГБОУ ВО Первый
МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

A.F. Chernousov,
Doctor of Medical Sciences, Professor, a Member
of the RAS, a Honoured Scientists of the Russian
Federation, the Head of the Faculty Surgery Department,
I.M. Sechenov First MSMU

T.Y. Mukantaev,
Candidate of Medical Sciences, the Head of the
Department of Videoendoscopic Surgery, Mangistau
regional hospital (Aktau, Republic of Kazakhstan)

D.V. Vychuzhanin,
Candidate of Medical Sciences, surgeon with
I.M. Sechenov First MSMU

V.V. Levkin,
Doctor of Medical Sciences, Professor of the Faculty
Surgery Department, I.M. Sechenov First MSMU

R.M. Nurutdinov,
Candidate of Medical Sciences, surgeon with
I.M. Sechenov First MSMU

ПРОТИВОРЕЦИДИВНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ ANTI-RELAPSE CHEMOTHERAPY IN LIVER ECHINOCOCCOSIS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Вычужанин Дмитрий Викторович, канд. мед. наук,
врач-хирург, онколог, ФГБОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России
Адрес: 119435, г. Москва, ул. Большая Пирогов-
ская, д. 6, стр. 1
Тел.: +7 (985) 233-98-10
e-mail: vichy@list.ru

Статья поступила в редакцию: 28.12.2016

Статья принята к печати: 30.12.2016

CONTACT INFORMATION:

Dmitry Vychuzhanin, Candidate of Medical Sciences, surgeon with
I.M. Sechenov First MSMU
Address: 6-1, Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435,
Russia
Tel.: +7 (985) 233-98-10
e-mail: vichy@list.ru

The article received: December 28, 2016

The article approved for publication: December 30, 2016

Аннотация. Целью исследования явилась оценка эффективности противорецидивной химиотерапии при различных схемах назначения альбендазола в клинических условиях. Изучены отдаленные результаты хирургического лечения 709 пациентов с различными формами эхинококкоза печени. В зависимости от схемы проведения противорецидивной терапии пациенты разделены на четыре группы. Пятую (контрольную) группу составили пациенты, которые не получали противорецидивную химиотерапию альбендазолом. Частота рецидива болезни оценивалась по результатам обследования к исходу 3–3,5 лет после операции. Установлено, что проведение противорецидивной терапии альбендазолом достоверно снижает частоту развития рецидива в сроки 3–3,5 лет после операции. В контрольной группе рецидив развился у 42 (8,1%) ($\chi^2=10,6$; $p=0,0012$), тогда как у пациентов, которым хирургическое лечение комбинировали различными схемами противорецидивной терапии альбендазолом, рецидивы развились только у двух (1,1%). Соблюдение принципов апаразитарности и антипаразитарности является необходимым, но не достаточным для предупреждения рецидива. Единичные случаи рецидива при различных схемах противорецидивной терапии альбендазолом показывают отсутствие явного преимущества одних схем перед другими.

Abstract. Study objective – the effectiveness of clinical-based schemes of Albendazole anti-relapse chemotherapy. We studied the long-term results of surgical treatment of 709 patients with various forms of liver echinococcosis. Depending on the scheme of preventive treatment, the patients were divided into four groups. The fifth (control) group consisted of patients who did not receive anti-relapse chemotherapy with Albendazole. The recurrence frequency was evaluated by the survey 3–3,5 years after surgery. We found that Albendazole preventive treatment significantly reduces the relapse rate within 3–3,5 years after surgery. In the control group, relapse occurred in 42 cases (8,1%) ($\chi^2=10,6$; $p=0,0012$), compared to 2 relapse cases in the study groups (1,1%). Aparasitic and antiparasitic regimes are necessary but not sufficient to prevent recurrence. The isolated relapse cases in various Albendazole preventive treatment schemes demonstrated no clear advantage of any scheme.

Ключевые слова. Эхинококкоз печени, рецидив, альбендазол.

Keywords. Liver echinococcosis, liver hydatid disease, relapse, Albendazole.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие хирургии эхинококкоза имеет многовековую историю. В настоящее время хирургическое лечение при цистном эхинококкозе является основным и наиболее изученным методом. Вместе с тем частота рецидива, по данным многих исследователей, достигает 8–12%.

Основой профилактики рецидива эхинококкоза является строгое соблюдение принципов апаразитарности и антипаразитарности [4]. Однако клиническая практика показывает, что эти мероприятия не достаточны ввиду того, что патогенез рецидива цистного эхинококкоза предполагает не только зависящие от хирурга факторы [1]. Наряду с интраоперационными мероприятиями, одним из важнейших составляющих комплекса противорецидивных мер является системная медикаментозная терапия противоэхинококковыми препаратами.

