На правах рукописи

Пшизапекова Лариса Аслановна

Цистаденомы печени: диагностика и хирургическое лечение

14.01.17 – Хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:
доктор медицинских
наук, профессор **Мусаев Газиявдибир Хадисович**

Официальные оппоненты:
Степанова Юлия Александровна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ученый секретарь.

Кулезнева Юлия Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела лучевых методов диагностики и лечения, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «18» октября 2021 г. в «14.00» часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.03 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8. строение 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации: http://www.sechenov.ru

Автореферат разослан «____» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ДСУ 208.001.03
доктор медицинских наук, профессор Семиков Василий Иванович

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования

Внутрипеченочные желчные цистаденомы — ранее относили к редко встречающимся доброкачественным кистозным новообразованиям печени, однако в связи с активным применением визуализирующих методов диагностики значительно повысилась их случайная выявляемость. Они имеют значительный потенциал для малигнизации, а их хирургическое лечение сопровождается высокой частотой рецидивов (в 20-30% случаев опухоль трансформируется в раковую) [Dean J. Arnaoutakis, Yuhree Kim, Carlo Pulitano, Victor Zaydfudim, 2015, Jwa E.K., Hwang S., 2017]. Из-за высокого злокачественного потенциала цистаденомы без соответствующего радикального лечения приводят к значительной смертности.

Несмотря на внедрение в широкую клиническую практику новых технологий и современной аппаратуры, многие вопросы предоперационной диагностики и лечения ЦА печени остаются нерешенными в гепатобилиарной хирургии. Неправильная постановка диагноза приводит либо к проведению нерадикальных хирургических вмешательств, которые неизбежно приводят к рецидиву заболевания, либо к длительному динамическому наблюдению, которое приводит к различным осложнениям [Вишневский В.А., Икрамов Р.З., Корняк Б.С., Азимов Р.Х., 2005]. Спорные возможности дифференциальной диагностики ЦА и ЦАК подталкивают большинство авторов идти на заведомо резекционные методы лечения.

На сегодняшний день существующие проблемы по диагностике и лечению данной нозологии отчасти обусловлены противоречивыми данными относительно самого определения муцинпродуцирующих кистозных опухолей печени, гистологического строения, происхождения и классификации. Желчная (билиарная) цистаденома и цистаденокарцинома – это термины, которые использовались до 2010 года. С появлением новой классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2010 г. к муцинпродуцирующим кистозным новообразованиям печени относятся

печеночные муцинозные кистозные новообразования (инвазивные, неинвазивные) и внутрипротоковые папиллярные новообразования желчных протоков [Zen Y., Pedica F., Patcha V.R., Capelli P., Zamboni G., Casaril A., Quaglia A., Nakanuma Y., Heaton N., Portmann B., 2011]. Трудности диагностики муцинпродуцирующих кистозных опухолей печени также связаны с неспецифичностью клинической картины, результатов лабораторных и инструментальных методов диагностики. Поэтому по-прежнему высок риск ошибочной диагностики цистаденом на предоперационном этапе. Все вышеперечисленное диктует необходимость поиска более чувствительных и более специфичных методов диагностики.

В последние несколько лет активно применяют молекулярно-иммуноферментную диагностику. Роль теломер и теломеразы в канцерогенезе активно исследуются учеными в последние годы. В литературе описано повышение активности теломеразы при злокачественных опухолях желудка, при карциномах поджелудочной железы, гепатоцеллюлярных карциномах, при нейробластомах, при первичном немелкоклеточном раке легкого, при раке предстательной железы, раке шейки матки, узловых образованиях щитовидной железы, плоскоклеточном раке головы и шеи, при злокачественных опухолях слюнной железы, урогенитальных карциномах [Yang et al., 1997, Hiyama E., Kodama T., Shinbara K., 1997, Kojima H., Yokosuka O., 1997, Yamaguchi K., Chijiiwa K., Torata N., 2002, Hiyama E., Hiyama K., Yokoyama T., 1995, Albanell J., Lonardo F., Rusch V., 1997, Поляковский К.А., 2007, Скворцов Д.А., Рубцова М.П., 2006, Жуликов Д.В., 2010, Padhi, 2015, Srwsht Saeed Abdulrahman, 2019, Liao, 2000, Derek B. Allison, 2018]. По этим данным сделан вывод о возможности выявления злокачественных и предраковых клеток при заболеваниях различных органов и тканей по активности теломеразы. Отсутствие в доступных отечественных и зарубежных публикациях данных об изучении теломеразной активности при муцинпродуцирующих КОП послужило основанием для ее исследования при данной нозологии с целью определения

значения этого фермента и ее активности для дифференциальной диагностики кистозных опухолей печени на предоперационном этапе.

Таким образом, представляется актуальным разработать алгоритм предоперационной диагностики и оптимальный вариант хирургического лечения в зависимости от патогистологического типа цистаденомы печени и злокачественного потенциала кистозной опухоли.

Цель исследования

Улучшить результаты хирургического лечения муцинпродуцирующих кистозных опухолей печени за счет обоснованного применения органосберегающих операций.

