

Шамсиев А.М., Шамсиев Ж.А., Рахманов К.Э.

КОРРЕКЦИЯ ДОЗЫ АЛЬБЕНДАЗОЛА ПОСЛЕ ЭХИНОКОККЭКТОМИИ ИЗ ПЕЧЕНИ

Самаркандский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, 140104, г. Самарканд

Цель – улучшить качество лечения больных эхинококкозом печени путём оптимизации послеоперационной химиотерапии.**Материал и методы.** В основу исследования включены результаты лечения 226 больных эхинококкозом печени, поступивших в хирургическое отделение 2-й клиники Самаркандского государственного медицинского института в период 2009–2017 гг. Пациенты условно разделены на две группы: в 2009–2012 гг. оперировано 112 (49,5%) больных, которые составили группу сравнения, с 2013 по 2017 гг. под нашим наблюдением находились 114 (50,5%) больных, которые вошли в основную группу. В группе сравнения послеоперационная химиотерапия проведена по традиционной схеме. В основной группе проводилась коррекция дозы альбендазола с учетом исходного функционального состояния печени. При верифицированном хроническом заболевании печени, а также в случаях с исходным (до операции) повышением печеночных ферментов, на основе положительных результатов экспериментального исследования, альбендазол применялся в дозе 5 мг/кг/сут.**Результаты.** Вероятность развития побочных реакций на фоне химиотерапии альбендазолом по клиническим и лабораторным показателям составила 52,7%, что обусловлено токсическим эффектом препарата и наличием сопутствующей хронической диффузной патологии печени, в свою очередь, возможность коррекции дозы позволила снизить это значение до 18,3%.**Выводы.** Коррекция дозы у больных с явлениями печеночной недостаточности способствовала нормализации биохимических показателей и снижению риска токсических проявлений на фоне химиотерапии. Из 144 больных, обследованных в отдаленные сроки, рецидив эхинококкоза отмечен у 6 (4,2%).**Ключевые слова:** эхинококкоз печени; профилактика рецидива; химиотерапия; альбендазол; дети.**Для цитирования:** Шамсиев А.М., Шамсиев Ж.А., Рахманов К.Э. Коррекция дозы альбендазола после эхинококкэктомии из печени. *Детская хирургия.* 2020; 24(1): 16–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-1-16-20>**Для корреспонденции:** Шамсиев Азамат Мухитдинович, доктор мед. наук, профессор, ректор Самаркандского государственного медицинского института, 140104, г. Самарканд. E-mail: a-shamsiev@mail.ru

Shamsiev A.M., Shamsiev J.A., Rakhmanov K.E.

CORRECTION OF ALBENDAZOLE DOSAGE AFTER LIVER ECHINOCOCCYSTOMY

Samarkand State Medical Institute, Samarkand, 140104, Republic of Uzbekistan

Purpose. To improve the quality of treatment of patients with liver echinococcosis by optimizing postoperative chemotherapy.**Material and methods.** 226 patients with liver echinococcosis were admitted to the surgical department of the 2nd Clinic of the Samarkand State Medical Institute in 2009–2017. Patients were divided into two groups. In 2009–2012, 112 (49.5%) patients were operated on and were included into a control group. In 2013–2017, 114 (50.5%) patients were followed up and were included into a study group. In the control group, postoperative chemotherapy was made by the standard protocol. In the studied group, Albendazole dosage was corrected according to the initial functional state of the liver. Due to positive findings in the experimental group, Albendazole was used at the dosage 5 mg / kg / day in patients with verified chronic liver disease and if liver enzymes were elevated before surgery.**Results.** Adverse reactions of Albendazole chemotherapy, by clinical and laboratory parameters, could develop in 52.7% - due to the preparation toxic effect and concomitant chronic diffuse liver pathology- while under dose correction, this figure is reduced to 18.3%.**Conclusion.** The proposed dose correction in patients with signs of liver insufficiency normalizes biochemical parameters and reduces toxic manifestations during chemotherapy. Of these 144 patients, long-term observations revealed echinococcosis relapse in 6 (4.2%) patients.**Key words:** liver echinococcosis, prevention of relapse, chemotherapy, Albendazole.**For citation:** Shamsiev A.M., Shamsiev J.A., Rakhmanov K.E. Correction of Albendazole dosage after liver echinococctomy. *Detskaya khirurgiya (Russian Journal of Pediatric Surgery)* 2020; 24(1): 16–20. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-1-16-20>**For correspondence:** Azamat M. Shamsiev, Professor, Dr.Sc.(med), Rector of Samarkand State Medical Institute, Samarkand, 140104, Republic of Uzbekistan. E-mail: a-shamsiev@mail.ru**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received: July 7, 2019