Анализ литературы по проблеме показывает, что необходимость проведения противорецидивной химиотерапии при хирургических, а в большей степени при малоинвазивных вмешательствах не подвергается сомнению [7]. Вместе с тем единых подходов к тактике проведения противорецидивной химиотерапии нет.

Так, Bildik N. с соавт. (2007) пришли к выводу, что противорецидивная терапия должна проводиться 3 месяца до операции, и при обнаружении живых протосколектов во время операции лечение должно быть продолжено в течение 1 месяца после операции [6].

Arif S.H. с соавт. (2008) провели сравнительный анализ развития рецидива при различных схемах противорецидивной терапии и пришли к выводу, что пред- и послеоперационная терапия альбендазолом в целом приводит к снижению частоты рецидива [5]. Достоверного различия эффективности при назначении препарата до или после операции авторы не отметили.

Rajesh R. с соавт. (2013), ссылаясь на рекомендации ВОЗ, проводят противорецидивную терапию альбендазолом в течение 4 суток до вмешательства и продолжают в течение месяца после него [10]. Дру-

гие авторы считают, что противорецидивную терапию альбендазолом достаточно проводить только после инвазивных манипуляций на паразитарной кисте [3; 8; 9].

Целью настоящего исследования является оценка эффективности противорецидивной химиотерапии при различных схемах назначения альбендазола в клинических условиях.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Анализируются результаты хирургического лечения 709 пациентов, госпитализированных в ГКП на ПХБ «Мангистауская областная больница» (г. Актау, Республика Казахстан) по поводу первичного (681 пациент) и рецидивного (28 пациентов) эхинококкоза печени. Пациенты, имевшие внепеченочные кисты, в исследование не были включены. Пациентов, оперированных по поводу множественного эхинококкоза печени, в том числе оперированных лапароскопически, было 126 (17,8%). У остальных была одна киста в печени.

Женщин было 416 (58,7%), мужчин – 293 (41,3%) человек. Средний возраст пациентов составил $35,4 \pm 17,7$ лет.

У 189 пациентов хирургическое лечение сочеталось с проведением противорецидивной химиотерапией альбендазолом. При множественном и рецидивном характере поражения, а также при наличии признаков, косвенно свидетельствующих об имевшем место прорыве кисты, отдавалось предпочтение назначению нескольких последовательных курсов противорецидивной терапии. Назначение противорецидивной химиотерапии, количество и продолжительность курсов определялось с учетом переносимости препарата, наличия противопоказаний к назначению альбендазола, а также возможности пациента приобрести препарат и его готовности к длительному непрерывному приему таблеток.

Альбендазол назначали ежедневно сразу после еды в два приема в дозировке по 10–13 мг/кг/сутки. Пациентам рекомендовалось во время приема препарата обогащать еду растительным маслом.

В зависимости от схемы проведения противорецидивной химиотерапии пациенты ретроспективно были разделены на пять групп.

Первая группа — пациенты, которым до хирургического вмешательства в течение 2–4 недель и после операции в течение 1 месяца проводился курс терапии альбендазолом.

Вторая группа — пациенты, которым проводили 1 курс, продолжительностью в 1 месяц, только после операции.

Третья группа — пациенты, которым после операции были проведены два курса противорецидивной терапии.

Четвертая группа — пациенты, которым были проведены три курса терапии альбендазолом.

В 520 случаях противорецидивную терапию альбендазолом не проводили по разным причинам — *пятая (контрольная) группа*. В том числе сюда вошли пациенты с множественным эхинококкозом — 79 человек, рецидивным эхинококкозом — 15 человек, а также эхинококкозом, осложненным состоявшимся в анамнезе прорывом в брюшную полость — 10 человек.

В первую группу вошли 97 пациентов, из которых 86 пациентам была выполнена плановая лапароскопическая эхинококкэктомия из печени, а 11 больным выполнена эхинококкэктомия традиционным лапаротомным доступом.

Во вторую группу вошел 41 пациент. Как правило, это были больные с первичным солитарным не осложненным эхинококкозом. Операция у них не сопровождалась осложнениями.

В третью группу вошли 28 человек, из которых у 27 наблюдался множественный эхинококкоз печени.

Четвертая группа состояла преимущественно из пациентов, оперированных по поводу рецидивного эхинококкоза. Сюда также вошли все пациенты, у которых был верифицирован или подозревался прорыв кисты в брюшную полость. Всего в эту группу вошли 23 человека.

