

ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет"

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КИСЕЛЕВ НИКОЛАЙ МИХАЙЛОВИЧ

**Разработка стратегии хирургического лечения пациентов с альвеококкозом
печени**

14.01.17 – хирургия

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук
В.Е. Загайнов

Нижний Новгород

2020 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
АКТУАЛЬНОСТЬ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1.Инструментальные методы диагностики.	15
1.2. Лабораторные методы обследования.....	23
1.3. Классификации.	26
1.4. Лечение.	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	37
2.1.Общая характеристика больных	37
2.2. Характеристика группы пациентов без макрососудистой инвазии.	45
2.3.Характеристика группы пациентов с сосудистой инвазией.	47
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	58
3.1.Клиническая классификация, критерии, определение.	58
ГЛАВА 4. ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРИ ОБШИРНЫХ РЕЗЕКЦИЯХ ПЕЧЕНИ.	66
4.1.Определение трансплантационных технологий. Показания к применению.	66
4.2 Технические приемы, определяющие трансплантационные технологии.	67
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	81
ВЫВОДЫ	84
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	85
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	86

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- 1. ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения**
- 2. УЗИ – ультразвуковое исследование**
- 3. ЭХО-КС – эхо-кардиоскопия**
- 4. КТ – компьютерная томография**
- 5. ВПЖП – внепеченочные желчные протоки**
- 6. НПВ – нижняя полая вена**
- 7. ПВ – печеночные вены**
- 8. ВВ – воротная вена**
- 9. ОПА – общая печеночная артерия**
- 10.ЛЖА – левая желудочная артерия**
- 11.ЧЧХС – чрескожная чреспеченочная холангиостомия**
- 12.HBV – вирусный гепатит В**
- 13.MELD - Model for End-Stage Liver Disease**
- 14.PTFE - политетрафторэтилен**

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Первое упоминание об альвеококкозе печени датируется 1852 годом, когда данное заболевание впервые было описано немецким ученым Franz Buhl, спустя три года выдающийся немецкий ученый Rudolf Virchow (1855 г.) доказал паразитарный характер заболевания, обнаружив протосколексы при микроскопическом исследовании [4].

Безусловно с тех пор произошло множество открытий в медицине, что позволило победить ряд заболеваний, однако альвеококкоз по-прежнему остается крайне опасным и, зачастую, фатальным заболеванием, приводящим к летальным исходам и инвалидизации работоспособного населения [73,83,151].

Данное заболевание относится к гельминтозам из группы цестодозов, в мировой литературе встречаются следующие синонимы данному заболеванию: альвеококкоз, альвеолярный эхинококкоз, многокамерный эхинококкоз. Согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра данной нозологии соответствуют следующие шифры: В 67.5 Инвазия печени, вызванная *Echinococcus multilocularis*; В 67.6 Инвазия другой локализации и множественный эхинококкоз, вызванные *Echinococcus multilocularis*; В 67.7 Инвазия, вызванная *Echinococcus multilocularis*, неуточненная [24,83].

Так как альвеококк относится к группе биогельминтов для полноценного развития он должен находиться в организме теплокровных животных [163]. Некоторое время гельминт может пребывать в почве, однако в этот период он не претерпевает никаких изменений, и, не попав в организм промежуточного хозяина (человека, рогатого скота, грызуна), погибает [106].

Установлено, что окончательные хозяева заражаются альвеококком при поедании мяса больных животных, в особенности печени, в которой содержится большое количество личинок [105,122,164].

Несмотря на то, что альвеококкоз является природно-очаговым заболеванием, встречается он повсеместно [103]. Эндемичными для

альвеококкоза считаются страны: центральной Азии (Узбекистан, Кыргызстан, северный Пакистан, запад Китая), центральной Европы (Германия, Франция, Швейцария) [70,87], северной Америки (северо-западная часть Канады, Аляска) [93]. На территории Российской Федерации известны следующие эндемичные для заболевания районы – это регионы Якутии, Сахалина, Восточной и Западной Сибири, Дальнего Востока, Коми, Урала, Татарстана, Пермской и Калининградской областей. В ряде эндемичных зон заболевание может принимать характер эпидемии. Последние данные мониторинга Европы и стран Азии показали, что распространенность заболевания стала существенно выше, чем в предыдущие года [95,96]. Согласно резолюции Всемирной организации здоровья (ВОЗ) эндемичными считаются районы с заболеваемостью 0,03 – 1,2 на 100 тысяч населения [125].

На территории Российской Федерации, согласно данным оперативного мониторинга Роспотребнадзора за 6-летний период (2007-2013 г.) зарегистрировано свыше 200 случаев альвеококкоза в 30 субъектах РФ: на долю сельских жителей пришлось 66 % случаев, из них удельный вес женщин составил 57 %. Так же в связи с увеличением численности окончательных хозяев (мелких грызунов, лисиц), появлением их в черте города, включением в цикл передачи инвазии бродячих и домашних собак создаются предпосылки для формирования смешанных очагов инвазии, о чем так же свидетельствует высокий уровень серопозитивности среди городских жителей (9,7 %) в сравнении с сельскими жителями (1,7%). При этом специфические антитела выявляются у 6,5 % детей до 17 лет и у 7,1 % взрослых лиц, у пациентов с кистозными образованиями внутренних органов в 35,7 % [24].

По оценкам созданной в 2015 г. Справочной группы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире эхинококкоз ежегодно выступает причиной 19 300 случаев смерти и порядка 871 000 потерянных лет жизни, скорректированных на инвалидность (DALYs). Ежегодные затраты, обусловленные кистозным эхинококкозом и связанные с лечением пациентов и

убытками в животноводческом производстве, оцениваются в 3 миллиарда долларов США [116].

Усиление миграционных процессов в России и мире приводит к стиранию привычных границ эндемичных районов и появлению больных в ранее благополучных регионах.

Таким образом, становится совершенно очевидно, что проблема альвеококкоза будет являться крайне актуальной еще достаточно долго:

1. Эпидемия заболевания в стойких эндемичных районах.
2. Образование смешанных очагов инвазии.
3. Увеличение и расширение миграционных потоков в мире.
4. Отсутствие эффективных методов профилактики и лечения

Данные неутешительные факты, приводят к значительному увеличению численности больных. Основным методом лечения альвеококкоза остается хирургический.

Вопросы тактики лечения пациентов с паразитарными заболеваниями печени постоянно обсуждаются, не стандартизированы на сегодняшний день и далеки от разрешения. Появление новых возможностей хирургического лечения заболеваний печени ставит новые тактические вопросы [47,144]. Без лечения 10-летняя выживаемость едва достигает 10-20 % [63,142]. По причине бессимптомного течения заболевания, на момент постановки диагноза у более чем 70 % больных невозможно выполнить радикальную операцию [130]. По данным эпид-мониторинга Европы и стран Азии более 2/3 пациентов на момент постановки диагноза являются нерезектабельными [95].

Определение тактики лечения в неспециализированных центрах приводит к увеличению количества пациентов с «исходно нерезектабельным» процессом. Выполнение оперативных вмешательств в неспециализированных центрах ассоциировано с увеличением частоты выполнения нерадикальных вмешательств (циторедуктивных и паллиативных), которые сочетаются с большим процентом осложнений и приводят к инвалидизации пациентов, а также ограничивают

возможности выполнения радикального лечения в последующем [32,39,42]. Тем самым ухудшая непосредственные и отдаленные результаты лечения.

В свою очередь 20-летняя выживаемость после радикально выполненного оперативного лечения в комбинации с адъювантной лекарственной терапией, в течение 2-х лет, достигает 98,9 %, а рецидив заболевания возникает лишь в 5,6 % случаев [126,137,160]. Трансплантация печени по данным мультицентрового исследования также демонстрирует приемлемые показатели выживаемость 90%, 85%, и 75% в 1, 5 и 10 лет после ОТП [68].

Все вышеизложенное и послужило основанием для проведения нашего исследования.

Цель исследования:

Повысить эффективность хирургического лечения больных с альвеококкозом печени.

Задачи исследования:

1. Определить оптимальные диагностические методы, влияющие на выбор тактики хирургического лечения больных с альвеококкозом печени.
2. Предложить новую рациональную классификацию альвеококкоза печени для маршрутизации и определения максимально эффективной стратегии лечения больных.
3. Разработать комплекс технических приемов, определенных как трансплантационные технологии при обширных резекциях печени, а также показания к их применению.
4. Сравнить непосредственные и отдаленные результаты лечения различных категорий больных с альвеококкозом печени.

Научная новизна:

- Определен оптимальный комплекс существующих на данный момент диагностических исследований, позволяющий определить возможность хирургического лечения.
- Впервые разработана классификация пациентов с альвеококкозом печени, основанная на клинико-инструментальных данных, позволяющая оптимизировать алгоритмы хирургического лечения и маршрутизацию пациентов.
- Разработан комплекс технических приемов, определяющих понятие трансплантационных технологий в лечении пациентов с альвеококкозом печени. Определены показания к их применению, позволяющие увеличить резектабельность и курабельность пациентов, снизить количество пациентов, нуждающихся в трансплантации печени.

Практическая значимость.

Диагностический алгоритм выполняется пошагово. Определенный диагностический протокол позволяет установить основные критерии резектабельности процесса, а именно: объем и функциональная пригодность предполагаемого остатка печени после выполнения резекции; вовлечение в процесс магистральных сосудов, желчных протоков и соседних органов; наличие и резектабельность отдаленных метастазов. На основании совокупности данных критериев пациенты разделяются на 4 основные группы с определением оптимального метода лечения для каждой из групп:

1. «резектабельный» альвеококкоз – это локальный первичный очаг и резектабельные региональные метастазы, при котором оправдано выполнение резекции печени и удаление метастазов без сосудистых реконструкций;
2. «погранично-резектабельный» альвеококкоз – это распространенный альвеококкоз с вовлечением афферентных и/или эфферентных магистральных сосудов и резектабельные региональные метастазы, при

котором возможно выполнение обширных резекций печени с реконструктивно-пластическим сосудистым компонентом в условиях тотальной-сосудистой изоляции;

3. «нерезектабельный» альвеококкоз – это распространенный альвеококкоз печени с поражением критического объема паренхимы, и/или инвазия сосудистых структур с невозможностью их реконструкции, и/или цирроз предполагаемого остатка печени, с резектабельными внепеченочными метастаза. В данной группе безальтернативным методом лечения является трансплантация печени;
4. «инкурабельный» альвеококкоз – это распространенный альвеококкоз с поражением критического объема паренхимы, и/или инвазия сосудистых структур с невозможностью их реконструкции, и/или цирроз предполагаемого остатка печени, нерезектабельными внепеченочными метастазами. В данной группе применимы паллиативные мероприятия направленные на улучшение качества жизни пациентов.

Разработанная классификация позволяет оптимизировать маршрутизацию пациентов, следующим образом: пациенты с распространённым паразитарным поражением с вовлечением в патологический процесс магистральных сосудов подлежат госпитализации в «высоко-поточные» центры с развитой программой трансплантации печени. Систематизирован комплекс технических приемов, определенный как трансплантационные технологии, применяемый при обширных резекциях в условиях тотальной сосудистой изоляции, позволяющий выполнять данную категорию вмешательств с меньшим процентом осложнений и в большем количестве случаев, тем самым повышая процент первично-резектабельных пациентов и снижая потребность в трансплантации печени. Определены показания к применению трансплантационных технологий в группе пациентов с распространенным альвеококкозом печени.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Определенный нами диагностический алгоритм выполняется пошагово. Первым этапом производится оценка объема и качества паренхимы ремнанта, определяется инвазия в афферентные и эфферентные магистральные сосуды печени, возможность их реконструкции. На основании этого пациенты стратифицируются по группам и дальнейшее обследование проводится в соответствии с планируемым методом лечения.
2. Разработанная классификация позволяет разделить пациентов на следующие группы: резектабельные, погранично-резектабельные, нерезектабельные, инкурабельные и оптимизировать маршрутизацию их среди гепатологических центров, что позволяет улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения.
3. Под трансплантационными технологиями следует понимать комплекс приемов при выполнении резекции печени и сопряженными с ней комбинированными реконструкциями афферентных и/или эфферентных сосудов органа и нижней полой вены в условиях тотальной сосудистой изоляции печени, определенная последовательность выполнения которых позволяет безопасно получить функционально пригодный остаток паренхимы. Применение трансплантационных технологий повышает процент «первично резектабельных» пациентов и позволяет снизить потребность в трансплантации печени, что особенно актуально в ситуациях с дистантным метастатическим поражением.

Внедрение результатов исследования в практику

Предложенная классификация рассмотрена в рамках работы Пленума правления Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов России и стран СНГ при участии главных хирургов регионов под руководством Главного хирурга Минздрава РФ академика РАН А.Ш. Ревешвили от 21.04.2017 г. В рамках принятой резолюции данный алгоритм одобрен к использованию.

Полученные результаты используются в лечебной практике ФБУЗ “Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России” г. Нижний Новгород, ГБУЗ НО «Государственная новосибирская областная клиническая больница», г. Новосибирск. Основные положения исследования внедрены в учебный процесс студентов кафедры факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО “Приволжский исследовательский медицинский университет” МЗ РФ.

Степень достоверности и апробация диссертации

Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным объемом клинических исследований, применением точных инструментальных и лабораторных методов обследования пациентов, а также современных методов статистической обработки данных. Апробация работы состоялась 25 июня 2020 года на заседании проблемной комиссии Хирургические болезни Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты исследования и основные положения работы доложены и обсуждены на XXII международном конгрессе Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальный проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии» в г. Ташкент (Узбекистан) в сентябре 2016 г., IX международном конгрессе «Невский радиологический форум –2017» в г. Санкт-Петербург в апреле 2017 г., Пленуме правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ в г. Новосибирск в апреле 2017 г., 4-я Российско-германская академия Приволжского исследовательского медицинского университета и медицинского факультета университета Дуйсбург – Эссен в г. Эссен (Германия) в мае 2019, международном конгрессе THE LIVER WEEK 2019 в г. Пусан (Южная Корея) в июне 2019г., международном конгрессе HBP SurG Meeting 2019 в г. Лион (Франция) в ноябре 2019 г., III научно-

практическая конференция Трудности и ошибки в хирургии и трансплантологии в г. Бишкек (Кыргызстан) в феврале 2020 г.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них пять в журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы, анализ и обсуждение полученных результатов, трансплантационные технологии при обширных резекциях печени.), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 105 страницах, иллюстрирована 22 рисунками, содержит 20 таблиц. Библиографический список представлен 171 источниками, из них 61 – отечественных и 110 – иностранных авторов.

ГЛАВА 1.

Обзор литературы

Альвеококкоз печени является паразитарным раком печени, по причине своего инфильтративного роста, способности метастазирования, а также высокой частоты рецидивов после оперативного лечения [47, 168]. Следует отметить, что в отличие от злокачественных опухолей, альвеококк растет медленнее с развитием выраженной компенсаторной гипертрофии непоражённых участков печени [17,101]. Вследствие инфильтрирующего роста и способностью к метастазированию, течение заболевания может осложняться развитием механической желтухи, портальной гипертензии, перфорации полости распада; прорастанием в соседние органы; асцитом [47,53,65,74,154]. Осложнения основного заболевания в свою очередь существенно ограничивает возможности лечения [123]. Внепеченочная локализация альвеококка встречается крайне редко, и поражение других органов при наличии очага в печени, расценивается как отдаленный метастаз [88].

Следует отметить, что для успешного оказания помощи больным с альвеококкозом в хирургических стационарах, важное значение имеют: четко определенный алгоритм диагностических методов, определяющих выбор тактики хирургического лечения; классификация, позволяющая оптимизировать алгоритмы хирургического лечения и маршрутизацию пациентов; комплекс технических приемов при осуществлении резекций печени, дающих возможность проводить подобные операции у большего количества больных и соответственно снизить долю пациентов, нуждающихся в трансплантации печени.

Диагноз альвеококкоза, к сожалению, преимущественно устанавливается на поздних стадиях заболевания при манифестации осложнений [54,68,168]. Это обусловлено длительным инкубационным периодом (5-15 лет), отсутствием скрининговых программ и алгоритмов диагностики заболевания.

Диагноз устанавливается на основании:

1. Клинической картины и эпидемиологического анамнеза.
2. Данных инструментальных методов диагностики: ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ) [1,20,144].
3. Данных лабораторных методов обследований: реакции энзим-меченых антител с альвеококковым диагностикумом, латекс-агглютинации, непрямой гемагглютинации (РНГА), иммуноферментного анализа (ИФА) [20,33,90,111,158].

Клиническая картина крайне неспецифична, длительное время заболевание протекает бессимптомно [17,92]. Жалобы сводятся к чувству тяжести, иногда тупой боли в эпигастральной области. С течением времени могут присоединиться такие проявления, как слабость, недомогание, потеря аппетита, расстройства стула, признаки аллергизации организма (кожный зуд, крапивница) [18]. В целом, крайне неспецифичные проявления, которые никаким образом не коррелируют с органным расположением и размером паразитарного узла. Клиническая картина становится более явной на стадии осложненного течения, когда у пациента появляются клинические проявления осложнений: механической желтухи, портальной гипертензии, абсцедирования или перфорации каверны, окклюзии нижней полой вены, синдрома Бадда-Киари [17,25,28,38]. Так же могут быть клинические проявления дистантных метастазов и или же инвазии паразитарной опухоли в близлежащие органы, такие как легкое, диафрагма, надпочечник, почку, желудок, 12-перстную кишку, поджелудочную железу, ободочную кишку [25,120,130].

Эпидемиологический анамнез включает в себя сбор информации об эпидемиологическом окружении, пребывании в эндемичных районах, культуре питания, профессии пациента. Наиболее часто заражение происходит при разделке туш, шкур инфицированных животных, при несоблюдении правил личной гигиены и содержания животных (охотничьих собак), при поедании печени зараженных промежуточных хозяев [87,104,116]. Реже отмечают случаи

заражения при употреблении в пищу дикорастущих ягод и трав, загрязненных фекалиями животных [43]. К факторам риска относят тесный контакт с сельскохозяйственными или дворовыми животными [100].

1.1. Инструментальные методы диагностики.

Представлены ультразвуковым исследованием с доплерографией и эластографией сдвиговой волны; компьютерной томографией, магнитно-резонансной томографией, позитронно-эмиссионной томографией [1,72,127,145].

Ультразвуковое исследование является эффективным скрининговым методом диагностики [144]. Типичной ультразвуковой картиной (наблюдаемой в 70 % случаев) является обширный очаг с граничащими участками гипо- и гиперэхогенной плотности, неровными краями, рассеянными участками кальцификации, либо же псевдокиста с обширной центральной зоной некроза, окруженной гиперэхогенным ободком, представленным фиброзной тканью [153]. В 30% случаев визуализируются множественные кластерные гемангиомоподобные гиперэхогенные узелки, так называемый «узор града» (hailstorm pattern), с множественными участками кальцинации малых размеров (Рисунок 1).

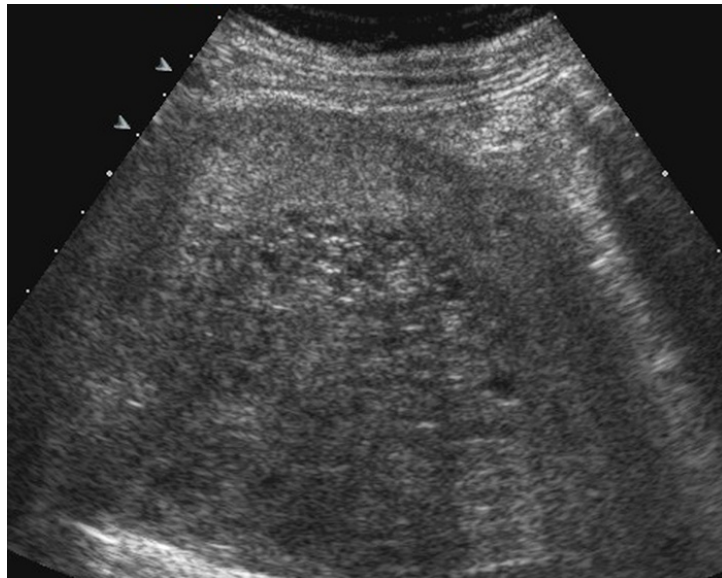


Рисунок 1. Ультразвуковая картина альвеококкоза правой доли печени.

Так же могут визуализироваться псевдокисты, что более характерно для рецидивов после чрескожного дренирования первичного очага [107]. Таким

образом дифференциальный диагноз включает в себя доброкачественную кисту печени, цистаденому, цистаденокарциному, эхинококкоз [153].

Выполнение ультразвукового исследования с использованием дополнительных опциональных возможностей аппаратуры позволяет получить более точную информацию о распространенности процесса, наличии инвазии/компрессии магистральных сосудов и желчных протоков с оценкой скорости кровотока, билиарной гипертензии [28,57,166].

Использование методики точечной эластографии сдвиговой волной (ARFI-эластометрия) и двухмерной эластографии сдвиговой волной (sSWE) позволяет судить о плотности непосредственно самого очага и интактной паренхимы печени, что позволяет косвенно судить о степени фиброзных изменений в ней, тем самым оценить состояние будущей печеночной ремнанты (оставшейся части печени после ее резекции) и снизить процент инвазивных методик оценки состояния паренхимы, в частности биопсий [12,59,156]. Это особенно актуально в ситуациях поздней диагностики заболевания на стадии таких осложнений, как механическая желтуха с развитием стойкой коагулопатии и высоким риском геморрагических осложнений от подобных манипуляций.

Применение ультразвуковой волнометрии, наряду с данными спиральной КТ, позволяет количественно определить объем перспективного фрагмента печени при планировании оперативного вмешательства [1,31,78].

Существенным недостатком ультразвукового исследования на наш взгляд является субъективность данной методики и сложность оценки ультразвуковой картины ретроспективно или же дистанционно непосредственно оперирующим хирургом для принятия решения о возможности оперативного вмешательства. Комплексное же применение всех возможностей современных аппаратов ультразвуковой диагностики с компетентным заключением требует от специалиста ультразвуковой диагностики большого опыта [12].