Accepted: March 2, 2020

Высокая частота случаев тяжёлых и осложнённых форм эхинококкоза, сложность их хирургического лечения обуславливают особый интерес к химиотерапии этого заболевания. Для этой цели в основном используют такие агенты бензимидазола, как мебендазол и альбендазол [1–3]. Альбендазол уничтожает кисты или значительно уменьшает их число и размеры. После лечения альбендазолом количество нежизнеспособных цист увеличивается до 90% по сравнению с 10% у больных, не получавших лечения. Однако после применения альбендазола пол-

ное излечение отмечают лишь у незначительной части пациентов – у большинства происходит улучшение или стабилизация процесса. Химиотерапия не показана при неактивных, не растущих кистах или обызвествленных, бессимптомных кистах [4–7].

Кроме губительного действия альбендазола на паразитов, необходимо учитывать и его токсическое действие на организм. Наиболее частыми осложнениями лечения были рост печёночных ферментов и алопеция. Умеренное повышение уровня трансаминаз (в 2–3 раза) не требует

Таблица 1

Распределение больных с сопутствующей диффузной патологией

| Патология | Группа сравнения | | Основная группа | |
|--------------------------|------------------|------|-----------------|------|
| | абс. | % | абс. | % |
| Вирусный гепатит | 27 | 24,1 | 31 | 27,0 |
| Жировая дистрофия печени | 21 | 18,8 | 23 | 20,0 |
| Цирроз печени | 6 | 5,4 | 5 | 4,3 |
| Всего... | 54 | 48,2 | 59 | 51,3 |

отмены препарата, так как это является свидетельством эффективности химиотерапии. Однако значительное повышение уровня ферментов, лейкопения и другие признаки угнетения белого и красного кровяных ростков свидетельствуют о токсическом влиянии препарата и требуют его отмены [8, 9].

Цель исследования – улучшить качество лечения больных эхинококкозом печени путём оптимизации послеоперационной химиотерапии.

Материал и методы

В основу исследования включены результаты лечения 226 больных эхинококкозом печени, поступивших в хирургическое отделение 2-й клиники Самаркандского государственного медицинского института в период 2009–2017 гг. Пациенты условно разделены на две группы: основная – 112(49,5%) больных, прооперированных в 2009–2017 гг., и группа сравнения – 112 (45,5%) больных, прооперированных в 2009–2012 гг. С 2013 по 2017 гг. под нашим наблюдением находились 114 (50,5%) больных, которые вошли в основную группу. Анализируя данные больных, использовали классификацию Ф.Г. Назырова и Ф.А. Ильхамова (2005) [10].

В группе сравнения послеоперационная химиотерапия проведена по традиционной схеме, т.е. альбендазол назначали в дозе 10–12 мг/кг массы тела в сут в 2–3 приема, три курса по 28 дней с 14-дневными перерывами [8].

На фоне лечения по традиционной схеме у 46 (41,1%) больных из группы сравнения нами отмечено повышение средней концентрации АСТ и АЛТ после первого курса химиотерапии, соответственно до $0,55 \pm 0,05$ и $0,88 \pm 0,08$ ммоль/л. Паренхиматозная желтуха наблюдалась у 3 (2,7%) больных, диспептические симптомы отмечались у 41 (36,6%) больного и у 2 (1,8%) больных развилась обратимая аллопеция, при этом в 16 (14,3%) случаев потребовалась отмена профилактического лечения.

При этом следует подчеркнуть, что повышение трансаминаз характерно было для больных, страдающих или ранее страдавших заболеваниями печени. Из 112 больных группы сравнения у 54 (48,2%) выявлено наличие сопутствующей хронической диффузной патологии печени, а в основной группе хронические диффузные заболевания печени отмечены у 59 (51,3%) больных (табл. 1).

