

УДК 617-089

**Адырбек Б.Б., Ашимова А.С., Илямова Р.Б., Мэлс А.А.,
Махметов А.А., Розакулова Н.Ш., Якупова Д.Р.**
Врачи-интерны 7-го курса, школы «Общая Медицина - 2»,
КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова, г.Алматы, Казахстан

**Научные руководители: Досханов М.О.
Ассистент кафедры «Хирургических болезней»
Капанова Г.Ж. ассистент кафедры
«Политики и менеджмента здравоохранения»
КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова, г.Алматы, Казахстан**

АЛЬВЕОКОККОЗ. НЕОПЕРАБЕЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ – ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ИЛИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Аннотация: в данной статье отражены результаты исследования по оценке эффективности медикаментозного лечения (альбендозолом) неоперабельного альвеококкоза печени. Также отражено сравнение эффективности на основе данных о выживаемости пациентов после медикаментозного лечения и трансплантации печени при неоперабельном альвеококкозе печени. Исследование показало что медикаментозное лечение эффективнее трансплантации печени.

Ключевые слова: альвеококкоз печени, трансплантация печени, альбендазол, выживаемость.

**Adyrbek B.B., Ashimova A.S., Ilyamova R.B., Mels A.A.,
Makhmetov A.A., Rozakulova N.Sh., Yakupova D.R.**
7th year intern doctors, school “General Medicine - 2”,
KazNMU named after. S.D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan

**Scientific supervisors: Doskhanov M.O.
Assistant at the department of “Surgical Diseases”
Kapanova G.Zh. assistant at the department
"Health Policy and Management"
KazNMU named after. S.D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan**

ALVEOCOCCOSIS. UNCONDIBLE LIVER LESIONS. MANAGEMENT TACTICS – TRANSPLANTATION OR DRUG TREATMENT

Abstract: this article reflects the results of a study assessing the effectiveness of drug treatment (albendazole) for inoperable alveococcosis of the liver. A comparison of effectiveness based on data on patient survival after drug treatment and liver transplantation for inoperable liver alveococcosis is also reflected. The study showed that drug treatment is more effective than liver transplantation.

Key words: liver alveococcosis, liver transplantation, albendazole, survival.

Цель исследования: определить эффективность медикаментозного лечения неоперабельного альвеококкоза.

Задачи исследования:

- провести обзор современной литературы по изучаемой теме;
- провести оценку 1,3,5-летней выживаемости после трансплантации печени при неоперабельном поражении печени альвеолярным эхинококком;
- провести оценку 1,3,5-летней выживаемости после медикаментозного лечения (антипаразитарной терапии) при неоперабельном поражении печени альвеолярным эхинококком;
- провести сравнительный анализ эффективности трансплантации печени и медикаментозного лечения при запущенных стадиях альвеококкоза.

Актуальность исследования

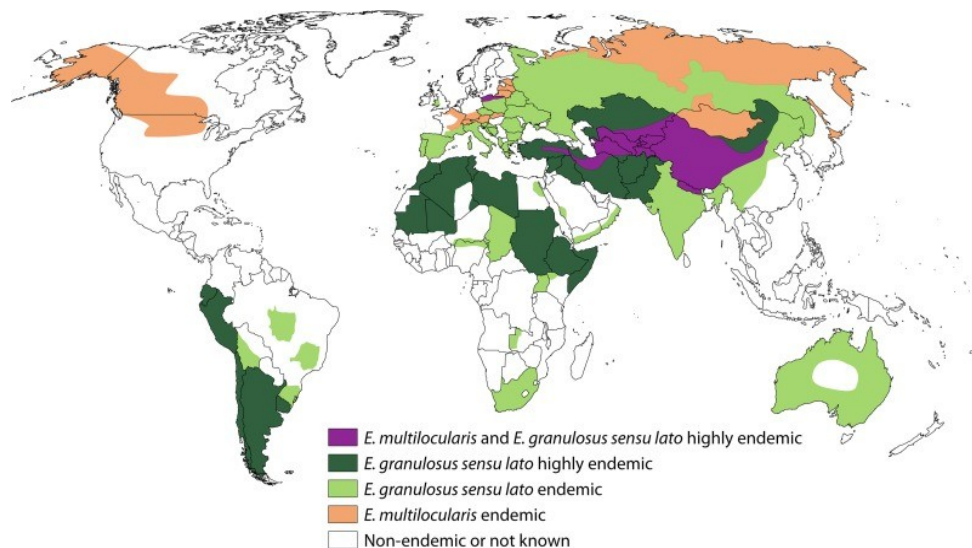
Эхинококкоз человека является паразитарной, зоонозной, т.е. передающейся от животных болезнью, вызываемой ленточными червями рода *Echinococcus*. Двумя основными формами болезни у людей являются кистозный эхинококкоз (гидатидоз) и альвеолярный эхинококкоз [1]. В нашем исследовании речь пойдет об альвеолярном эхинококкозе, вызываемым *Echinococcus multilocularis*.

