

## АННОТАЦИЯ

диссертационной работы Мустапаевой Айгерим Абдымажитовны на тему **«Совершенствование лучевой диагностики цистного эхинококкоза печени»**, представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности «6D110100-Медицина»

### **Актуальность темы исследования**

Цистный эхинококкоз (ЦЭ) – зоонозный биогельминтоз, вызываемый *Echinococcus granulosus*, характеризуется образованием паразитарных кист, с преимущественным деструктивным поражением печени (с возможным вовлечением желчевыводящих путей), легких и других органов с длительным бессимптомным и манифестным хроническим течением (Дуйсенова А.К., 2017).

Эхинококкоз представляет серьезную медицинскую и социальную проблему во многих странах мира, в том числе и в Казахстане за счет сохранения несанирующихся эндемичных очагов среди животных, что поддерживает эпидемиологический процесс среди людей (Сулейменов М.Ж., 2014). В Казахстане заболеваемость эхинококкозом людей с 1994 г. возросла более чем в 5 раз: с 1,4 до 6,7 на 100 тыс. населения. Особенно высокий рост пораженности наблюдается в Южных регионах республики (Ордабеков С.О., 2011). Настораживает ухудшение эпидситуации по эхинококкозу в Туркестанской, Жамбылской, Кызылординской, Алматинской областях. Следует отметить, что удельный вес заболеваемости среди городских и сельских жителей практически одинаковый (в 2008 г. 48% и 52% соответственно) (Дуйсенова А.К., 2017).

Ранняя диагностика эхинококкоза печени затруднена в связи длительным бессимптомным течением заболевания (Brunetti E. 2018). Пациенты, как правило, обращаются за медицинской помощью поздно, когда паразитарная киста достигает значительных размеров, в связи с чем эхинококкоз называют «паразитарным раком». Прогноз заболевания в запущенных случаях может быть крайне неблагоприятным, когда диагностируются осложнения, требующие экстренного хирургического вмешательства (нагноение кисты, прорыв в желчные пути, брюшную или плевральную полости, бронхи). Таким образом, ведущее значение для благоприятного прогноза эхинококкоза является его диагностика на ранней стадии (Romig T., 2017).

Серологические методы, традиционно применяемые для диагностики инфекционных заболеваний не являются подтверждающими тестами ЦЭ (Deplazes P., 2017). Эти пробы могут быть как ложноотрицательными, так и ложноположительными в более 15-25% случаев (Vola A., 2019).

Поэтому, для диагностики эхинококкоза печени традиционно применяются методы лучевой диагностики, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) (Rinaldi F., 2014). КТ и МРТ являются уточняющими методами исследования в диагностике и дифференциальной диагностике ЦЭ печени, особенно в сложных диагностических случаях. Обязательным является проведение КТ исследования с внутривенным контрастированием. Накопление и вымывание контрастного

вещества в различные фазы контрастирования позволяет проводить дифференциальную диагностику образований (Stojkovic M., 2012).

Кроме того, КТ является методом выбора, когда УЗИ имеет ограничения, такие как ожирение, избыточное газообразование в кишечнике, деформация брюшной стенки из-за предыдущих оперативных вмешательств и небольшие размеры кист (Juan, L. V. S., 2019).

МРТ с контрастированием на сегодняшний день является ведущим и информативным методом диагностики из-за отсутствия лучевой нагрузки и детальной визуализации внутренней структуры кисты и позволяет уточнить размеры и локализацию кист. МРТ используется для предоперационной оценки взаимоотношений кисты с крупными сосудистыми и протоковыми структурами печени (Yu ХК, 2021).

Преимуществом ультразвукового исследования является его высокая информативность, доступность, неинвазивный метод диагностики эхинококкоза печени. В международной практике используется несколько классификаций ультразвуковой картины эхинококковых кист, из которых наиболее распространенными являются классификация Gharbi и классификация ВОЗ (WHO-IWGE), которые не применяются в Казахстане (Gharbi H., 1981, WHO-IWGE, 2003, Brunetti E., 2010). Запросам практического здравоохранения отвечает классификация ВОЗ (WHO-IWGE, согласно которой эхинококковые кисты распределяются на стадии в зависимости от ультразвуковой картины: CL (cystic lesion) – кистозное образование; CE1 и CE2 – активные стадии, кисты с наличием жизнеспособных паразитов; CE3a и CE3b – переходные, промежуточные стадии; CE4 и CE5 – неактивные стадии, кисты с наличием нежизнеспособных паразитов (Brunetti E., 2010).