Все эти побочные действия альбендазола, которые удерживают хирургов от проведения профилактической

химиотерапии, побудили нас к поиску новых решений по предотвращению рецидива заболевания.

В связи с чем нами было в два этапа проведено экспериментальное исследование на овцах.

Для определения действия альбендазола на первом этапе экспериментального исследования были изучены ткани печени 4 овец не получивших химиотерапию. При участии специалистов-ветеринаров у этих животных был диагностирован эхинококкоз печени.

После забоя овцы, тут же, из отдаленных по отношению к макроскопическому эхинококковому пузырю участков, брались кусочки ткани печени для морфологического изучения зародышевой стадии эхинококкоза (рис. 1).

Морфологическое изучение проводилось по серийным срезам печени, окрашенных гематоксилин-эозином. У всех 4 овец в печени обнаружены новообразующиеся зародышевые кисты, размерами 200–800 мкм. Между тканью печени и формирующимся эхинококковым пузырем макрофагально либо не наблюдается клеточная реакция, либо она очень слабо выражена. Стенки эхинококковых пузырей печени у всех овец имели все характерные для ларвоцист структуры (рис. 2, 3).

Далее, для изучения влияния альбендазола в разной дозировке на зародышевую стадию эхинококкоза были проведены опыты на 28 овцах. На этом этапе эксперимента, также как в первом этапе, при участии специалистов-ветеринаров у всех овец был диагностирован эхинококкоз печени. Все животные были подвергнуты лечению альбендазолом в разной дозировке альбендазола в течении 2 и 3 нед. По истечении срока наблюдения проводился забой овцы и для морфологического изучения брались

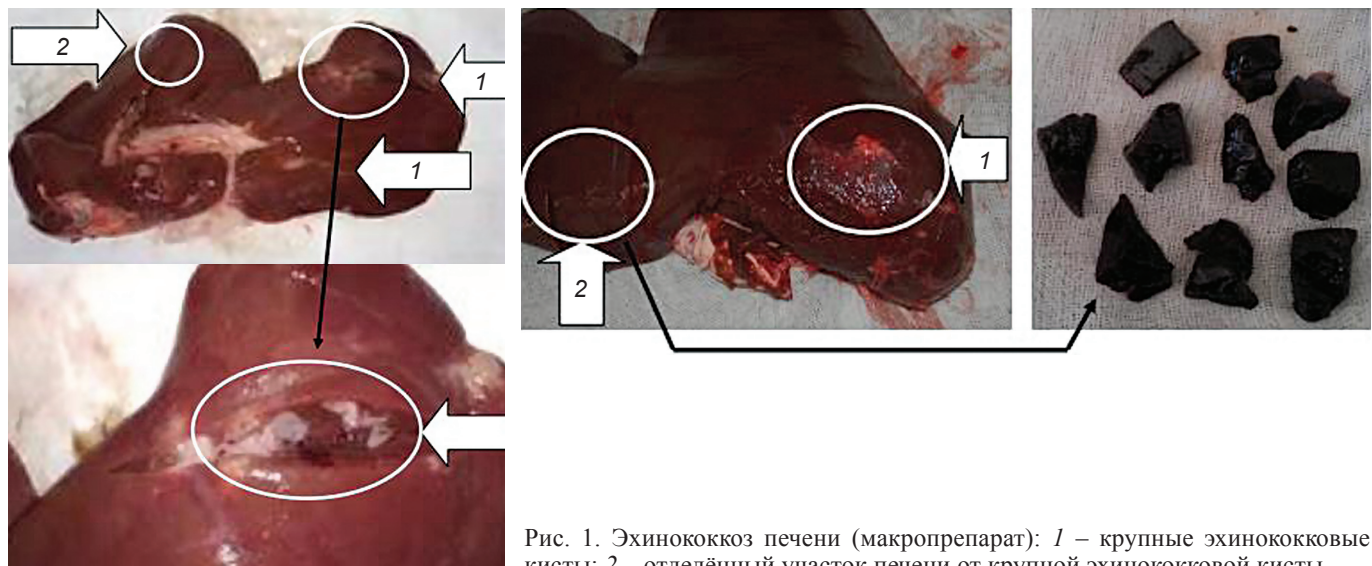


Рис. 1. Эхинококкоз печени (макропрепарат): 1 – крупные эхинококковые кисты; 2 – отделённый участок печени от крупной эхинококковой кисты.