Задачи исследования:

1) Разработать алгоритм предоперационной диагностики и хирургического лечения больных с цистаденомой печени в зависимости от их морфологического типа.

2) Оценить роль онкомаркеров (активность теломеразы и СА-19-9) в содержимом кисты печени для дифференциальной диагностики КОП от непаразитарных, паразитарных кист, кистозных метастазов в печени и определения злокачественного потенциала кисты.

3) Уточнить тактику хирургического лечения в зависимости от злокачественного потенциала кистозной опухоли, в частности возможности обоснованного применения органосберегающих операций с учетом изучения отдаленных результатов лечения.

Научная новизна работы

Оценена роль онкомаркера СА-19-9 в содержимом кистозных опухолей печени для дифференциальной диагностики и определения злокачественного потенциала кистозной опухоли.

Впервые определена теломеразная активность в содержимом кистозных опухолей печени и изучена ее роль в предоперационной диагностике КОП. Впервые показана диагностическая ценность определения активности

теломеразы в периопухолевой ткани муцинпродуцирующих КОП и ее роль в предоперационной дифференциальной диагностике цистаденокарцином от цистаденом.

Разработан оптимальный вариант хирургического лечения в зависимости от патогистологического типа цистаденомы печени и злокачественного потенциала опухоли, обоснована возможность применения органосберегающих методов хирургического лечения, изучены отдаленные результаты хирургического лечения.

Положения, выносимые на защиту

1. Наиболее эффективной комбинацией методов дооперационной диагностики цистаденом печени является УЗИ с допплеровским картированием и МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием.

2. При выполнении хирургического вмешательства обязательно использовать диагностический комплекс, состоящий из интраоперационного УЗИ, цитологического исследования содержимого КОП, исследования уровня онкомаркера СА-19-9 и теломеразной активности в содержимом кисты печени для обоснованного применения органосберегающих операций. Карбогидратный антиген является высокоспецифичным маркером, позволяющим выявить муцинпродуцирующие КОП. Определение активности теломеразы в периопухолевой ткани позволяет отдифференцировать злокачественный вариант муцинозной КОП - цистаденокарциному, становясь маркером инвазивного роста, что требует расширить объем операции до гемигепатэктомии.

3. Разработанный алгоритм предоперационной диагностики позволяет отдифференцировать муцинпродуцирующие КОП от других кистозных поражений печени и обоснованно выполнять органосберегающие операции, что подтверждают отдаленные результаты проведенного хирургического лечения.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные научные положения и результаты диссертационного исследования, а также практические рекомендации используются в работе Клиники факультетской хирургии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Степень достоверности и апробация диссертации

Результаты исследования обсуждены и представлены на Всероссийской неделе науки с международным участием в секции «Экстренная, сосудистая и экспериментальная хирургия» 3 апреля 2019 года, Саратов, Россия; на XXVI Международном конгрессе Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии» 18-20 сентября 2019 года, Санкт-Петербург, Россия.

Основные положения диссертационного исследования доложены на заседании кафедры факультетской хирургии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). Протокол № 8 от «20» ноября 2019 года.

Личный вклад автора

Автор составил обзор литературы, выполнил сбор и анализ архивного материала, провел его статистическую обработку. Им осуществлен сбор и анализ отдаленных результатов лечения пациентов с кистозными опухолями печени.

Диссертант участвовал в обследовании больных, входящих в диссертационное исследование, ассистировал на представленных в исследовании оперативных вмешательствах. Автор сформулировал выводы и практические рекомендации, основанные на полученных результатах. Основные результаты исследования были доложены диссертантом на различных научно-практических конференциях и конгрессах. Они также нашли отражение в его опубликованных научных работах.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 3 научные работы в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4-х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 32 рисунками, содержит 11 таблиц.

Общая характеристика работы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ с проспективной частью результатов лечения 80 пациентов с кистозными новообразованиями печени, находившихся в клинике факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с января 2007 года по декабрь 2017 года. Среди 80 пациентов женщин было 71, мужчин - 9. Возраст больных составил от 30 до 70 лет, средний возраст – 40,5 лет.

В исследование были включены 80 больных, которые разделены на 2 группы:

I группа (сравнения) – 31 пациент с установленным на предоперационном этапе диагнозом (у 22 – неинвазивная муцинозная кистозная опухоль, у 5 – инвазивная муцинозная кистозная опухоль, у 4 – внутрипротоковая папиллярная опухоль желчных протоков). Всем пациентам планировалось хирургическое лечение. Группа сравнения использовалась для отработки методики определения активности теломеразы и уровня СА 19-9 (карбогидратный антиген), а также с целью установления значимости и информативности вышеперечисленных онкомаркеров в дифференциальной диагностике муцинпродуцирующих кистозных новообразований печени на предоперационном этапе;

II группа (основная группа наблюдения) – 49 больных с кистозными опухолями печени, у которых несмотря на настойчивые попытки морфологической верификации диагноз оставался неясным, что требовало дифференциальной диагностики. Больные основной группы наблюдения после проведения комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования были проспективно разделены на 2 подгруппы.