Как и многие другие авторы [1], рецидивом заболевания считаем не только развитие эхинококковых кист в остаточной полости и вблизи ее, но и появление новых кист в любых органах и тканях. Известно, что развившиеся рецидивные кисты могут десятилетия оставаться незамеченными и выявиться при профилактических исследованиях. Вместе с тем установлено, что при условии регулярного целенаправленного обследования пациентов наибольшее число рецидивов проявляется в первые 3–3,5 года после операции [1; 2]. В более поздние сроки рецидив развивается реже [не следует путать сроки развития рецидива со сроками диагностирования (выявления) рецидива].

В связи с этим оптимальным периодом для оценки эффективности противорецидивных мероприятий, позволяющим минимизировать влияние на

статистику выбывших из-под наблюдения раньше срока, считаем 3–3,5 года после операции.

Для выявления и верификации рецидива болезни использовались УЗИ, обзорная рентгенография грудной клетки (или ФЛГ), реакция ИФА на эхинококкоз, а также у отдельных пациентов по показаниям КТ, МСКТ и МРТ. На исследования пациенты приглашались каждые 6 месяцев после хирургического лечения.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Statistica 6.0 фирмы StatSoft, Inc 1984–2001. Цифровой материал представлен через среднее и стандартное отклонение ($M \pm s$) или медиану и квартили (Me (25%; 75%). Для межгруппового сравнения использовался критерий согласия Пирсона (χ^2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как правило, пациенты, оперированные по поводу рецидивного эхинококкоза, регулярно приходили на обследование в течение 5–7 лет и более. Пациенты, оперированные по поводу первичного эхинококкоза, только в первые 1–2 года с большой ответственностью относились к контрольным обследованиям. Позже этого срока пациенты с первичным эхинококкозом теряли интерес к дальнейшим контрольным исследованиям и проходили осмотр только при наличии каких-либо беспокойств, нередко по истечении 7–10 лет после последнего обследования.

В целом регулярные обследования для выявления рецидива прошли 142 пациента, у 13 (9,1%) из которых в течение первых 3,5 лет после операции был выявлен рецидив. У 61 (10,8%) из оставшихся 567 пациентов рецидив был выявлен при обращении в связи с различными беспокойствами либо случайно при профилактических осмотрах ($\chi^2=0,31$; $p=0,58$). Из них рецидив в первые 3,5 лет после вмешательства уже был выявлен у 31 пациента. Срок оценки отдаленных результатов в среднем составил $Me=34$ (14; 70,5) месяцев после операции.

Для верификации рецидива заболевания оказалось достаточным применение ультразвукового исследования у 59 (79,7%) пациентов. Обзорной рентгенографией легких был верифицирован рецидив в 5 случаях. В остальных случаях для верификации диагноза в комплексе с вышеуказанными были проведены: повторные серологические исследования (ИФА) — 3 пациентам, компьютерная томография — 2 пациентам, магнитно-резонансная томография — 3 пациентам, цитологическое исследование материала, полученного при чрескожной пункции кисты — 1 пациенту, интраоперационная ревизия — 1 пациенту. В том числе 7 пациентам для верификации рецидива потребовалось проведение

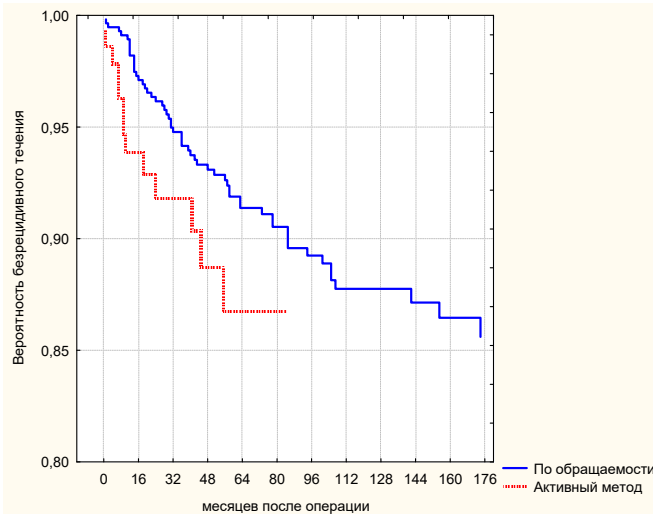


Рис. Анализ методом Каплана – Мейера: динамика вероятности безрецидивного течения при активном выявлении рецидива и обследовании «по обращаемости»

повторных неинвазивных исследований в динамике с интервалом в 3–6 и более месяцев.

