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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук
В.Е. Загайнов

Нижний Новгород
2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород.

Научный руководитель:

Загайнов Владимир Евгеньевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород**.**

Официальные оппоненты:

Восканян Сергей Эдуардович - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель главного врача по хирургической помощи, руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, заведующий кафедрой хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства МБУ ИНО ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, главный внештатный специалист по хирургии ФМБА России. г. Москва

Ефанов Михаил Германович - доктор медицинских наук, руководитель отдела гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова ДЗМ, руководитель городского центра роботической абдоминальной хирургии Департамента Здравоохранения Москвы. г. Москва

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России) г. Санкт-Петербург.

Защита состоится «24» декабря 2020 г. в 13:00 часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.061.06 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1, конференц-зал).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»» Министерства здравоохранения Российской Федерации (603104, г. Нижний Новгород, ул. Медицинская, д.3а) и на сайте www.pimunn.ru.

Автореферат разослан «___»_____2020 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.м.н., профессор **Мухин Алексей Станиславович**

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Альвеококкоз печени зачастую сравнивают с паразитарным раком печени, по причине его способности к инфильтративному росту в окружающие ткани, а также способности метастазировать и рецидивировать (Журавлев В.А., 1986; Загайнов В.Е., 2016). Альвеококкоз является альвеолярным эхинококкозом.

По оценкам созданной в 2015 г. Справочной группы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по эпидемиологии бремени болезней пищевого происхождения (FERG), во всем мире эхинококкоз ежегодно выступает причиной 19 300 случаев смерти и порядка 871 000 потерянных лет жизни, скорректированных на инвалидность (DALYs). Ежегодные затраты, связанные с лечением пациентов и убытками в животноводческом производстве, оцениваются в 3 миллиарда долларов США (Deplazes P., 2017).

Несмотря на то, что альвеококкоз является природно-очаговым заболеванием, встречается он повсеместно (Massolo A., 2014). Согласно резолюции ВОЗ эндемичными считаются районы с заболеваемостью 0,03 – 1,2 на 100 тысяч населения (Schweiger, 2007).

Последние данные мониторинга Европы и стран Азии показали, что распространенность заболевания стала существенно выше, чем в предыдущие годы (McManus D., 2012).

На территории Российской Федерации, согласно данным оперативного мониторинга Роспотребнадзора в связи с включением в цикл передачи инвазии бродячих и домашних собак создаются предпосылки для формирования смешанных очагов инвазии, о чем 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 %.

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

благополучных регионах. Все это приводит к значительному увеличению численности больных.

Вопросы тактики лечения пациентов с паразитарными заболеваниями печени постоянно обсуждаются, они не стандартизированы на сегодняшний день и далеки от разрешения. Без лечения 10-летняя выживаемость едва достигает 10-20 % (Vuitton D., 2011; Wang H., 2015). По причине бессимптомного течения заболевания, на момент постановки диагноза у более чем 70 % больных невозможно выполнить радикальную операцию (Khachatryan A., 2017). По данным эпид-мониторинга Европы и стран Азии более 2/3 пациентов на момент постановки диагноза являются нерезектабельными (McManus D., 2012).

Стандартом является радикальное удаление паразитарного очага. 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 (Оморов Р.А., 2017). После подобных операций ухудшаются непосредственные и отдаленные результаты последующего 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 %, рецидив заболевания возникает лишь в 5,6 % случаев (Perez-Saborido B., 2011; Hatipoglu S., 2013; Bresson-Hadni S., 2011). Трансплантация печени по данным мультицентрового исследования также демонстрирует приемлемые показатели выживаемость 90%, 85%, и 75% в 1, 5 и 10 лет после ОТП (Patkowski W., 2016).

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 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 диагностических исследований, необходимый для выбора тактики 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.

Разработанная классификация позволяет оптимизировать маршрутизацию пациентов, следующим образом: пациенты с распространённым паразитарным поражением с вовлечением в патологический процесс магистральных сосудов подлежат госпитализации в «высокопоточные» центры с функционирующей программой трансплантации печени.