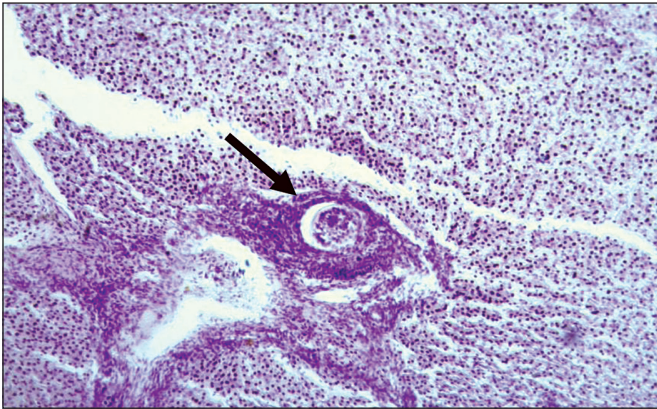


Рис. 2. Печень овцы, не леченной альбендазолом. Формирующаяся зародышевая киста эхинококка (стрелка).
 Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 10×15.

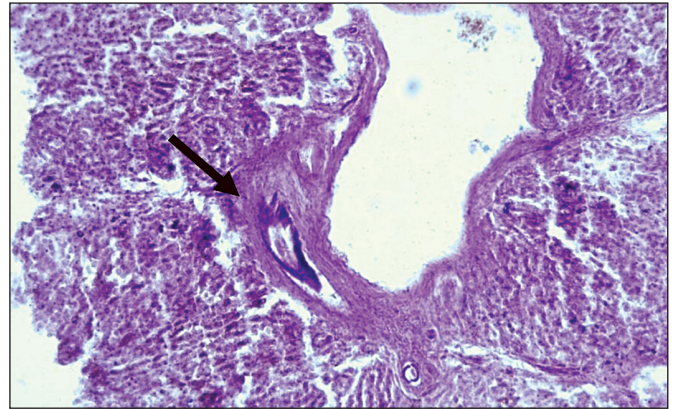


Рис. 5. Печень овцы после применения альбендазола в дозе 15 мг/кг. Стенка формирующейся эхинококковой кисты отёчная и разрыхлена (стрелка).
 Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 10×15.

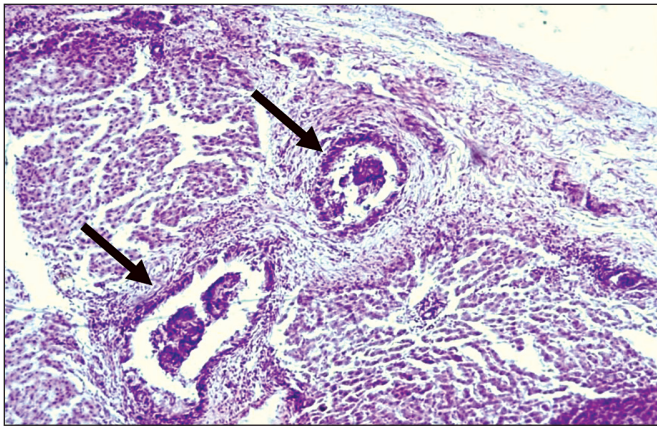


Рис. 3. Печень овцы, не леченной альбендазолом. Близко расположенные друг к другу формирующиеся эхинококковые кисты микроскопических размеров (стрелки).
 Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение. 10×40.