Эхинококкозы распространены по всем континентам мира, но последние исследования о распространенности эхинококковых поражений печени позволяют выделить страны высокоэндемичные, эндемичные, неэндемичные и страны с неизвестной распространенностью по данному заболеванию. При чем страны делятся на высокоэндемичные и/или эндемичные как по кистозному, так и по альвеолярному эхинококкозу или по одному из них. Таким образом вся территория Казахстана является высокоэндемичным районом по заболеваемости кистозным эхинококкозом, а вот его южный регион является высокоэндемичным районом как по кистозному, так и по альвеолярному эхинококкозу печени, наряду с: Китаем, Кыргызстаном, Узбекистаном, Туркменистаном, Таджикистаном, северными регионами Польши и Ирана [2,3,4] рисунок

№1. Кроме распространенности самого заболевания, эпизоотолого-эпидемиологический мониторинг указывает на распространенность источников возбудителя (инфицированные животные) на территории Казахстана, а пока у нас имеются источники возбудителя будет и сама болезнь [5].

Заражение альвеолярным эхинококком практически одинаково у мужчин и женщин. Пиковый возраст приходится на период от 50 до 70 лет [6]. Естественное течение заболевания включает примерно 5–15 лет бессимптомного инкубационного периода, за которым следует хронический период [6,7]. Заболевание случайно выявляется более чем у трети пациентов [8]. Коварность альвеолярного эхинококкоза заключается в том, что долгое время заболевание протекает бессимптомно, а его диагностика происходит на запущенных стадиях процесса, когда стандартные оперативные методы лечения уже оказываются неэффективными. Тогда встает вопрос о радикальном методе лечения – трансплантации печени или об антипаразитарной терапии [9]. На сегодняшний день нет единой принятой тактики ведения пациентов с запущенными стадиями альвеококкоза, поэтому тема исследования является актуальной.

Рисунок №1 Глобальное распространение *Echinococcus* [2]



Введение

Альвеолярный эхинококкоз (АЭ, альвеококкоз) – паразитарное заболевание, вызванное *Echinococcus multilocularis*. АЭ ведет себя как злокачественные опухоли: проникает в окружающую паренхиму печени, метастазирует в регионарные лимфатические узлы, а также гематогенным путем диссеминирует в легкие и головной мозг [10]. Прогноз нелеченого АЭ очень плохой: 10-летняя выживаемость 10-20%, 15-летняя

выживаемость составляет практически 0% [11]. При отсутствии должного лечения высок риск развития угрожающих жизни гепатобилиарных осложнений АЭ, которые включают в себя: стриктуры желчных путей и рецидивирующий холангит вследствие внутригрудной инвазии, вторичный билиарный цирроз печени, желудочно-кишечные кровотечения из-за портальной гипертензии, абсцессы печени, острый тромбоз нижней полой вены и синдром Бадда-Киари [12].

Единственными стандартными методами лечения являются: хирургическое вмешательство с последующей двухлетней химиотерапией производными бензимидазола, но такое лечение подходит примерно 25–70% пациентов (с незапущенными процессами, диагностированными на ранних стадиях, то есть резектабельные поражения печени) [10,13,14]. У пациентов с запущенным альвеококкозом (нерезектабельные поражения печени, тотальное поражение печени) встает вопрос об альтернативных методах, так как стандартные операции здесь окажутся неэффективными и технически невыполнимыми. К альтернативным методам лечения нерезектабельных пациентов с альвеококкозом, можно отнести: трансплантацию печени и антипаразитарную терапию [15].