В 1 подгруппу включены 36 пациентов, у которых дифференциальная диагностика проводилась между цистаденомой печени и многокамерной непаразитарной кистой.

Во 2 подгруппу включены 13 пациентов, у которых дифференциальная диагностика проводилась между цистаденомой и эхинококковыми кистами печени 2 стадии по классификации Всемирной организации здравоохранения.

Всем пациентам было выполнено комплексное физикальное и лабораторно-инструментальное обследование.

Всем пациентам с КОП проводили трансабдоминальное ультразвуковое исследование в режиме двухмерного сканирования (В-режим), в режимах цветового допплеровского картирования с целью оценки взаимоотношения КОП с сосудистыми структурами органа, кровотока в стенке и в перегородках муцинпродуцирующих КОП.

При нечеткости ультразвуковой семиотики цистаденом печени выполняли мультиспиральное компьютерно-томографическое исследование (МСКТ) с внутривенным болюсным контрастированием с последующей оценкой четырех фаз исследования (нативной, артериальной, венозной и отсроченной). По данным МСКТ оценивали размер кистозной опухоли, его локализацию, контуры, взаимоотношение КОП с крупными сосудами, с протоковой системой печени, а также с окружающими органами и структурами, наличие специфических характеристик цистаденом печени (многокамерность жидкостного образования за счет множественных

внутренних перегородок с кровотоком или без (сравнивали с данными ультразвукового исследования), папиллярные разрастания внутри опухоли, в артериальную фазу – участки гиперконтрастирования). Также оценивали наличие/отсутствие компрессии нижней полой вены и/или воротной вены кистозной опухолью печени, что наблюдалось при гигантских размерах новообразований; расширение внутрипеченочных желчных протоков проксимальнее/дистальнее кистозной опухоли, что наблюдалось при сдавлении опухолью конфлюэнса желчных протоков; расширение внепеченочных желчных протоков; исключалось наличие отдаленного метастазирования в случае злокачественного процесса.

30 больным из группы сравнения выполнялось интраоперационное ультразвуковое исследование (ИОУЗИ) с целью оценки распространенности опухолевого процесса и определения возможности радикального удаления кистозной опухоли. При этом у 1 больного гигантская КОП интимно прилежала к срединной вене, к правой печеночной вене, к синусу воротной вены и ко всем ее ветвям. Данной больной с техническими сложностями удалось выполнить периопухолевую резекцию печени. У 1 больной с КОП размерами 15*14*13 см при интраоперационном УЗИ установлено, что нижняя стенка кисты на протяжении 8 см лежит на воротной вене и ее центральных ветвях (воротная вена и ее ветви контурируются на внутренней поверхности кисты), по задне-нижней стенке проходит срединная вена. В этих условиях в связи с невозможностью технически выполнить гемигепатэктомию, т.к. последняя сопряжена с высоким риском фатальных осложнений данной больной выполнена периопухолевая резекция печени с оставлением стенок кисты на указанных сосудах с обработкой их аргоновым потоком. У 1 больной отмечено прорастание КОП в стенку желчного пузыря, в связи с чем выполнена периопухолевая резекция левой доли печени с холецистэктомией.

Интраоперационное УЗИ является ценным методом диагностики, который помогает хирургу ориентироваться в анатомии печени, позволяя

разработать ход оперативного вмешательства без повреждения окружающих сосудистых структур и желчных протоков.

На основании полученных в нашем исследовании данных можно сказать, что муцинпродуцирующие КОП не имеют отличительных клинических проявлений заболевания. Выявленные неспецифические симптомы, как правило, были связаны с увеличением размеров КОП и последующим растяжением капсулы печени и давлением кисты на соседние структуры.

Кистозные опухоли малых размеров (до 5 см), как правило, были выявлены случайно при плановых диспансеризациях. Также следует отметить, что жалобы, предъявляемые пациентами, коррелировали с размерами кистозных опухолей печени: чем больше размер КОП, тем характернее более яркая клиническая картина заболевания. Была обнаружена статистически значимая корреляция между размером кистозной опухоли и клинической картиной заболевания ***r=0,4141, p=0,006***. Группа инвазивных муцинпродуцирующих КОП имела больший размер кистозного образования и, соответственно, более выраженную клиническую картину заболевания (***p=0,001***).

В биохимическом анализе наиболее часто встречаются повышение печеночных трансаминаз, что не противоречит данным мировой литературы.

Таким образом, клиническая картина заболевания и лабораторные исследования у всех 80 больных в установке диагноза существенного успеха не принесли. Однако выраженность клинических проявлений более характерна для группы инвазивных муцинпродуцирующих КОП, а лабораторные показатели имеют тенденцию к выходу за пределы нормы в группе внутрипротоковых папиллярных муцинпродуцирующих опухолей желчных протоков.

