

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗНЫХ СХЕМ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ЦИСТНОГО ЭХИНОКОККОЗА

А. Черноусов¹, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,

Т. Мукантаев², кандидат медицинских наук,

Д. Вычужанин¹, кандидат медицинских наук,

Р. Нурутдинов¹, кандидат медицинских наук

¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

²Мангистауская областная больница, Актау, Республика Казахстан

E-mail: vichy@list.ru

Проанализированы результаты хирургического лечения 709 пациентов с разными формами эхинококкоза печени.

Ключевые слова: хирургия, эхинококкоз печени, рецидив, альбендазол.

Профилактика рецидива эхинококкоза после хирургического лечения – многоплановая проблема, решаемая с помощью мер, принимаемых как до и после эхинококкэктомии, так и во время операции, при которой строго соблюдаются принципы апаразитарности и антипаразитарности [3] и проводится противорецидивная системная химиотерапия (ХТ) противоэхинококковыми препаратами.

Необходимость противорецидивной ХТ при хирургических и в большей степени – малоинвазивных вмешательствах не подвергается сомнению [6]. Однако единых подходов к тактике ее проведения нет.

Так, N. Bildik и соавт. (2007) пришли к выводу, что противорецидивная терапия должна проводиться в течение 3 мес до операции, и при обнаружении живых протосколексов во время операции лечение следует продолжать в течение 1 мес после операции [5].

S. Arif и соавт. (2008) сравнили развитие рецидивов при разных схемах противорецидивной терапии. По их мнению, пред- и послеоперационная терапия альбендазолом в целом приводит к снижению частоты рецидивов [4]. Достоверных различий эффективности применения препарата до или после операции авторы не отметили.

R. Rajesh и соавт. (2013), ссылаясь на рекомендации ВОЗ, применяют противорецидивную терапию альбендазолом в течение 4 сут до вмешательства и продолжают в течение 1 мес после него [9]. Другие авторы считают, что противорецидивную терапию альбендазолом достаточно проводить после инвазивных манипуляций на паразитарной кисте [2, 7, 8].

Нами оценена эффективность противорецидивной ХТ при разных схемах назначения альбендазола в клинических условиях.

Анализировались результаты хирургического лечения 709 пациентов, госпитализированных в Мангистаускую областную больницу (Актау, Республика Казахстан) по поводу первичного (n=681) и рецидивного (n=28) эхинококкоза печени. Пациентов, прооперированных по поводу множествен-

ного эхинококкоза печени, в том числе – лапароскопически, было 126 (17,8%). У остальных была лишь 1 киста в печени. Пациентов, имевших внепеченочные кисты, в исследование не включали.

Среди включенных в исследование пациентов было 416 (58,7%) женщин и 293 (41,3%) мужчины. Средний возраст пациентов – 35,4±17,7 года.

У 189 пациентов хирургическое лечение сочеталось с противорецидивной ХТ альбендазолом. При множественном и рецидивном характере поражения, а также при наличии признаков, косвенно свидетельствующих о прорыве кисты, предпочитали назначать несколько последовательных курсов противорецидивной терапии. Учитывали переносимость препарата, противопоказания к его назначению, а также возможности пациентов приобрести препарат и их настроенность на его длительный непрерывный прием.

Альбендазол пациенты принимали ежедневно сразу после еды в 2 приема в дозе по 10–13 мг/кг/сут. В зависимости от схемы профилактической противорецидивной ХТ ретроспективно были сформированы 5 групп пациентов. Пациенты 1-й группы получали альбендазол до хирургического вмешательства в течение 2–4 нед и после операции в течение 1 мес; пациенты 2-й группы принимали препарат в течение 1 мес только после операции; пациентам 3-й группы были проведены 2 курса противорецидивной терапии; пациентам 4-й группы – 3 курса терапии альбендазолом; в 520 случаях противорецидивную терапию альбендазолом не проводили по разным причинам (5-я группа, контрольная). Среди этих больных были пациенты с множественным эхинококкозом (n=79), рецидивным эхинококкозом (n=15), а также с эхинококкозом, осложненным прорывом кисты в брюшную полость (n=10).

В 1-ю группу вошли 97 пациентов, из которых 86 была выполнена плановая лапароскопическая эхинококкэктомия из печени, а 11 – эхинококкэктомия традиционным лапаротомным доступом; 2-ю группу составил 41 пациент (как правило – с первичным солитарным неосложненным эхинококкозом); 3-ю – 28 человек, из которых у 27 наблюдался множественный эхинококкоз печени; 4-я группа (n=23) состояла преимущественно из пациентов, оперированных по поводу рецидивного эхинококкоза; сюда также вошли все пациенты, у которых был верифицирован или подозревался прорыв кисты в брюшную полость.