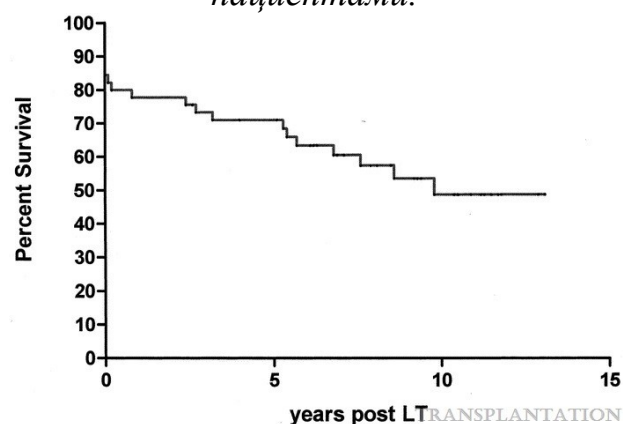
Определение распространенности процесса при АЭ позволяет сделать PNM-классификация предложенная ВОЗ в 1996 году [16]. PNM-классификация напоминает TNM-классификацию, использующуюся при оценке злокачественных опухолей. Если в TNM-классификации мы оцениваем: T (tumor) – размер опухоли, N (nodus) – поражение лимфатических узлов, M (metastasis) – наличие метастазов в других органах, то в PNM-классификации мы оцениваем: P (parasitic mass in the liver) – паразитарное образование в печени, N (involvement of neighbouring organs) – поражение соседних органов, M (metastasis) – наличие метастазов в других органах. Исходя из имеющихся данных (образование печени, поражение соседних органов, метастазы в других органах) выставляется стадия заболевания, выделяют 4 стадии (I,II,IIIa,IIIб,IV стадии). Резектабельными (операбельными) принято считать I и II стадии альвеококкоза, нерезектабельными (неоперабельными) принято считать IIIб и IV стадии, а IIIa стадия является пограничной, где вопрос об оперативном лечении принимается лечащим врачом [16].

Так как IIIб, IV, и иногда IIIa стадии являются нерезектабельными, то таким пациентам предлагается либо трансплантация печени, либо антипаразитарная терапия, но четких критериев назначения того или иного метода лечения на сегодняшний день не имеется, но тем не менее каждый из методов имеет свои плюсы и минусы. Трансплантация печени является крайней мерой и должна применяться только в случаях нерезектабельного поражения печени альвеолярным эхинококком. Эффективность

трансплантации наблюдается только у половины реципиентов трансплантата [17,18]. Кроме того, иммуносупрессивная терапия после трансплантации может увеличить размножение паразита и привести к метастатическому распространению альвеолярного эхинококка у пациентов, у которых метастазы отсутствовали [19,20]. К тому же имеются противопоказания к трансплантации печени – наличие отдаленных метастазов. Высокий уровень послеоперационной заболеваемости и смертности (30% в течение первых 6 месяцев после трансплантации), а также частота рецидивов (10% локально и 20% при отдаленных метастазах) в недавнем отчете из Турции даже поднимает этический вопрос применения трансплантации печени, особенно когда печень получена от живых доноров [21].

Анализ данных 45-ти пациентов, различных европейских клиник, с диагнозом альвеолярный эхинококкоз печени, которые имели неоперабельные поражения печени, но которым была проведена трансплантация печени. По имеющимся данным медиана наблюдения за этой серией (после трансплантации печени) из 45 пациентов составила 6,1 года (диапазон 0–11 лет). Выживаемость составила 77% через 1 год, 71% через 3 года, 71% через 5 лет и 49% через 10 лет, рисунок №2 [22].

Рисунок №2 Актуарная выживаемости после трансплантации печени при неизлечимом альвеолярном эхинококкозе печени: европейский опыт с 45 пациентами.