Спиральная компьютерная томография является одним из основных методов объективной визуализации паразитарного поражения печени, позволяющим получить полную анатомическую и структурную характеристику

процесса и наилучшим образом отражающая характерную картину кальцификации очагов [45,91]. Применение спиральной компьютерной томографии позволяет оценить количество, размер и расположение паразитарных очагов, оценить степень инвазии в трубчатые структуры печени, что является крайне важным для оценки распространенности и резектабельности процесса [55,72]. Типичной картиной является опухолеподобный очаг в печени с неровными краями и гетерогенным содержимым, включениями кальцинатов и зон некроза [128] (Рисунок 2).

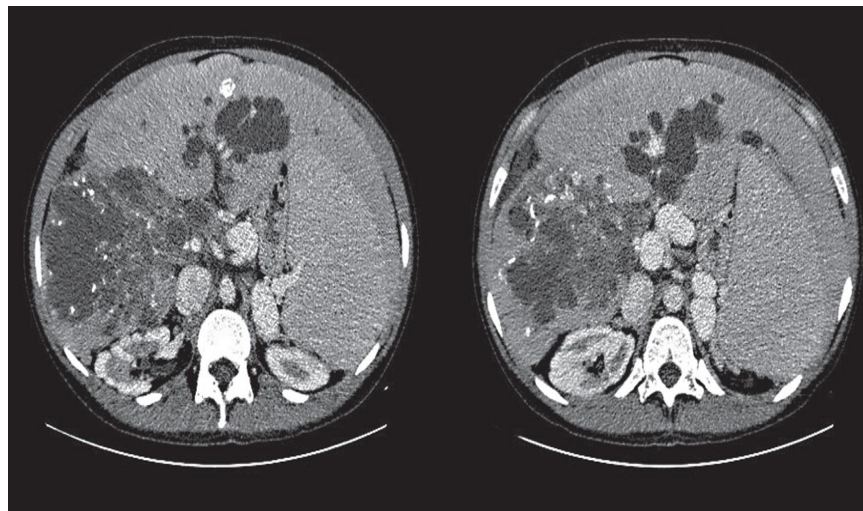


Рисунок 2. Компьютерная томография брюшной полости с внутривенным контрастированием. Визуализируется паразитарный узел в правой доле печени с зонами некроза и кальцификации.

В случае выраженной кальцификации очага, компьютерная томография крайне полезна для оценки дистальной границы очага, которые не визуализируются при ультразвуковом сканировании [127]. При введении контрастного агента в зоне паразитарного поражения существенного изменения интенсивности сигнала не наблюдается, однако окружающий фибровоспалительный компонент может умеренно накапливать контраст. При псевдокистозном поражении визуализируется зона центрального некроза, окруженная кольцом фиброзной ткани с включениями кальцинатов. Дифференциальный диагноз представляет собой сложную диагностическую задачу и, как правило, проводится с холангиоцеллюлярной карциномой,

билиарной цистаденомой, цистаденокарциномой и вторичным метастатическим поражением печени [9,11].

Таким образом, применение компьютерной томографии в диагностике альвеококкоза печени оправданно и позволяет получить ряд важных данных о распространенности процесса, что необходимо на предоперационном этапе для оценки резектабельности процесса и выбора тактики лечения [14,16,22]. При этом, спиральная КТ не является методом выбора и может рассматриваться как один из элементов комплексного лучевого диагноза данного заболевания. Согласно принятым рекомендациям нативная компьютерная томография рекомендована для исключения церебрального и легочного метастатического процесса.

Магнитно-резонансная томография обладает наилучшей способностью характеризовать компоненты паразитарного поражения, визуализировать мультивезикулярность очага, вовлеченность трубчатых структур [71,72]. С целью оценки вовлеченности структур билиарного тракта в паразитарное поражение крайне эффективно использование магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ), позволяющей получить полную картину взаимоотношения процесса и желчного дерева. При этом, информационная ценность МРХПГ сравнима с инвазивными процедурами: чрескожной чреспеченочной холангиографией, эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией (ЭРХПГ) и не требует введения контрастных веществ [84, 109].

Характерной картиной МР-изображения является гетерогенная инфильтративная масса с неровными краями, зоной центрального некроза с интенсивностью сигнала от низкого до промежуточного в T1-взвешенных изображениях и гетерогенность с интенсивным сигналом в T2-взвешенных изображениях (Рисунок 3).

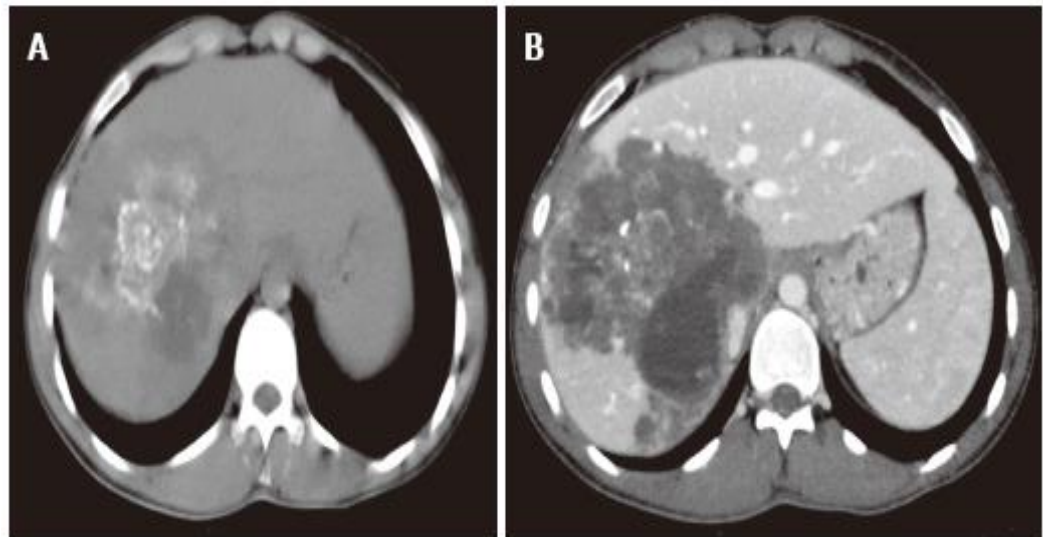


Рисунок 3. Магнитно-резонансная томография брюшной полости пациента с альвеококкозом правой доли печени (А – нативная фаза, В - контрастное усиление).

Зоны высокой интенсивности T2-сигнала соответствуют небольшим кистозным или некротическим компонентам, тогда как области с низкой интенсивностью T2 сигнала соответствуют фиброзным изменениям. Анализ T2-взвешенных изображений крайне полезен для выявления кист печеночной и экстрапеченочной локализации [9,11,98,150]. В 2003 году Kodama с соавторами выделили пять вариантов МРТ изображений альвеолярного эхинококкоза печени [73]:

- 1 тип – множественные мелкие кисты без солидного компонента (4%);
- 2 тип – солидный компонент в сочетании с мелкими кистами (40%);
- 3 тип – солидный компонент с большой полостью (46%);
- 4 тип – солидный компонент без кист (4%);
- 5 тип – большая полость без солидного компонента (6%).

Дифференциальный диагноз в зависимости от типа получаемых изображений проводится со следующими заболеваниями: 2 и 3 тип могут имитировать цистаденому, цистаденокарциному, холангиоцеллюлярную карциному, вторичное метастатическое поражение с локальной билиарной гипертензией. Тип 1 зачастую схож с цистаденомой или же болезнью Кароли, а тип 5 схож с простыми кистами печени. Томограммы 4го типа могут оказаться

воспалительными изменениями, гранулемами. Безусловно, что редкие по частоте типы (а именно 1, 4 и 5) представляют максимальную сложность с точки зрения диагностики и требуют комплексных методов обследования, включая серологические реакции [9,149].

Характерные лучевые признаки различных методов, используемые в дифференциальном диагнозе приведены в таблице 1.

Таблица 1. Сводная таблица по характерным лучевым признакам дифференциального диагноза альвеококкоза, эхинококкоза печени и холангиоцеллюлярного рака.

Признак	Альвеококкоз	Эхинококкоз	Холангиоцеллюлярная карцинома
Макроскопия	Инфильтративная процесс с нечеткими границами с вовлечением сосудов и желчных протоков, распространением на соседние органы и ткани	Четко определяемое кистозное или поликистозное образование	Инфильтративный процесс с нечеткими границами
УЗИ	Процесс с нечеткими границами с вовлечением сосудов и желчных протоков	Кистозное или поликистозное образование, с взвесью внутри, кальцификацией стенки кисты и септ	Инфильтративный процесс

Признак	Альвеококкоз	Эхинококкоз	Холангиоцеллюлярная карцинома
КТ			
Нативная фаза	Процесс с нечеткими границами, участками кальцинатов, гиподенсными областями некроза и паразитарной ткани	Кистозное образование с кальцификацией стенки кисты, внутренними септами.	Гиподенсный инфильтративный процесс с дилатацией желчных протоков, ретракцией капсулы печени, сателлитные узлы с сосудистым компонентом.
Контрастное усиление	Картина без существенной динамики с умеренным накоплением контраста в периферическом фибровоспалительном компоненте.	Аналогичная картина: Картина без существенной динамики с умеренным накоплением контраста в периферическом фибровоспалительном компоненте.	Неравномерное накопление контраста в визуализируемом компоненте

Дифференциальный диагноз по данным МРТ представлен в продолжении таблицы 1.

Признак	Альвеококкоз	Эхинококкоз	Холангиоцеллюлярная карцинома
МРТ			
T1-взвешенное	Гетерогенная масса с неровными краями с центральной зоной некроза, с интенсивностью сигнала от низкого до среднего	Кистозное образование с низкой интенсивностью сигнала от капсулы и внутренних септ	Интенсивность сигнала от образования существенно ниже, чем от паренхимы печени
T2-взвешенное	Гетерогенная масса с неровными краями, центральная зона некроза с высокой интенсивностью сигнала. Фиброзный и коллагеновый компонент с низкой интенсивностью сигнала	Гиподенсное кистозное образование с низкой интенсивностью сигнала от капсулы и внутренних септ	Интенсивность сигнала от образования выше, чем от паренхимы печени
Контрастное усиление	Постепенное накопление контраста в периферическом фибровоспалительном компоненте	Картина схожая с нативным изображением	Гетерогенный процесс с гомогенным накоплением контраста и замедленным усилением сигнала
Диффузно-взвешенное	Гиподенсный процесс с высоким ADC	Гиподенсный процесс с высоким ADC	Процесс с гиперинтенсивным сигналом и низким ADC

Позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ) не является рутинно выполняемой методикой по причине высокой стоимости исследования, сложности его выполнения, отсутствия установок в регионах. В качестве радиофармпрепарата применяется 18-фтордезоксиглюкоза, крайне привлекательным является одномоментное сканирование всего пациентов с возможностью выявления всех, даже крайне малых по размеру отдаленных метастазов [94,115,146]. Получаемые в ходе исследования результаты так же позволяют судить о метаболической активности паразитарного процесса, что является ценным для оценки эффективности противопаразитарной терапии [115, 127,146].

1.2. Лабораторные методы обследования.

К лабораторным методам диагностики преимущественно относятся серологические реакции. Диагностическая ценность гематологического и биохимического анализов безусловно ниже [17,99].

Гематологические анализы. Характерными признаками считаются эозинофилия и ускорение СОЭ, что является крайне неспецифичным и может быть повышено и при других гельминтозах [17,102].

Биохимические анализы. Определяются следующие биохимические сдвиги: увеличение содержания общего белка сыворотки крови за счет фракции глобулинов. Показателями увеличения глобулинов являются так называемые "осадочные реакции", сулемовая, тимоловая, формоловая пробы, реакция Таката-Ара, проба Вельтмана [53,90]. Использование методики электрофореза позволяет наиболее рано и точно определить белковые сдвиги в сыворотке крови. Для протеинограммы при альвеококкозе характерно снижение фракции альбуминов и резкое повышение фракции гамма-глобулинов [90].

Следует отметить, что все перечисленные изменения не являются специфическими и должны оцениваться лишь в комплексе.

Серологические реакции. Используются в комплексе первичной и дифференциальной диагностики, для оценки результатов оперативного и

консервативного лечения, для динамического наблюдения за больными и раннего выявления рецидива заболевания [73,82,158]. В эпидемиологическом плане данные методы применяются для оценки, проведения мониторинга эпид-ситуации в регионе, определения структуры нозоареала, выявления границ очагов и их структуры, определения интенсивности передачи инвазии, определения величины «иммунной прослойки», выявления наиболее уязвимых контингентов населения (группы риска), определения эффективности комплекса оздоровительных мероприятий [63].

Исследование может проводиться в одном диагностическом разведении (скрининг) или в последовательных двукратных разведениях (раститровка) [90,158]. Положительным результатом анализа, указывающим на диагностически значимую концентрацию специфических антител, считают титр, превышающий диагностическое значение (cut off value). Отрицательным результатом анализа считают результат ниже диагностического уровня [90,159]. При серологической диагностике альвеококкоза возможно получение ложноположительных результатов, возникающих при наличии в крови неспецифических антител, сходных по структуре с антителами к эхинококку, а именно:

1. при соматических и инфекционных заболеваниях, сопровождающихся обширными деструктивными процессами в пораженных органах (цирроз печени, туберкулез легких, онкологические заболевания).
2. при других паразитарных заболеваниях (описторхоз, фасциолез, цистицеркоз) [53,158].

В свою очередь, ложноотрицательные результаты могут быть обусловлены следующими причинами:

1. отсутствием или низкой концентрацией в крови обследуемого специфических антител (сниженный иммунный статус больного, локализация процесса в мышечной, костной или нервной тканях).
2. наличием в крови специфических антител и циркулирующих антигенов в эквивалентных количествах, что позволяет им объединяться в

циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) и делает невозможным их выявление имеющимися диагностическими реактивами.

3. отсутствием в крови обследуемого специфических антител IgG к эхинококку на эпитопы антигена, представленные в иммунодиагностическом препарате [159].

Реакция латекс-агглютинации. Дает положительный результат у пациентов с гидатным и альвеолярным эхинококкозом в 80 - 90% случаев. Однако метод неспецифичен и зачастую дает ложноположительный результат при циррозе и первичном раке печени. Реакцию возможна с нативным антигеном или с диагностикумом [143].

Реакция непрямой гемагглютинации. Является достаточно чувствительным и специфическим методом иммунологической диагностики. Положительный результат достигает в 80 - 90% случаев, в 5-10% у пациентов отмечается положительная неспецифическая реакция, обусловленная другим заболеванием [143].

Иммуноферментный анализа (ИФА). Считается золотым стандартом диагностики, обладающий высокой специфичностью и чувствительностью.

Для диагностики альвеококкоза исследование должно проводиться с Em2-, Em2plus -, Em10-, Em18- ELISA или Em18-Western. Em2 имеет чувствительность в пределах 77-92%. Em2plus – представляет собой сочетание Em2 – антигена и рекомбинантного белка II / 3-10, что повышает чувствительность до 97%. Em10-антиген показал чувствительность 93,2% и специфичность 96,8%. Антиген 18 кДа (Em18) оказался очень видоспецифичным (96,8%) и чувствительным (97%) и его уровень коррелирует с активностью процесса и эффективностью лечения. Однако показал перекрестную реакцию с нейроцистицеркозом и шистосомозом [111].

Молекулярная диагностика - полимеразная цепная реакция (ПЦР). Преимущественно используется для серонегативных пациентов, когда клиническая картина заболевания указывает на паразитарное поражение. Данный метод не позволяет оценить жизнеспособность паразита и отрицательный результат реакции не исключает наличие заболевания [86].

1.3. Классификации.

Исходя из вышеизложенного следует, что несмотря на все многообразие диагностических методов, все-таки диагностического алгоритма, определяющего выбор тактики хирургического лечения у пациентов с альвеококкозом на данный момент не определено.

Предложенные ранее классификации альвеококкоза, такие как:

1. Классификация И.Л. Брегадзе и А.С. Когана (1962 год), согласно которой выделяют 4 основные формы заболевания: 1) ранние, 2) типичные, 3) с отклонениями от типичного течения, 4) поздние. Среди анатомических форм авторами предложено всех больных делить на больных с поражением одной доли и с поражением обеих долей печени (осложненные формы).
2. Классификация Б. И. Альперовича (1967 год): 1) стадия бессимптомного течения, 2) стадия неосложненного течения, 3) стадия осложнений (механическая желтуха, портальная гипертензия, прорастание ворот печени, прорастание соседних органов, распад паразитарной опухоли, прорыв полостей распада в соседние органы, желчно-бронхиальные свищи, метастазы, атипичные формы-маски). Все эти стадии и осложнения могут быть при одиночных, двойных и множественных локализациях паразитарных узлов.
3. Классификация Ю.М. Дедерера (1984 год): 1) I стадия – латентная, 2) IIа стадия – начальных клинических проявления, 3) IIб стадия – явных клинических проявлений, 4) III стадия – осложнений (желтуха, асцит, «метастазирование»).

Все они не отвечают современным требованиям и не могут быть использованы в клинической практике, поскольку не учитывают топическое расположение очага, а из регистрируемых осложнений основного заболевания, учитываются лишь те при которых невозможно проведение радикального оперативного вмешательства. Следовательно, с учетом современных достижений хирургии печени, указанные классификации имеют больше исторический характер.

Группой экспертов ВОЗ в 1996 году была предложена классификация альвеококкоза (PNM), используемая на настоящий момент. Она напоминает онкологическую классификацию (TNM) (таблица 2) и позволяет довольно объективно оценить распространенность паразитарного очага в печени (P), учитывать вовлечение рядом расположенных органов (N) и наличие отдаленных метастазов (M) [3, 117].

Таблица 2. PNM-классификация (WHO, 1996).

PNM-классификация	
P	Первичное поражение печени
P _x	Не может быть оценено
P ₀	Не обнаружено
P ₁	Периферическое поражение печени без проксимального поражения сосудов и желчных протоков
P ₂	Центральное поражение с проксимальным вовлечением сосудов и желчных протоков в одной доле печени
P ₃	Центральное поражение с вовлечением структур ворот печени или с вовлечением 2-х печеночных вен
P ₄	Тотальное поражение с распространением вдоль сосудов или желчного тракта
N	Внепеченочное вовлечение соседних органов или тканей (диафрагма, легкие, плевры, перикард, сердце, стенка желудка или двенадцатиперстной кишки, надпочечников, брюшины, забрюшинного пространства, брюшной стенки, поджелудочной железы, региональных лимфатических узлов, связок печени, почек)
N _x	Невозможно оценить
N ₀	Нет поражения
N ₁	Имеется поражение соседних органов или тканей
M	Отсутствие или наличие отдаленных метастазов (легкие, отдаленные лимфатические узлы, селезенка, центральная нервная система, кости, кожа, мышцы, почки, забрюшинное пространство)
M _x	Невозможно оценить
M ₀	Нет поражения
M ₁	Имеются метастазы

Внедрение данной классификации позволило стадировать заболевание и соответственно сравнивать результаты лечения в различных медицинских учреждениях [4,132]. Несмотря на существенные преимущества перед

предыдущими классификациями, PNM-классификация имеет ряд существенных недостатков:

- 1) классификация не определяет выбор тактики лечения, а именно, целесообразность и тип оперативного лечения, следовательно, не позволяет в должной мере маршрутизировать пациента в соответствующее лечебное учреждение;
- 2) она не предполагает оценку состояния паренхимы печени, вместе с тем, понимание состояния паренхимы печени является ключевым аспектом в определении выбора метода хирургического лечения (резекция vs трансплантация);
- 3) она не позволяет провести сравнительный анализ результатов хирургического лечения в разных стационарах.

Согласно данной классификации, хирургическое лечение оправдано в группе пациентов с периферической или же монолобарной локализацией без вовлечения магистральных вен. Вместе с тем внедрение в хирургическую гепатологию трансплантационных технологий позволило существенно увеличить процент резектабельности, а использованием трансплантации печени, как опции лечения пациентов с массивным паразитарным поражением печени существенно расширило категорию курабельных больных [7,15,34,40,44,94,165].

Таким образом, современные достижения в хирургии и трансплантации печени существенно расширили понятие резектабельности и курабельности больных с массивным альвеококкозом печени и продемонстрировали недостатки PNM-классификации 1996 года, что в свою очередь диктует необходимость разработки классификации, отражающей современные достижения в хирургии печени.

1.4. Лечение.

Современные опции лечения можно разделить на 4 большие группы:

1. Радикальное удаление паразитарного очага (R0) (классические резекции, резекции с применением трансплантационных технологий, трансплантация печени / фрагмента печени).
2. Циторедуктивные и паллиативные оперативные вмешательства.
3. Миниинвазивные технологии (Методики локальной деструкции очага: криодеструкция, микроволновая абляция; эндоскопические/чрескожные дренирования)
4. Противопаразитарная лекарственная терапия.

Противопаразитарная терапия. До 1980 годов единственной лечебной опцией для лечения пациентов с альвеококкозом печени было хирургическое пособие [60,81]. Однако синтезирование двух производных бензимидазола, а именно мебендазола и затем альбендазола стало поворотным моментом в комбинированном лечении альвеококкоза и вошло в первые клинические рекомендации [92]. С 1980 года противопаразитарная терапия альвеококкоза расценивается, как химиотерапия. За последние 30 лет, несмотря на активные исследования, не зарегистрировано ни одного нового фармакологического препарата для лечения альвеококкоза [56,67,169].

Применение празиквантела, нитазоксанида не показало эффективности в лечении альвеококкоза [110,129]. Имеются литературные данные по использованию обычного и липосомального амфотерицина в лечении малого количества пациентов с непереносимостью бензимидазола [157].

Не разработан фармакологический препарат, способный полностью уничтожить гельминта в организме [23,152]. Наиболее широко используемым препаратом является альбендазол [23,62]. Практические рекомендации по режимам дозирования и лечению осложнений терапии подробно приведены в рекомендациях Vuitton and Bresson-Hadni [171]. Суточная дозировка составляет

10-15 мкг/кг, которая разделяется на 2-х кратный прием во время еды, имеются клинические наблюдения повышения суточной дозировки до 20 мкг/кг в течение 4,5 лет. В качестве альтернативы альбендазолу возможно применение мебендазола в дозировке 40-50 мкг/кг/сут, разделенный на 3-х кратный прием.