При регулярном планомерном обследовании пациентов рецидив был выявлен в сроки 9 (7; 24) месяцев после операции, при выявлении рецидива «по обращаемости» или случайных обследованиях – в сроки 39 (18; 85). Как видно из результатов анализа методом Каплана – Мейера (рис.), снижение вероятности безрецидивного течения при планомерном регулярном обследовании происходит быстро и стабилизируется к концу 4–5 лет после операции, что говорит о ранней выявляемости рецидива. У других пациентов, у которых рецидив обнаруживался случайно или «по обращаемости», темп снижения вероятности безрецидивного течения значительно слабее и в конечном итоге запаздывает примерно на 6–10 лет.

Регулярные исследования с интервалом в 6 месяцев позволили диагностировать рецидив заболевания, при котором выявленные кисты имели минимальные размеры $Me=4,5$ см (3; 6) и соответствовали, как правило, СL-типу по классификации ВОЗ (редко – СЕ1-типу). При этих характеристиках кист есть возможность выбора наиболее оптимальной тактики лечения в каждом конкретном случае (выжидательная тактика, консервативное лечение, чрескожные пункционные методы и т.д.). Рецидивы, выявленные без регулярного обследования, имели большие размеры, а значительная часть из них была СЕ2–СЕ5-типов, что значительно сужает возможность выбора лечебной тактики.

Противорецидивная терапия альбендазолом была проведена 189 пациентам. Переносимость альбендазола при длительном его применении является важным аспектом обсуждаемой проблемы. Для ее оценки каждые 10 дней терапии альбендазолом проводили развернутый общий анализ крови, а в конце каждого курса лечения – биохимические исследования с акцентом внимания на уровень трансаминаз в крови. Различные побочные эффекты были отмечены у большинства пациентов (табл. 1). Вместе с тем все они были не тяжелыми и обратимыми, поэтому прерывать курс терапии ни у одного из них не потребовалось. Чаще побочные эффекты отмечены при проведении нескольких курсов противорецидивной химиотерапии. Так, в четвертой группе побочные эффекты отмечены у 16 (69,6%) пациентов, тогда как в первой и второй группах – 26 (26,8%) ($p=0,0065$) и 13 (31,7%) ($p=0,042$) соответственно.

Наиболее важные из побочных эффектов, такие как развитие нейтропении и повышение уровня печеночных трансаминаз, развились у 9 (4,8%) больных, в связи с чем повторные курсы терапии либо им не проводили, либо выдерживали длительный

Таблица 1

Характер и частота побочных эффектов при проведении противорецидивной терапии альбендазолом ($n=189$)

Побочный эффект	Группы			
	первая ($n=97$)	вторая ($n=41$)	третья ($n=28$)	четвертая ($n=23$)
Повышение уровня АлТ и АсТ	3	2	1	2
Боль в животе	2	–	3	1
Тошнота, рвота	14	–	1	1
Субфебрильная температура	2	1	1	–
Аллергические реакции	–	–	2	1
Нейтропения	1	–	–	–
Повышение уровня билирубина в крови	3	1	–	4
Диспептические проявления	22	11	14	13
Побочный эффект не наблюдался	71	28	10	7

Частота рецидива в группах сравнения (срок наблюдения 3–3,5 года после операции)

Показатель	Группы сравнения					
	первая (n=97)	вторая (n=41)	третья (n=28)	четвертая (n=23)	всего в 1–4 группах (n=189)	пятая (n=520) (контроль)
Рецидив, (в %)	1 (1,0)	0	0	1 (4,3)	2 (1,1)	42 (8,1)
ДИ 95% для частоты рецидива в группе, %	0–3,0	0–9,2	0–12,3	0,1–21,9	0–2,5	5,7–10,4
c	5,22	2,5	1,44	0,06	10,6	
p	0,022	0,11	0,23	0,8	0,0012	

межкурсовой интервал терапии. Этим больным назначались гепатопротекторы (эссенциале форте Н, карсил, лив.52) и поливитаминные препараты в средних дозировках. Подобная тактика позволяла справиться с имеющимися отклонениями в показателях анализов.

Проведение противорецидивной терапии альбендазолом привело к значительному улучшению отдаленных результатов в указанные сроки. Оценка эффективности противорецидивной терапии проводилась по результатам наблюдения в течение первых 3–3,5 лет после вмешательства. В эти сроки рецидив был выявлен у 44 больных, что составило 59,6% от всех случаев рецидива, зарегистрированных у 709 пациентов в различные сроки. Соотношение числа рецидивов в группах сравнения представлено в таблице 2.