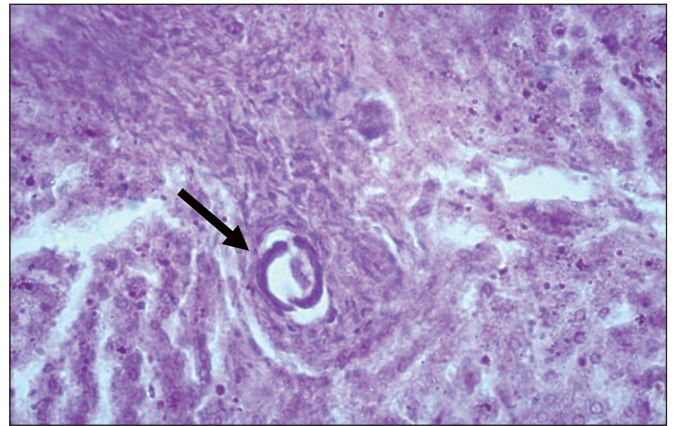


Рис. 6. Печень овцы после применения альбендазола в дозе 10 мг/кг. Наличие макрофагов вокруг фиброзной капсулы (стрелка).
 Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение. 10×10.

кусочки ткани печени из отдаленных зон от крупного эхинококкового пузыря (рис. 4–7).

Таким образом, лечение альбендазолом в более низкой дозе – 5 мг/кг массы тела в течении 3 нед способствовало угнетению побочных действий сколексов и их продуцентов. Следовательно, альбендазол привел к предотвращению образования новых зародышевых пузырей в печени.

На основе экспериментальных исследований, в основной группе больных проводилась коррекция дозы альбендазола с учетом исходного функционального состояния печени. При верифицированном хроническом заболевании печени, а также в случаях с исходным (до операции) повышением печеночных ферментов, альбендазол применялся в дозе 5 мг/кг/сут. В свою очередь, при

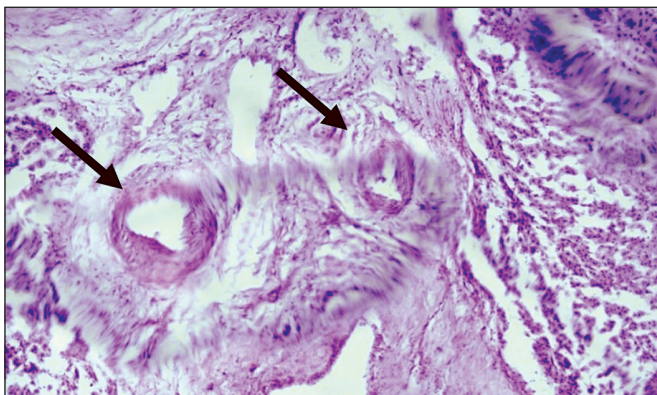


Рис. 4. Печень после применения альбендазола в дозе 20 мг/кг. Полость формирующейся кисты зияет, в нем содержится аморфная масса (стрелки).
 Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 10×15.

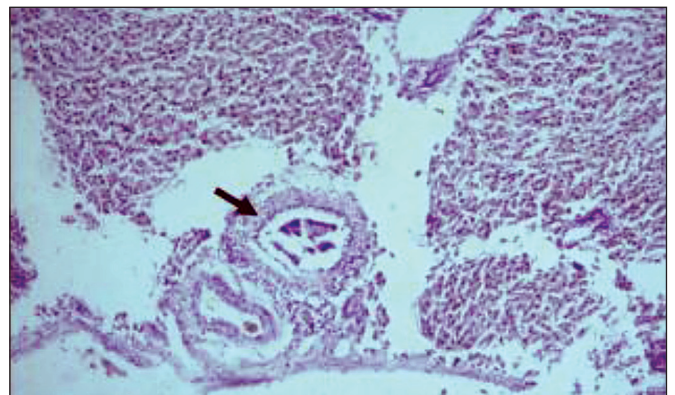


Рис. 7. Печень овцы после применения альбендазола в дозе 5 мг/кг. Разрушение стенки эхинококковых кист микроскопических размеров (стрелка).
 Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 10×20.