Согласно рекомендациям экспертного консенсуса международной рабочей группы ВОЗ по исследованию альвеококкоза (IWGE) 2010 года противопаразитарная терапия бензимидазолом или же мебендазолом/альбендазолом/ должна рутинно использоваться во всех алгоритмах лечения альвеококкоза. Единственное нововведение в данных рекомендациях по сравнению с рекомендациями рабочей группы ВОЗ (1996 г.) касается применения альбендазола: «Длительный прием альбендазола хорошо переносится и может назначаться сроком до 20 лет в отдельных группах пациентов. Курсовое применение препарата с длительными перерывами не может быть рекомендовано» [82]. Продолжительность терапии согласно рекомендациям, определяется радикальностью лечения, в случае радикального оперативного вмешательства длительность составляет не менее 2-х лет, во всех остальных случаях химиотерапия пожизненна. Совершенно очевидно, что данным рекомендациям следуют не повсеместно и в ряде публикаций отмечается курсовой характер применения препарата [108,133,137]. Противопоказаниями к проведению терапии считаются: беременность, хронические заболевания печени, заболевания кроветворной системы, а именно заболевания связанные с депрессией функции костного мозга, индивидуальная непереносимость препарата, проявляющаяся в развитие жизнеугрожающих побочных эффектов [23]. Тератогенный или эмбриотоксический эффекты альбендазола и его основного метаболита (сульфоксида альбендазола) в эксперименте был доказан у кроликов и крыс. Несмотря на то, что в ряде наблюдений при проведении терапии не отмечалось никаких осложненных форм беременностей или исходов родов, применение препарата следует избегать по причине того, что ожидаемый эффект от лечения не превышает возможные риски для плода [80]. Контроль побочных реакций от проводимого лечения, согласно действующим рекомендациям,

необходимо проводить каждые 2 недели первые 3 месяца, затем ежемесячно в течение 1 года с последующим контролем каждые 3 месяца. Рутинно контролируется уровень печеночных трансаминаз и сбор анамнеза, при повышении уровня трансаминаз более чем в 5 раз, рекомендован следующий алгоритм:

1. Исключение других причин (прием других лекарственных средств, наличие вирусных гепатитов, развитие билиарной обструкции или же формирование абсцессов в печени)
2. Определения концентрации препарата в крови: при повышении уровня сульфоксида альбендазола в сыворотке крови более чем 1-3 мкмоль/л через 4 часа после приема – рекомендовано снижении дозировки или же смена препарата на бензимидазол

Снижение же уровня лейкоцитов менее $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ свидетельствует о развитии токсичности и требует отмены лечения.

Вопросы предоперационного использования производных бензимидазола в качестве неоадьювантного лечения остаются крайне дискуссионными, согласно действующим рекомендациям, в качестве предоперационной терапии может быть применимо только в случаях подготовки к трансплантации печени [82], хотя имеется ряд публикаций, в которых пациентам перед резекционным оперативным вмешательством проводилась терапия [137,152].

Совершенно очевидно, что эффективность лекарственной терапии без комбинации с хирургическим лечением существенно ниже [13,85,146,152]. В ряде исследований была установлена сопоставимость результатов отдаленной и безрецидивной выживаемости в группах пациентов с R1 резекцией + пожизненной терапией альбендазолом с группой пациентов с R0 резекцией и курсовой терапией [139]. Ряд контролируемых, но не рандомизированных исследований показал, что длительный прием бензимидазола улучшает 10-летнюю выживаемость у нерадикально прооперированных пациентов в сравнении с пациентами без лекарственной терапии с 6-25% до 80-83% соответственно, и существенно снижает частоту рецидивов после лечения [69,75].

Так же является крайне интересным тот факт, что длительный прием бензимидазола не приводит к формированию резистентности.

Вектор развития лекарственной терапии в настоящее время направлен на увеличение биодоступности альбендазола путем изменения, совершенствования формулы агента (липосомальные формы, наночастицы), однако результаты рандомизируемых контролируемых исследований по использованию данных формул отсутствуют [67,169].

Дальнейшее изучение причин фармакорезистентности гельминтоза, совершенствование способов применения и режимов дозирования, разработка новых лекарственных агентов позволит улучшить результаты лечения пациентов с данной патологией [152,167].

Хирургическое лечение. Основным принципом оперативного лечения альвеококкоза печени является радикальность удаления паразитарного узла [18,46,61,139]. Критерии радикальности соответствуют онкологическим принципам:

R0 - нет роста паразитарной опухоли, расстояние от паразитарного узла до края резекции – 20 мм,

R1- микроскопический рост опухоли, расположение паразитарного узла по краю резекции,

R2 – макроскопический рост опухоли, граница резекции по опухоли.

Данные подходы были предложены еще в 1993 году и не претерпели изменений по настоящий момент [47,121]. Хирургическое лечение так же подразумевает обязательную регионарную лимфодиссекцию [34,48,119].

Первую резекцию печени при альвеококкозе выполнил в 1896 году немецкий хирург Victor von Bruns (Брунс В). В России эту операцию первым успешно провел профессор Томского университета В.М. Мыш в 1912 году, это была не только первая в России резекция печени при альвеококкозе, но и первая в мире резекция печени, успешно выполненная у ребенка — пациентке было 11 лет [47]. Совершенствование анатомо-физиологических знаний о печени в сочетании с достижениями анестезиологического и реанимационного сопровождения

привели к значительным успехам в хирургии печени при очаговых заболеваниях, в том числе в комбинации с использованием других методов терапии и локального воздействия [5,66,107]. В крупных специализированных центрах частота послеоперационной летальности составляет от 0 до 2 %, что позволяет рассматривать резекцию печени, как безопасную опцию лечения [12,49,139,147].

Радикальная резекция печени в комбинации с адьювантной терапией производными бензимидазола обеспечивает 20-летнюю выживаемости почти в 100% случаев [162]. В настоящее время, по результатам анализа данных различных авторов, процент резектабельных пациентов составляет в среднем 35% [27,88,97]. По результатам данных мониторинга ВОЗ определяется тенденция к снижению частоты выполняемых оперативных вмешательств, при этом отмечается существенное увеличение процента радикальных оперативных вмешательств. К примеру, в Ульме (Германия), по данным Buttenschoen K, до 2000 года 49% пациентов было подвергнуто оперативному лечению с установленным диагнозом альвеококкоз печени, из них всего лишь 9% радикальных вмешательств, после 2000 годов только 22% пациентов было оперировано, из них 25% составляли радикальные вмешательства.

Однако распространенность процесса, наличие осложнений, редкость патологии, в ряде случаев малый опыт резекционных вмешательств послужили предпосылкой к развитию направления циторедуктивных и паллиативных вмешательств [5,6,12,21,147,161]. Сторонники данных подходов апеллируют к простоте выполнения данных оперативных вмешательств, относительной их безопасности применения и лучшими показателями выживаемости в сравнении с паллиативной терапией [2,6,107]. Однако выводы основаны на разрозненных публикациях и не зарегистрировано ни одно мультицентровое исследование, подтверждающее эти данные. В свою очередь, многие авторы указывают на то, что паллиативные операции частичного удаления паразита, варианты наружного дренирования каверн, реканализирующие процедуры приводят пациентов к стойкой инвалидизации, существенно повышают затраты на лечение, ограничивая в дальнейшем выполнение радикальной операции [36,124,131]. Существенно, что

ряд исследований демонстрируют отсутствие преимущества циторедуктивных вмешательств по показателям отдаленной выживаемости по сравнению с лекарственной терапией альбендазолом, а частота рецидивов после циторедуктивных вмешательств с развитием осложнений существенно ухудшает качество жизни пациентов [12,88,131,161,147].

С внедрением в клиническую практику трансплантации печени (Starzl 1967 г.), как метода лечения инкурабельных заболеваний печени и трансляции трансплантационных приемов в резекционную хирургию печени, хирургия альвеококкоза печени получила новый виток [50,52,141]. Резекционные вмешательства активно стали сочетаться с резекционно-реконструктивными вмешательствами на афферентных и (или) эфферентных сосудистых структурах [8,12,26,35,50,51,77,132,140]. Ограничением резекционной хирургии оставалось лишь время, необходимое на тотальную изоляцию печени. В 1988 г. в Ганновере Рудольфом Пихльмайром впервые была выполнена экстракорпоральная резекция печени. Суть операции заключалась в гепатэктомии, холодовой консервации печени, затем ее резекции с последующей реплантацией ремнанта (остатка) печени больному. Экстракорпоральная резекция печени за счет длительной холодовой консервации значительно увеличило возможности реконструкции сосудистых структур [37,41,58]. Первая экстракорпоральная резекция по поводу альвеококкоза печени датируется 19 мая 2011 г. и принадлежит китайскому хирургу Wen H. [113], с последующими 2-мя сериями наблюдений [12, 89,112].

Безусловно, что с внедрением данных технологий процент резектабельности пациентов стал существенно выше, что позволило сократить пул пациентов на ортотопическую трансплантацию и явилось более экономически целесообразным в связи с отсутствием необходимости пожизненной иммуносупрессивной терапии [114].

Единственным показанием к резекции печени считается возможность радикального хирургического излечения печеночной локализации паразита «в один этап» [7]. Цирроз печени, массивное поражение обеих долей печени с вовлечением печеночных вен, воротной вены являются противопоказанием к

резекционному вмешательству, следовательно, данная когорта пациентов является претендентами для ортотопической трансплантации печени [62,68,79,135].

Первая трансплантация печени по поводу массивного альвеококкоза печени была выполнена Gillet в 1986 году [134]. С тех пор данная методика использовалась для пациентов с нерезектабельным процессом [74,133]. Противопоказанием к трансплантации печени при альвеококкозе считается невозможность удаления всех очагов альвеококка в брюшной полости и (или) наличие нерезектабельных дистантных метастазов (легкие, головной мозг) [12,37,118,148]. Считается, что иммуносупрессивная терапия после ОТП при наличии метастатических очагов может провоцировать рост паразитарных очагов и способствует быстрому рецидивированию [47,64,76,136,170]. В связи с дефицитом донорских органов в начале 2000 годов появились серии публикаций о клинических наблюдениях лечения пациентов с нерезектабельным альвеококкозом печени аллотрансплантацией от живого родственного донора [133,136,138]. Для профилактики рецидива заболевания после трансплантации печени на сегодняшний день показана терапия альбендазолом [155].

20-летняя выживаемость после радикально выполненного оперативного лечения в комбинации с лекарственной терапией, в течение 2-х лет, достигает 98,9 %, а рецидив заболевания возникает в 5,6 % случаев [126,137,160]. Трансплантация печени по данным мультицентрового исследования также демонстрирует приемлемые показатели выживаемость 90%, 85%, и 75% в 1, 5 и 10 лет после ОТП [68]. Безусловно, что более ранняя выявляемость заболевания, снижение количества паллиативных вмешательств, внедрение трансплантационных технологий в резекционную хирургию способствует снижению потребности проведении ОТП пациентам с альвеококкозом печени. Несмотря на это, трансплантация печени остается «спасительной операцией» в лечении запущенных форм заболевания.

Мининвазивные технологии в лечении альвеококкоза печени. Наиболее применимы в ситуациях осложненного течения, когда выполнение радикального

оперативного вмешательства сопряжено с высокими рисками [120]. Основными показаниями считаются: Формирование абсцессов печени по причине присоединения бактериальной инфекции или некроза очага [28,30].

Учитывая вышеизложенное, резекции печени в настоящее время являются основным видом оперативных вмешательств у больных альвеококкозом. Следовательно, разработка комплекса технических приемов, определяющих понятие трансплантационных технологий в лечении пациентов, определение показаний к их применению позволяет увеличить резектабельность и курабельность пациентов, а также снизить количество пациентов, нуждающихся в трансплантации печени.

Все это и послужило основанием для проведения нашего исследования.

ГЛАВА 2.

Материалы и методы

2.1. Общая характеристика больных

Выбор тактики хирургического лечения определялся следующими критериями:

1. Объем поражения печени с позиции остающегося после резекции фрагмента печени, оцениваемый как достаточный или нет.
2. Вовлечение магистральных сосудов, таких как воротная вена, нижняя полая вена, печеночные вены, печеночная артерия.
3. Состояние паренхимы предполагаемого остатка печени.
4. Поражение внепеченочных желчных протоков и вовлечение соседних органов.
5. Наличие отдаленных метастазов с оценкой их резектабельности.

Оценка данных критериев возможна посредством комплекса диагностических методов обследований. На основании анализа литературных данных по диагностике альвеококкоза печени в нашей клинике был разработан алгоритм применения диагностических исследований для оценки состояния больного и соответственно для выбора тактики хирургического лечения.

Целью обследования являлось определение соматического и физического статуса пациента, резектабельности и распространённости процесса, функционального резерва предполагаемой культы печени.

Диагностическая программа выполнялась пошагово, начиная первоначально с неинвазивных методик с постепенным привлечением более сложных, высокоспецифичных методов диагностики.

Лабораторные исследования включали в себя общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, исследование коагулограммы, кислотно-основного состояния крови, определение специфических антител IgG к эхинококку и других показателей. Исследования проводились на биохимическом анализаторе Ilab 650, анализаторе гемостаза ACL TOP 700, анализаторе гематологическом CELL-DYN Rubi, полуавтоматический анализатор Stat Fax 3300. Реакции латекс-

агглютинации, непрямой гемагглютинации, иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция не являются рутинными методиками.

На первом этапе всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование с дуплексным сканированием, дополненным цветным доплеровским картированием. Для этого применялись ультразвуковой диагностический сканер «Voluson 730 PRO» и ультразвуковой диагностический сканер «Explorer 2500 Expert». В ходе исследования оценивалось топическое расположение паразитарного узла в печени, объем поражения печени, желчные протоки со степенью выраженности билиарной гипертензии. Применение дуплексного сканирования позволяло получить данные о состоянии кровотока на визуализируемом участке, что позволяло судить о наличии инвазии в афферентные и эфферентные магистральные сосуды. С 2015 года в центре в клиническую работу интегрирована методика точечной эластографии сдвиговой волной (ARFI-эластометрия) и двухмерной эластографии сдвиговой волной (sSWE), что сделало возможным определение плотности патологического очага, паренхимы печени и тем самым позволило оценивать степень фиброзных изменений в паренхиме печени (2,5 - 75 кПа). Представление о состоянии паренхимы предполагаемого остатка печени привело к снижению частоты инвазивных методик оценки состояния паренхимы, в частности биопсии, что является крайне актуальным в условиях длительной механической желтухи с развитием коагулопатии. До появления метода биопсия выполнена 9 пациентам.

Количественная оценка объема перспективного фрагмента печени проводилась посредством моделирования при СКТ и дополнялась ультразвуковой волнометрией.

Следует отметить, что большинство пациентов, направляемых в стационар, были обследованы по месту жительства, из лучевых методик диагностики преобладала спиральная компьютерная томография. В случаях давности исследования более 1 месяца пациентам повторно выполнялась компьютерная томография с внутривенным контрастированием.

Выбор компьютерной томографии, как контрольного метода исследования обусловлен тем, что получаемые результаты исследования просты для интерпретации, позволяют оценить количество, размер и расположение паразитарных очагов, оценить степень инвазии в магистральные сосуды, желчные протоки, определить дистальную границу очага.

Диагностический минимум включал в себя СКТ грудной клетки с целью исключения метастатического поражения, при выявлении метастазов проводилась оценка распространенности поражения и их потенциальная резектабельность. Исследования проводились на компьютерном томографе «Toshiba Aquilion 64». КТ-ангиография выполнялась болюсным внутривенным введением водорастворимого контрастного вещества «Омнипак-350» из расчета 1,5 мл/1 кг массы тела, но не менее 100 мл с последующим многофазным исследованием.

В ряде случаев выполнялась магнитно-резонансная томография брюшной полости, как в единственном варианте, так и в комплексе с СКТ брюшной полости. Для оценки вовлеченности структур билиарного тракта в паразитарное поражение крайне эффективно использование магнитно-резонансной холангиопанкреатографии, позволяющей получить полную картину взаимоотношения процесса и желчного дерева. При этом, информационная ценность МРХПГ сравнима с инвазивными процедурами: чрескожной чреспеченочной холангиографией, эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией (ЭРХПГ) и не требует введения контрастных веществ, что является важным для пациентов с аллергическими реакциями на контраст или же при явлениях почечной дисфункции вследствие сопутствующей патологии или же, как проявления гепаторенального синдрома.

При наличии метастазов в легкие, неврологической симптоматики пациентам выполнялась МРТ головного мозга с целью исключения метастатического поражения.

Всем пациентам с целью оценки соматического и физического статуса рутинно выполнялись фиброэзофагогастродуоденоскопия, фиброколоноскопия,

электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковая доплерография сосудов нижних конечностей, исследование функции внешнего дыхания.

При необходимости проводились такие рентгенэндоваскулярные исследования, как целиакография, каваграфия, в ряде клинических ситуаций использовались чрескожная пункционная биопсия, холангиография, фистулография, чреспищеводная эхокардиография, измерение градиента давлений в бассейнах нижней и верхней полой вен, LIMON-тест [12].

Следует отметить, что в связи с действующей трансплантационной программой в центре группа пациентов «высокого риска» расценивались, как потенциальные претенденты на трансплантацию печени, что означало дополнительное обследование потенциального донора в соответствии с принятыми стандартами и рекомендациями.

К группе «высокого риска» относились:

1. Массивное паразитарное поражение с инвазией в магистральные сосуды, предполагающее выполнение обширной гипотермической резекции с реконструкцией сосудов афферентного и эфферентного кровотока.
2. Неудовлетворительный ремнант: нарушение оттока с выраженным венозным стазом культи печени, сомнительная функция и качество паренхимы.

Пошаговый диагностический алгоритм отображён в виде схемы (рисунок 4).

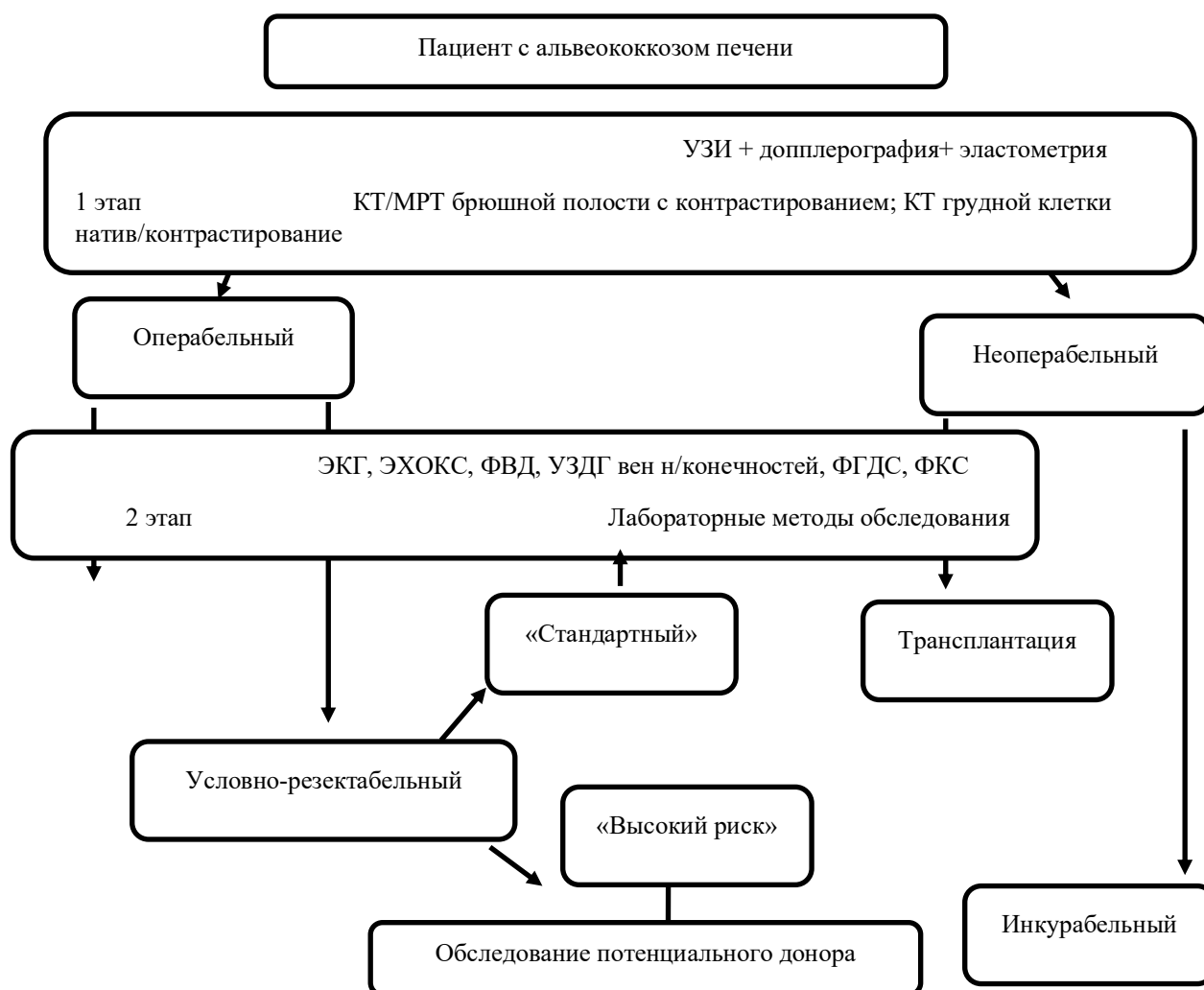


Рисунок 4. Диагностический алгоритм обследования пациента с альвеококкозом печени.

На основании разработанного диагностического алгоритма в исследование включено 66 пациентов с установленным диагнозом альвеококкоз печени, находившихся на стационарном лечении в ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России в период с января 2008 года по декабрь 2018 года. В общей группе возраст пациентов составил от 18 до 65 лет, средний возраст – $38,7 \pm 10,4$ лет. Соотношение по гендерному признаку составило 19 мужчин /47 женщин. Все пациенты были госпитализированы в плановом порядке, обследованы согласно принятому диагностическому протоколу, подготовлены к оперативному вмешательству по основной и сопутствующей патологиям.

Специфические клинические проявления заболевания отсутствовали у 8 пациентов с отрицательным титром антител к эхинококкозу, что потребовало

выполнения биопсии образования с целью морфологической верификации диагноза. В 2 случаях биопсия выполнена при проведении диагностической лапароскопии, в остальных 6 случаях посредством чрескожной биопсии образования под УЗ-контролем.