Основные результаты исследования

Для разработки методики определения активности теломеразы и установления ее диагностической значимости у пациентов (n=30) с уже

установленным предоперационным диагнозом из группы сравнения был выполнен забор материала интраоперационно.

Забор материала у всех 30 пациентов был выполнен из 4 участков: из стенки кистозной опухоли, из максимально близлежащей к опухолевому новообразованию ткани, из неизмененной ткани печени, из содержимого кистозной опухоли. Полученный материал размещали в отдельные криопробирки (Greiner BioOne, США) и замораживали в жидком азоте при температуре -170 °С.

В работе использовали метод определения активности теломеразы TRAP (telomeric repeat amplification protocol), разработанный Kim и соавторами. Применяли модифицированный вариант метода с неизотопной детекцией продуктов реакции, разработанный А.И. Глуховым и соавторами.

Учитывая, что в клинической практике взятие образца стенки кистозной опухоли печени при чрескожной пункционной биопсии технически сложно и не всегда удается выполнить, на активность теломеразы была исследована также кистозная жидкость. При анализе полученных в нашем исследовании данных было установлено, что у 29 больных с муцинпродуцирующими КОП (93,5%) выявлена теломеразная активность, причем при инвазивных муцинпродуцирующих кистозных опухолях печени активность теломеразы всегда высокая как в самой опухоли, так и в содержимом КОП, отмечено 100% совпадение результатов активности фермента с данными гистологического исследования операционного материала. У 16 пациентов определялась высокая (+++) активность теломеразы как в самой опухоли, так и в содержимом КОП, у 11 пациентов выявлена средняя (++) степень активности теломеразы, у 2 больных - низкая (+) активность теломеразы.

Анализ полученных нами данных при исследовании активности теломеразы в кистозной жидкости у больных с муцинпродуцирующими КОП позволяет сделать вывод: при невозможности выполнить пункционную биопсию из стенки кистозной опухоли (например, при наличии тонкой капсулы),

допустимо определение активности фермента в кистозной жидкости, при возможности необходимо брать материал из стенки кистозной опухоли печени, т.к. это позволяет уточнить диагноз.

Периопухолевая ткань печени была исследована на активность теломеразы на основании следующего предположения: в макроскопически неизмененной максимально близлежащей к опухоли ткани печени могут располагаться центры пролиферации клеток, которые могут быть на начальных этапах малигнизации и, соответственно, в этих клетках может быть выявлено повышение активности теломеразы. Полученный результат (у 5 больных с инвазивной муцинпродуцирующей КОП выявлена активность теломеразы) позволяет сделать вывод - теломераза оказалась маркером инвазивного роста, а значит злокачественного потенциала опухоли.

Принимая во внимание полученный результат и учитывая, что в клинической практике технически сложно и не всегда возможно выполнить пункционную гистобиопсию из стенки кистозной опухоли печени, мы считаем целесообразным с целью морфологической верификации диагноза брать материал из максимально близлежащей к опухоли ткани.

Активность теломеразы в неизмененной ткани печени у всех 30 больных (I группа) не выявлена.

Таблица 1 - Результаты качественного анализа теломеразной активности у больных I группы в интраоперационном материале

Вариант гистологического строения опухоли	Количество образцов	Количество теломеразно-позитивных образцов из стенки кистозной опухоли	Количество теломеразно-позитивных образцов из периопухолевой ткани	Количество теломеразно позитивных образцов из неизмененной ткани печени	Количество теломеразно позитивных образцов из содержимого кистозной опухоли
Неинвазивная муцинпродуцирующая кистозная опухоль	21	21	0	0	19
Инвазивная муцинпродуцирующая кистозная опухоль	5	5	5	0	5
Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль желчных протоков	4	3	0	0	3

Не было найдено значимого различия в распределении теломеразно-позитивных образцов, полученных из стенки опухоли или из содержимого кистозной опухоли (p=0,9858). При этом не было обнаружено теломеразно-позитивных образцов среди образцов неизмененной ткани печени. Таким образом, чувствительность и специфичность определения активности теломеразы в интраоперационном материале составили 96,7% и 100%, соответственно, по отношению к образцам неизмененной ткани при определении активности теломеразы в образцах стенки опухоли и 90% и 100% при использовании содержимого кистозной опухоли печени.

Проанализировав полученные данные, было принято решение в дальнейшем при подозрении на муцинпродуцирующее КОП определять помимо стандартного морфологического исследования теломеразную активность в клетках в чрескожно полученном пункционном гистобиоптате.

Также у больных с подозрением на муцинпродуцирующую кистозную опухоль печени проведена лабораторная диагностика, включающая определение концентрации опухолевого маркера СА 19-9 в содержимом КОП, высокоспецифичного для опухолевых поражений печени. Сначала мы определяли уровень карбогидратного антигена в содержимом КОП у пациентов с уже установленным предоперационным диагнозом (I группа (сравнения) n=30), затем больным, которым проводилась дифференциальная диагностика между муцинпродуцирующими КОП и непаразитарными кистами печени (n=36).