Таблица 2

Побочные эффекты альбендазола на фоне проведения химиотерапии альбендазолом

| Побочный эффект | Группа сравнения, n = 112 | | Основная группа, n = 114 | |
|----------------------------------|---|------|--------------------------|------|
| | абс. | % | абс. | % |
| Повышение печеночных трансаминаз | 54 | 48,2 | 21 | 18,3 |
| Паренхиматозная желтуха | 3 | 2,7 | 0 | 0,0 |
| Легкие боли в животе | 23 | 20,5 | 4 | 3,5 |
| Тошнота, рвота | 18 | 16,1 | 2 | 1,7 |
| Обратимая алопеция | 2 | 1,8% | 0 | 0,0 |
| Больные с осложнениями | 59 | 52,7 | 21 | 18,3 |
| Отмена препарата | 16 | 14,3 | 0 | 0,0 |
| Критерий χ^2 | Df = 2; $\chi^2 = 26,703$; $p < 0,001$ | | | |

развитии изменений в биохимических показателях крови или клинических проявлениях токсического эффекта на фоне стандартной дозы альбендазола, пациентам также изменяли схему лечения – доза 5 мг/кг/сут. Исходно сниженные дозы альбендазола были применены у 11 (9,6%) пациентов, в свою очередь снижение традиционной дозы на фоне биохимических изменений потребовалось еще 21 (18,3%) больному. В целом химиотерапию альбендазолом по предложенной схеме получили 32 (27,8%) пациента основной группы.

Коррекция дозы у больных с побочными явлениями способствовала нормализации биохимических показателей и снижению риска токсических проявлений на фоне химиотерапии (табл. 2).

Результаты

Таким образом, вероятность развития побочных реакций на фоне химиотерапии альбендазолом по клиническим и лабораторным показателям составила 52,7% (59 больных в группе сравнения), что обусловлено токсическим эффектом препарата и наличием сопутствующей хронической диффузной патологии печени, при этом в 14,3% случаях потребовалась отмена лечения, в свою очередь возможность коррекции дозы позволила снизить это значение до 18,3% (21 пациент в основной группе) и соответственно обеспечить полноценный курс антипаразитарной терапии (критерий $\chi^2 = 26,703$; $p < 0,001$). Мониторинг печеночных аминотрансфераз также показал достоверное отличие этих показателей в группах сравнения. Так уровень АЛТ в группе сравнения составил $0,88 \pm 0,08$ ммоль/л против $0,51 \pm 0,04$ ммоль/л в основной группе ($p < 0,001$), показатели АСТ достоверно не отличались, при этом среди пациентов с сопутствующей хронической патологией печени значение АЛТ составило $1,14 \pm 0,11$ против $0,62 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,001$) и АСТ – $0,72 \pm 0,07$ против $0,52 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Таблица 3

Частота рецидивов эхинококкоза

| Киста | Группа сравнения, n = 68 | | Основная группа, n = 76 | |
|----------------------------------|--------------------------|-----|-------------------------|-----|
| | абс. | % | абс. | % |
| Солидарная киста печени | 2 | 2,9 | 1 | 1,3 |
| Множественный эхинококкоз печени | 2 | 2,9 | 1 | 1,3 |
| Всего... | 4 | 5,9 | 2 | 2,6 |

Таблица 4

Сравнительный анализ локализации рецидивных кист

| Локализация рецидивной кисты | Группа сравнения, n = 68 | | Основная группа, n = 76 | | Всего, n = 144 | |
|---|--------------------------|-------|-------------------------|-------|----------------|------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| <i>У больных солидарным эхинококкозом печени</i> | | | | | | |
| Рецидив в соседнем сегменте | 1 | 50 | 1 | 100 | 2 | 66,7 |
| В контралатеральной доле | 1 | 50 | 0 | 0 | 1 | 33,3 |
| Всего... | 2 | 100 | 1 | 100 | 3 | 100 |
| <i>У больных с множественным эхинококкозом печени</i> | | | | | | |
| В оперированной доле | 2 | 100,0 | 0 | 0 | 2 | 66,7 |
| В контралатеральной доле | 0 | 0 | 1 | 100,0 | 1 | 33,3 |
| Всего... | 2 | 100,0 | 1 | 100,0 | 3 | 100 |
| Итого | 4 | 100 | 2 | 100 | 6 | 100 |

Проанализированы отдаленные результаты у 144 (63,7%) из 226 оперированных больных по поводу эхинококкоза печени. Одним из главных показателей, характеризующих эффективность оперативного вмешательства при эхинококкозе, является частота рецидивов заболевания. При изучении характера рецидива (истинный рецидив, резидуальная киста или реинвазия) сопоставлялась локализация первично оперированной и повторно выявленной кисты, сроки появления рецидива, особенности ранее применявшихся методов хирургического вмешательства, количество, размеры и осложненность первичных кист.