Клинические проявления заболевания у пациентов представлены в таблице 3.

Таблица 3. Симптомы заболевания.

Симптомы	Количество больных	Доля больных (%)
Болевой синдром	31	47
Механическая желтуха	29	44
Портальная гипертензия	16	24
Холангит	6	9
Абсцедирование паразитарной каверны	2	3
Сепсис	1	2
Перфорация паразитарной каверны	1	2
Цирроз печени:	3	5
Билиарный	2	3
Вирусный	1	2
Асцит	4	6
Клинические проявления метастатического поражения (головной мозг)	1	2
Потеря массы тела	54	82

Из общей группы 38 пациентов ранее оперированы в стационарах по месту жительства (таблица 4).

Таблица 4. Характер предшествующих оперативных вмешательств.

Оперативные вмешательства	Количество больных	Доля больных (%)
Диагностическая лапаротомия	6	9
Радикальное оперативное вмешательство (R0-резекции)	4	6
Циторедуктивное оперативное вмешательство (R1, R2-резекция)	24	36
Паллиативное оперативное вмешательство (дренирование каверн, билиарная декомпрессия)	4	8
Итого	38	58

Средний диаметр паразитарного узла (конгломерата узлов) в печени превышал 10 см и варьировал от 9,3 см до 21,7 см. Данные по объему пораженной паренхимы (количеству вовлеченных в процесс сегментов) представлены в таблице 5.

Таблица 5. Распространенность процесса.

Количество пораженных сегментов	Количество больных	Доля больных (%)
1	2	3
2	5	8
3	2	3
4	8	12
4 и более	49	74

Пациенты были разделены на 2 группы:

- 1 группа: пациенты с изолированным внутripеченочным поражением без вовлечения магистральных сосудов.

2 группа: пациенты с массивным поражением.

По результатам накопленного материала: в первую группу включено – 14 пациентов, в группу с массивным поражением – 52 пациента.

В каждой из групп оценивались следующие параметры:

В качестве непосредственных результатов: время операции, объем кровопотери, время тепловой и холодовой ишемии, послеоперационные осложнения, количество дней в отделении реанимации и интенсивной терапии, послеоперационный койко-день.

Все выполненные оперативные вмешательства классифицированы согласно Brisbane – классификации от 2000 года.

Все послеоперационные осложнения были оценены с использованием общепринятой классификации хирургических осложнений Clavien-Dindo от 2004 года. Пострезекционная печеночная недостаточность, желчеистечения, кровотечения определены и разделены по классам в соответствии с рекомендациями международной исследовательской группы по хирургии печени – International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) от 2010 года.

Из отдаленных результатов оценивались: общая выживаемость.

Методы статистической обработки. Статистическая обработка цифровых данных производилась с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 10.0, в качестве методического руководства использовалось учебное пособие С. Гланца «Медицинская статистика» (1998 г.). Нормальность распределения оценивалась по критериям Левене и Холмогорова-Смирнова. Цифровые данные представлены в форме медианы среднего значения с указанием 25 и 75 перцентилей (*Me – медиана, [Q₁; Q₃] – значения 25-го и 75-го перцентилей).

2.2. Характеристика группы пациентов без макрососудистой инвазии.

Группа № 1.

Количество пациентов 14, из них в соответствии с PNM-классификацией: P1N0M0 – 7 больных, P2N0M0 – 4, P2N1M0-3. Все пациенты имели достаточный объем предполагаемого остатка печени. Степень фиброзных изменений (по Metavir), согласно результатам эластографии: F0 - у 10, F1 - у 4. Паразитарный процесс локализовался в пределах одной из долей, преимущественно правой без инвазии в магистральные сосуды. Из осложнений основного заболевания механическая желтуха зарегистрирована в 4 случаях, холангит у одного. 3 пациентам ранее выполнялись диагностические лапаротомии. Отдаленных метастазов у пациентов в данной группе не выявлено. По объему пораженной паренхимы превалировало поражение 2-х и более сегментов печени. По объему пораженной паренхимы данные представлены в таблице 6.

Таблица 6. Распространенность процесса.

Количество пораженных сегментов	Количество больных	Доля больных (%)
1	2	15
2	5	36
3	1	7
4	3	21
4 и более	3	21

Все пациенты радикально прооперированы согласно концепции R0 – резекций, что подтверждено данными патолого-гистологического исследования операционного материала. Выполненные оперативные вмешательства относятся к категории нормотермических стандартных резекций без сосудистых реконструкций. Характер оперативных вмешательств представлен в таблице 7.

Таблица 7. Структура оперативных вмешательств

Оперативное вмешательство	Количество	Резекция внепеченочных желчных протоков	Резекция смежных органов
Правосторонняя гемигепатэктомия	3	2	1
Правосторонняя расширенная гемигепатэктомия	3	3	2
Левосторонняя гемигепатэктомия	1	1	-
Бисегментэктомия	5	-	-
Сегментэктомия	2	-	-
Итого	14	6	3

Троим пациентам выполнена резекция смежных органов, в 2-х случаях выполнялась резекция правого купола диафрагмы с замещением дефекта собственными тканями, в 1 -м правосторонняя гемиколэктомия. Резекция внепеченочных желчных протоков выполнена у 6 пациентов. Билиодигестивная реконструкция выполнялась одномоментно с резекционным вмешательством: гепатикохоledoхоанастомоз - 2, гепатикоеюностомия на петле по Ру - 4. Периоперационные данные представлены в таблице 8.

Таблица 8. Непосредственные результаты в 1-й группе.

Показатель		Значение		
		Минимальное	Максимальное	Медиана*
Время операции		160	380	245 [215; 275]
Объем кровопотери		100	700	325 [200; 400]
Время тепловой ишемии		-	-	-
Время холодной ишемии		-	-	-
ОРИТ к/д		1	3	1 [1; 1]
П/О к/д		5	17	10,5 [8; 14]
Осложнения (Clavien-Dindo)	II	2		
	IIIb	1		

Примечание: *Me – медиана, [Q₁; Q₃] – значения 25-го и 75-го перцентилей.

Осложнение II степени (Clavien-Dindo) были представлены желчеистечениями класса В по ISGLS, предпринятая консервативная тактика позволила купировать осложнение к 10-13 суткам послеоперационного периода. Осложнением степени III b было кровотечение класса С (ISGLS) из дефекта печеночной вены по резекционной поверхности печени. Пострезекционная печеночная недостаточность не зарегистрирована ни у одного пациента из данной группы.

2.2. Характеристика группы пациентов с сосудистой инвазией.

Группа №2.

Количество пациентов в данной группе 52, согласно PNM-классификации: P3N0M0 – P4N1M1. Объем предполагаемого ремнанта, измерялся посредством ультразвуковой и КТ-волюмометрии, как достаточный определен у 39 пациентов, малый у 13. Степень фиброзных изменений (Metavir): F0 – у 7, F1- у 20, F2 – у 7, F3 – у 11, F 4 было зафиксировано у 7. 6 пациентам с фиброзом F2-3 (по результатам эластографии) при отсутствии корреляции данных изменений с другими методами оценки функционального резерва выполнялась пункционная

биопсия печени с последующим гистологическим исследованием биоптата. По результатам патогистологического исследования отмечено расхождение данных эластографии с морфологической картиной в сторону завышения степени фиброза по эластографии, что было связано с венозным стазом в культе печени вследствие нарушения эфферентного кровотока.

Практически в половине наблюдений отмечено осложненное течение заболевания: механическая желтуха – 25, портальная гипертензия – 16, холангит – 5, сепсис – 1, абсцедирование каверны – 2, перфорация каверны – 1, асцит – 4. Ранее в других стационарах оперированы 35 пациентов. Характер выполненных оперативных вмешательств: радикальные (R0-резекции) – 4 (7,7%); паллиативные – 31 (59,6%), из них циторедуктивные вмешательства (R2-резекции) – 25, желчеотводящие – 4, эксплоративные лапаротомии – 2. Отдаленные метастазы диагностированы у 7 пациентов: легкие – 6, сочетанное поражение легкие + головной мозг – 1. По объему пораженной паренхимы процесс расценивался как массивный с поражением более 4 сегментов у 46 больных, 4 сегментов – 5, менее 4 сегментов (в культе печени) – 1.

Всего выполнено 39 оперативных вмешательств, из них 33 радикальных R0 резекционных вмешательства, 5 ортотопических трансплантаций от посмертного донора, 1 трансплантация правой доли печени от живого родственного донора. Из 13 не оперированных пациентов: 8 находятся в листе ожидания на трансплантацию печени, 5 – отнесены к инкурабельным больным: 3-е пациентов вследствие наличия очагов хронической инфекции в следствии ранее выполненных циторедуктивных вмешательств, 2 пациентов ввиду высокого индекса коморбидности и выраженной сопутствующей патологии. Все пациенты obligatно получают противопаразитарную терапию.

Показаниям к резекционным вмешательствам считали возможность радикального R0 хирургического излечения печеночной локализации с регионарной лимфодиссекцией в «один этап» [47]. Поражение критического объема паренхимы печени с невозможностью реконструкции магистральных сосудов афферентного и эфферентного кровотока при условии отсутствия или же

наличия резектабельных внепеченочных метастазов расценивались, как показания к трансплантации печени. Циторедуктивные операции не выполнялись по причине инвалидизирующего характера вмешательств сопряженных с высоким риском послеоперационных осложнений, приводящих к невозможности применения других радикальных методик лечения и по отдаленным результатам сопоставимых с противопаразитарной терапией альбендазолом.

Все резекционные оперативные вмешательства выполнялись в условиях тотальной или селективной сосудистой изоляции (THVE\SHVE), необходимой для сосудистых реконструкций, при предполагаемом времени тепловой ишемии до 40 минут выполнялись нормотермические резекции n=29, в остальных 4 случаях выполнены гипотермические резекции «*ex situ ex vivo*» (таблица 9).

Таблица 9. Структура резекций печени в группе №2.

Оперативное вмешательство	Количество	Резекция внепеченочных желчных протоков	Резекция смежных органов
Правосторонняя портальная гемигепатэктомия	2	2	-
Правосторонняя расширенная гемигепатэктомия	23	16	8
Левосторонняя расширенная гемигепатэктомия	3	1	-
Резекции « <i>ex situ ex vivo</i> »	4	3	3
Бисегментэктомия	1	-	-
Итого	33	22	11

С целью уменьшения кровопотери при диссекции паренхимы применялся Прингл - маневр. Резекции афферентных и (или) эфферентных сосудов

сопровождали все оперативные вмешательства. Характеристика выполненных сосудистых реконструкций представлена в таблице 10.

Таблица 10. Варианты реконструкций магистральных сосудов при резекции печени.

Оперативное вмешательство	НПВ				ВВ			ОПА	
	Циркулярная резекция		Тангенциальная резекция	Пластика печеночной вены	Циркулярная резекция		Тангенциальная резекция	Аутовена	Циркулярная резекция с реконструкцией
	Протез	Без			Протез	Без			
Правосторонняя портальная гемигепатэктомия	-	1	-	-	1	-	-	-	-
Правосторонняя расширенная гемигепатэктомия	14	-	6	6	1	16	1	-	1
Левосторонняя расширенная гемигепатэктомия	2	-	1	1	-	1	-	-	1
Резекции «ex vivo»	2	2	-	-	-	2	-	-	1
Бисегментэктомия	1	-	-	-	-	1	-	1	-
Итого	19	3	7	7	2	20	1	1	3

Инвазия смежных органов и структур была у 11 пациентов, в связи с чем выполнялась резекция диафрагмы – 9 с замещением сетчатым имплантом -1, в ряде случаев сочетаемая с резекцией других органов: головки поджелудочной железы – 1, желудка – 1, адреналэктомией – 1, нижней доли правого легкого – 1. (Рисунок 5).

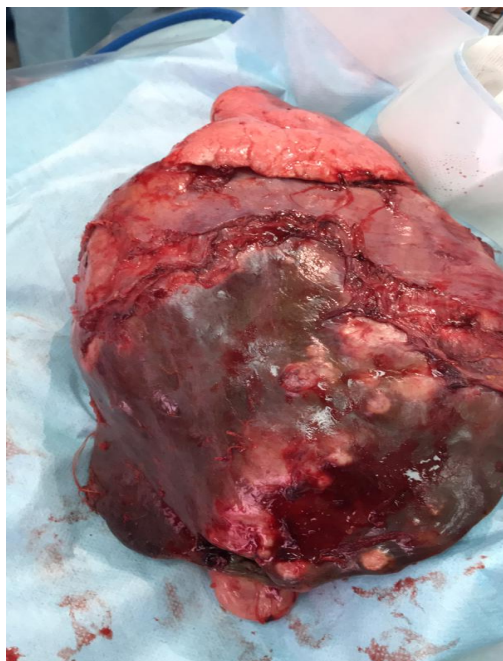


Рисунок 5. Альвеококкокз правой доли печени с инвазией в правый купол диафрагмы, нижнюю долю правого легкого.

Резекция желчных протоков потребовалась в 22 случаях. Дренирование желчных протоков при реконструкции было представлено следующими вариантами:

1. Формирование анастомоза выполнялось на каркасном дренаже, установленном через холедохотомическое отверстие или же через культю пузырного протока. (Рисунок 6).



Рисунок 6. Формирование гепатикохоледохоанастомоза с установкой каркасного дренажа через культю пузырного протока.

2. С сохранением ранее установленной холангиостомы или же повторно установленной через имеющийся свищевой ход.
3. Формирование анастомоза на каркасном внутреннем стенте, дистальная часть которого устанавливалась в просвете ДПК (Рисунок 7).

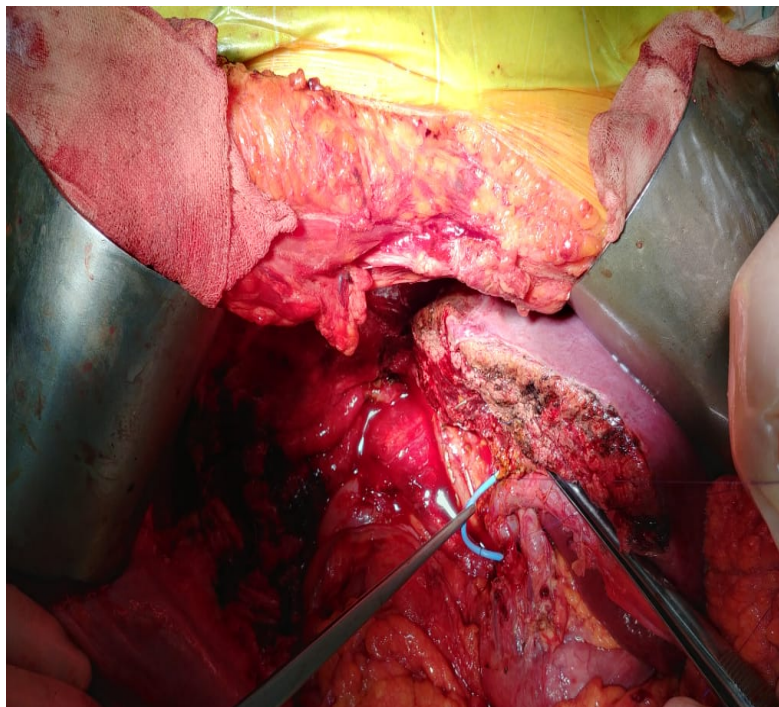


Рисунок 7. Формирование гепатикохоледохоанастомоза на «потерянном» внутреннем стенте.

Пассаж желчи восстанавливали в ходе операции, или отсрочено (таблица 11).

Таблица 11. Варианты реконструкции желчных протоков

Оперативное вмешательство	Билиобилиарная реконструкция		Билиодигестивная реконструкция	
	Одномоментная	Отсроченная	Одномоментная	Отсроченная
Правосторонняя портальная гемигепатэктомия	-	-	1	-
Правосторонняя расширенная гемигепатэктомия	7	2	4	-
Левосторонняя расширенная гемигепатэктомия	1	-	1	1
Резекции «ex vivo»	1	1	1	1
Бисегментэктомия	1	-	-	-
Итого	10	3	7	2

Непосредственные результаты операций представлены в сводной таблице 12.

Таблица 12. Результаты резекционных вмешательств.

Показатель	Значение		
	Минимальное	Максимальное	Медиана*
Время операции	425	740	560 [500; 610]
Объем кровопотери	700	4200	1500 [1000; 2300]
Время тепловой ишемии	25	180	38 [32; 41]
Время холодовой ишемии	80	180	145 [107,5; 167,5]
ОРИТ к/д	1	13	3 [2; 5]
П/0 к/д	11	47	19 [15; 26]

Примечание: *Me – медиана, [Q₁; Q₃] – значения 25-го и 75-го перцентилей.

Частота послеоперационных осложнений составила 64 %, включая в себя и госпитальную летальность (n=4). Структура и характер осложнений представлен в таблице 13.

Таблица 13. Характер и структура осложнений

Оперативные вмешательства	Clavien-Dindo					Желчеистечения (ISGLS)		Кровотечение (ISGLS)	
	II	IIIa	IIIb	IVb	V				
Правосторонняя портальная гемигепатэктомия		1				B	1	B	
						C		C	
Правосторонняя расширенная гемигепатэктомия	2	2	4	4	2	B	3	B	1
						C	6	C	2
Левосторонняя расширенная гемигепатэктомия	2				1	B	2	B	
						C		C	1
Резекции «ex vivo»			1		1	B		B	
						C	1	C	1
Бисегментэктомия			1			B		B	
						C	1	C	
Итого	4	3	6	4	4	B	6	B	1
						C	8	C	4

Из 14 кандидатов на трансплантацию печени, прооперировано 6, 8 в листе

ожидания. Это объясняется 2-мя причинами: дефицит донорских органов и ряд пациентов являлся иностранными гражданами, на территории стран которых отсутствовала программа трансплантации, а выполнение трансплантации от посмертного донора на территории РФ не представляется возможным, а трансплантация фрагмента печени подразумевает наличие подходящего родственного донора и наличие финансовой возможности.

Ортотопическая трансплантация печени от посмертного донора выполнялась в классическом варианте с интерпозицией нижней полой вены. Во всех случаях не потребовалось установки вено-венозного обхода. В случае родственной пересадки печени осуществили трансплантацию правой доли печени «*adult to adult*». Сводные данные по трансплантированным пациентам представлены в таблице 14.

Таблица 14. Характеристика пациентов.

Пациент	Цирроз печени	Генез цирроза	Child-Pugh, баллы	Child-Pugh, класс	MELD	Степень фиброза по Metavir	Инвазия сосудов	Инвазия органов
1	Да	Билиарный	8	В	8	F3	ОПА, ЛЖА, ВВ, НПВ	Перикард, Диафрагма
2	Нет	-	-	-	-	F3	ВВ, НПВ ОПА	-
3	Да	Билиарный	9	В	10	F4	ВВ, НПВ	Диафрагма желудок
4	Нет	-	-	-	-	F3	НПВ	Диафрагма
5	Да	HBV	11	С	12	F4	НПВ	Диафрагма , желудок
6	нет	-	-	-	-	F4	ВВ НПВ	Диафрагма легкое

Непосредственные результаты трансплантаций представлены в сводной таблице 15.

Таблица 15. Результаты трансплантаций.

Показатель	Значение		
	Минимальное	Максимальное	Медиана*
Время операции (мин)	220	565	410 [380; 450]
Объем кровопотери (мл)	500	2100	1650 [900; 1800]
Время тепловой ишемии (мин)	29	41	36 [30; 40]
Время холодовой ишемии (мин)	175	510	292,5 [255; 360]
ОРИТ к/д	3	5	3,5 [3; 4]
П/0 к/д	17	42	28 [21; 34]

Примечание: *Me – медиана, [Q₁; Q₃] – значения 25-го и 75-го перцентилей.

По осложнениям согласно Clavien-Dindo получены следующие результаты: Grade V – 2 случая, IIIb-2, II – 2.

Проведенный анализ показал существенные различия пациентов во второй группе по распространенности процесса, применяемым методикам лечения, результатам лечения. Использование разработанной ВОЗ классификации PNM не позволяет в данных группах в должной мере определить хирургическую тактику лечения. Согласно данной классификации, хирургическое лечение оправдано в группе пациентов с периферической или же монолобарной локализацией без вовлечения магистральных вен, однако современные возможности хирургической гепатологии и трансплантологии существенно расширили понятие резектабельности и курабельности этих пациентов, что так же подтверждается проведенным анализом.

Данные результаты явились предпосылкой для разработки рациональной классификации пациентов с альвеококкозом печени, учитывающей современные

возможности лечения и критерии, оказывающие влияние на выбор метода лечения и места его проведения.

ГЛАВА 3.

Анализ полученных результатов

3.1. Клиническая классификация, критерии, определение.

Анализ литературных данных, а также собственного материала показал, что пациенты с распространенным альвеококкозом печени по течению заболевания, осложнениям основного заболевания, соматическому статусу, потенциальной резектабельности и курабельности различны. Такого рода разнородность подразумевает необходимость в систематизированном разделении пациентов по группам с определением оптимальной стратегии хирургического лечения.

Современная классификация должна учитывать следующие критерии, влияющие на выбор тактики лечения:

1. Объем поражения печени с позиции остающегося после резекции фрагмента печени, оцениваемый как достаточный или нет.
2. Вовлечение магистральных сосудов, таких как воротная вена, нижняя полая вена, печеночные вены, печеночная артерия.
3. Состояние паренхимы предполагаемого остатка печени.
4. Поражение внепеченочных желчных протоков и вовлечение соседних органов.
5. Наличие отдаленных метастазов с оценкой их резектабельности.

Совместно с нашими коллегами из ГБУЗ НО «ГНОКБ» г. Новосибирск (Поршенников И.А), ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России г. Москва (Восканян С.Э.) на основании совокупности выделенных критериев нам представляется рациональным выделить следующих категорий пациентов с определением оптимальной стратегии лечения (таблица 16).