Рецидив заболевания был выявлен лишь у 2 пациентов, получавших противорецидивные курсы терапии. Частота рецидива после операции при отсутствии противорецидивной терапии оказалась достоверно выше, чем у остальных пациентов: 42 (8,1%) и 2 (1,1%) соответственно ($\chi^2=10,6$; $p=0,0012$).

Единичные случаи рецидива в группах 1–4 не позволяют выявить преимущество одних схем над другими. Вместе с тем отметим, что каждая из анализируемых схем обеспечивает достоверное снижение частоты рецидива в указанные сроки. Только лишь соблюдение принципов апаразитарности и антипаразитарности при отсутствии противорецидивной химиотерапии было не достаточным для профилактики рецидива эхинококкоза после хирургического лечения.

ВЫВОДЫ

1. Ранняя диагностика рецидива эхинококкоза клинически оправдана возможностью раннего выявления кист, по своим характеристикам доступных для малоинвазивного и медикаментозного лечения.

2. Проведение противорецидивной терапии альбендазолом достоверно снижает вероятность развития рецидива в первые несколько лет после хирургического лечения эхинококкоза печени.

3. Единичные случаи рецидива при различных схемах противорецидивной терапии альбендазолом показывают отсутствие явного преимущества одних схем перед другими при условии, что при более выраженных факторах риска рецидивирования количество последовательных курсов химиотерапии увеличивалось с 1 до 3.

4. С увеличением числа и (или) продолжительности курсов противорецидивной терапии повышается вероятность развития побочных эффектов альбендазола.

Список литературы

1. Ахмедов И.Г. Рецидив эхинококковой болезни: патогенетические аспекты, профилактика, ранняя диагностика и лечение. *Хирургия*. 2006; 4: 52–57.
[Achmedov I. Hydatid cyst liver relapse: pathogenesis, prevention, early diagnosis and treatment. *Surgery*. 2006; 4: 52–57 (in Russian).]
2. Ахмедов И.Г., Курбанова А.И. Ранняя диагностика рецидива эхинококковой болезни. *Хирургия*. 2008; 11: 39–43.
[Achmedov I., Kurbanova A. The early diagnosis of hydatid cyst liver relapse. *Surgery*. 2008; 11: 39–43 (in Russian).]
3. Ахмедов Р.М., Мирходжаев И.А., Шарипов У.Б. и др. Миниинвазивные вмешательства при эхинококкозе печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2010; 15(3): 99–104.
[Achmedov I., Mirkhodjaev I., Sharipov U. et al. Minimal invasive surgery in hydatid cyst liver. *Surgical hepatology annals*. 2010; 15(3): 99–104 (in Russian).]
4. Вафин А.З., Абдоков А.Д., Попов А.В., Хушвактов У.Ш. Клиническая эффективность применения принципа апаразитарности и антипаразитарности в хирургии эхинококкоза. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2010; 2: 10–13.

- [Vafin A., Abdokov A., Popov A., Khushvaktov U. Clinical efficiency of aprotic and antiparasitic principles in echinococcosis surgery. *North Caucasus Medical Bulletin*. 2010; 2: 10–13 (in Russian).]
5. Arif S.H., Shams-Ul-Bari N.A., Wani N.A., Zargar S.A., Wani M.A., Tabassum R., Hussain Z., Baba A.A., Lone R.A. Albendazole as an adjuvant to the standard surgical management of hydatid cyst liver. *Int. J. Surg.* 2008; Dec; 6(6): 448–51.
 6. Bildik N., Cevik A., Altıntaş M., Ekinci H., Canberk M., Gülmen M. Efficacy of preoperative albendazole use according to months in hydatid cyst of the liver. *J. Clin. Gastroenterol.* 2007. Mar; 41(3): 312–316.
 7. Gomez I., Gavara C., López-Andújar R., Belda Ibáñez T., Ramia Ángel J.M., 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): 124–131.
 8. Hadzhiev B., Todorov A., Sakakushev B., Atanasov B. [Surgical treatment of hepatic echinococcosis-10-year experience]. [Article in Bulgarian]. *Khirurgija (Sofia)*. 2011; 3: 76–79.
 9. Polat K.Y., Balik A.A., Oren D. Percutaneous drainage of hydatid cyst of the liver: long-term results. *HPB (Oxford)*. 2002; 4(4): 163–166.
 10. Rajesh R., Dalip D.S., Anupam J., Jaisiram A. Effectiveness of puncture-aspiration-injection-reaspiration in the treatment of hepatic hydatid cysts. *Iran J. Radiol.* 2013; Jun; 10(2): 68–73.

ОТЗВАНА / RETRACTED 20.09.2022