Из 144 больных, обследованных в отдаленные сроки, рецидив эхинококкоза отмечен у 6 (4,2%) больных (табл. 3).

Чтобы приблизительно ориентироваться в природе вновь выявленных в отдаленном периоде кист, мы изучили взаимоотношения локализации рецидивных и первично удаленных кист (табл. 4, рис. 8).

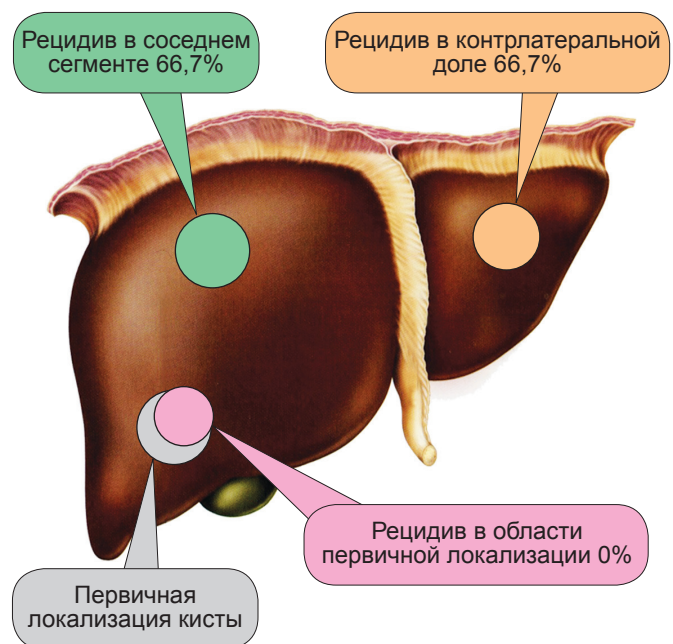


Рис. 8. Локализация рецидивных кист у больных первичным солидарным эхинококкозом.

Рецидивные кисты, которые развивались в зоне предыдущего вмешательства, условно можно связать с недостатками апаразитарной и антипаразитарной техники первичного вмешательства. Если рецидив возникает в другой доле оперированного органа или в другом органе, то такие кисты, вероятнее всего, прогрессируют из микроскопических ларвоцист. Вероятность развития рецидива при этом возможно связана с тем, что первичное поражение печени изначально могло быть множественным, а развитие только одной паразитарной кисты связано с ее доминированием, конкурентно подавляющим рост остальных кист.

Выводы

1. Экспериментальные исследования показали, что в отдаленных от первичного эхинококкового пузыря участках печени возможно наличие микроскопически идентифицируемых зародышевых микрокист, вокруг которых защитная макрофагально-клеточная реакция менее выражена, что может привести к развитию рецидива заболевания после удаления крупных кист.

2. Стимулирование пролиферативно-продуктивной клеточной реакции вокруг зародышевой кисты паразита с угнетающим воздействием при применении альбендазола в дозе 20 мг/кг происходит в течение 2 нед, тогда как при дозе 10–15 и 5–7 мг/кг эффект наступал к 3–4-й неделе наблюдения, что позволяет корректировать рекомендованную дозу альбендазола (10–12 мг/кг) в случаях возможного риска развития токсических реакций (диффузные заболевания печени) с учетом пролонгирования курсового лечения.