У 12 (38,7%) больных с муцинпродуцирующими КОП уровень СА 19-9 был более 1000 Ед/л, у 14 (45,1%) - выше 10000 Ед/л, а у 3 (9,6%) - выше 100000 Ед/л и лишь у 1 (6,5%) - менее 1000 Ед/л. Таким образом, можно сделать вывод, что почти всегда при муцинпродуцирующих КОП печени (93,5%) значение СА 19-9 более 1000 Ед/л, из них почти в половине случаев - более 10000 Ед/л. У 27 (75%) из 36 больных с непаразитарными кистами

печени уровень СА 19-9 был менее 1000 ед/л. В таблице 2 представлены сравнительные результаты уровней СА 19-9 в НКП и МКОП печени.

Таблица 2 - Уровень карбогидратного антигена в НКП и МКОП печени, Ед/л

Уровень СА 19.9, Ед/л	НКП	МКОП
<1000	27 (75%)	1 (3,3%)
1000-10 000	9 (25%)	12 (40%)
>10 000	0	17(56,7%)
p	***<0,0001***	

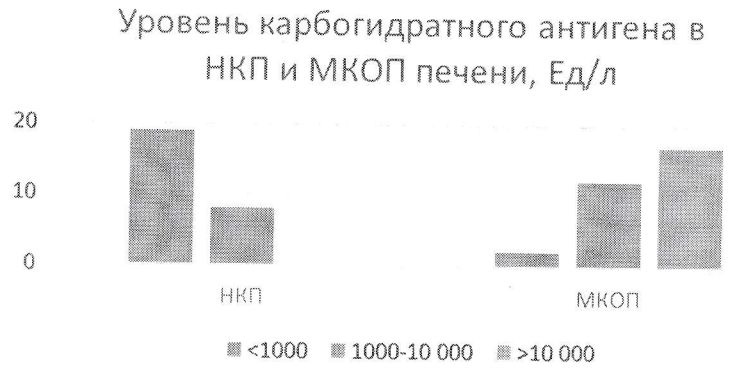

Рисунок 1 - Уровень СА 19-9 в НКП и МКОП

Таким образом, полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о том, что существует значительная корреляционная связь между опухолевым процессом в печени и выявлением теломеразной активности и опухолевого маркера СА 19-9 в материале муцинпродуцирующих кистозных опухолей печени.

Результаты исследования активности теломеразы в ткани, полученной методом пункционной гистобиопсии в содержимом КОП у больных, которым проводилась дифференциальная диагностика между МКОП и непаразитарной кистой

По данным комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования у больных основной группы наблюдения (II группа) невозможно было четко высказаться о природе кистозной опухоли.

В нашей работе мы выполняли определение активности теломеразы в биоптатах опухолевых неоплазий печени и в содержимом кистозных опухолей, полученных при пункционной гистобиопсии. Методика проведения анализа теломеразной активности из ткани опухоли, полученной интраоперационно и при чрескожной биопсии, была идентичной.

Проанализировав полученные нами данные, установлено, что в содержимом КОП 33 пациентов из 36 с непаразитарными кистами печени активность теломеразы не выявлена. Однако у 3 пациентов получена низкая активность теломеразы.

В таблице 3 представлены результаты качественного анализа теломеразной активности (в градации «положительный-отрицательный»).

Таблица 3 - Результаты качественного анализа активности теломеразы в пункционном материале

Вариант гистологического строения опухоли	Число больных	Количество Теломеразо-позитивных образцов из опухолевой ткани	Количество Теломеразо-позитивных образцов из кистозной жидкости
Непаразитарная киста печени	36	0	3
МКОП	30	29	27
p		***<0,0001 (OR=1436)***	***<0,0001 (OR=99)***

В образцах ткани 36 больных с непаразитарными кистами печени теломеразная активность не отмечена ни в одном наблюдении, и лишь у 3

пациентов в кистозной жидкости была выявлена низкая теломеразная активность. Таким образом, определение активности теломеразы в содержимом кистозных опухолей печени позволило нам надежно отличить непаразитарные кисты печени от муцинпродуцирующих КОП.

Результаты хирургического лечения

Из 31 больного группы сравнения с установленным до операции диагнозом муцинпродуцирующей КОП оперированы 30 (96,8%) пациентов. Одной больной операция не выполнялась вследствие отказа от хирургического лечения.

Стоит отметить, что 7 (22,6%) из 31 больного были оперированы ранее в других учреждениях по поводу кистозных неоплазий печени. Резекции печени (сегментарные/субсегментарные или перицистэктомии) были выполнены 4 (12,9%) пациентам; лапароскопическое удаление кисты левой доли печени 1 (3,2%) больной; малоинвазивные вмешательства (пункционно-дренажное лечение с этапами химической абляции 95% этиловым спиртом или суперселективная эмболизация сегментарных артерий печени) при кистозных заболеваниях печени - 2 (6,5%) больным.