Таблица 16. Группы пациентов

Признаки	Объем поражения печени	Вовлечение магистральных сосудов (ВВ, ПВ, НПВ)	Наличие отдаленных метастазов (легкие, головной мозг)	Состояние паренхимы печени по Metavir (F)	Объем и вид резекции или трансплантации
Группы пациентов					
Резектабельные	достаточный ремнант	нет	нет / да	F 0-3	классическая резекция
Погранично резектабельные	достаточный ремнант	да	нет / да	F 0-2	резекция печени в сочетании с реконструкциями афферентных и (или) эфферентных сосудов, нижней полой вены, в том числе, в условиях тотальной сосудистой изоляции с возможной нормотермической или гипотермической консервацией <i>in vivo</i> или <i>ex vivo</i>
Нерезектабельные	Любой	да	нет / да (резектабельные)	F 0-4	Трансплантация печени (от посмертного или живого родственного донора)
Инкурабельные	любой	нет / да	нерезектабельные	F 0-4	Невозможность хирургического лечения, паллиативная терапия

Таким образом, по нашему мнению, следует что:

1. «резектабельный» альвеококкоз – это локальный первичный очаг и резектабельные региональные метастазы, при котором оправдано выполнение резекции печени и удаление метастазов без сосудистых реконструкций;
2. «погранично-резектабельный» альвеококкоз – это распространенный альвеококкоз с вовлечением афферентных и/или эфферентных магистральных сосудов и резектабельные региональные метастазы, при котором возможно выполнение обширных резекций печени с реконструктивно-пластическим сосудистым компонентом в условиях тотальной-сосудистой изоляции;
3. «нерезектабельный» альвеококкоз – это распространенный альвеококкоз печени с поражением критического объема паренхимы, и/или инвазия сосудистых структур с невозможностью их реконструкции, и/или цирроз предполагаемого остатка печени, с резектабельными внепеченочными метастазами. В данной группе безальтернативным методом лечения является трансплантация печени;
4. «инкурабельный» альвеококкоз – это распространенный альвеококкоз с поражением критического объема паренхимы, и/или инвазия сосудистых структур с невозможностью их реконструкции, и/или цирроз предполагаемого остатка печени, нерезектабельными внепеченочными метастазами. В данной группе применимы паллиативные мероприятия направленные на улучшение качества жизни пациентов.

Предложенные критерии были оценены у всех пациентов, с последующим разделением на 4 группы (таблица 17).

Таблица 17. Распределение пациентов по группам в соответствии с критериями.

Признаки	Объем поражения печени	Поражение ВПЖП, Вовлечение соседних органов	Вовлечение магистральных сосудов	Наличие отдаленных метастазов	Состояние паренхимы печени по Метавир	Количество пациентов
Группы пациентов						
Резектабельные	Достаточный - 14	6+3	0	0	F0 – 10 F1 – 4	14
Погранично резектабельные	Достаточны - 33	22+11	33	4	F0 – 7 F1- 20 F2 – 6	33
Нерезектабельные	Достаточный - 2 Small for size - 12	9+8	10	0	F3 – 11 F4 – 3	14
Инкурабельные	Достаточный - 4 Small for size - 1	3	1	2	F2 – 1 F4 – 4	5

53 пациента имели достаточный объем планируемого остатка печени, что коррелирует с литературными данными и объясняется медленным ростом паразитарного узла с развитием викарной гипертрофии интактной паренхимы. Функционально удовлетворительный предполагаемый ремнант, позволяющий выполнить резекционное вмешательство был у 47 пациентов. Инвазия

магистральных сосудов эфферентного и/или же афферентного кровотока определялась в 1/2 случаев (n=33), в структуры билиарного тракта в 40 случаях. Выраженные фиброзные изменения предполагаемого фрагмента печени отмечены в 19 случаях, лишь в одном наблюдении обусловленные циррозом печени вирусной этиологии.

При анализе осложнений основного заболевания по группам пациентов были получены следующие результаты (таблица 18).

Таблица 18. Осложнения основного заболевания по группам.

Признак	Группы				
	Резектабельные (n=14)	Погранично резектабельные (n=33)	Нерезектабельные (n=14)	Инкурабельные (n=5)	ВСЕГО (n=66)
Механическая желтуха	4	15	7	3	29
Портальная гипертензия	0	6	6	4	16
Наличие метастазов (легкие)	0	4	0	2	6
Холангит	1	2	1	2	6
Сепсис	0	0	0	1	1
Абсцедирование	0	1	0	1	2
Перфорация каверны	0	0	1	0	1
Асцит	0	0	3	1	4
Ранее оперированы	3	22	10	3	38
Дефицит паренхимы печени	0	0	12	1	13

Каждый второй пациент имел осложненное течение заболевания, что свидетельствует о поздней выявляемости заболевания в виду неспецифической клинической картины и трудностью диагностики. Следует так же отметить, что 2/3 пациентов имели различные сочетания осложнений основного заболевания. По поводу механической желтухи всем пациентам была выполнена декомпрессия билиарного тракта, посредством чрескожной холангиостомии под ультразвуковым и R-контролем в сроки $42 \pm 15,3$ сут до операции. Уровень общего билирубина на момент оперативного вмешательства составил $32 \pm 7,9$ мкмоль/л. В 16 случаях заболевание осложнилось развитием подпеченочной формы портальной гипертензии. Варикозное расширение вен пищевода 1 степени отмечено у 12 пациентов, 2 степени у 3, 3 степени в 1 случае у пациентки с циррозом печени, обусловленным вирусным гепатитом.

При проведении сравнительного анализа частоты осложнений по группам (таблица 19.) отмечена прямая взаимосвязь количества оперированных ранее больных с осложнениями, в том числе тяжелыми, возникающими после радикальных резекций печени. В группе резектабельных больных ранее оперированы 21,4 %, количество возникших осложнений – 3 (21,4%), тяжелых -7 %. В группе погранично-резектабельных больных ранее перенесли паллиативные вмешательства 87,9%, осложнения отмечены у 57,1%, тяжелых – 51,5%. Таким образом, выполненные ранее паллиативные вмешательства напрямую влияют на количество и тяжесть возникающих осложнений после резекционных вмешательств.

Таблица 19. Совокупный анализ осложнений по группам.

Группа пациентов	Оперированы	Перенесли предшествующее оперативное лечение	Осложнения (Clavien-Dindo)	
Резектабельные	14	3 (21,4%) Осложнений 3 (21,4%) C-D (III-V) – 1 (7%)	II	2
			IIIb	1
Погранично-резектабельные	33	29 (87,9%) Осложнений 24 (57,1%) C-D (III-V) – 17 (51,5%)	II	4
			IIIa	3
			IIIb	6
			IVb	4
			V	4
Нерезектабельные	6	1 (16,7%) Осложнений 4 (66,7%) C-D (III-V) – 2 (33,3%)	II	2
			IIIb	2
			V	2

Суммарно по оперативным вмешательствам: выполнено 58 оперативных вмешательств из них 47 радикальных резекционных вмешательств, 5 ортотопических трансплантаций от посмертного донора, 1 трансплантация фрагмента печени от родственного донора, 5 диагностических лапаротомий. Таким образом процент резектабельных пациентов составил 80%. Столь высокий процент был обусловлен оптимизацией стратегии лечения пациентов с учетом выработанного нами диагностического алгоритма и предложенной классификации, а также интеграцией хирургических приемов, применяемых при трансплантации в резекционную хирургию печени.

В качестве отдаленных результатов оценивалась общая выживаемость по методу Каплана-Мейэра (рисунок 8).

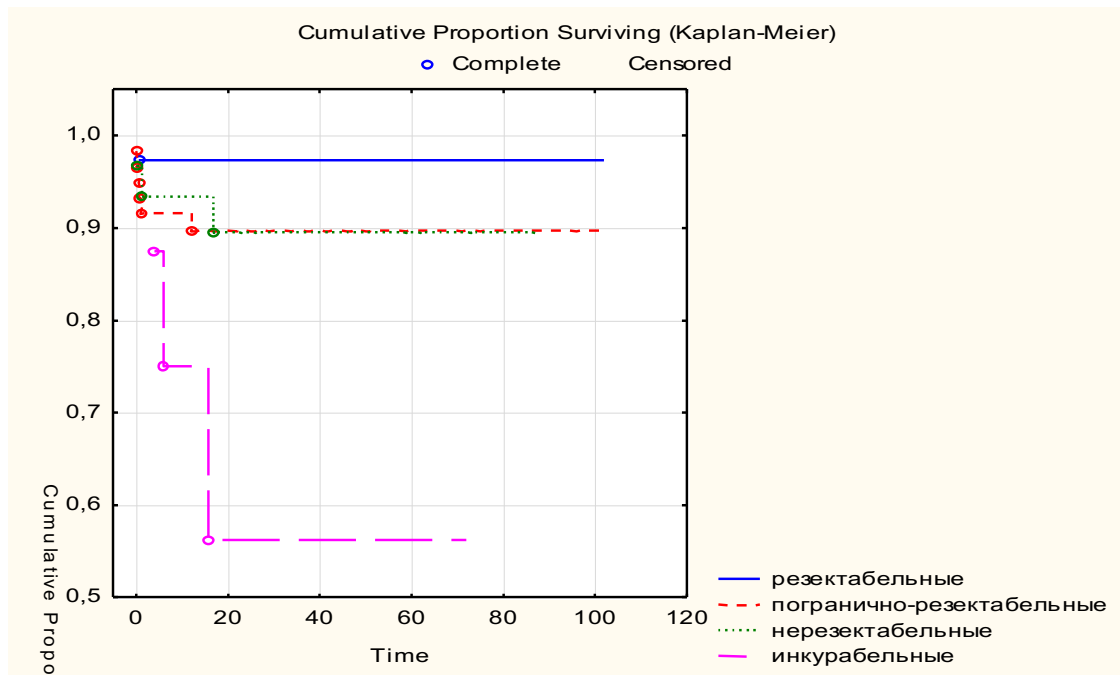


Рисунок 8. Общая выживаемость по группам.

ГЛАВА 4. Трансплантационные технологии при обширных резекциях печени.

4.1. Определение трансплантационных технологий. Показания к применению.

Наибольшей по количеству пациентов является погранично-резектабельная группа, что объясняется бессимптомным и агрессивным течением заболевания, его поздней диагностикой. Резекционные вмешательства у этой категории больных очень сложные, отличаются большим объемом и частым развитием осложнений. Выполнение столь сложных и «опасных» оперативных вмешательств оправдано ввиду хороших показателей отдаленной выживаемости [12]. При условии отсутствия выраженных фиброзных изменений паренхимы печени могут рассматриваться, как альтернатива трансплантации печени для избежания пожизненной иммуносупрессии и связанных с ней осложнений.

Возможность выполнения данных оперативных вмешательств появилась после интеграции трансплантации печени, как метода лечения пациентов с терминальными стадиями заболевания и трансляции методик сосудистой изоляции, реконструкции, консервации и перфузии в хирургическую гепатологию. Именно в данной группе пациентов наиболее оправдано применение этих трансплантационных технологий, под которыми следует понимать «резекцию печени, комбинированную с реконструкцией сосудов афферентного и/или эфферентного кровотока в условиях тотальной сосудистой изоляции» [12].

Принципиальным моментом является использование тотальной сосудистой изоляции не для уменьшения объема интраоперационной кровопотери, а ее использование для осуществления сосудистой реконструкции. Следует принимать во внимание, что безопасной нормотермической сосудистой изоляцией следует считать отсутствие кровотока в интервал времени от 40-60 минут, в остальных ситуациях пролонгация данного периода должна осуществляться методом гипотермической консервации. Применение данных технологий подразумевает составление четкого последовательного плана оперативного вмешательства на

дооперационном этапе, а не применение данных технологий при развитии неконтролируемых интраоперационных коллизий.

Показаниями к применению данных технологий следует считать:

- 1) инвазию в гепатикокавальный конfluence (не в ретропеченочный сегмент нижней полой вены),
- 2) инвазию в секторальные/сегментарные афферентные сосуды перспективного остатка, когда для реконструкции притока к нему требуется значительное время.

Трансплантационные технологии могут быть рассмотрены в ряде случаев, как альтернатива трансплантации, но только при четко определенных показаниях и выполнимы только при условии удовлетворительной функции и состоянии паренхимы. В условиях выраженного фиброза, цирроза трансплантация печени остается безальтернативным, эффективным и безопасным методом лечения.

4.2 Технические приемы, определяющие трансплантационные технологии.

В техническом аспекте применение данных технологий является более сложным, чем выполнение резекционных вмешательств и трансплантации печени. Безусловно данная категория оперативных вмешательств должна выполняться в специализированных гепатологических центрах с развитой трансплантологической службой.

Применение трансплантационных технологий определяется рядом ключевых технических приемов, позволяющих их осуществить и избежать фатальных послеоперационных осложнений. Анализ результатов лечения группы погранично-резектабельных пациентов показал достоверное большее количество осложнений, связанных с ишемически-реперфузионным повреждением культи печени и желчными осложнениями.

При выполнении сосудистых реконструкций крайне важна следующая последовательность: сначала отток – затем приток, а также соблюдения анестезиологического протокола ведения анестезии с контролем волюмической нагрузки.

Нормотермические резекции печени (n=29) выполнялись следующим образом: первым этапом визуально оценивалась состояние паренхимы печени, в ряде случаев при сомнении в «доброкачественности» процесса, интраоперационных находках, сомнении в состоянии паренхимы печени выполнялась экспресс-биопсия. Затем оценивалась возможность резекционного вмешательства путем пробной мобилизации с идентификацией структур портальных ворот печени и кавальных ворот, рутинно выполнялось интраоперационное ультразвуковое исследование печени с доплерографией с целью оценки степени вовлеченности сосудистых структур. В последующем при принятии решения о выполнении операции первостепенной целью являлось обеспечение адекватной перфузии предполагаемого остатка печени. Выполнение этих условий достигалось путем выполнения резекционно-реконструктивного сосудистого этапа в условиях тотальной или частичной сосудистой изоляции, независимо от завершенности удаления патологического очага в печени. При реконструкции гепатокавального соустья предпочтительнее создание максимально широкого анастомоза, при протяженном вовлечении в процесс одной из стенок печеночных вен и необходимости резекции с пластикой нижней полой вены использовалась техника «диагонального» терминолатерального анастомоза (Рисунок 9).

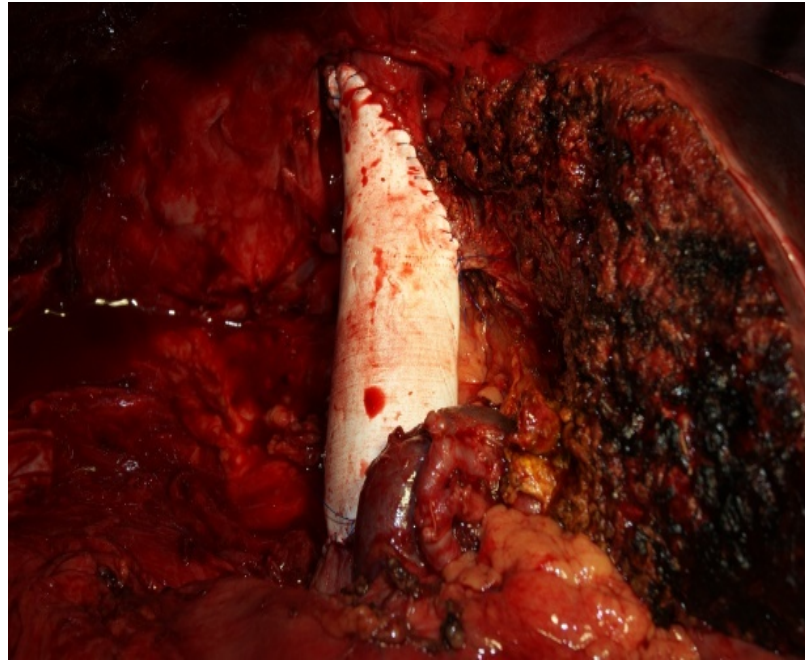


Рисунок 9. Диагональный терминолатеральный гепатокавальный анастомоз после правосторонней расширенной гемигепатэктомии с протезированием внутрипеченочного сегмента нижней полой вены.

В случае резекции воротной вены предпочтение отдавалось циркулярным резекциям с иссечением избытка вены и формированием анастомоза с умеренным натяжением с целью профилактики образования гемодинамически значимых изгибов и перегибов сосуда. При реконструкции анастомоз формировался с узлом, имеющим «фактора роста». Данный прием заключается в формировании узла непрерывного шва на расстоянии 1-1,5 см от стенки сосуда с целью обеспечения физиологичного расправления сосуда после пуска кровотока, что позволяет избежать гемодинамически значимых сужений [12] (Рисунок 10, 11). Данная методика не относится к реконструкциям с использованием синтетических графтов.

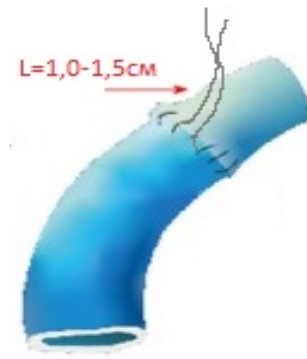


Рисунок 10. Схема узла с «фактором роста».

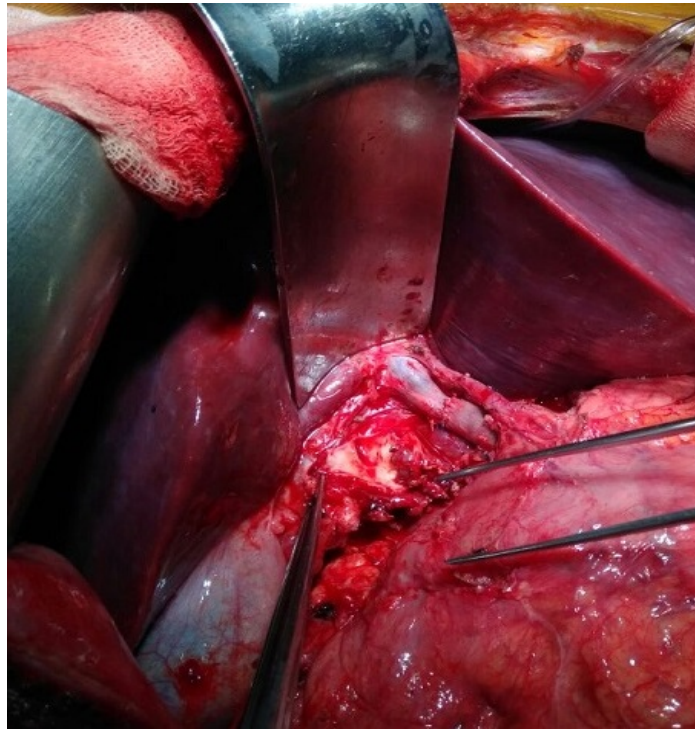


Рисунок 11. Резекция и реконструкция воротной вены с формированием «фактора роста».

Время тепловой ишемии варьировало от 15 до 37 мин.

Гипотермические резекции (n=4), представленные экстракорпоральными резекциями «ex situ ex vivo» выполнялись следующим образом:

Первым этапом оценивалось состояние предполагаемого трансплантата, затем выполнялась пробная мобилизация с выполнением интраоперационного УЗИ для оценки резектабельности процесса. При принятии решения о

выполнении операции выполнялась классическая гепатэктомия. На время агепатического периода формировался временный портокавальный шунт с искусственной рестрикционной гиповолемией. (Рисунок 12).

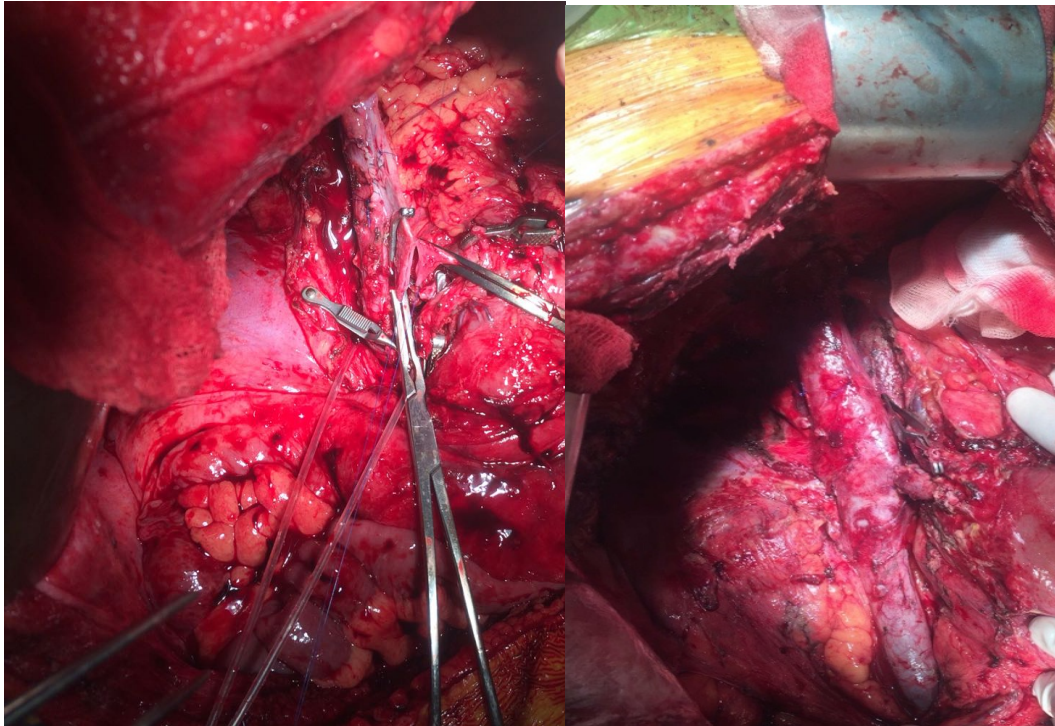


Рисунок 12 Слева - этап формирования временного портокавального шунта на время агепатического периода. Справа - сформированный портокавальный шунт.

Консервация печени проводилась раствором «Кустадиола», объем которого рассчитывался на массу тела, адекватность перфузии оценивалась согласно классическим критериям, применяемым в трансплантологии. (Рисунок 13).