Что касается антипаразитарной терапии (АПТ), она используется в лечении всех стадий АЭ, как дополнительная терапия на начальных стадиях (при резектабельных поражениях печени), и как основная на запущенных стадиях (при нерезектабельных поражениях печени). АПТ основана на непрерывном введении препаратов бензимидазола: альбендозола (ABZ) или мебендазола (MBZ), которые являются единственными противоинфекционными препаратами, клинически эффективными для прекращения роста личинок *Echinococcus* [23,24]. MBZ был первым бензимидазолом, эффективность которого была доказана при

лечения эхинококкоза [25]. В настоящее время MBZ является альтернативным препаратом только для тех пациентов, у которых при применении ABZ наблюдались серьезные побочные эффекты со стороны печени. Большинство этих пациентов испытывают схожие побочные эффекты при приеме обоих препаратов; однако некоторые люди могут переносить MBZ, что имеет решающее значение, когда пациентов нельзя оперировать, и их выживаемость полностью зависит от противомикробного лечения [26]. Говоря о побочных реакциях препаратов бензимидазола, наиболее часто встречаемые: острая печеночная недостаточность, острая почечная недостаточность, рабдомиолиз, апластическая анемия, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона и др.

Материалы и методы

Ретроспективный анализ историй болезни пациентов отделения «Гепатопанкреатобилиарной хирургии и трансплантации печени» Национального научного центра хирургии имени А.Н.Сызганова (ННЦХ) г.Алматы с диагнозом альвеолярный эхинококкоз печени. Критериями включения пациентов в исследование являются неоперабельные поражения печени альвеолярным эхинококком, то есть III и IV стадии заболевания, критерии исключения – операбельные поражения печени альвеолярным эхинококком, т.е. I и II стадии заболевания, поставленные исходя из PNM-классификации. Таким образом в исследование были включены данные 41-го пациента. Из них: 11 пациентов с IIIа стадией альвеококкоза (27%), 11 пациентов с IIIб альвеококкоза (27%) и 19 пациентов с IV стадией альвеококкоза (46%). Кол-во исследуемых мужчин составило 23 пациента (56%), женщин – 18 пациентов (44%). Анализ данных по выживаемости 45 пациентов с неоперабельным АЭ после трансплантации печени в клиниках Европы, из которых мужчин – 21 (47%), женщин – 24 (53%) [26]. То есть всех пациентов можно поделить на две группы:

- пациенты на антипаразитарной терапии;
- пациенты после трансплантации печени.

Статистический анализ

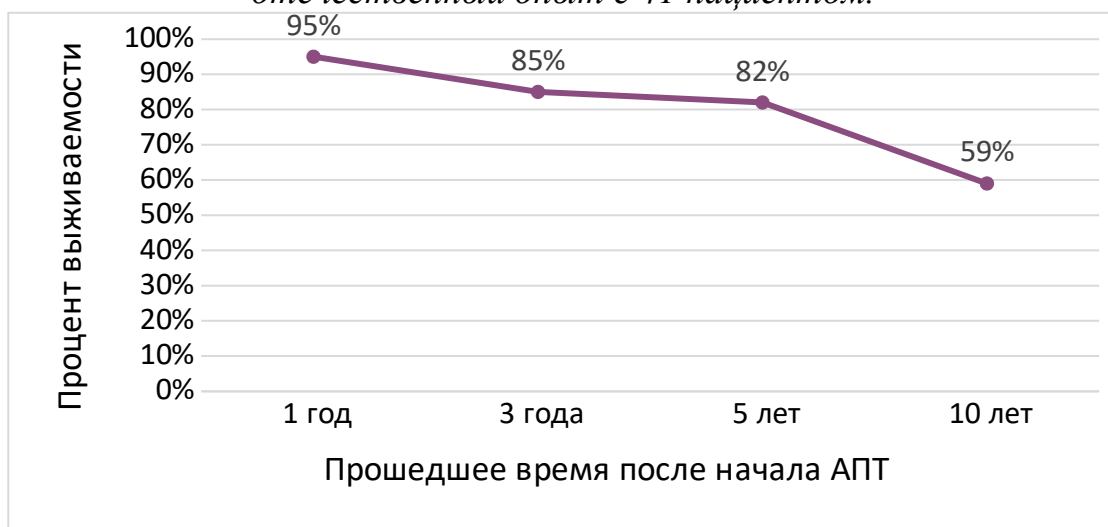
Данные были выражены как средние значения и медианы. Кривые выживаемости были построены с использованием метода Каплана-Мейера.