Систематизирован комплекс технических приемов (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 «резекцию печени, комбинированную с реконструкцией сосудов афферентного и/или эфферентного кровотока в условиях тотальной сосудистой изоляции». 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. Ревишвили 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, ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр им А.И. Бурназяна ФМБА России г. Москва. 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 и обоснованность полученных результатов обеспечена достаточным объемом клинических исследований и применением точных лабораторных и инструментальных методов обследования пациентов, а также современных методов статистической обработки данных. 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 гепатопанкреато- билиарных хирургов стран СНГ в г. Новосибирск в апреле 2017 г., 4-й Российско-германской академии 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-практической конференции Трудности и ошибки в хирургии и трансплантологии в г. Бишкек (Кыргыстан) 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.

Материалы и методы

На основании разработанного диагностического алгоритма в исследование включено 66 пациентов, 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 ± 10,4 лет. Соотношение мужчин к женщинам 19/47. Все пациенты были обследованы согласно принятому диагностическому алгоритму:

Рисунок 1. Диагностический алгоритм обследования пациента с альвеококкозом печени.

Нами выделены следующие критерии, влияющие на выбор тактики хирургического 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.

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 культи печени. Диагностическая программа выполнялась пошагово, начиная первоначально с не инвазивных методик с постепенным привлечением более сложных, высокоспецифичных методов диагностики.

На первом этапе всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) с дуплексным сканированием, дополненным цветным доплеровским картированием на аппарате «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 клиническую практику 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 волюмометрией.

С целью уточнения топического расположения процесса, оценки дистальной границы очага, выявления дистантных метастазов выполнялась рентгеновская

компьютерная томография (СКТ) грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием. При выявлении отдаленных метастазов проводилась оценка их потенциальной резектабельности и клинической значимости. При наличии метастазов в легкие, неврологической симптоматики пациентам выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с целью исключения метастатического поражения.

Всем пациентам с целью оценки соматического и физического статуса рутинно выполнялись фиброэзофагогастродуоденоскопия, фиброколоноскопия, электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковая допплерография сосудов нижних конечностей, исследование функции внешнего дыхания.

По показаниям проводились рентгенэндоваскулярные исследования: целиакография, каваграфия. В ряде клинических ситуаций использовались чрескожная пункционная биопсия (N 9), холангиография, фистулография, чреспищеводная эхокардиография, измерение градиента давлений в бассейнах нижней и верхней полой вен, LIMON-тест.

Пациенты с массивным поражением печени и критической инвазией в магистральные сосуды расценивались как группа «высокого риска», что в ряде случаев потребовало дополнительное обследование потенциального родственного донора на случай ургентной трансплантации.

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.

Пациенты были разделены на 2 группы:

1 группа: пациенты с изолированным внутрипеченочным поражение без вовлечения магистральных сосудов (14 чел.).

2 группа: пациенты с массивным поражением (52 чел).

В каждой из групп оценивались следующие параметры:

В качестве непосредственных результатов: время операции, объем кровопотери, время тепловой и холодовой ишемии, количество дней в отделении реанимации и интенсивной терапии, послеоперационный койко-день, послеоперационные осложнения. Все послеоперационные осложнения были оценены с использованием общепринятой классификации хирургических осложнений Clavien-Dindo. Пострезекционная печеночная недостаточность, желчеистечения, кровотечения определены и разделены по классам в соответствии с рекомендациями международной исследовательской группы по хирургии печени (ISGLS). Из отдаленных результатов оценивались: общая выживаемость.

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.

Все пациенты радикально оперированы согласно концепции R0 – резекций, что подтверждено данными патолого-гистологического исследования операционного материала. Характер оперативных вмешательств представлен в таблице 1.

Таблица 1. 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

Билиодигестивная реконструкция выполнялась одномоментно с резекционным вмешательством: гепатикохоледохоанастомоз - 2, гепатикоеюностомия на петле по Ру - 4. Периоперационные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. 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 холодовой ишемии		-	-	-
ОРИТ к/д		1	3	1 [1; 1]
П/0 к/д		5	17	10,5 [8; 14]
Осложнения (Clavien-Dindo)	II	2		
	IIIb	1		

Примечание: *Me – медиана, [Q_1 ; Q_3] – значения 25-го и 75-го процентилей.