На основе данной классификации ВОЗ согласно международным рекомендациям разработана дифференцированная лечебная тактика: 1) наблюдение; 2) консервативная терапия противопаразитарными препаратами; 3) чрескожная пункция кисты под контролем УЗИ или КТ (PAIR: пункция-аспирация-вливание-реаспирация); 4) хирургическое лечение в комбинации с противопаразитарными препаратами (Rinaldi F., 2014). Так, при выявлении CL стадии рекомендовано наблюдение, при CE1 (активная) и CE3a (переходная) стадиях – консервативная тактика (при размере кисты <5 см – назначение противопаразитарных препаратов) и малоинвазивные вмешательства – PAIR (при размере кисты 5-10 см в сочетании с противопаразитарными препаратами) или непрерывный дренаж-катетер (при размере кисты >10 см) (Dietrich C., 2017). Только при стадиях CE2 (активная) и CE3b (переходная) показано оперативное вмешательство в сочетании с противопаразитарными препаратами. При отсутствии эффекта от консервативного лечения при УЗИ-контроле, а именно: если нет уменьшения размеров кисты и перехода стадий CE1 и CE2; CE3a и CE3b в CE4-CE5, или развитии осложнений дальнейшая лечебная тактика должна быть определена в пользу хирургического лечения после консультации хирурга. Пациенты с неактивными стадиями – CE4 и CE5 подлежат только динамическому наблюдению в течение 5 лет (Tamarozzi F., 2015). В то время как

в Казахстане при диагностике ЦЭ печени традиционно проводится оперативное вмешательство независимо от стадии кист (Brunetti E., 2018).

Таким образом, ультразвуковая картина эхинококковой кисты печени с определением стадии активности позволяет клиницисту выбрать дифференцированную тактику ведения и лечения, что в конечном счете определяет прогноз заболевания (Dietrich S., 2017).

В связи с выше изложенным, назрела необходимость изучения заболеваемости эхинококкозом в РК с целью определения потребности внедрения в практику здравоохранения ультразвуковой классификация ВОЗ (WHO-IWGE) и определить распространенность различных ультразвуковых стадий ЦЭ в регионах с наиболее высокой заболеваемостью.

**Цель исследования** – совершенствование ультразвуковой диагностики цистного эхинококкоза печени со стандартизацией заключения в Республике Казахстан на основе определения стадии активности эхинококковой кисты.

**Задачи исследования:**

1. Изучить заболеваемость цистным эхинококкозом в РК в разрезе регионов, локализацию и половозрастную структуру зарегистрированных случаев.

2. Провести ультразвуковое исследование органов брюшной полости условно здорового населения регионов с высокой заболеваемостью для диагностики цистного эхинококкоза печени с определением и описанием ультразвуковых стадий активности эхинококковых кист.

3. Оценить семиотику ультразвуковой картины в зависимости от стадии активности эхинококковой кисты и определить информативность метода ультразвукового исследования в диагностике цистного эхинококкоза печени.

4. Стандартизировать заключение специалистов лучевой диагностики на основе патогномичных ультразвуковых признаков разных стадий активности эхинококковой кисты печени для принятия клинического решения.

**Объект исследования:**

1. Данные 8443 зарегистрированных случаев цистного эхинококкоза из регистра Научно-практического центра санитарно-эпидемиологической экспертизы и мониторинга МЗ РК за 2007-2016 гг.

2. Данные УЗИ органов брюшной полости 4072 условно здорового населения эндемичных регионов РК с высокой заболеваемостью цистным эхинококкозом (7 сел Алматинской области и 6 сел Туркестанской области).

3. Данные ультразвукового исследования органов брюшной полости 441 пациента с 803 очаговыми образованиями печени.

**Предмет исследования:** заболеваемость цистным эхинококкозом печени в РК, диагностика цистного эхинококкоза, ультразвуковая семиотика цистного эхинококкоза печени в сопоставлении с результатами патоморфологического исследования.