Результаты

Нами были проанализированы истории болезни 41-го пациента отделения «Гепатопанкреатобилиарной хирургии и трансплантации печени» Национального научного центра хирургии имени А.Н.Сызганова (ННЦХ) г.Алматы с диагнозом альвеолярный эхинококкоз печени, которые имели

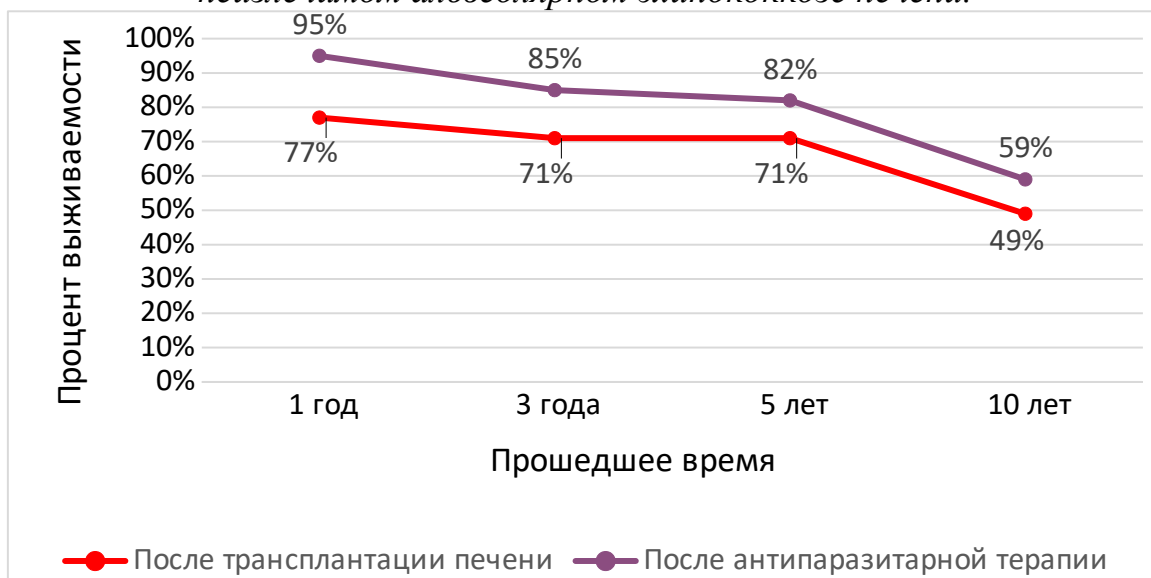
неоперабельные поражения печени. Всем вышеуказанным пациентам в связи с неоперабельностью поражений печени и невозможностью проведения трансплантации печени была назначена антипаразитарная терапия с применением препарата группы бензимидазола – альбендазола. Выживаемость через 1 год составила – 95%, через 3 года - 85%, через 5 лет - 82%, через 10 лет – 59%, рисунок №3.

Рисунок №3 Актуарная выживаемости после антипаразитарной терапии альбендазолом, при неизлечимом альвеолярном эхинококкозе печени: отечественный опыт с 41 пациентом.



Сравнительный анализ выживаемости после трансплантации печени и антипаразитарной терапии альбендазолом отражен на рисунке №4

Рисунок №4 Сравнительный анализ выживаемости после трансплантации печени и антипаразитарной терапии альбендазолом, при неизлечимом альвеолярном эхинококкозе печени.