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

Группа 2. Количество пациентов в данной группе 52, согласно PNM-классификации: P3N0M0 – P4N1M1. По объему предполагаемого ремнанта, согласно результатам волюмометрии: достаточный у 39 пациентов, малый у 13.

Степень фиброзных изменений (Metavir) распределилась следующим образом: 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 выполнена 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. Все пациенты облигатно получали противопаразитарную терапию.

Показанием к резекционным вмешательствам и трансплантации являлась возможность радикального R0 хирургического излечения печеночной локализации с регионарной лимфодиссекцией.

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 3).

Таблица 3. 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 «ex situ ex vivo»	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 4.

Таблица 4. 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

Восстановление желчеоттока осуществляли в трех основных вариантах: билио-дигестивная, билио-билиарная, или наружное дренирование. Пассаж желчи восстанавливали в ходе операции, или отсроченно (таблица 5).

Таблица 5. 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 6.

Таблица 6. 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, [Q_1 ; Q_3] – значения 25-го и 75-го процентилей.

Частота послеоперационных осложнений составила 64 %, включая в себя и госпитальную летальность (n=4) (таблица 7)

Таблица 7. 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, оперированы 6, остальные 8 находятся в листе ожидания. 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 8.

Таблица 8. 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	B	8	F3	ОПА, ЛЖА, ВВ, НПВ	Перикард, Диафрагма
2	Нет	-	-	-	-	F3	ВВ, НПВ ОПА	-
3	Да	Билиарный	9	B	10	F4	ВВ, НПВ	Диафрагма желудок
4	Нет	-	-	-	-	F3	НПВ	Диафрагма
5	Да	HBV	11	C	12	F4	НПВ	Диафрагма, желудок
6	нет	-	-	-	-	F4	ВВ НПВ	Диафрагма легкое

Непосредственные результаты трансплантаций представлены в сводной таблице 9.

Таблица 9. 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, [Q_1 ; Q_3] – значения 25-го и 75-го процентилей.

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

Сравнительный анализ групп показал существенные различия пациентов в группах по распространенности процесса, применяемым методикам лечения, результатам лечения. Классификация PNM (ВОЗ) оказалось неэффективна для

определения хирургической тактики лечения в группах. 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. Этот факт явился предпосылкой для разработки рациональной классификации, учитывающей современные возможности лечения и критерии, оказывающие влияние на выбор метода лечения и места его проведения.

Анализ и обсуждение полученных результатов

При систематизации больных мы учитывали следующие критерии, влияющие на выбор тактики лечения: объем предполагаемого ремнанта с оценкой состояния его паренхимы; наличие инвазии афферентных и (или) эфферентных сосудистых структур, билиарного тракта; вовлечение соседних органов; наличие регионарных и отдаленных метастазов и их резектабельность.

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 выделение следующих категорий пациентов с определением оптимальной стратегии лечения (таблица 10).

Таблица 10. Группы пациентов

Признаки / Группы пациентов	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
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 *in vivo* или *ex vivo*
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

Предложенные критерии были оценены у всех пациентов, с последующим разделением на 4 группы (таблица 11).

Таблица 11. Распределение пациентов по группам в соответствии с классификацией.

Признаки / Группы пациентов	Объем поражения печени	Поражение ВПЖП, Вовлечение соседних органов	Вовлечение магистральных сосудов	Наличие отдаленных метастазов	Состояние паренхимы печени по Метавир	Количество пациентов
Резектабельные	Достаточный -14	6+3	0	0	F0 – 10 F1 – 4	14
Погранично резектабельные	Достаточный - 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

Доля резектабельных *«up front»* больных составила 80%. Это обусловлено оптимизацией стратегии лечения пациентов с учетом выработанного нами диагностического алгоритма и расширения диапазона хирургических приемов с привлечением опыта трансплантации печени в резекционную хирургию.

