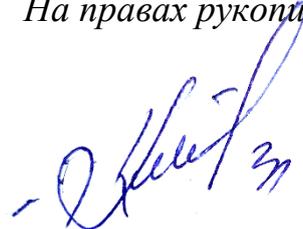


**Г О У «Т А Д Ж И К С К И Й Г О С У Д А Р С Т В Е Н Н Ы Й М Е Д И Ц И Н С К И Й
У Н И В Е Р С И Т Е Т И М Е Н И А Б У А Л И И Б Н И С И Н О»**

**Г У «И Н С Т И Т У Т Г А С Т Р О Э Н Т Е Р О Л О Г И И Р Е С П У Б Л И К И
Т А Д Ж И К И С Т А Н»**

На правах рукописи

УДК: 616.362-006.6-07



ХУЖАМКУЛОВ АШУРАЛИ АКРАМОВИЧ

**О П Т И М И З А Ц И Я Д И А Г Н О С Т И К И И Х И Р У Р Г И Ч Е С К О Г О
Л Е Ч Е Н И Я З Л О К А Ч Е С Т В Е Н Н Ы Х О П У Х О Л Е Й
П Р О К С И М А Л Ь Н Ы Х Ж Е Л Ч Н Ы Х П Р О Т О К О В**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.12 - Онкология

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор Сангинов Дж.Р.

Научный консультант:

доктор медицинских наук,
профессор Ахмадзода С.М.

Душанбе - 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень сокращений, условных обозначений	4
Введение	5
Общая характеристика исследования	11
ГЛАВА 1. Опухоль Клацкина: эпидемиология, патогенез, нерешённые вопросы диагностики и тактики лечения (обзор литературы)	17
1.1. Некоторые аспекты эпидемиологии и этиопатогенеза опухоли Клацкина	17
1.2. Сложности диагностики и лечения опухоли Клацкина	24
ГЛАВА 2. Общая характеристика клинического материала и методы исследования	48
2.1. Общая характеристика больных с опухолью Клацкина	48
2.2. Роль дополнительных методов исследования в диагностике опухоли Клацкина	55
2.3. Статистическая обработка полученных результатов	70
ГЛАВА 3. Особенности течения, диагностики и профилактики опухоли Клацкина (ретро-проспективный анализ)	72
ГЛАВА 4. Сравнительная оценка эффективности хирургического и комбинированного лечения больных с опухолью Клацкина	98
4.1. Криодеструкция при опухоли Клацкина	114
4.2. Центральная (локальная) резекция ПП с конфлюенсом	117
4.3. Левосторонняя гемигепатэктомия с резекцией печёночного протока	125
4.4. Левосторонняя гемигепатэктомия с резекцией I сегмента печени	129
4.5. Правосторонняя гемигепатэктомия с резекцией печёночного протока	130

4.6. Правосторонняя гемигепатэктомия с резекцией хвостатой доли печени и ПП	132
4.7. Одногодичная и 3-летняя выживаемость пациентов	139
ГЛАВА 5. Обзор результатов исследования	148
Выводы	164
Рекомендации по практическому использованию результатов исследования	164
Список использованной литературы	166
Публикации по теме диссертации	188

Перечень сокращений, условных обозначений

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГУ «РОНЦ» МЗ СЗН РТ – Государственное учреждение «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

ЗНО – злокачественные новообразования

КА – криоабляция

КД – криодеструкция

КТ – компьютерная томография

ЛПП – левый печёночный проток

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОК – опухоль Клацкина

ОЖП – общий желчный проток

ОПП – общий печёночный проток

ППП – правый печёночный проток

ПП – печёночный проток

РОД – разовая очаговая доза

РТ – Республика Таджикистан

ТГМУ – Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХГК – холангиокарцинома

ХЦР – холангиоцеллюлярный рак

ЧЧХГ – чрескожная чреспечёночная холангиография

ЧЧХС – чрескожная чреспечёночная холангиостомия

ЭР – эффективность реабилитации больных

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Холангиоцеллюлярный рак, относящийся к злокачественным опухолям, исходящий из эпителия желчных протоков, встречаясь достаточно редко, вызывает повышенный интерес клинических онкологов и гепатобилиарных хирургов ввиду наличия проблем с ранней диагностикой, стадированием процесса, а также эффективности лечения Blechacz В. [11]. В структуре первичного рака печени он составляет 10,1-15,2%, встречаясь преимущественно в возрасте старше 60 лет Бредер В.В. [3]; Siegel R.L. [23].