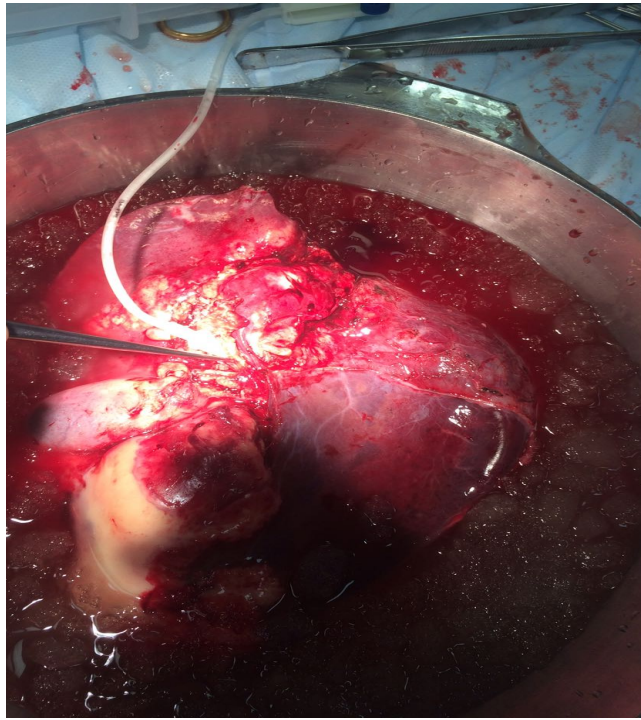


Рисунок 13. Консервация печени с очагом альвеококкоза в условиях холодовой ишемии.

Затем в условиях холодовой ишемии выполнялась прецизионная экстракорпоральная диссекция паренхимы с сохранением максимально возможного количества сосудистых структур афферентного и эфферентного кровотока предполагаемого остатка печени. (Рисунок 14).

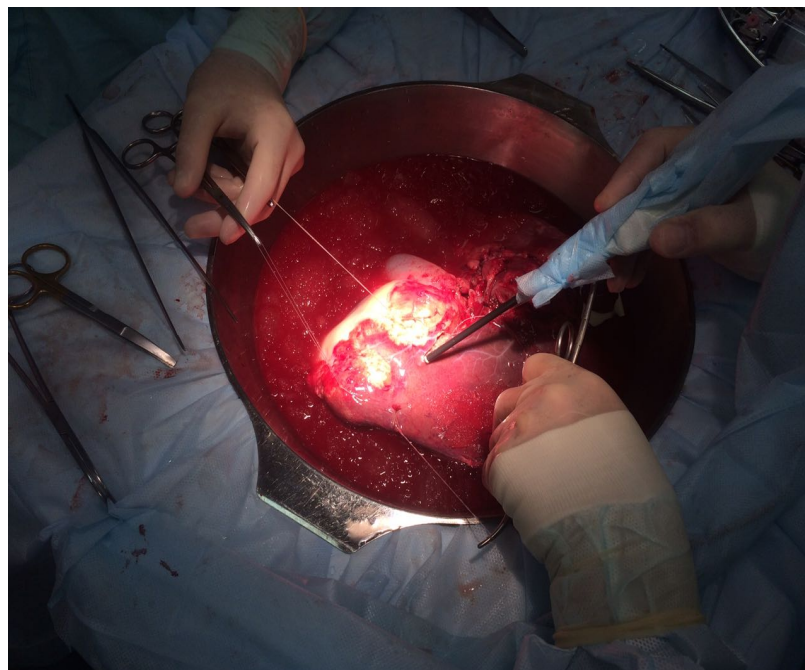


Рисунок 14. Экстракорпоральная диссекция паренхимы печени с использованием ультразвукового деструктора.

Подготовка ремнанта к аутотрансплантации заключалась в создании сосудистых «площадок» артериального и венозного анастомозов. (Рисунок 15).



Рисунок 15. Экстракорпоральная реконструкция гепатокавальных ворот ремнанта.

Аутотрансплантация выполнялась по методике трансплантации фрагмента печени от живого родственного донора с кава-портальной ретроградной перфузией путем пуска кровотока по нижней полой вене. Разобщение временного портокавального шунта выполняли после формирования гепатокавального анастомоза во время реперфузии трансплантата. В 2-х случаях по причине больших размеров аутотрансплантируемой культи печени в следствии ее выраженной компенсаторной викарной гипертрофии трансплантация выполнена в реверсивном варианте, то есть Sg 2-3 были размещены в ложе правой доли печени. (Рисунок 16).

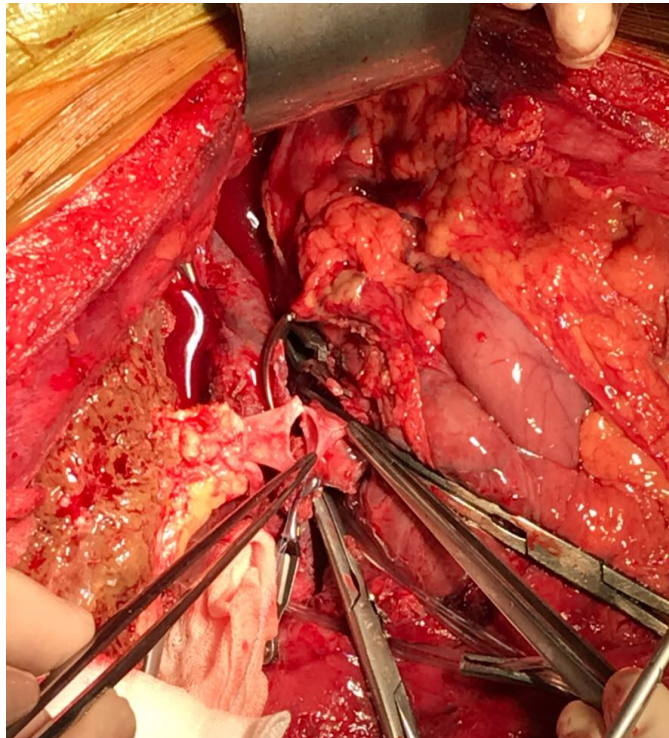


Рисунок 16. Этап формирования портального анастомоза при реверсивной аутотрансплантации.

Время холодовой ишемии варьировало 100-165 мин. Следует отметить, что данная категория операций выполнялась при условии подготовленного «страховочного» донора на случай необходимости выполнения трансплантации фрагмента печени от родственного донора.

Таблица 20. Структура и характер реконструктивных вмешательств на магистральных сосудах.

Оперативное вмешательство	НПВ				ВВ			ОПА	
	Циркулярная резекция		Тангенциальная резекция	Пластика печеночной вены	Циркулярная резекция		Тангенциальная резекция	Аутовена	Циркулярная резекция с реконструкцией
	Протез	Без			Протез	Без			
Правосторонняя портальная гемигепатэктомия	-	1	-	-	1	-	-	-	-
Правосторонняя расширенная гемигепатэктомия	14	-	6	6	1	16	1	-	1
Левосторонняя расширенная гемигепатэктомия	2	-	1	1	-	1	-	-	1
Резекции «ex vivo»	2	2	-	-	-	2	-	-	1
Бисегментэктомия	1	-	-	-	-	1	-	1	-
Итого	19	3	7	7	2	20	1	1	3

Как следует из приведенной таблицы 20, отражающей структуру и характер реконструктивных вмешательств на магистральных сосудах, процент

использования синтетических протезов для замещения дефекта НПВ является столь высоким ввиду выраженного диастаза между дистальным и проксимальным отрезками вены после резекции пораженного участка (Рисунок 17).

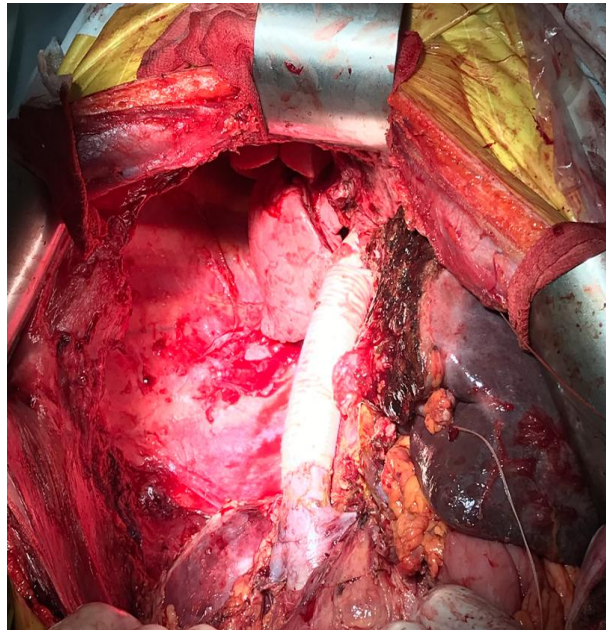


Рисунок 17. Протез НПВ с пластикой устья левой печеночной вены.

Преимущественно использовались армированные синтетически протезы РТФЕ $d=22-24$ мм, в 1 случае применялся ксеноперикард (Рисунок 18), не армированные протезы перестали применяться после развития такого специфического осложнения, как сдавления протеза гематомой с развитием вторичного тромбоза протеза.

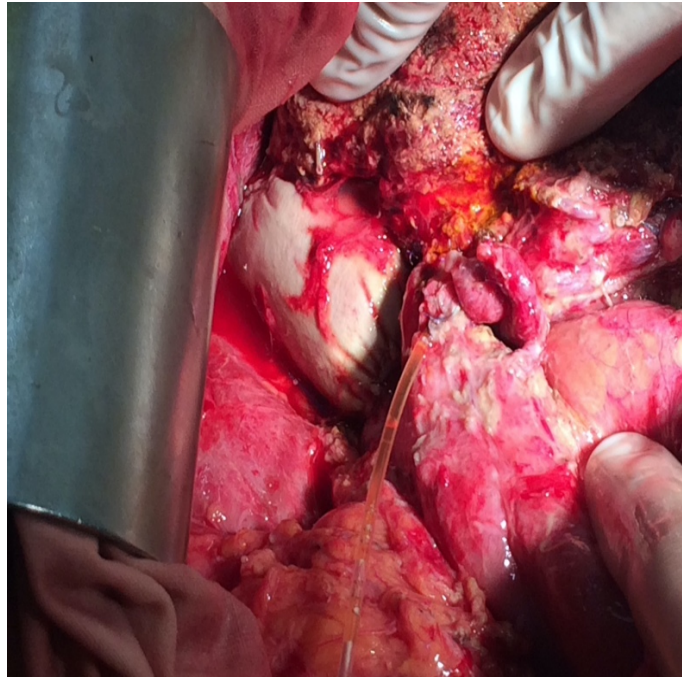


Рисунок 18. Замещения дефекта НПВ после циркулярной резекции с использованием ксеноперикарда.

В случае циркулярных резекций воротной вены предпочтение отдавалось пластике собственными тканями по причине высокого риска аррозивных кровотечений при появлении желчеистечений, синтетические протезы использовались реже, лишь в случае значимого диастаза (Рисунок 19).



Рисунок 19. Протезирование воротной вены по типу мезо-рекс шунта.

После выполнения резекционного вмешательства с сосудистой реконструкцией анатомо-топографическое расположение элементов ворот печени существенно изменяется, что требует тщательного позиционирования культи печени.

Позиционирование проводится под контролем интраоперационной УЗ – доплерографии с оценкой скорости воротного и печеночного кровотоков, данные инвазивного мониторинга гемодинамики и, при необходимости, чреспищеводной ЭХО-КС [12].

Клинический пример. Неадекватное расположение культи печени после правосторонней расширенной гемигепатэктомии проявляющейся клинически отеком ремнанта вследствие венозного застоя и нестабильностью гемодинамики в виде рефрактерной к инфузионной терапии гипотонии, требующая увеличивающихся дозировок вазопрессорной поддержки норадреналином.

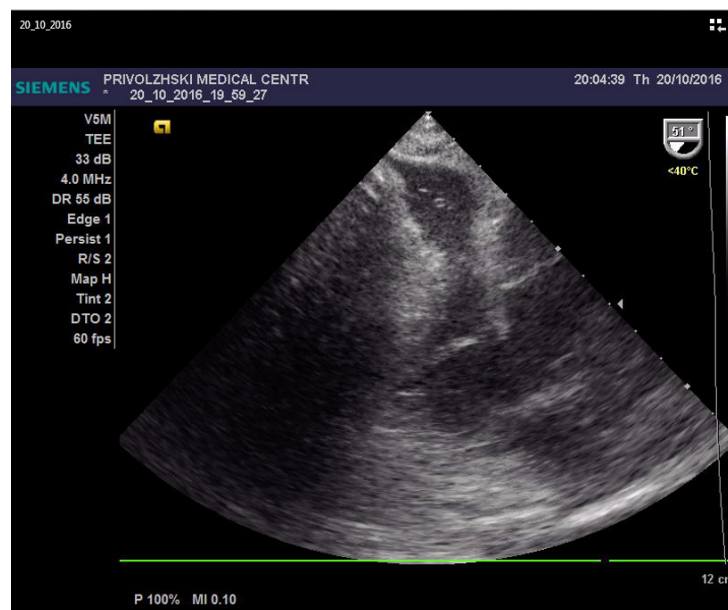


Рисунок 20. Сужение нижней полой вены выше печеночной вены вследствие позиционного давления культей печени.



Рисунок 21. Разница градиентов венозного давления в подключичной (А) и бедренной (В) венах.

Второй группой частых осложнений являются желчеистечения.

Желчные осложнения приводят к увеличению сроков госпитализации пациентов и повышению рисков развития инфекционных осложнений [29]. Желчеистечения после обширных резекций печени с пластикой магистральных сосудов создают угрозу аррозивных кровотечений, особенно у пациентов, оперированных с использованием синтетических графтов.

Причинами желчеистечений после резекций печени с применением трансплантационных технологий следует считать временное нарушение функции печени после сосудистой изоляции и особенности техники ее резекции. Выполнение тотальной сосудистой изоляции печени (тепловой или холодной) приводит к своеобразному «оглушению» печеночной паренхимы и временной ее гипофункции в первые сутки после операции и, особенно, в первые часы после восстановления кровотока. При этом отмечается снижение продукции желчи, вплоть до полного ее отсутствия в первые час-два [12].

К особенностям техники резекции следует отнести сложности анатомического ориентирования при выраженной гипертрофии и, особенно, в случаях резекции “ex situ” и “ex situ ex vivo”, что приводит к появлению «слепых» зон паренхимы, дренирующих желчь в мелкие протоки по линии резекции. При

этом выявить их при проведении тестов на герметизм желчного дерева не представляется возможным.

Выходом из ситуации считаем временное наружное дренирование видимых желчных протоков с отсроченной (24-48 часов) билиарной реконструкцией. Повторная операция выполняется после стабилизации состояния пациента и адекватной продукции желчи по установленным дренажам. Это позволяет выполнить более тщательный билистаз. Кроме того, существенным является возможность повторного осмотра зоны операции «second look» для оценки состояния культи печени, эвакуации возможных гематом [12] (Рисунок 22).

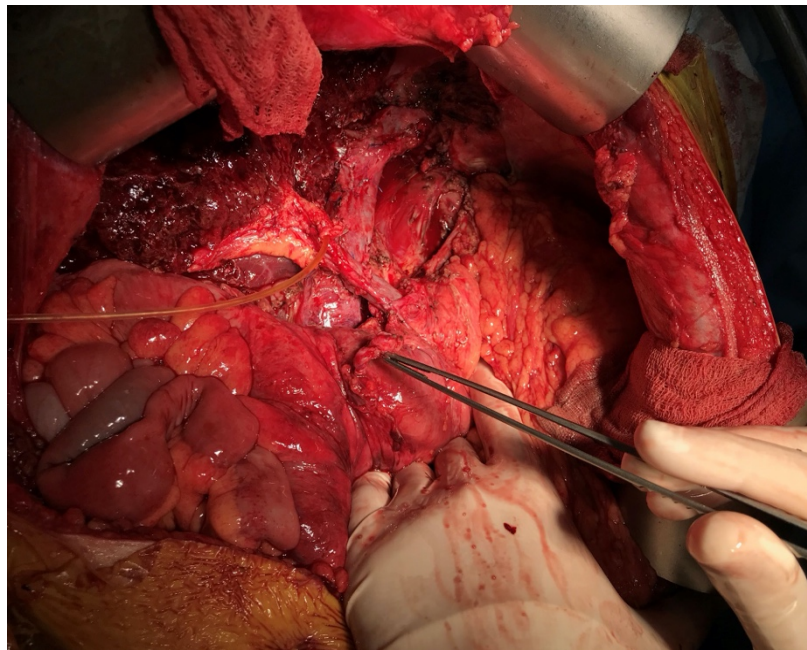


Рисунок 22. Отсроченная билиарная реконструкция на 2-е сутки после выполнения 1-го этапа оперативного лечения.

Данная тактика позволила сократить количество желчеистечений с 36,3% до 18,4% в последней серии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Альвеококкоз печени является глобальной социально-экономической проблемой по причине высоких показателей инвалидизации работоспособного населения и ежегодных затрат, связанных с лечением данного заболевания [83].

Заболевание обладает длительным латентным периодом и как правило диагностируется при манифестации осложнений [68, 134, 168]. Препятствиями для решения проблемы лечения данной категории больных являются:

1. Отсутствие единого национального регистра заболеваемости
2. Отсутствие скрининговых программ, включая эндемичные регионы
3. Отсутствие стандартов по диагностике и лечению пациентов.

Именно отсутствие стандартов по диагностике и лечению явилось предпосылкой для проведения настоящего диссертационного исследования. В рамках решения данной проблемы была определена следующая цель: повышение эффективности хирургического лечения больных с альвеококкозом печени.

Первостепенной задачей являлся систематический анализ литературных данных по проблеме диагностики и лечения альвеококкоза печени. На основании данных мирового опыта и анализа собственного материала нами был разработан диагностический алгоритм обследования пациента с альвеококкозом печени с учетом всего имеющегося арсенала клинико-инструментальных методов обследований. Следует отметить, что принципиальным отличием от общепринятой PNM-классификации являлся подход к оценке предполагаемого ремнанта печени после резекции с позиции количественного и качественного состояния последнего, скомпрометированности «ключевых» для перфузии сосудов предполагаемого остатка, а также резектабельности дистантных метастазов. Наличие такого рода систематизированной клинической информации подразумевает возможность стратификации пациентов по группам.

Изначально пациенты были разделены по признаку наличия макрососудистой инвазии. В собранном материале превалировало количество пациентов с

наличием сосудистой инвазии, что объясняется кумуляцией такого рода пациентов в нашем гепатологическом центре. При дальнейшем анализе отмечена крайне высокая разнородность по распространённости процесса, состоянию паренхимы печени, количеству и радикальности ранее выполненных оперативных пособий, наличию осложнений основного заболевания и характеру выполненных оперативных вмешательств.

В ходе проведенного исследования были определены следующие ключевые критерии, оказывающие влияние на выбор тактики хирургического лечения:

- 1) объем поражения печени с уточнением топического расположения;
- 2) наличие инвазии афферентных и (или) эфферентных сосудистых структур, билиарного тракта;
- 3) вовлечение соседних органов;
- 4) наличие регионарных и отдаленных метастазов и их резектабельность;
- 5) объем предполагаемого ремнанта с оценкой состояния его паренхимы.

По совокупности данных критериев проведена стратификация пациентов на четыре основные группы (резектабельные, погранично-резектабельные, нерезектабельные, инкурабельные) с определением оптимального объема оперативного лечения, что соответственно оптимизирует маршрутизацию пациентов между гепатологическими центрами. Далее весь клинический материал оценен в ключе разработанной классификации, отмечено устранение следующих недостатков, которые были при использовании PNM-классификации, а именно:

- 4) Не определяет выбор тактики лечения, а именно, целесообразность и тип оперативного лечения, следовательно, не позволяет в должной мере маршрутизировать пациента в соответствующее лечебное учреждение;
- 5) Не предполагает оценку состояния паренхимы печени, вместе с тем, понимание состояния паренхимы печени является ключевым аспектом в определении выбора метода хирургического лечения (резекция vs трансплантация);

- 6) Не позволяет провести сравнительный анализ результатов хирургического лечения в разных стационарах.

Безусловно данная классификация не является альтернативой, существующей PNM-классификации, а является неким «инструментом» в руках хирурга-гепатолога, позволяющий определить оптимальную стратегию и самое главное маршрутизацию пациентов среди лечебных учреждений, что безусловно приводит к повышению резектабельности, радикальности оперативных вмешательств и улучшению результатов лечения. На основании нашего материала повышение резектабельности с 21,2 % до 80% при хороших показателях выживаемости (медиана выживаемости не достигнута в первых трех группах, максимальный период наблюдения 8 лет). Так же отмечена прямая взаимосвязь количества оперированных ранее больных с осложнениями, в том числе тяжелыми, возникающими после радикальных резекций печени. В группе резектабельных больных ранее оперированы 21,4 %, количество возникших осложнений – 3 (21,4%), тяжелых -7 %. В группе погранично-резектабельных больных ранее перенесли паллиативные вмешательства 87,9%, осложнения отмечены у 57,1%, тяжелых – 51,5%. Таким образом, выполненные ранее паллиативные вмешательства напрямую влияют на количество и тяжесть возникающих осложнений после резекционных вмешательств.

Следует отметить, что при анализе резекционных вмешательств, сочетающихся с реконструктивным сосудистым этапом, нами был выделен ряд технических приемов, позволяющий осуществить резекционное вмешательство и снизить количество фатальных послеоперационных осложнений. Существующие приемы были объединены термином «трансплантационные технологии», так же были определены основные показания к их применению. Основные аспекты интеграции данных технологий в резекционную хирургию печени отражены в практических рекомендациях.