При проведении сравнительного анализа частоты осложнений по группам (таблица 12.) 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 12. 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

Отдаленные результаты оценивались по кумулятивной общей выживаемости, рассчитанные методом Каплана-Мейэра

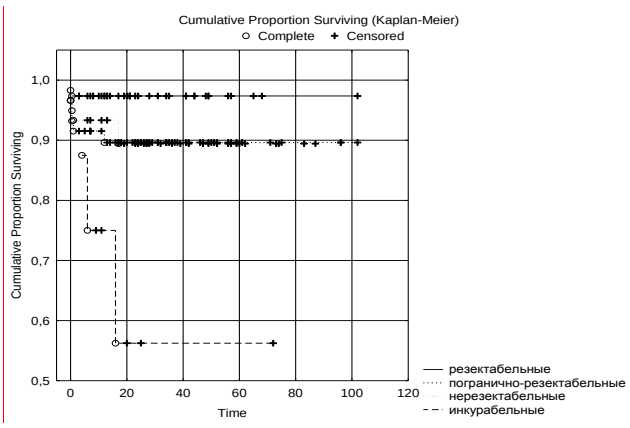

Рисунок 2. Общая выживаемость по группам.

Трансплантационные технологии при обширных резекциях печени.

Наибольшей по количеству является группа погранично-резектабельных пациентов, 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. При отсутствии выраженных фиброзных изменений паренхимы печени могут рассматриваться, как альтернатива трансплантации печени для избежания пожизненной иммуносупрессии и связанных с ней осложнений.

Выполнение данных оперативных вмешательств стало возможным после трансляции методик сосудистой изоляции, реконструкции, консервации и перфузии из трансплантологии 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».

Показаниями к применению данных технологий следует считать:

1) инвазию в гепатокавальный конфлюэнс (не в ретропеченочный сегмент нижней полой вены),

2) инвазию в секторальные/сегментарные афферентные и эфферентные сосуды ремнанта, когда для сосудистой реконструкции требуется значительное время.

При выполнении сосудистых реконструкций крайне важна следующая последовательность: сначала отток – затем приток, а также соблюдения анестезиологического протокола ведения анестезии с контролем волюмической нагрузки. Интраоперационно первым этапом производилась оценка состояния паренхимы предполагаемого ремнанта/трансплантата. путем пробной мобилизации с идентификацией структур портальных и кавальных ворот, рутинно выполнялось интраоперационное УЗИ с допплерографией. При выполнении резекций (n=29) в условиях нормотермической тотальной или селективной сосудистой изоляции первостепенной целью являлось обеспечение адекватной перфузии предполагаемого ремнанта. Выполнение этих условий достигалось путем выполнения резекционно-реконструктивного сосудистого этапа в условиях тотальной сосудистой изоляции, вне зависимости 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 кроя» в виде терминолатерального анастомоза.

При резекции воротной вены предпочтение отдавалось циркулярным резекциям с иссечением избытка вены и формированием анастомоза с умеренным натяжением с целью профилактики гемодинамически значимых изгибов и перегибов сосуда. При реконструкции анастомоз формировался с узлом, имеющим «фактора роста». Данная методика не относится к реконструкциям с использованием синтетических графтов. Время тепловой ишемии варьировало от 15 до 37 мин. При выполнении гипотермических экстракорпоральных резекций «ex situ ex vivo» (n=4): выполнялась классическая гепатэктомия. На время агепатического периода формировался временный порто-кавальный шунт. Консервация печени проводилась 2 литрами раствора «Кустодиол» путем последовательной портальной и артериальной перфузии. Затем в условиях холодовой ишемии выполнялась прецизионная экстракорпоральная диссекция паренхимы, подготовка сосудистых «площадок» артериального и венозного анастомозов трансплантата. Аутотрансплантация выполнялась по методике трансплантации фрагмента печени от живого родственного донора с кава-портальной ретроградной перфузией путем пуска кровотока по нижней полой вене. В это время разобщали временный порто-кавальный шунт. Время холодовой ишемии варьировало от 100 до165 мин.

Таблица 13. 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

Процент использования синтетических протезов для замещения дефекта НПВ является столь высоким ввиду выраженного диастаза между дистальным и проксимальным отрезками вены после резекции пораженного участка. Преимущественно использовались армированные синтетически протезы PTFE d=22-24 мм.