**Методы исследования:** эпидемиологический, радиологический (ультразвуковое исследование); морфологический (гистологическое исследование); статистический анализ.

**Научная новизна:**

Изучена заболеваемость цистным эхинококкозом печени в РК с определением гиперэндемичных регионов, локализацией эхинококковых кист и половозрастной структуры пораженных лиц (**статья в журнале Web of Science, Scopus - 60-й перцентиль, Q2**)

Впервые проведено сплошное ультразвуковое исследование органов брюшной полости условно здорового населения Алматинской и Туркестанской областей с определением и описанием ультразвуковых признаков эхинококковых кист в зависимости от стадии активности согласно классификации ВОЗ (WHO-IWGE) (**статья в журнале Web of Science, Scopus - 40-й перцентиль, Q3**).

Впервые в РК описана ультразвуковая семиотика цистного эхинококкоза печени с определением новых патогномичных ультразвуковых признаков эхинококковых кист в виде УЗ-признаков неровности ее контуров: локальной неровностью и двухконтурностью.

Определена информативность метода ультразвуковой диагностики по критериям чувствительности, специфичности и точности метода диагностики в зависимости от стадии активности согласно классификации ВОЗ (WHO-IWGE).

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

Ретроспективный анализ заболеваемости цистным эхинококкозом в РК за 2007-2016 годы выявил тенденцию к снижению со стабильно высокими показателями в Южном регионе с наибольшим уровнем пораженности населения в Южно-Казахстанской, Жамбылской и Алматинской областях с преобладанием лиц трудоспособного возраста, в том числе женщин репродуктивного возраста и преимущественной локализацией эхинококковых кист в печени. По уровню заболеваемости РК на глобальном уровне по данным ВОЗ (2022 г.) относится к гиперэндемичным регионам.

Проведенное полевое сплошное исследование условно здорового населения эндемичных регионов с использованием ультразвукового метода впервые выявило все стадии активности с преобладанием запущенных неактивных стадий эхинококковых кист.

Ультразвуковая семиотика цистного эхинококкоза печени в эндемичных регионах характеризуется типичными ультразвуковыми признаками эхинококковых кист в зависимости от стадии активности с выявлением новых патогномичных УЗ-признаков.

Ультразвуковое исследование - высокоинформативный метод диагностики цистного эхинококкоза с определением стадии активности эхинококковой кисты характеризуется высокой чувствительностью, специфичностью, точностью с низкими показателями ложноположительных и ложноотрицательных результатов по данным патоморфологической верификации диагноза.

#### **Практическая значимость:**

Впервые в РК внедрена ультразвуковая классификация ЦЭ (WHO-IWGE), которая позволяет клиницистам выбрать адекватную дифференцированную тактику ведения в зависимости от стадии заболевания (консервативное лечение, чрескожная пункция кисты под контролем УЗИ или КТ (PAIR), хирургическое лечение или наблюдение).

Для специалистов лучевой диагностики разработаны и внедрены в клиническую практику методические рекомендации по диагностике ЦЭ печени с определением стадии активности эхинококковой кисты и стандартизации заключения с целью принятия клинического решения (**Методические рекомендации**).

Разработан инновационный Клинический протокол диагностики и лечения «Цистный эхинококкоз печени у взрослых» (2016 г.) и достигнут консенсус ведения пациентов в зависимости от ультразвуковой стадии эхинококковой кисты между специалистами терапевтического и хирургического профиля, в связи с чем в РК пересмотрен КП («Цистный эхинококкоз печени у взрослых», от 17.07.2020 г.).

#### **Выводы:**

1. Ретроспективный анализ (2007-2016 гг.) заболеваемости цистным эхинококкозом в РК выявил устойчивую тенденцию снижения между крайними значениями среднегодовых стандартизированных показателей заболеваемости за 10 лет ( $T=-15,4\%$ ). Но на глобальном уровне Республика Казахстан ( $5,19\%_{0000}$ ) относится к гиперэндемичному региону (ВОЗ, 2022 г.). При этом показатели заболеваемости в Южно-Казахстанской ( $10,76\%_{0000}$ ), Жамбылской ( $8,73\%_{0000}$ ) и Алматинской ( $7,43\%_{0000}$ ) достоверно превышают среднереспубликанское значение ( $p=0,004$ ,  $p=0,024$  и  $p=0,571$  соответственно).