ВЫВОДЫ

1. Последовательное применение предложенного диагностического алгоритма позволяет максимально быстро и эффективно определить тактику лечения пациентов с альвеококкозом, тем самым повысить резектабельность с 21,2 % до 80% ($p < 0,05$).
2. Разработанная классификация позволяет распределить пациентов по группам (резектабельный, погранично-резектабельный, нерезектабельный и инкурабельный процесс), оптимизировать маршрутизацию пациентов среди гепатологических центров, увеличить резектабельность и курабельность пациентов, выделить группу среди больных, которым возможно выполнение первичной резекции печени, а не трансплантации, что в совокупности позволяет улучшить результаты лечения.
3. Трансплантационные технологии (технические приемы, подходы и стратегии, используемые в трансплантации печени) интегрированные в отдельную опцию резекционной хирургии печени кардинальным образом изменяют подходы к лечению пациентов, позволяя повысить радикальность и безопасность выполнения резекций печени при массивных поражениях, а также повысить количество первично - резектабельных пациентов.
4. Применение разработанных подходов и стратегии в лечении пациентов с альвеококкозом печени позволяет снизить количество осложнений класса IIIb-IV с 36,3% до 18,4% ($p > 0,05$) и повысить радикальность выполняемых оперативных вмешательств, что в комбинации с лекарственной терапией приводит к улучшению отдаленных результатов лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании пациентов с альвеококкозом печени первым этапом выполняется экспертное УЗИ брюшной полости с доплерографией и эластометрией для волюмометрии ремнанта, оценки инвазии в сосудистые структуры и желчные протоки, измерения степени фиброза. С целью определения дистальной границы очага, наличия отдаленных метастазов целесообразно выполнение КТ брюшной полости и грудной клетки с контрастированием.
2. Стратификацию пациентов по группам рекомендуется проводить в соответствии с разработанной классификацией, позволяющей четко определить план лечения. При отнесении пациента из погранично-резектабельной группы к категории «высокого риска» целесообразно дополнительное обследование потенциального донора на случай ургентной трансплантации.
3. Определение тактики лечения пациентов должно осуществляться в референсных гепатологических центрах. Лечение пациентов группы погранично-резектабельные должно осуществляться в «высоко-поточковых» гепатологических центрах с развитой программой трансплантации.
4. Применение трансплантационных технологий включает в себя следующие приемы:
 - Последовательность сосудистой реконструкции: отток-приток;
 - После оценки поражения сосудов в первую очередь необходимо достичь адекватной перфузии предполагаемого ремнанта;
 - При реконструкции афферентного русла – порто-портальный анастомоз должен формироваться с «фактором роста» для компенсации увеличения кровотока в послеоперационном периоде.
5. При обширных резекциях печени с применением трансплантационных технологий показано выполнение отсроченной билиарной реконструкции, что позволяет снизить количество осложнений класса IIIb-IV (Clavien-Dindo).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев, А. Г. Компьютерная томографическая диагностика объемных образований печени различного генеза /А. Г. Абдуллаев, В. И. Милонова, И. А. Царенко // Хирургия. – 2005. –№ 6. – С. 61–65.
2. Акешов, А. Ж. Совершенствование оперативного лечения при альвеококкозе печени / А. Ж. Акешов, А. Макамбай кызы // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2017. – № 1. – С. 97–99.
3. Альвеококкоз печени: возможности ультразвукового исследования на этапах комбинированного хирургического лечения / Ю. А. Степанова, Д. А. Ионкин, О. И. Ашивкина [и др.] // Доктор.Ру. – 2016. – Т. 118, № 1. – С. 74–79.
4. Альвеококкоз печени: ретроспективный анализ лечения 51 больного / О. Г. Скипенко, Г. А. Шатверян, Н. Н. Багмет [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. – № 12. – С. 4–13.
5. Альперович, Б. И. Паллиативные резекции печени с применением криодеструкции у больных, повторно оперированных по поводу альвеококкоза / Б. И. Альперович, И. С. Зайцев // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 25-31.
6. Альперович, Б. И. Радикальные и условно-радикальные операции при альвеококкозе печени / Б. И. Альперович // Анналы хирургической гепатологии. – 1996. – Т. 1. – С. 24–29.
7. Анализ результатов хирургического лечения пациентов с альвеококкозом печени в условиях специализированного гепатологического центра (10-летний опыт) / Н. М. Киселев, Г. Г. Горохов, В. А. Бельский [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46, № 6. – С. 609–617.
8. Анализ хирургических вмешательств при альвеококкозе печени с вовлечением крупных сосудистых структур органа и нижней полой вены / В. А. Журавлев, В. П. Сухорукое, В. М. Русинов [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2002. – № 1. – С. 14–15.

9. Ашивкина, О. И. Альвеококкоз печени: возможности лучевых методов диагностики / О. И. Ашивкина, Ю. А. Степанова // Медицинская визуализация. – 2015. – № 5. – С. 7–17.
10. Ашивкина, О. И. Альвеококкоз печени: возможности ультразвукового исследования в в-режиме на дооперационном этапе / О. И. Ашивкина, Ю. А. Степанова, Д. А. Ионкин // Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – Т. 8, № 3. – С. 98–99.
11. Богданов, А. В. Рентгеновская компьютерная томография и магнитно-резонансная томография в диагностике альвеококкоза печени / А. В. Богданов // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2017. – Т. 17, № 10. – С. 119–122.
12. «Большие мелочи» обширных резекций печени при альвеококкозе / В. Е. Загайнов, Н. М. Киселев, В. А. Бельский [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2018. – Т. 23, № 4. – С. 33–44.
13. Бушунова, А. Е. Современные аспекты диагностики и лечения альвеококкоза / А. Е. Бушунова, А. В. Чжао // Высокотехнологическая медицина. – 2017. – Т. 4, № 3. – С. 36–44.
14. Виртуальное хирургическое моделирование на основе данных компьютерной томографии / В. Д. Федоров, Г. Г. Кармазановский, Е. Б. Гузеева, В. В. Цвиркун. – М. : Издат. дом Видар-М, 2003. – 182 с. – ISBN 5-88429-070-5.
15. Влияние распространенности альвеококкоза печени на объем хирургического лечения / Я. Н. Шойхет, С. Ю. Капитулин, С. Д. Фокеев, Е. С. Казанцева // Актуальные проблемы хирургической гепатологии : сб. материалов XIX междунар. конгресса хирургов-гепатологов России и стран СНГ (Иркутск, 19–21 сент. 2012 г.). – Иркутск : [б. и.], 2012. – С. 97–98.
16. Возможности компьютерной томографии в планировании резекции нижней полой вены у больных с альвеококкозом печени / А. Н. Башков, Ж. В. Шейх, С. Э. Восканян [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2019. – Т. 100, № 3. – С. 145–151.

17. Журавлев, В. А. Альвеококкоз печени / В. А. Журавлев // *Анналы хирургической гепатологии*. – 1997. – Т. 2. – С. 9–14.
18. Журавлев В. А. Альвеококкоз печени и его хирургическое лечение / В. А. Журавлев // *Хирургия*. – 1986. – № 2. – С. 74–77.
19. Журавлев, В. А. Повторные радикальные операции у так называемых «неоперабельных» больных с альвеококкозом печени / В. А. Журавлев // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2000. – Т. 5, № 2. – С. 11–18.
20. К вопросу о современной лучевой диагностике альвеококкоза печени (на материале специализированного гепатологического центра) / П. И. Рыхтик, Н. И. Забавина, Н. М. Киселев [и др.] // *Радиология-практика*. – 2016. – Т. 56, № 2. – С. 47–56.
21. Казанцев, Н. И. Паллиативные операции при альвеококкозе печени / Н. И. Казанцев // *Актуальные вопросы диагностики и хирургии печени и поджелудочной железы : сб. статей / Томский медицинский институт*. – Томск : Красное знамя, 1987. – С. 39–45.
22. Клинический случай: компьютерная томография с 3d реконструкцией в планировании двухэтапной резекции печени ALPPS по поводу альвеококкоза / А. Н. Башков, Ю. Д. Удалов, Ж. В. Шейх [и др.] // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 81–86.
23. Козлов, С. С. Клинический опыт длительной антигельминтной терапии у больных альвеококкозом / С. С. Козлов, К. В. Жданов, С. А. Алентьев // *Инфекционные болезни*. – 2019. – Т. 17, № 1. – С. 157–161.
24. О заболеваемости эхинококкозом и альвеококкозом в Российской Федерации : Письмо от 24.12.2013 г. № 01/14780-13-32 // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека : [сайт]. – URL: https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=1097 (дата обращения: 19.06.2019).
25. Оморев, Р. А. Осложнения при радикальных операциях по поводу альвеококкоза печени / Р. А. Оморев, С. А. Айтбаев, А. А. Абдиев // *Наука и новые технологии*. – 2011. – № 1. – С. 83–85.

26. Операции при альвеококкозе печени с поражением нижней полой вены и воротной вены / Б. Х. Бебезов, Т. М. Уметалиев, Н. Д. Мамашев [и др.] // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2015. – Т. 15, № 7. – С. 27–30.
27. Опыт хирургического лечения альвеолярного эхинококкоза печени / М. А. Алиев, Б. Б. Байманов, Б. А. Наршанов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2006. – Т. 11, № 3. – С. 179–180.
28. Осложненные формы альвеококкоза печени / Э. А. Суров, С. Ж. Ажибеков, Т. М. Уметалиев [и др.] // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2013. – Т. 13, № 11. – С. 147–150.
29. Оценка предикторов развития желчеистечения после резекций печени / Г. Г. Торгомян, Ш. Х. Муханзаев, Н. В. Бобров [и др.] // VOLGAMEDSCIENCE : сб. тезисов V Всероссийской конф. молодых ученых и студентов с междунар. участием (Н. Новгород, 13-14 марта 2019 г.) / чл. ред. кол. Л. В. Боровкова, Г. О. Гречканев, Т. М. Мотовилова [и др.]. – Н. Новгород : ПИМУ, 2019. – С. 66–67.
30. Пантелеев, В. С. Хирургическое лечение альвеококкоза печени и его гнойных осложнений / В. С. Пантелеев, М. А. Нартайлаков // Актуальные проблемы хирургической гепатологии : сб. материалов XIX междунар. конгресса хирургов-гепатологов России и стран СНГ (Иркутск, 19-21 сент. 2012 г.). – Иркутск : [б. и.], 2012. – С. 94–95.
31. Планирование аутотрансплантации печени больным с распространенным альвеококкозом по данным мультиспиральной компьютерной томографии / А. Н. Башков, С. Э. Восканян, Ж. В. Шейх [и др.] // Медицинская визуализация. – 2017. – Т. 21, № 4. – С. 123–131.
32. Повторные операции при альвеококкозе / Б. И. Альперович, Н. В. Мерзликин, В. Н. Сало, М. С. Скурлатов // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т. 16, № 3. – С. 110–115.
33. Полетаева, О. Г. Применение Тест-системы ИФА с антигеном эхинококка цистного для диагностики эхинококкоза альвеолярного (многокамерного,

- альвеококкоза) / О. Г. Полетаева, Т. В. Старкова, Е. А. Коврова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2011. – № 2. – С. 44–45.
34. Поршенников, И. А. Техники правосторонних резекций печени при распространенном альвеококкозе с сосудистой инвазией / И. А. Поршенников // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 44–55.
35. Протяженность контакта паразитарных масс с нижней полую веной по данным компьютерной томографии как предиктор ее циркулярной резекции и протезирования у больных с альвеококкозом печени / А. Н. Башков, Ж. В. Шейх, С. Э. Восканян [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2018. – Т. 13, № 5. – С. 9–12.
36. Радикальное лечение альвеококкоза с вовлечением магистральных сосудов и нижней полую вены / В. А. Журавлев, В. М. Русинов, В. П. Сухоруков [и др.] // Актуальные проблемы хирургической гепатологии : сб. материалов XVII междунар. конгресса хирургов-гепатологов России и стран СНГ (Уфа, 15-17 сент. 2010 г.). – Уфа : [б. и.], 2010. – С. 263–264.
37. Радикальное хирургическое лечение альвеококкоза печени: обширная резекция, аутоотрансплантация, ортотопическая трансплантация / С. В. Готье, О. М. Цирульникова, Э. Ф. Ким, А. В. Вабищевич // Анналы хирургической гепатологии. – 2002. – Т. 7, № 1. – С. 282.
38. Радикальные операции у больных альвеококкозом печени, осложненным механической желтухой / В. А. Журавлев, В. П. Сухоруков, В. А. Бахтин [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2001. – Т. 6, № 2. – С. 14–21.
39. Радикальные резекции печени при повторных оперативных вмешательствах по поводу альвеококкоза / Х. С. Бебезов, Б. Х. Бебезов, Н. Д. Мамашев [и др.] // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2016. – Т. 16, № 11. – С. 13–18.
40. Расширенная правосторонняя гемигепатэктомия и протезирование нижней полую вены и при местнораспространенном альвеококкозе печени / В. А.

- Вишневский, А. Е. Зотиков, М. Г. Ефанов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2009. – Т. 15, № 4. – С. 114–118.
41. Резекция печени в условиях гипотермической консервации / А. Е. Щерба, Л. В. Кирковский, А. М. Дзядзько [и др.] // Новости хирургии. – 2012. – Т. 20, № 6. – С. 45–52.
42. Результаты повторных операций при альвеококкозе печени / Р. А. Оморов, С. А. Айтбаев, А. К. Каниетов, А. А. Абдиев // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2017. – № 4. – С. 46–49.
43. Роль диких плотоядных, парнокопытных и грызунов в эпизоотологии эхинококкоза и альвеококкоза / А. М. Биттиров, С. Ш. Кабардиев, А. А. Биттирова, Б. М. Шипшев // Теория и практика инновационного развития аграрной науки : материалы научн. работ д-ра биол. наук, проф. Биттирова Анатолия Мурашевича (посвящается 55-летию со дня рождения) / А. М. Биттиров ; Прикаспийский зональный научно-исследовательский ветеринарный институт. – Махачкала : Издат. дом «Эпоха», 2014. – С. 425–429.
44. Руммо, О. О. Трансплантация печени при синдроме портальной гипертензии / О. О. Руммо // Анналы хирургической гепатологии. – 2015. – Т. 20, № 1. – С. 59–65.
45. Современная лучевая диагностика альвеококкоза печени / Н. И. Забавина, П. И. Рыхтик, Н. М. Киселёв, В. Е. Загайнов // Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – Т. 8, № 2. – С. 75.
46. Современное лечение альвеококкоза печени / Х. А. Айвазян, Б. Н. Гурмиков, Ю. А. Коваленко, А. В. Чжао // Высокотехнологическая медицина. – 2018. – Т. 5, № 4. – С. 30–37.
47. Современные методы хирургического лечения распространенного альвеококкоза печени / В. Е. Загайнов, Н. М. Киселев, Г. Г. Горохов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 44–52.

- 48.Тактика хирургического лечения альвеококкоза печени / Б. Х. Бебезов, Х. С. Бебезов, Т. М. Уметалиев [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2019. – Т. 24, № 3. – С. 124–131.
- 49.Тактика хирургического лечения пациентов с альвеококкозом печени / В. Ю. Шутов, Е. Н. Подольский, Д. А. Шкурин, А. К. Кухта // Актуальные проблемы хирургической гепатологии : сб. материалов XIX междунар. конгресса хирургов-гепатологов России и стран СНГ (Иркутск, 19-21 сент. 2012 г.). – Иркутск : [б. и.], 2012. – С. 100.
- 50.Трансплантации и радикальные резекции печени с реконструкциями сосудов при распространенном альвеококкозе / И. А. Поршенников, А. Ю. Быков, В. Н. Павлик [и др.].// Анналы хирургической гепатологии. – 2016. – Т. 21, № 2. – С. 11–24.
- 51.Трансплантационные технологии в хирургии местнораспространенного альвеококкоза печени с инвазией магистральных сосудов / С. Э. Восканян, А. И. Артемьев, Е. В. Найденов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2016. – Т. 21, № 2. – С. 25–31.
- 52.Трансплантация печени при нерезектабельном альвеококкозе печени / А. И. Артемьев, Е. В. Найденов, Д. А. Забежинский [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 123-128.
- 53.Характеристика альвеококкоза печени и других органов / Н. И. Прокопчик, А. С. Гривачевский, К. М. Бутолина, А. А. Гаврилик // Гепатология и гастроэнтерология. – 2017. – Т. 1, № 2. – С. 175-182.
- 54.Хирургические подходы к лечению осложненного альвеококкоза печени / Х.С. Бебезов, Т.М. Уметалиев, Н.Д. Мамашев [и др.] // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2013. – Т. 13, № 1. – С. 97–99.
- 55.Черемисинов, О. В. Возможности рентгеновской и магнитно-резонансной томографии в диагностике альвеококкоза печени / О. В. Черемисинов // Медицинская визуализация. – 2003. – № 4. – С. 46–52.
- 56.Черникова, Е. А. Экспериментальное обоснование оптимизации химиотерапии альвеококкоза / Е. А. Черникова, Ю. А. Легоньков,

- Ф. П. Коваленко // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2005. – № 1. – С. 43–45.
- 57.Шойхет, Я. Н. Комплексная инструментальная диагностика альвеококкоза печени/ Я. Н. Шойхет, Г. Г. Устинов, М. Ф. Солощенко // Проблемы клинической медицины. – 2007. – № 4. – С. 10–23.
- 58.Экстракорпоральные резекции печени: опыт четырех наблюдений / М. С. Новрузбеков, В. А. Гуляев, О. Д. Олисов [и др.] //Анналы хирургической гепатологии. – 2018. – Т. 23, № 4. – С. 45–53.
- 59.Эмболизация воротной вены и alpps как хирургические методы профилактики пострезекционной печеночной недостаточности / А. Е. Щерба, Д. Ю. Ефимов, Л. В. Кирковский [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2016. – Т. 21, № 3. – С. 56–63.
- 60.Этапное хирургическое лечение распространенного альвеококкоза печени / В. А. Бахтин, В. А. Янченко, С. М. Аракелян [и др.] // Актуальные проблемы хирургической гепатологии : сб. материалов XIX междунар. конгресса хирургов-гепатологов России и стран СНГ (Иркутск, 19-21 сент. 2012 г.). – Иркутск : [б. и.], 2012. – С. 89.
- 61.ALPPS в преодолении малого остаточного объема печени при альвеококкозе / С. Э. Восканян, А. И. Артемьев, Е. В. Найденов // Анналы хирургической гепатологии. – 2018. – Т. 23, № 4. – С. 21–32.
- 62.30-yr course and favorable outcome of alveolar echinococcosis despite multiple metastatic organ involvement in a non-immune suppressed patient / K. Bardonnnet, D. A. Vuitton, F. Grenouillet [et al.] // Annals of clinical microbiology and antimicrobials. – 2013. – Vol. 12. – P. 1.
- 63.A historical view of alveolar echinococcosis, 160 years after the discovery of the first case in humans: part 1. What have we learnt on the distribution of the disease and on its parasitic agent?» / D. A. Vuitton, Q. Wang, H.-X. Zho, F. Raoul // Chinese medical journal. – 2011. – Vol. 124, № 18. – P. 2943–2953.
- 64.A rare reason for liver transplantation: hepatic alveoloar echinococcosis / M. Kantarci, B. Pirimoglu, B. Aydinli, G. Ozturk // Transplant infectious disease:

- an official journal of the Transplantation Society. – 2014. – Vol. 16, № 3. – P. 450–452.
65. Advanced alveolar echinococcosis disease associated with BuddChiari syndrome / V. Soyer, C. Ara, F. Yaylak [et al.] // International journal of surgery case reports. – 2015. – Vol. 7C. – P. 154–156.
 66. Advances in surgical operation treatment of hepatic echinococcosis / A.Yong-de, Z. Wen-Jun, G. Ya-Min, H. Xiu-Min // Zhongguo xue xi chong bing fang zhi za zhi = Chinese journal of schistosomiasis control. – 2018. – Vol. 30, № 1. – P. 104–107.
 67. Albendazole nanocrystals in experimental alveolar echinococcosis: enhanced chemoprophylactic and clinical efficacy in infected mice / P. Pensel, A. Paredes, C. M. Albani [et al.] // Veterinary parasitology. – 2018. – Vol. 251. – P. 78–84.
 68. Alveococcosis of the liver – strategy of surgical treatment with special focus on liver transplantation / W. Patkowski, M. Kotulski, P. Remiszewski [et al.] // Transplant infectious disease. – 2016. – Vol. 18, № 5. – P. 661–666.
 69. Alveolar echinococcosis: from a deadly disease to a well-controlled infection. Relative survival and economic analysis in Switzerland over the last 35 years / P. S.Torgerson, A. Schweiger, P. Deplazes [et al.] // Journal of hepatology. – 2008. – Vol. 49, № 1. – P. 72–77.
 70. Alveolar echinococcosis in Germany, 1992-2016. An update based on the newly established national AE database / J. Schmidberger, W. Kratzer, K. Stark [et al.] // Infection. – 2018. – Vol. 46, № 2. – P. 197–206.
 71. Alveolar echinococcosis: MR findings in the liver / Y. Kodama, N. Fujita, T. Shimizu [et al.] // Radiology. – 2003. – Vol. 228, № 1. – P. 172–177.
 72. Alveolar echinococcosis: spectrum of findings at cross-sectional imaging / M. Kantarci, U. Bayraktutan, N. Karabulut [et al.] // Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America. – 2012. – Vol. 32, № 7. – P. 2053-2070.

73. Alveolar echinococcosis-spreading disease challenging clinicians: a case report and literature review / G. Atanasov, C. Benckert, A. Thelen [et al.] // *World journal of gastrointestinal surgery*. – 2013. – Vol. 19, № 26. – P. 4257–4261.
74. Alveolar echinococcosis with portal vein thrombosis: an unusual cause for liver transplantation / B. Jha, L. Lipi, S. Gajendra [et al.] // *Asian Pacific journal of tropical medicine*. – 2015. – Vol. 8, № 8. – P. 671–672.
75. Ammann, R. W. Cestodes. Echinococcus / R. W. Ammann, J. Eckert // *Gastroenterology clinics of North America*. – 1996. – Vol. 25, № 3. – P. 655–689.
76. An unusual presentation of alveolar echinococcosis in a 12-yr-old immunocompetent child / A. Oral, G. Ozturk, B. Aydinli [et al.] // *Pediatric transplantation*. – 2012. – Vol. 16, № 8. – P. 375–378.
77. Application of a three-dimensional reconstruction technique in liver autotransplantation for end-stage hepatic alveolar echinococcosis / Y. B. He, L. Bai, Y. Jiang [et al.] // *Journal of gastrointestinal surgery*. – 2015. – Vol. 31, № 19. – P. 1457–1465.
78. Assessment of liver volume with computed tomography and comparison of findings with ultrasonography / A. Bora, C. Alptekin, A. Yavuz [et al.] // *Abdominal imaging*. – 2014. – Vol. 39, № 6. – P. 1153–1161.
79. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy for extensive alveolar echinococcosis: First case report in the literature / S. Akbulut, E. Cicek, M. Kolu [et al.] // *World journal of gastrointestinal surgery*. – 2018. – Vol. 10, issue 1. – P. 1–5.
80. Bradley, M. Assessing the risk of benzimidazole therapy during / M. Bradley, J. Horton // *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. – 2001. – Vol. 95, № 1. – P. 72–73.
81. Brehm, K. On the importance of targeting parasite stem cells in anti-echinococcosis drug development / K. Brehm, U. Koziol // *Parasite (Paris, France)*. – 2014. – Vol. 21. – P. 72.