При циркулярных резекциях воротной вены предпочтение отдавалось пластике собственными тканями ввиду высокого риска аррозивных кровотечений при появлении желчеистечений, синтетические протезы использовались реже, лишь в случае значимого диастаза. После выполнения резекционного вмешательства с сосудистой реконструкцией анатомо-топографическое расположение элементов ворот печени существенно изменяется, что требует тщательного позиционирования культи печени под контролем интраоперационной УЗ – допплерографии, данных инвазивного мониторинга гемодинамики и, при

необходимости, чрезпищеводной ЭХО-КС.

Желчные осложнения приводят к увеличению сроков госпитализации пациентов и повышению рисков развития инфекционных осложнений. Причинами желчеистечений после резекций печени с применением трансплантационных технологий следует считать временное нарушение функции печени после сосудистой изоляции и особенности техники ее резекции. С целью профилактики подобных осложнений считаем целесообразным применение временного наружного дренирования видимых желчных протоков с отсроченной (24-48 часов) билиарной реконструкцией. Повторная операция выполняется после стабилизации состояния пациента и адекватной продукции желчи по установленным дренажам. Кроме того, существенным является возможность повторного осмотра зоны операции «second look» для оценки состояния культи печени, эвакуации возможных гематом. Данная тактика позволила сократить количество желчеистечений с 36,3 % до 18,4% в последней серии.

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 допплерографией 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-потоковых» 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).

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК:

1. 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.
2. «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.
3. 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.
4. 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.
5. Современная лучевая диагностика альвеококкоза печени / Н. И. Забавина, П. И. Рыхтик, Н. М. Киселев [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – Т. 2, № 8. – С. 75.

Другие публикации:

1. Хирургическое лечение распространенного альвеококкоза печени с применением трансплантологических технологий/ В. Е. Загайнов, Н. М. Киселев, Г. Г. Горохов [и др.]//Материалы XXII международного конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальный проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии.-2016.-С.57
2. Современная лучевая диагностика альвеококкоза печени/ П.И. Рыхтик, Н.И. Забавина, Н.М. Киселев [и др.]//Материалы международного конгресса IX «Невский радиологический форум –2017». – 2017. – С 46.
3. Современные принципы хирургического лечения массивного альвеококкоза печени/ В. Е. Загайнов, Н. М. Киселев, С. А. Васенин [и др.] // Пленум правления ассоциации гепатопанкреато- билиарных хирургов стран СНГ. – 2017. – С. 14-15.
4. Лучевая диагностика и хирургическое лечение альвеококкоза печени в специализированном гепатологическом центре/ П.И. Рыхтик, Н.И.

Забавина, Н.М. Киселев [и др.]// Пленум правления ассоциации гепатопанкреато- билиарных хирургов стран СНГ. – 2017. – С. 21-22.

5. Surgical management of advanced hepatic alveococcosis using transplantation technologies/ N. Kiselev, D. Kuchin, N. Bobrov [et. al.] //12th Biennial E-AHPBA Congress 2017 European- African Hepato Pancreato Biliary Association. – 2017. – P. 262
6. Трансплантационные технологии в хирургическом лечении распространенного альвеококкоза печени./ Н.М. Киселев, Н.В. Бобров, Г.Г. Горохов [и др.]//Общероссийский хирургический форум-2018 с международным участием. – 2018 – С. 465.
7. Choice the optimal surgical strategy for liver alveococcosis/ N. Kiselev, P. Rykhtik, N. Bobrov [et. al.]//THE LIVER WEEK 2019. – 2019. – P.391-392
8. Transplantation technologies in Surgical treatment of advanced liver alveococcosis/ N. Kiselev, V. Zagainov, V. Belskii [et. al.]//THE LIVER WEEK 2019. – 2019. – P.561

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 – девая желудочная артерия**
11. **ЧЧХС – чрескожная чреспеченочная холангиостомия**
12. **HBV – вирусный гепатит В**
13. **MELD - Model for End-Stage Liver Disease**
14. **PTFE - политетрафторэтилен**