Для выявления рецидива после эхинококкэктомии пациентам рекомендовали каждые 6 мес являться на обследование. Как правило, это были больные, оперированные по поводу рецидивного эхинококкоза, и они регулярно приходили на обследование в течение ≥5–7 лет. Пациенты, оперированные по поводу первичного эхинококкоза, только в первые 1–2 года ответственно относились к контрольным обследованиям. Позже они теряли к ним интерес и появлялись для осмотра только при наличии какого-либо беспокойства, нередко – по истечении 7–10 лет после последнего обследования.

В целом регулярно обследовались для выявления рецидива 142 пациента, у 13 из которых в первые 3,5 года после операции был выявлен рецидив. У 61 из остальных 567 пациентов рецидив выявлен при обращении в связи с разными неблагоприятными явлениями либо случайно при профилактических осмотрах. Так, рецидив в первые 3,5 года после вмешательства был обнаружен у 31 больного. Срок оценки отдаленных результатов в среднем (Me) составил 34 (14,0; 70,5) мес после операции.

Для выявления и верификации рецидива использовали УЗИ, обзорную рентгенографию грудной клетки (или флюорографию), иммуноферментный анализ на эхинококкоз, а также у отдельных пациентов по показаниям – компьютерную томографию (КТ), мультиспиральную КТ и магнитно-резонансную КТ.

Для статистической обработки данных пользовались программой Statistica 6.0 фирмы StatSoft, Inc 1984–2001. Цифровой материал представлен средним и стандартным отклонением ($M \pm s$) или медианой и квартилями: Me (25, 75-й перцентиль). Для межгруппового сравнения использовали критерий (χ^2) Пирсона.

Рецидивом заболевания мы, как и многие другие авторы, считаем не только развитие эхинококковых кист в остаточной полости и вблизи нее, но и появление новых кист в любых органах и тканях. Известно, что развившиеся рецидивные кисты могут десятки лет оставаться незамеченными и выявиться при профилактических исследованиях. Вместе с тем установлено, что при условии регулярного целенаправленного обследования пациентов наибольшее число рецидивов обнаруживается в первые 3,0–3,5 года после операции [1]. В более поздние сроки рецидивы развиваются реже (не следует путать сроки развития рецидивов со сроками их диагностирования).

В связи с этим оптимальным сроком для оценки эффективности противорецидивных мероприятий, позволяющим минимизировать влияние на статистику лиц, выбывших из-под наблюдения раньше срока, мы считаем 3,0–3,5 года после операции, чем мы и руководствовались в настоящем исследовании.

Переносимость альбендазола при длительном его применении – важный аспект обсуждаемой проблемы. Для его оценки каждые 10 дней терапии альбендазолом проводили развернутый общий анализ крови, а в конце каждого курса лечения – биохимические исследования, обращая особое внимание на уровень трансаминаз в крови. Побочные эффекты отмечались у большинства пациентов (табл. 1), однако все они были нетяжелыми, обратимыми, в связи с чем прерывать курс терапии не потребовалось ни у одного пациента. Чаше побочные эффекты отмечались при проведении нескольких курсов противорецидивной ХТ. Так, в 4-й группе побочные эффекты отмечены у 16 (69,6%) пациентов, тогда как в 1-й и 2-й группах – соответственно у 26 (26,8%; $p=0,0065$) и 13 (31,7%; $p=0,042$).

Наиболее важные из побочных эффектов – нейтропения и повышение уровня печеночных трансаминаз – развились у 9 (4,8%) больных, в связи с чем повторные курсы терапии им либо не проводили, либо устанавливали длительный интервал между курсами.

Этим больным мы назначали гепатопротекторы (эссенциале форте Н, карсил, лив-52) и поливитаминные препараты в средних дозах. Подобная тактика позволяла справиться с отклонениями анализов от нормы.

В сроки до 3,0–3,5 года после операции рецидив был выявлен у 44 (59,6%) больных. Соотношение числа рецидивов в группах сравнения представлено в табл. 2.

Противорецидивная терапия альбендазолом способствовала значительному улучшению отдаленных результатов в указанные сроки. Рецидив заболевания выявлен лишь у 2 пациентов, получавших противорецидивные курсы терапии. Частота рецидивов после операции при отсутствии противорецидивной терапии оказалась достоверно выше, чем у остальных пациентов: соответственно 42 (8,1%) и 2 (1,1%) ($\chi^2=10,6$; $p=0,0012$).