2. Самая высокая среднегодовая заболеваемость цистным эхинококкозом на протяжении всего изучаемого периода выявлена в Южном регионе ( $7,98\%_{0000}$ ,  $p=0,019$ ) с пиком заболеваемости в наиболее трудоспособном возрасте - 30-39 лет ( $1,35\%_{0000}$ ) со значимым преобладанием женщин репродуктивного возраста ( $p=0,017$ ). Среднемноголетнее соотношение показателей заболеваемости между мужчинами и женщинами составило 1:1,15.

Локализация цист диагностирована в печени - 72,3%, в легких - 21,8%, в других органах - 5,9%.

3. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости условно здорового населения эндемичных регионов выявило эхинококковые кисты у 0,98% (40/4072) обследованных жителей Алматинской и Туркестанской областей. ЦЭ выявлен у женщин в 2,6 раза чаще, чем у мужчин в Алматинской области (72,2%, 27,8%, соответственно) и 1,5 раза - в Туркестанской области (59,1%, 40,9% соответственно). При этом, превалируют запущенные стадии развития эхинококковых кист с преобладанием неактивных стадий (CE4-CE5) над активными (CE1-CE3) (78,9% против 21,1% в Алматинской области) ( $p<0,001$ ) и 75,8% против 24,2% в Туркестанской) ( $p<0,001$ ). Отмечается превалирование лиц в возрасте моложе 20 лет по сравнению с другими возрастными категориями - 7/18 (38,9%) в Алматинской области ( $p>0,05$ ) и в возрасте 41-60 лет по сравнению с другими возрастными категориями - 9/22 (40,9%) в Туркестанской области ( $p>0,05$ ).

4. В ультразвуковой семиотике цистного эхинококкоза печени выявлены типичные патогномоничные ультразвуковые признаки эхинококковых кист: в активной стадии - овальная/округлая форма (93,3%), неровные контуры (70,6%),

наличие капсулы (59,8%); в неактивной стадии – гиперэхогенность (100%), неправильная форма (39,8%), неровные контуры (94,9%), наличие капсулы (86,4%) и перегородок (49,4%) ( $p < 0,001$ ).

5. Для эхинококковых солитарных кист (CL) характерны неровные контуры (65,1%) и неоднородность внутреннего сигнала (19,5%) в отличие от простой одиночной кисты печени, которая визуализировалась как анэхогенное образование с ровными контурами (84,7%) и однородным внутренним сигналом (100%). Неровность контуров паразитарной кисты при ЦЭ характеризовалась локальной неровностью (25,9%) и двухконтурностью (70,3%) ( $p < 0,001$ ).

6. Ультразвуковое исследование является высокоинформативным методом диагностики цистного эхинококкоза с чувствительностью 94,9%, специфичностью – 90,8%, точностью – 93,0% с высокими показателями истинноположительных – 50,3% и истинноотрицательных – 42,6% результатов, с низкими показателями ложноположительных – 4,3% и ложноотрицательных – 2,7% результатов ультразвукового исследования.

#### **Практические рекомендации:**

В регионах РК с высокими показателями заболеваемости цистным эхинококкозом необходимо проводить ультразвуковое исследование органов брюшной полости со стандартизацией заключений специалиста лучевой диагностики в соответствии с классификацией ВОЗ, позволяющее выявлять эхинококковые кисты с определением стадий активности, имеющее важное значение в своевременной диагностике и соответственно выборе клиницистами адекватного метода лечения и определения прогноза заболевания (**Методические рекомендации**).

**Личный вклад докторанта:** все результаты, представленные в диссертационной работе и имеющие научную новизну получены лично автором: проведен анализ ретроспективных данных зарегистрированных случаев ЦЭ за период 2007-2016 гг., ультразвуковые исследования органов брюшной полости условно здорового населения эндемичных регионов, описание и анализ ультразвуковых признаков ЦЭ печени и статистический анализ полученных данных.

Докторант прошел стажировку в Сотрудничающем Центре ВОЗ по клиническому управлению за цистным эхинококкозом в г. Павия, Италия.