82. Brunetti, E. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans / E. Brunetti, P. Kern, D. A. Vuitton // *Acta tropica*. – 2010. – Vol. 114, № 1. – P. 1–16.
83. Budke, C. M. Global socioeconomic impact of cystic echinococcosis / C. M. Budke, P. Deplazes, P. R. Torgerson // *Emerging infectious diseases*. – 2006. – Vol. 12, № 2. – P. 296–303.
84. Can biliary-cyst communication be predicted by Gd-EOB-DTPA-enhanced MR cholangiography before treatment for hepatic hydatid disease? / M. Kantarci, B. Pirimoglu, H. Ogul [et al.] // *Clinical radiology*. – 2014. – Vol. 69, № 1. – P. 52–58.
85. China's sustained drive to eliminate neglected tropical diseases / G. Yang, L. Liu, H. R. Zhu [et al.] // *The Lancet. Infectious diseases*. – 2014. – Vol. 14, № 9. – P. 881–892.
86. Circulating cell-free DNA in patients with alveolar echinococcosis / A. Baraquin, E. Hervouet, C. Richou [et al.] // *Molecular and biochemical parasitology*. – 2018. – Vol. 222. – P. 14–20.
87. Clinical epidemiology of human AE in Europe / D. A. Vuitton, F. Demonmerot, J. Knapp [et al.] // *Veterinary Parasitology*. – 2015. – Vol. 213, № 3. – P. 110–120.
88. Clinical features and evolution of alveolar echinococcosis in France from 1982 to 2007: results of a survey in 387 patients / M. Piarroux, R. Piarroux, R. Giorgi [et al.] // *Journal of hepatology*. – 2011. – Vol. 55, № 5. – P. 1025–1033.
89. Clinical outcomes of ex vivo liver resection and liver autotransplantation for hepatic alveolar echinococcosis / H. Wang, Q. Liu, Z. Wang [et al.] // *Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao. Yi xue Ying De wen ban*. – 2012. – Vol. 32, № 4. – P. 598–600.
90. Comparison of the serological tests ICT and ELISA for the diagnosis of alveolar echinococcosis in France / J. Knapp, Y. Sako, F. Grenouillet [et al.] // *Parasite (Paris, France)*. – 2014. – Vol. 21, № 34. – P. 1–6.

91. Computed tomography perfusion imaging for the diagnosis of hepatic alveolar echinococcosis / R. Sade, M. Kantarci, B. Genc [et al.] // The Eurasian journal of medicine. – 2018. – Vol. 50, № 1. – P. 1–5.
92. Current interventional strategy for the treatment of hepatic alveolar echinococcosis / D. A. Vuitton, A. Azizi, C. Richou [et al.] // Expert Review of Anti-Infective Therapy. – 2016. – Vol. 14, № 12. – P. 1179–1194.
93. Current status of diagnosis and treatment of hepatic echinococcosis / M. Mihmanli, U. O. Idiz, C. Kaya [et al.] // World journal of hepatology. – 2016. – Vol. 8, № 28. – P. 1169–1181.
94. Diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis / M. Thomas, S. Zwingelberg, M. Angele [et al.] // MMW Fortschritte der Medizin. – 2017. – Vol. 159, № 14. – P. 38–42.
95. Diagnosis, treatment, and management of echinococcosis / D. McManus, D. J. Gray, W. Zhang, Y. Yang // British medical journal. – 2012. – Vol. 344. – P. e3866.
96. Diagnostics and epidemiology of alveolar echinococcosis in slaughtered pigs from large-scale husbandries in Germany / D. Böttcher, B. Bangoura, R. Schmäschke [et al.] // Parasitology Research. – 2013. – Vol. 112, № 2. – P. 629–636.
97. Difficulties in the diagnosis and management of alveolar hydatid disease: A case series / G. Maddah, A. Abdollahi, R. Sharifi-Nooghabi [et al.] // Caspian journal of internal medicine. – 2016. – Vol. 7, № 1. – P. 52–56.
98. Diffusion-weighted MRI for the initial viability evaluation of parasites in hepatic alveolar echinococcosis: comparison with positron emission tomography / J. Zheng, J. Wang, J. Zhao, X. Meng // Korean Journal of Radiology. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 40–46.
99. Discussion of laboratory diagnosis for echinococcosis / M. Dong, J. Shao, C. Shi [et al.] // Zhongguo xue xi chong bing fang zhi za zhi = Chinese journal of schistosomiasis control. – 2011. – Vol. 23, № 6. – P. 722–726.

100. Echinococcosis: control and prevention / P. Craig, D. Hegglin, M. W. Lightowlers [et al.] // *Advances in parasitology*. – 2017. – Vol. 96. – P. 55–158.
101. Echinococcus infections in the Baltic region / A. Marcinkute, M. Šarkūnas, E. Moks [et al.] // *Veterinary parasitology*. – 2015. – Vol. 213, № 3-4. – P. 121–131.
102. Echinococcus metacestode: in search of viability markers / B. Gottstein, J. Wang, O. Blagosklonov [et al.] // *Parasite (Paris, France)*. – 2014. – Vol. 21. – P. 63.
103. Echinococcus multilocularis in North America: the great unknown / A. Massolo, S. Liccioli, C. Budke, C. Klein // *Parasite (Paris, France)*. – 2014. – Vol. 21. – P. 73.
104. Echinococcus multilocularis in urban coyotes, Alberta, Canada / S. Catalano, M. Lejeune, S. Liccioli [et al.] // *Emerging infectious diseases*. – 2012. – Vol. 18, № 10. – P. 1625–1628.
105. Eckert, J. Historical aspects of echinococcosis / J. Eckert, R. C. Thompson // *Advances in parasitology*. – 2017. – Vol. 95. – P. 1–64.
106. Ecology and life cycle patterns of echinococcus species / T. Romig, P. Deplazes, D. Jenkins [et al.] // *Advances in parasitology*. – 2017. – Vol. 95. – P. 213–314.
107. Efficacy and safety of ultrasound-guided percutaneous microwave ablation for the treatment of hepatic alveolar echinococcosis: A preliminary study / Y. Cairang, L. Zhang, B. Ren [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, № 27. – P. e7137.
108. Efficacy of ultrasound-guided core-needle biopsy in the diagnosis of hepatic alveolar echinococcosis: a retrospective analysis / M. Bulakci, M. Ilhan, S. Bademler [et al.] // *Parasite (Paris, France)*. – 2016. – Vol. 23. – P. 19.
109. Endoscopic Treatment of biliary stenosis in patients with alveolar echinococcosis – report of 7 consecutive patients with serial ERC approach / M. Stojkovic, T. Junghanss, M. Veaser [et al.] // *PLoS neglected tropical diseases*. – 2016. – Vol. 10, № 12. – P. e0004278.

110. Enhanced larval cyst growth of *Echinococcus multilocularis* in praziquantel-treated jirds (*Meriones unguiculatus*) / A. M. Marchiondo, R. Ming, F. L. Andersen [et al.] // *The American journal of tropical medicine and hygiene*. – 1994. – Vol. 50. – P. 120–127.
111. Evaluation of the diagnostic value of the ELISA tests developed by using EgHF, Em2 and EmII/3-10 antigens in the serological diagnosis of alveolar echinococcosis / B. Pektaş, N. Altıntaş, N. Akpolat, B. Gottstein // *Mikrobiyoloji bülteni*. – 2014. – Vol. 48, № 3. – P. 461–468.
112. Ex vivo liver resection and autotransplantation for end-stage alveolar echinococcosis: a case series / H. Wen, J. Dong, J. Zhang [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2016. – Vol. 16, № 2. – P. 615–624.
113. Ex vivo liver resection and liver autotransplantation for end-stage hepatic alveolar echinococcosis: a case report / H. Wen, J. Dong, J. Zhang [et al.] // *Chinese Medical Journal*. – 2011. – Vol. 124, № 18. – P. e2813–e2817.
114. Ex vivo liver resection followed by autotransplantation to a patient with advanced alveolar echinococcosis with a replacement of the retrohepatic inferior vena cava using autogenous vein grafting / L. Jianyong, H. Jingcheng, W. Wentao [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94, № 7. – P. e514.
115. FDG-PET/MRI imaging for the management of alveolar echinococcosis: initial clinical experience at a reference centre in Austria / F. Lötsch, F. Waneck, M. Groger [et al.] // *Tropical medicine & international health*. – 2019. – Vol. 24, № 6. – P. 663–670.
116. Global Distribution of Alveolar and Cystic Echinococcosis / P. Deplazes, L. Rinaldi, C. A. Alvarez Rojas [et al.] // *Advances in Parasitology*. – 2017. – Vol. 95. – P. 315–493.
117. Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. WHO Informal Working Group on Echinococcosis / *Bulletin of the World Health Organization*. – 1996. – Vol. 74, № 3. – P. 231–242.
118. Hand, J. Liver transplantation for alveolar echinococcosis: acceptable when necessary but is it preventable? / J. Hand, S. Huprikar // *Liver transplantation* :

- official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. – 2015. – Vol. 21, № 8. – P. 1013–1015.
119. Hepatectomy for patients with alveolar echinococcosis: long-term follow-up observations of 144 cases / C. Du, Z. Liu, X. Yang [et al.] // *International journal of surgery* (London, England). – 2016. – Vol. 35. – P. 147–152.
 120. Hepatic abscess: diagnosis and management / S. Lardièrre-Deguelte, E. Ragot, K. J. Amroun [et al.] // *Journal of visceral surgery*. – 2015. – Vol. 152, № 4. – P. 231–243.
 121. Hepatic alveolar echinococcosis / D. Farrokh, B. Zandi, R. M. Pezeshki, M. Tavakoli // *Archives of Iranian medicine*. – 2015. – Vol. 18, № 3. – P. 199–202.
 122. Hepatic alveolar echinococcosis / O. Detry, N. Meurisse, J. Delwaide [et al.] // *Acta Chirurgica Belgica*. – 2018. – Vol. 118, № 6. – P. 402–403.
 123. Hepatic echinococcosis: clinical and therapeutic aspects / G. Nunnari, M. R. Pinzone, S. Gruttadauria [et al.] // *World journal of gastroenterology*. – 2012. – Vol. 18, № 13. – P. 1448–1458.
 124. Hepatobiliary complications of alveolar echinococcosis: a long-term follow-up study / T. Graeter, F. Ehing, S. Oeztuerk [et al.] // *World journal of gastrointestinal surgery*. – 2015. – Vol. 21, № 16. – P. 4925–4932.
 125. Human alveolar echinococcosis after fox population increase / A. Schweiger, R. W. Ammann, D. Candinas [et al.] // *Emerging Infectious Diseases* – 2007. – Vol. 13, № 6. – P. 878–882.
 126. Incidence, management, and results of vascular complications after liver transplantation / B. Perez-Saborido, D. Pacheco-Sánchez, A. Barrera-Rebollo [et al.] // *Transplantation proceedings*. – 2011. – Vol. 43, № 3. – P. 749–750.
 127. Innovation in hepatic alveolar echinococcosis imaging: best use of old tools, and necessary evaluation of new ones / W. Liu, É. Delabrousse, O. Blagosklonov [et al.] // *Parasite* (Paris, France). – 2014. – Vol. 21. – P. 74.

128. Karcaaltincaba, M. CT and MRI of diffuse lobar involvement pattern in liver pathology / M. Karcaaltincaba, C. B. Sirlin // *Diagnostic and interventional radiology* (Ankara, Turkey). – 2011. – Vol. 17, № 4. – P. 334–342.
129. Kern, P. Critical appraisal of nitazoxanide for the treatment of alveolar echinococcosis / P. Kern, P. Abboud, W. V. Kern // *The American journal of tropical medicine and hygiene*. – 2008. – Vol. 79. – P. 119.
130. Khachatryan, A. Analysis of Lethality in Echinococcal Disease / A. Khachatryan // *The Korean journal of parasitology*. – 2017. – Vol. 55, № 5. – P. 549–553.
131. Late biliary complications in human alveolar echinococcosis are associated with high mortality / P. Frei, B. Misselwitz, M. K. Prakash [et al.] // *World journal of gastrointestinal surgery*. – 2014. – Vol. 20, № 19. – P. 5881–5888.
132. Liver autotransplantation and retrohepatic vena cava reconstruction for alveolar echinococcosis / H. Hu, B. Huang, J. Zhao [et al.] // *Journal of surgical research*. – 2017. – Vol. 210. – P. 169–176.
133. Liver transplantation for alveolar echinococcosis in an endemic region / B. Aydinli, G. Ozturk, S. Arslan [et al.] // *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. – 2015. – Vol. 21, № 8. – P. 1096–1102.
134. Liver transplantation for hepatic alveolar echinococcosis: literature review and three new cases / M. Aliakbarian, F. Tohidinezhad, S. Eslami, K. Akhavan-Rezayat // *Infectious diseases (London, England)*. – 2018. – Vol. 50, № 6. – P. 452–459.
135. Liver transplantation for incurable alveolar echinococcosis: an analysis of patients hospitalized in department of tropical and parasitic diseases in Gdynia / M. Sulima, W. Wołyniec, U. Oładakowska-Jedynak [et al.] // *Transplantation proceedings*. – 2016. – Vol. 48, № 5. – P. 1708–1712.
136. Living donor liver transplantation for alveolar echinococcus is a difficult procedure / S. Hatipoglu, B. Bulbuloglu, T. Piskin [et al.] // *Transplantation proceedings*. – 2013. – Vol. 45, № 3. – P. 1028–1030.

137. Living donor liver transplantation for Echinococcus Alveolaris: single-center experience / F. Ozdemir, V. Ince, B. Barut [et al.] // Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. – 2015. – Vol. 21, № 8. – P. 1091–1095.
138. Living donor right lobe liver transplantation as a treatment for hepatic alveolar echinococcosis: report of three cases / T. Demirbas, M. Akyildiz, M. Dayangac [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2015. – Vol. 62, № 37. – P. 93–97.
139. Long-term results of hepatectomy for patients with alveolar echinococcosis: a single-center experience / N. Kawamura, T. Kamiyama, N. Sato [et al.] // Journal of the American College of Surgeons. – 2011. – Vol. 212, № 5. – P. 804–812.
140. Management of advanced hepatic alveolar echinococcosis: report of 42 cases / B. Qu, L. Guo, G. Sheng [et al.] // American Society of Tropical Medicine and Hygiene. – Vol. 96, № 3. – P. 680–685.
141. Manton, G. Auto-versus allo-transplantation of the liver for end-stage alveolar echinococcosis? / G. Manton, D.A. Vuitton // Chinese medical journal (Engl.). – 2011. – Vol. 124, № 18. – P. 2803–2805.
142. Metastatic and prognostic factors in patients with alveolar echinococcosis / H. Wang, C. Lu, X. Liu, W. Zhang // International journal of clinical and experimental pathology. – 2015. – Vol. 8, № 9. – P. 11192–11198.
143. Microbiological laboratory diagnostics of neglected zoonotic diseases (NZDs) / N. Schwarz, U. Loderstaedt, A. Hahn [et al.] // Acta tropica. – 2017. – Vol. 165. – P. 40–65.
144. Multidisciplinary management of alveolar echinococcosis: Echino-Liege Working Group / A. Cambier, J. B. Giot, P. Leonard [et al.] // Revue medicale de Liege. – 2018. – Vol. 73, № 3. – P. 135–142.
145. Multimodality imaging in diagnosis and management of alveolar echinococcosis: an update / M. Bulakcı, M. G. Kartal, S. Yılmaz [et al.] // Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey). – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. 247–256.

146. Outcome after discontinuing long-term benzimidazole treatment in 11 patients with non-resectable alveolar echinococcosis with negative FDG-PET/CT and Anti-EmII/3-10 Serology / R. W. Ammann, K. D. M. Stumpe, F. Grimm [et al.] // PLOS Neglected Tropical Diseases. – 2015. – Vol. 9, № 9. – P. e0003964.
147. Outcomes after liver resection for hepatic alveolar echinococcosis: a single-center cohort study / G. Joliat, E. Melloul, D. Petermann [et al.] // World journal of surgery. – 2015. – Vol. 39, № 10. – P. 2529–2534.
148. Pang, C. Recurrence of liver transplantation combined with lung and diaphragm resection for alveolar echinococcosis: a case report / C. Pang, Y. K. Chu // Transplantation proceedings. – 2015. – Vol. 47, № 7. – P. 2278–2281.
149. Performance of magnetic resonance susceptibility-weighted imaging for detection of calcifications in patients with hepatic echinococcosis / J. Mueller, M. Stojkovic, H.-U. Kauczor [et al.] // Journal of Computer Assisted Tomography. – 2018. – Vol. 42, № 2. – P. 211–215.
150. Pitfalls in diagnosis and treatment of alveolar echinococcosis: a sentinel case series / M. Stojkovic, C. Mickan, T.F. Weber, T. Junghanss // BMJ open gastroenterology. – 2015. – Vol. 2, № 1. – P. e000036.
151. Populations at risk for alveolar echinococcosis / M. Piarroux, R. Piarroux, J. Knapp [et al.] // Emerging infectious diseases. – 2013. – Vol. 19, № 5. – P. 721–728.
152. Progress in the pharmacological treatment of human cystic and alveolar echinococcosis: Compounds and therapeutic targets / M. Siles-Lucas, A. Casulli, R. Cirilli, D. Carmena // PLOS Neglected Tropical Diseases. – 2018. – Vol. 12, № 4. – P. e0006422.
153. Proposal of an ultrasonographic classification for hepatic alveolar echinococcosis: Echinococcosis multilocularis Ulm classification-ultrasound / W. Kratzer, B. Gruener, T. E. Kaltenbach [et al.] // World journal of gastroenterology. – 2015. – Vol. 21, № 43. – P. 12392–12402.

154. Replacement of the vena cava with aortic graft for living donor liver transplantation in Budd-Chiari syndrome associated with hydatid cyst surgery: a case report / I. Sakcak, C. Eris, A. Ölmez [et al.] // *Transplantation Proceedings* – 2012. – Vol. 44, № 6. – P. 1757–1758.
155. Risk factors for first-year hospital readmission after liver transplantation / P. Chen, W. Wang, L. Yan [et al.] // *European journal of gastroenterology & hepatology*. – 2015. – Vol. 27, № 5. – P. 600–606.
156. Role of acoustic radiation force impulse elastography in the characterization of focal solid hepatic lesions / H. Nagolu, S. Kattoju, C. Natesan [et al.] // *Journal of clinical imaging science*. – 2018. – Vol. 8. – P. 5.
157. Salvage treatment with amphotericin B in progressive human alveolar echinococcosis / S. Reuter, A. Buck, O. Grebe [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2003. – Vol. 47, № 11. – P. 3586–3591.
158. Serological diagnosis of echinococcosis: the diagnostic potential of native antigens / A. Schweiger, F. Grimm, I. Tanner [et al.] // *Infection*. – 2012. – Vol. 40, № 2. – P. 139–152.
159. Seronegative alveolar echinococcosis in a patient with multiple myeloma / C. Lübbert, F. Reinhardt, T. Karlas [et al.] // *International journal of infectious diseases*. – 2018. – Vol. 69. – P. 47–49.
160. Should possible recurrence of disease contraindicate liver transplantation in patients with end-stage alveolar echinococcosis? A 20-year follow-up study / S. Bresson-Hadni, O. Blagosklonov, J. Knapp [et al.] // *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. – 2011. – Vol. 17, № 7. – P. 855–865.
161. Surgical treatment for hepatic alveolar echinococcosis: report of 50 cases / A. Ayifuhan, A. Tuerganaili, C. Jun [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 2012. – Vol. 59, № 115. – P. 790–793.
162. Surgical treatment strategies for hepatic alveolar echinococcosis / L. A. Salm, A. Lachenmayer, S. F. Perrodin [et al.] // *Food and waterborne parasitology*. – 2019. – Vol. 15. – P. e00050.

163. Surveillance and management of *Echinococcus multilocularis* in a wildlife park / G. Umhang, J. Lahoreau, V. Hormaz [et al.] // *International Journal for Parasitology*. – 2016. – Vol. 65, № 3. – P. 245–250.
164. Tateishi, R. Liver cancer: progress in diagnosis and treatments. Topics: V. Progress in diagnosis of liver cancer; 2. Current topics in computed tomography / R. Tateishi, K. Koike // *Nihon Naika Gakkai zasshi. The Journal of the Japanese Society of Internal Medicine*. – 2014. – Vol. 103, № 1. – P. 55–60.
165. The choose of different surgical therapies of hepatic alveolar echinococcosis: a single-center retrospective case-control study / K. Chen, Y. Y. Tang, R. Wang [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97, № 8. – P. e0033.
166. The echinococcoses: diagnosis, clinical management and burden of disease / P. Kern, A. Menezes da Silva, O. Akhan [et al.] // *Advances in parasitology*. – 2017. – Vol. 96. – P. 259–369.
167. The unique stem cell system of the immortal larva of the human parasite *Echinococcus multilocularis* / U. Koziol, T. Rauschendorfer, L. Zanon Rodríguez [et al.] // *EvoDevo*. – 2014. – Vol. 5, № 1. – P. 10.
168. Threat of alveolar echinococcosis to public health--a challenge for Europe / B. Gottstein, M. Stojkovic, D. A. Vuitton [et al.] // *Trends in Parasitology*. – 2015. – Vol. 31, № 9. – P. 407–412.
169. Treatment of echinococcosis: albendazole and mebendazole-what else? / A. Hemphill, B. Stadelmann, R. Rufener [et al.] // *Parasite (Paris, France)*. – 2014. – Vol. 21. – P. 70.
170. Two-yr follow-up of a 12-yr-old girl after living donor liver transplantation due to hepatic alveolar echinococcosis / G. Ozturk, A. Oral, B. Aydinli [et al.] // *Pediatric Transplantation* – 2015. – Vol. 19, № 6. – P. 663–664.
171. Vuitton, D. A. Alveolar echinococcosis: evaluation of therapeutic strategies / D. A. Vuitton, S. Bresson-Hadni // *Expert Opinion on Orphan Drugs*. – 2014. – Vol. 2. – P. 67–86.