28 пациентам группы сравнения выполнены открытые оперативные вмешательства и двум - лапароскопические. Из них резекция одного сегмента печени была выполнена 1 пациенту, резекция 2-х сегментов была выполнена 4 пациентам, правосторонняя гемигепатэктомия – 4 пациентам, расширенная правосторонняя гемигепатэктомия – 1 пациенту, периопухолевые резекции одного сегмента печени – 3, периопухолевая резекция 2-х сегментов печени – 9, периопухолевая резекция 3-х сегментов – 1, периопухолевая резекция 4-х сегментов – 2, периопухолевая резекция 5 сегментов – 1, 4 пациентам выполнены резекции кистозных опухолей печени с оставлением стенок кисты на жизненно-важных анатомических структурах с обработкой аргоновым потоком в связи с выраженным местным распространением опухоли. Лапароскопические резекции печени осуществили при малых

размерах КОП (до 5 см) и краевых локализациях: 1 больному – периопухолевая резекция 4-го сегмента печени, второму – периопухолевая резекция 5-го сегмента печени.

Обширные резекции печени (гемигепатэктомия и расширенная гемигепатэктомия) были выполнены 5 пациентам. Одному больному с гигантской инвазивной МКОП, занимавшей всю правую долю с распространением на 4 сегмент выполнили правостороннюю гемигепатэктомию с периопухолевой резекцией 4-го сегмента печени. Другому больному с гигантской инвазивной муцинпродуцирующей опухолью размерами 25х25х20 см была проведена правосторонняя гемигепатэктомия с удалением 5, 6, 7, 8, 1 и большей части 4 сегментов печени. Остальным (n=3) выполнены правосторонние гемигепатэктомии, ориентируясь на результаты активности теломеразы, данные интраоперационного УЗИ, свидетельствующие об инвазивном характере новообразований.

36 (100%) больным из 1-й подгруппы основной группы наблюдения с непаразитарными кистами печени мы проводили минимально инвазивные вмешательства. Всем больным выполнили чрескожные чреспеченочные пункции и деэпителизации кист под контролем рентгенотелевизионного и ультразвукового оборудования. Первым этапом выполняли пункционную гистобиопсию. При возможности брали материал из стенки КОП, при невозможности – из кистозной жидкости. Далее отправляли материал в лабораторию на цитологическое, биологическое, гистологическое исследования и на определение уровня онкомаркеров (СА 19-9 и активность теломеразы). После подтверждения диагноза непаразитарной кисты печени проводили полное удаление содержимого кисты чрескожно чреспеченочно и завершали операцию введением в кистозную полость склерозанта (слабоконцентрированного 40-50% водного раствора глицерина или 96% этилового спирта). Предельно допустимая терапевтическая доза вводимого 96% этилового спирта не превышала 100 мл. Время воздействия на эпителий

составляло в среднем 5-7 минут при введении глицерина, либо 1-2 минуты при введении спирта. Для увеличения контакта внутренней выстилки кисты печени со склерозантом больному предлагалось несколько раз поменять положение тела. Деэпителизацию проводили до момента исчезновения эффекта «опалесценции» склерозанта. Далее проводили полноценную эвакуацию содержимого кисты с последующим удалением иглы.

Оценку результатов лечения непаразитарных кист печени проводили не ранее чем через 6 месяцев, так как в раннем послеоперационном периоде возможно образование остаточных полостей. Последнее считается естественным нормальным процессом и не относится к осложнениям. Остаточные полости с течением времени, как правило, редуцируются. Послеоперационных осложнений не было.

13 пациентам из 2-й подгруппы основной группы наблюдения диагноз на дооперационном этапе вызывал сомнения. При этом проводилась дифференциальная диагностика между муцинпродуцирующими КОП и эхинококковыми кистами 2 стадии по классификации ВОЗ. Решено было им провести оперативное вмешательство из лапаротомного доступа и определить интраоперационно окончательную тактику хирургического лечения.

При оперативных вмешательствах у всех больных этой подгруппы в качестве доступа мы использовали срединную лапаротомию. После ревизии органов брюшной полости всем больным проводили интраоперационное ультразвуковое исследование печени, при котором выявлялись мультивезикулярные, мультисептальные кисты различных размеров округлой формы с четко визуализирующимися стенками, перегородки в кистозных образованиях выглядят как «спицы колеса», дочерние кисты образуют «сотовую» структуру. Таким образом, интраоперационное УЗИ печени является ценным методом диагностики, которое позволило нам отдифференцировать эхинококковые кисты 2 стадии по классификации ВОЗ от муцинпродуцирующих КОП.

6 пациентам с краевым расположением эхинококковой кисты выполнены резекции печени с эхинококковой кистой, у 3-х пациентов с размерами кист менее 5 см и их краевом расположении выполнена идеальная эхинококкэктомия, остальным 4 пациентам удалось выполнить перицистэктомии. У всех 13 больных гладкое течение раннего послеоперационного периода.