Единичные случаи рецидивов в 1–4-й группах не позволяют определить преимущество одних схем перед другими. Однако отметим, что каждая из анализируемых схем обеспечивает достоверное снижение частоты рецидивов в указанные сроки. Только

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

Таблица 1

Побочный эффект	Группа			
	1-я (n=97)	2-я (n=41)	3-я (n=28)	4-я (n=23)
Повышение уровня АЛТ и АСТ	3	2	1	2
Боль в животе	2	–	3	1
Тошнота, рвота	14	–	1	1
Субфебрильная температура	2	1	1	–
Аллергические реакции	–	–	2	1
Нейтропения	1	–	–	–
Повышение уровня билирубина крови	3	1	–	4
Диспептические проявления	22	11	14	13
Побочный эффект не наблюдался	71	28	10	7

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза.

Частота рецидивов в группах сравнения (срок наблюдения – 3,0–3,5 года после операции)

Таблица 2

Группа	Рецидив, n (%)	95% ДИ для частоты рецидива в группе, %	χ^2 (в сравнении с 5-й группой)	p
1-я (n=97)	1 (1,0)	0–3,0	5,22	0,022
2-я (n=41)	0	0–9,2	2,5	0,11
3-я (n=28)	0	0–12,3	1,44	0,23
4-я (n=23)	1 (4,3)	0,1–21,9	0,06	0,8
Всего в 1–4-й группах (n=189)	2 (1,1)	0–2,5	10,6	0,0012
5-я (n=520; контроль)	42 (8,1)	5,7–10,4		

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

соблюдения принципов апаразитарности и антипаразитарности при отсутствии противорецидивной ХТ недостаточно для профилактики рецидивов эхинококкоза после хирургического лечения.

Итак, результаты исследования позволяют заключить, что:

- противорецидивная терапия альбендазолом достоверно снижает вероятность развития рецидива в первые несколько лет после хирургического лечения эхинококкоза печени;
- единичные случаи рецидивов при разных схемах противорецидивной терапии альбендазолом не дают возможности говорить о явных преимуществах одних схем перед другими, однако при более выраженных факторах риска рецидивирования число последовательных курсов ХТ увеличивалось с 1 до 3;
- при увеличении числа и (или) продолжительности курсов противорецидивной терапии повышается вероятность развития побочных эффектов альбендазола.

Литература

1. Ахмедов И.Г. Рецидив эхинококковой болезни: патогенетические аспекты, профилактика, ранняя диагностика и лечение // Хирургия. – 2006; 4: 52–7.
2. Ахмедов Р.М., Мирходжаев И.А., Шарипов У.Б. и др. Миниинвазивные вмешательства при эхинококкозе печени // Анн. хирургической гепатол. – 2010; 15 (3): 99–104.
3. Вафин А.З., Абдоков А.Д., Попов А.В. и др. Клиническая эффективность применения принципа апаразитарности и антипаразитарности в хирургии эхинококкоза // Мед. вестник Северного Кавказа. – 2010; 2: 10–3.
4. Arif S., Shams-UI-Bari N., Wani N. et al. Albendazole as an adjuvant to the standard surgical management of hydatid cyst liver // Int. J. Surg. – 2008; 6 (6): 448–51.
5. Bildik N., Cevik A., Altıntaş M. et al. Efficacy of preoperative albendazole use according to months in hydatid cyst of the liver // J. Clin. Gastroenterol. – 2007; 41 (3): 312–6.
6. Gomez I., Gavara C., López-Andújar R. et al. Review of the treatment of liver hydatid cysts // World J. Gastroenterol. – 2015; 21 (1): 124–31.
7. Hadzhiev B., Todorov A., Sakakushev B. et al. Surgical treatment of hepatic echinococcosis--10-year experience [Article in Bulgarian] // Khirurgiia (Sofia). – 2011; 3: 76–9.
8. Polat K., Balik A., Oren D. Percutaneous drainage of hydatid cyst of the liver: long-term results // HPB (Oxford). – 2002; 4 (4): 163–6.
9. Rajesh R., Dalip D., Anupam J. et al. Effectiveness of puncture-aspiration-injection-reaspiration in the treatment of hepatic hydatid cysts // Iran. J. Radiol. – 2013; 10 (2): 68–73.

EFFECTIVENESS OF VARIOUS SCHEMES ALBENDAZOLE-THERAPY CYSTIC ECHINOCOCCOSIS AFTER SURGERY

Professor **A. Chernousov**¹, Academician of the Russian Academy of Sciences; **T. Mukantayev**², Candidate of Medical Sciences; **D. Vychuzhanin**¹, Candidate of Medical Sciences; **R. Nyrytdinov**¹, Candidate of Medical Sciences

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

²Mangistau regional hospital, Aktau, Kazakhstan

Results of surgical treatment of 709 patients with various forms of liver echinococcosis. Depending on the scheme of preventive treatment, patients are divided into four groups. The fifth (control) group brings together patients who did not receive anti-relapse chemotherapy with albendazole.

Key words: surgery, liver hydatid disease, relapse, albendazole.