Выводы

1. Был проведен анализ современной литературы на тему тактики ведения пациентов с запущенными стадиями альвеококкоза, который показал, что на сегодняшний день во всем мире нет единой принятой тактики ведения пациентов с вышеуказанным диагнозом;
2. После анализа литературы были использованы данные 45-ти пациентов из Европы с диагнозом неоперабельные поражения печени, которым в качестве выбора метода лечения была проведена трансплантация печени. Далее пациенты подверглись 10-летнему наблюдению, для оценки 1,3,5,10-летней выживаемости. Выживаемость составила 77% через 1 год, 71% через 3 года, 71% через 5 лет и 49% через 10 лет.
3. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 41-го пациента отделения «Гепатопанкреатобилиарной хирургии и трансплантации печени» Национального научного центра хирургии имени А.Н.Сызганова (ННЦХ) г.Алматы с диагнозом альвеолярный эхинококкоз печени, которые имели неоперабельные поражения печени и которым была назначена антипаразитарная терапия. Выживаемость составила 95% через 1 год, 85% через 3 года, 82% через 5 лет и 59% через 10 лет.
4. Проведя сравнительный анализ на основании вышеуказанных данных, можно сделать вывод о том, что в нашем случае антипаразитарная терапия показала куда большую эффективность чем трансплантация печени, поэтому она будет рекомендоваться пациентам с запущенными стадиями альвеококкоза в первую очередь.

Список использованной литературы

1. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA; Writing Panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop.* 2010 Apr;114(1):1-16. doi: 10.1016/j.actatropica.2009.11.001. Epub 2009 Nov 30. PMID: 19931502.
2. Wen H, Vuitton L, Tuxun T, Li J, Vuitton DA, Zhang W, McManus DP. Echinococcosis: Advances in the 21st Century. *Clin Microbiol Rev.* 2019 Feb 13;32(2):e00075-18. doi: 10.1128/CMR.00075-18. PMID: 30760475; PMCID: PMC6431127.
3. Abdybekova A, Sultanov A, Karatayev B, Zhumabayeva A, Shapiyeva Z, Yeshmuratov T, Toksanbayev D, Shalkeev R, Torgerson PR. Epidemiology of

echinococcosis in Kazakhstan: an update. *J Helminthol*. 2015 Nov;89(6):647-50. doi: 10.1017/S0022149X15000425. Epub 2015 Jul 10. PMID: 26160276.

4. Torgerson PR, Shaikenov BS, Baitursinov KK, Abdybekova AM. The emerging epidemic of echinococcosis in Kazakhstan. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2002 Mar-Apr;96(2):124-8. doi: 10.1016/s0035-9203(02)90276-2. PMID: 12055797.

5. Ilana A, Upievich BE, Kenesovich KA, Bekbosynovna MS, Bakitzhanovna ZF, Esmagambetovich MK, Maratovich SY, Garipullievich SB, Gabdullinovich AR. Epizootiology and biological characteristics of echinococcosis in agricultural animals, dogs, wild carnivores, and rodents in the Western region of the Republic of Kazakhstan. *Vet World*. 2023 Nov;16(11):2277-2286. doi: 10.14202/vetworld.2023.2277-2286. Epub 2023 Nov 12. PMID: 38152272; PMCID: PMC10750758.

6. McManus DP, Zhang W, Li J, et al. Echinococcosis. *Lancet*. 2003;362:1295–1304. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14573-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14573-4).

7. Eckert J, Deplazes P. Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17:107–135. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.17.1.107-135.2004>.

8. Kantarci M, Bayraktutan U, Karabulut N, et al. Alveolar echinococcosis: spectrum of findings at cross-sectional imaging. *Radiographics*. 2012;32:2053–2070. <http://dx.doi.org/10.1148/rg.327125708>.

9. Aydin Y, Ogul H, Eren S. Diffuse alveolar echinococcosis. *Med Clin (Barc)*. 2023 Jun 9;160(11):e7. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2022.12.004. Epub 2023 Jan 14. PMID: 36646551.

10. Kern P. Clinical features and treatment of alveolar echinococcosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2010 Oct;23(5):505-12. doi: 10.1097/QCO.0b013e32833d7516. PMID: 20683265.

11. Ammann RW, Eckert J. Cestodes. Echinococcus. *Gastroenterol Clin North Am*. 1996 Sep;25(3):655-89. doi: 10.1016/s0889-8553(05)70268-5. Erratum in: *Gastroenterol Clin North Am* 1996 Dec;25(4):vii. PMID: 8863045.