3. Коррекция дозы альбендазола для профилактики рецидива эхинококкоза печени у пациентов с сопутствующей хронической диффузной патологией печени позволила снизить вероятность развития побочных реакций с 52,7 до 18,3% ($\chi^2 = 2,703$; $p < 0,001$), и соответственно показатели печеночных аминотрансфераз: АЛТ в группе сравнения – с $1,14 \pm 0,11$ до $0,62 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,001$) и в основной группе – АСТ с $0,72 \pm 0,07$ до $0,52 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Назыров Ф.Г., Девятков А.В., Акбаров М.М., Махмудов У.М., Бабаджанов А.Х. Химиотерапия и проблемы рецидивного эхинококкоза печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2011; (4): 19-6.
2. Azamat S., Kosim R., Jamshid S., Zafarjon K. The role of chemotherapy in prophylaxis of the liver echinococcosis recurrence. *European science review*. 2016; (5-6): 143-2.
3. Shams U.I. Bari, Mohd Mubarak Naqash, Ajaz A. Malik Outcome of albendazole therapy in the management of hepatic hydatid disease *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2016; 4(8): 3549-53
4. Девятков А.В., Икрамов А.И. Махмудов У.М. Химиотерапия на этапах хирургического лечения эхинококкоза печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2005; (2): 107-2.
5. Минаев С.В., Герасименко И.Н., Быков Н.И. Повышение эффективности лечения эхинококкоза печени в детской хирургической практике. *Педиатр*. 2013; (1): 62-3.
6. Черноусов А., Мукантаев Т., Выхужанин Д., Нурутдинов Р. Эффективность разных схем противорецидивной химиотерапии цистного эхинококкоза. *Врач*. 2017; (1): 33-3.
7. Manouras A., Genetzakis M., Lagoudianakis E.E., Papadima A., Triantafyllou C., Kekis P.V., Filis K., Katergiannakis V. Intact germinal layer of liver hydatid cysts removed after administration of albendazole. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2007; (3): 112-116.
8. Шевченко Ю.Л., Назыров Ф.Г. *Хирургия эхинококкоза*. М.: Династия; 2016: 289.
9. Gocan H., Surd A., Dobrescu I., Pop E. The role of ultrasonography in Albendazole treatment of hydatid liver cyst monitoring in children-three case reports. *Med. Ultrason*. 2010; 12(4): 340-4.
10. Альперович Б.И. *Хирургия печени*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.

REFERENCES

1. Nazyrov F.G., Devyatov A.V., Akbarov M.M., Makhmudov U.M., Babadzhanov A.Kh., Chemotherapy and problems of recurrent liver echinococcosis. *Annali khirurgicheskoy gepatologii*. 2011; (4): 19-6. (in Russian)
2. Azamat S., Kosim R., Jamshid S., Zafarjon K., The role of chemotherapy in prophylaxis of the liver echinococcosis recurrence. *European science review*. 2016; (5-6): 143-2.
3. Shams Ul Bari, Mohd Mubarak Naqash, Ajaz A. Malik Outcome of albendazole therapy in the management of hepatic hydatid disease *International Journal of Research in Medical Sciences*, 2016;4(8): 3549-53.
4. Devyatov A.V., Ikramov A.I. Makhmudov U.M., Chemotherapy at the stages of surgical treatment of liver echinococcosis. *Annali khirurgicheskoy gepatologii*. 2005; (2): 107-2. (in Russian)
5. Minaev S.V., Gerasimenko I.N., Bykov N.I. Improving the efficiency of treatment of liver echinococcosis in pediatric surgical practice. *Pediatr*. 2013; (1): 62-3. (in Russian)
6. Chernousov A., Mukantayev T., Vychuzhanin D., Nurutdinov R. Effectiveness of various anti-relapse chemotherapy regimens for cystic echinococcosis. *Vrach*. 2017; (1): 33-3. (in Russian)
7. Manouras A., Genetzakis M., Lagoudianakis E.E., Papadima A., Triantafyllou C., Kekis P.V., Filis K., Katergiannakis V. Intact germinal layer of liver hydatid cysts removed after administration of albendazole. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2007; (3): 112-116.
8. Shevchenko Yu.L., Nazyrov F.G. *Echinococcosis surgery [Endosopicheskaya khirurgiya]*. Moscow: Dinastiya; 2016: 289. (in Russian)
9. Gocan H., Surd A., Dobrescu I., Pop E. The role of ultrasonography in Albendazole treatment of hydatid liver cyst monitoring in children-three case reports. *Med. Ultrason*. 2010; 12 (4): 340-4.
10. Alperovich B.I. *Liver surgery [Khirurgiya pecheni]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010.

Поступила 07 июля 2019
Принята в печать 02 марта 2020