Отдаленные результаты хирургического лечения

Отдаленные результаты оперативного лечения муцинпродуцирующих КОП были изучены у 30 пациентов из группы сравнения в сроки от 1 года до трех лет наблюдения. Оценка производилась на основании контрольного осмотра, беседы и инструментального обследования пациентов (УЗИ органов брюшной полости в В-режиме с применением цветового допплеровского картирования, у 1-го пациента с рецидивом муцинпродуцирующей КОП – МСКТ с в/в контрастированием).

Из 30 оперированных больных группы сравнения рецидив опухоли отмечен у 1-го больного (3,3%) через 2 года и 2 месяца после иссечения кистозной опухоли печени, периопухолевой резекции правой и левой долей печени. Стоит отметить, что у больной тяжелый сопутствующий соматический анамнез (ишемическая болезнь сердца, стенокардия I-II ФК, атеросклероз аорты, гипертоническая болезнь III ст., 3 степени, риск 4. ОНМК в 2008 г. Дисциркуляторная энцефалопатия 3 ст. Ожирение 2 ст.). Пациентка была повторно оперирована. В связи с распространением опухолевой инфильтрации на нижнюю полую и левую печеночную вены, с массивной диффузной кровоточивостью тканей, с нестабильной гемодинамикой решено было ограничиться периопухолевой резекцией печени и завершить операцию.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Больная выписана на 12-е сутки после оперативного вмешательства.

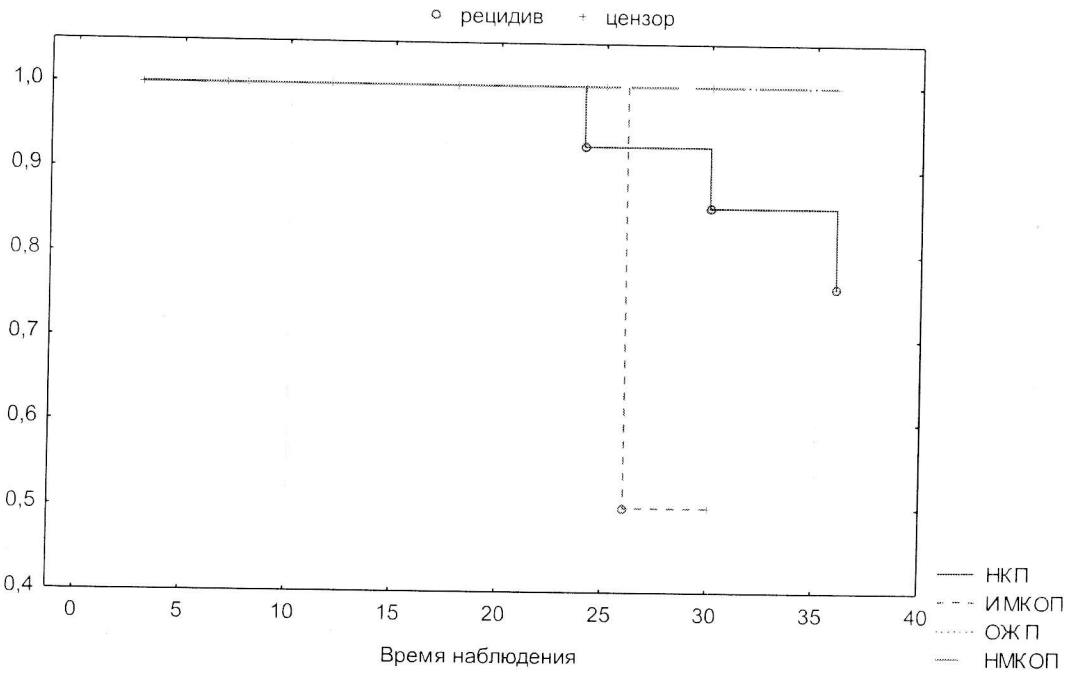

Рисунок 2 - Сравнение отдаленных результатов лечения (рецидив) (p=0,09776)

Отдаленные результаты миниинвазивного хирургического лечения непаразитарных кист печени изучены у 36 пациентов в сроки от 1 года до трех лет наблюдения. Оценка производилась на основании осмотра, беседы и контрольного УЗИ в В-режиме. Из 36 оперированных пациентов рецидив непаразитарных кист печени выявлен в трех случаях. Всем пациентам выполнены повторные хирургические вмешательства в объеме чрескожной чреспеченочной пункции и деэпителизации кист.

Отдаленные результаты хирургического лечения эхинококковых кист печени изучены у 13(100%) пациентов в сроки от 1 года до трех лет наблюдения. Оценка производилась на основании осмотра, беседы и контрольного УЗИ в В-режиме с применением допплеровского картирования. Данных за рецидив не получено.

Выводы

1. Методом скрининга диагностики цистаденом печени является трансабдоминальное УЗИ с применением цветового допплеровского картирования (чувствительность 86% и специфичность 73%). МСКТ с в/в контрастированием (чувствительность 89% и специфичность 75%) более

информативна. УЗИ и МСКТ с в/в контрастированием являются наиболее рациональной комбинацией, которая позволяет верифицировать диагноз.