12. Koch S, Bresson-Hadni S, Miguet JP, Crumbach JP, Gillet M, Manton GA, Heyd B, Vuitton DA, Minello A, Kurtz S; European Collaborating Clinicians. Experience of liver transplantation for incurable alveolar echinococcosis: a 45-

case European collaborative report. *Transplantation*. 2003 Mar 27;75(6):856-63. doi: 10.1097/01.TP.0000054230.63568.79. PMID: 12660515.

13. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA; Writing Panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop*. 2010 Apr;114(1):1-16. doi: 10.1016/j.actatropica.2009.11.001. Epub 2009 Nov 30. PMID: 19931502.

14. Chen KF, Tang YY, Wang R, Fang D, Chen JH, Zeng Y, Li B, Wen TF, Wang WT, Wu H, Xu MQ, Yang JY, Wei YG, Huang JW, Li JX, Zhang HZ, Feng X, Yan LN, Chen ZY. The choose of different surgical therapies of hepatic alveolar echinococcosis: A single-center retrospective case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Feb;97(8):e0033. doi: 10.1097/MD.00000000000010033. PMID: 29465544; PMCID: PMC5841995.

15. Sato N, Namieno T, Furuya K, Takahashi H, Yamashita K, Uchino J, Suzuki K. Contribution of mass screening system to resectability of hepatic lesions involving *Echinococcus multilocularis*. *J Gastroenterol*. 1997 Jun;32(3):351-4. doi: 10.1007/BF02934492. PMID: 9213249.

16. WHO Informal Working Group on Echinococcosis. Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Bull. World Health Organ*. 1996; 74 (3): 231–242.

17. Bresson-Hadni S, Koch S, Beurton I, et al. Primary disease recurrence after liver transplantation for alveolar echinococcosis: long-term evaluation in 15 patients. *Hepatology*. 1999;30:857–864.

18. Koch S, Bresson-Hadni S, Miguet JP, et al. Experience of liver transplantation for incurable alveolar echinococcosis: a 45 case European collaborative report. *Transplantation*. 2003;75:856–863.

19. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA Writing Panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop*. 2010;114:1–16.

20. Bresson-Hadni S, Vuitton DA, Bartholomot B, et al. A twenty-year history of alveolar echinococcosis: analysis of a series of 117 patients from eastern France. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12:327–336.

21. Ozdemir F, Ince V, Barut B, Onur A, Kayaalp C, Yilmaz S. 2015. Living donor liver transplantation for *Echinococcus Alveolaris*: single-center experience. *Liver Transpl* 21:1091–1095. doi: 10.1002/lt.24170.

22. Koch S, Bresson-Hadni S, Miguet JP, Crumbach JP, Gillet M, Manton GA, Heyd B, Vuitton DA, Minello A, Kurtz S; European Collaborating Clinicians. Experience of liver transplantation for incurable alveolar echinococcosis: a 45-case European collaborative report. *Transplantation*. 2003 Mar 27;75(6):856-63. doi:10.1097/01.TP.0000054230.63568.79. PMID: 12660515.
23. Siles-Lucas M, Casulli A, Cirilli R, Carmena D. 2018. Progress in the pharmacological treatment of human cystic and alveolar echinococcosis: compounds and therapeutic targets. *PLoS Negl Trop Dis* **12**:e0006422. doi: 10.1371/journal.pntd.0006422.
24. Vuitton DA, Azizi A, Richou C, Vuitton L, Blagosklonov O, Delabrousse E, Manton GA, Bresson-Hadni S. 2016. Current interventional strategy for the treatment of hepatic alveolar echinococcosis. *Expert Rev anti Infect Ther* **14**:1179–1194. doi: 10.1080/14787210.2016.1240030.
25. Davis A, Dixon H, Pawlowski ZS. 1989. Multicentre clinical trials of benzimidazole-carbamates in human cystic echinococcosis (phase 2). *Bull World Health Organ* **67**:503–508.
26. Vuitton D, Bresson-Hadni S. 2014. Alveolar echinococcosis: evaluation of therapeutic strategies. *Expert Opin Orphan Drugs* **2**:67–86. doi: 10.1517/21678707.2014.870033.