В отделениях лучевой диагностики Городской клинической инфекционной больницы им. И.С. Жекеновой (г. Алматы) и Областного консультативно-диагностического центра (г. Шымкент) внедрена ультразвуковая классификация ЦЭ (WHO-IWGE), с разработанной дифференцированной тактикой ведения и лечения в зависимости от УЗИ-стадии ЦЭ.

Разработаны методические рекомендации по лучевой диагностике цистного эхинококкоза печени с применением современных ультразвуковых классификаций для стандартизации результатов исследования.

#### **Апробация результатов диссертации:**

Основные положения и результаты диссертации доложены на:

1. V Международном Конгрессе «Центрально-азиатская гастроэнтерологическая неделя - 2017», Алматы, Казахстан, 2017 (устный доклад);

2. Международной научно-практической конференции «Актуальные инфекции Центральной Азии: менеджмент инфекционных болезней на этапе первичной медико-санитарной помощи», Астана, Казахстан, 2017 (устный и постерный доклады);

3. Научно-практической конференции с международным участием «Паразитарные и инфекционные болезни в краевой патологии Центрально-Азиатского региона». Самарканд, Узбекистан, 2018 (устный доклад и тезис);

4. Международной научно-практической конференции «Актуальные инфекции Южных регионов Казахстана», Шымкент, Казахстан, 2018 (устный доклад и тезис);

5. 29th European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID), Амстердам, Нидерланды, апрель 2019 (устный доклад и тезис);

6. 30th European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID), Париж, Франция, 2020 (онлайн, тезис);

7. The 40th Anniversary & 51st Annual Congress of the Korean Society of Ultrasound in Medicine (KSUM 2020) 16-17 ноября 2020г., Сеул, Корея (онлайн, постерный доклад);

8. IX Евразийском радиологическом форуме, 7-9 октября, 2021г., Нур-Султан, Казахстан (устный доклад и тезис).

#### **Публикации:**

Автором опубликовано всего – 15 научных статей, из них по теме диссертационной работы – 4, в Перечне изданий – 1, в международном рецензируемом научном журнале, имеющий импакт-фактор по данным JCR (индексируемый в базе данных Web of science Core Collection, science Citation Index Expanded, показатель процентиля по CiteScore не менее 50 в базе данных Scopus) – 3, 8 тезисов представлены на международных конференциях, из них в зарубежных на английском языке – 3.

1. Mustarayeva A., Zholdybay Zh., Duisenova A. et al. Incidence Rates of Surgically Managed Cystic Echinococcosis in Kazakhstan, 2007-2016. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;102(1):90-95. doi:10.4269/ajtmh.19-0572 (статья в журнале Web of Science, Scopus - 60-й перцентиль, Q2).

2. Mustarayeva A., Manciuilli T, Doshzanova G. One Patient (and One Physician) at a Time. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;102(6):1170-1171. doi:10.4269/ajtmh.20-0051 (статья в журнале Web of Science, Scopus - 60-й перцентиль, Q2).

3. Mustarayeva A., Zholdybay Zh., Duisenova A. et al. Ultrasound-based evaluation of the prevalence of abdominal cystic echinococcosis in the Turkestan region of Kazakhstan. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2022 Mar 2;116(3):222-226 (статья в журнале Web of Science, Scopus - 40-й перцентиль, Q3).

4. Мустапаева А.А., Жолдыбай Ж.Ж., Дуйсенова А.К. Лучевая диагностика цистного эхинококкоза печени: рекомендации ВОЗ // *Medicine (Almaty)*. – 2017. – № 9 (183). – P. 172-174.

5. Мустапаева А.А., Жолдыбай Ж.Ж., Дуйсенова А.К., Брунетти Э, Барлыбай Р.А. Методические рекомендации на тему «Эхинококкоз печени: лучевая диагностика, принципы лечения». Алматы: КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова, 2020. – 32стр.

Диссертационная работа выполнена в рамках образовательного гранта Специальной программы ВОЗ в области исследований и подготовки специалистов по тропическим болезням (TDR/WHO) «Реализация научно-образовательной программы по изучению эхинококкоза на модели Казахстана».

**Объем и структура диссертационной работы:**

Диссертационная работа изложена на 106 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, собственных результатов исследования, обсуждения результатов, заключения, списка литературы из 143 источников. Работа иллюстрирована 24 рисунками и 24 таблицами.