Использование нами на предоперационном этапе УЗИ, МСКТ с в/в контрастированием, интраоперационного УЗИ, определение уровня карбогидратного антигена СА 19-9 в содержимом КОП и измерение активности теломеразы в содержимом КОП и периопухолевой ткани позволяет отдифференцировать муцинпродуцирующие КОП от других кистозных поражений печени.

2. Определение уровня карбогидратного антигена СА 19-9 в содержимом КОП (чувствительность 87% и специфичность 75%) и измерение активности теломеразы в содержимом КОП (чувствительность 90% и специфичность 100%) являются высокоспецифичными онкомаркерами, позволяющими проводить дифференциальную диагностику цистаденом печени от паразитарных, непаразитарных кист печени, кистозных метастазов колоректального рака и рака яичников в печень и судить о потенциале злокачественности опухоли.

3. Выявление активности теломеразы в периопухолевой ткани ориентирует на способность опухоли к инвазивному росту и свидетельствует о злокачественном потенциале кистозной опухоли печени, уточняя показания к радикальным операциям.

4. Методом выбора хирургического лечения муцинозных КОП являются резекции печени. При неинвазивных МКОП правомощно выполнять органосберегающие операции, в том числе периопухолевые резекции печени и энуклеации. При внутрипротоковых папиллярных новообразованиях желчных протоков необходимо выполнить резекцию всех пораженных сегментов печени, так как данные опухоли имеют связь с желчными протоками. При инвазивных муцинозных КОП радикальным является выполнение гемигепатэктомий, при необходимости расширенных гемигепатэктомий.

5. Полученные отдаленные результаты лечения подтверждают правомочность органосберегающих операций при неинвазивных муцинозных КОП с учетом предложенного алгоритма предоперационной диагностики, не увеличивая количество рецидивов опухолевого роста.

Практические рекомендации

1) Всем больным с впервые выявленной кистозной опухолью печени необходимо проводить комплексную дифференциальную диагностику, которая включает в себя тщательный сбор анамнеза, оценку клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики, что позволяет обоснованно использовать органосберегающие методы лечения.

2) Муцинпродуцирующие кистозные опухоли печени имеют специфическую лучевую семиотику, и УЗИ в В-режиме с применением цветового допплеровского картирования и МСКТ с внутривенным контрастированием являются оптимальными методами диагностики. Пристальное внимание при постановке диагноза МКОП следует уделить наличию множественных внутренних перегородок внутри кистозной опухоли, наличию в перегородках артериального и/или венозного кровотока, выявлению включений ткани, представленных дочерними кистами, осадком, кальцинатами, солидным компонентом.

3) При подтверждении диагноза муцинозных КОП по данным комплексного обследования, необходимо выполнить оперативное вмешательство, объем которого будет зависеть от степени распространенности опухолевого процесса, наличия связи с желчными протоками (при внутрипротоковых папиллярных новообразованиях желчных протоков), и потенциала злокачественности.

4) Для уточнения объема оперативного вмешательства необходимо выполнить интраоперационное ультразвуковое исследование, которое позволяет не только уточнить распространенность опухолевого процесса, но и разработать ход оперативного вмешательства без повреждения окружающих сосудистых структур и желчных протоков. При неинвазивных

муцинозных КОП допустимы резекции печени, при внутрипротоковых папиллярных новообразованиях желчных протоков следует расширить объем операции до резекции пораженных сегментов, т.к. данные опухоли имеют связь с желчными протоками. При инвазивных обязательно выполнение гемигепатэктомий.

5) Интраоперационно следует провести цитологическое исследование (характер эпителия, наличие/отсутствие атипичных клеток), определение уровня онкомаркера СА 19-9 в содержимом КОП, определение активности теломеразы в периопухолевой ткани, в стенке самой опухоли и в содержимом кисты. Выявление активности теломеразы в периопухолевой ткани является маркером инвазивного варианта муцинозной КОП, т.е. цистаденокарциномы. У таких больных следует расширить объем операции до гемигепатэктомий.

Список опубликованных работ по теме диссертации:

1. **Пшизапекова Л.А.,** Тактика хирургического лечения муцинпродуцирующих кистозных опухолей печени/ А.Ф. Черноусов, Г.Х. Мусаев, Т.В. Хоробрых, Л.А. Пшизапекова// Журнал «Врач». – 2019; - 30(11): 28-33.

2. **Пшизапекова Л.А.,** Муцинпродуцирующие кистозные опухоли печени: диагностика и хирургическое лечение/ А.Ф. Черноусов, Г.Х. Мусаев, Т.В. Хоробрых, Л.А. Пшизапекова// Журнал **«Вестник хирургической гастроэнтерологии»**. – ноябрь 2019; - №2: 3-11.

3. Пшизапекова Л.А., Активность теломеразы как потенциальный биомаркер предоперационной дифференциальной диагностики кистозных опухолей печени / Мусаев Г.Х., Хоробрых Т.В., Пшизапекова Л.А., Некрасова Т.П., Гогохия Т.Р. // Журнал **«Georgian Medical News»**. – март 2021; № 3, 31-36. **[Scopus]**