Холангиокарцинома демонстрирует характерную анатомическую классификацию, основанную на локализации поражения желчных протоков. Проксимальная форма (также известная как опухоль Клацкина (ОК) или воротная холангиокарцинома) является наиболее распространенной, составляя 60-75% случаев. Дистальная форма встречается в 20-30% случаев, тогда как внутриворотный вариант наблюдается относительно редко, в 5-10% случаев Engelbrecht M.R. [15]; Siegel R.L. [23].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о значительной географической вариабельности заболеваемости ОК Banales J.M. [10]. В западных странах и США регистрируется сравнительно низкая частота встречаемости – 1-2 случая на 100 тысяч населения Siegel R.L. [23]. Контрастируя с этим, регион Юго-Восточной Азии характеризуется максимальными показателями заболеваемости, достигающими 113 случаев на 100 тысяч населения среди мужской популяции и 50 случаев среди женской Soares K.C. [25].

Промежуточные показатели заболеваемости отмечены в Израиле и Японии – 7,3 и 5,5 случаев на 100 тыс. населения соответственно Nagtegaal I.D. [18]. Российская Федерация демонстрирует схожую тенденцию с показателем 5,6 на 100 тыс. населения по данным 2016 года Бредер В.В. [3]; Гурмиков Б.Н. [5]. Следует отметить существенный пробел в эпидемиологических данных по Республике Таджикистан, где систематические исследования

распространенности и заболеваемости холангиокарциномой до настоящего времени не проводились Ахмадзода С.М. [1]; Сангинов Дж.Р. [9].

К модифицирующим факторам развития ОК относятся женский пол, желчнокаменная болезнь, ожирение, полипы, и аденомы желчного пузыря Коваленко Ю.А. [7], а к факторам риска – первичный склерозирующий холангит, описторхоз, гепатолитиаз, болезнь Кароли и IV тип кист желчных протоков Расулов С.Р. [8]; Blechacz В. [11]. В связи с отсутствием целенаправленных исследований в нашей стране мы не располагаем данными о факторах риска развития ОК.

Клиническая картина ОК не имеет специфической симптоматики, а на ранних стадиях ничем не проявляется. По мере прогрессирования из локальной симптоматики обращает на себя внимание возникновение желтухи, кожного зуда, слабость, потеря веса у 1/3 больных, что заставляет пациентов обращаться к врачам. К моменту обращения у 10-20% больных отмечается дисфункция печени и холангит Nikolić I. [19]. Диагностика ОК на ранних этапах по причине несвоевременного обращения пациентов крайне низка. Несмотря на оснащение современными диагностическими технологиями (УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ/КТ, ЧЧХГ и биопсия) определение локализации, типа опухоли по Bismuth, морфологическая структура, стадирование процесса, биомолекулярные аспекты представляют большие трудности, как в их уточнении, так и в дифференциальной диагностике Ахмадзода С.М. [1]; Бредер В.В. [3]; Engelbrecht M.R. [15]. Ключевым вопросом на этапах диагностики является определение резектабельности опухоли и объем предполагаемой операции Ефанов М.Г. [6]; Fujisawa M. [16]. Чувствительность и специфичность МРТ/МРХПГ и КТ в решении названных вопросов составляет 88%/85% и 75%/80% соответственно Park R. [20]; Siwek M. [24].

Основным методом лечения ОК является хирургический Гранов Д.А. [4]; de Moura D.T.H. [14]. Несмотря на относительно медленный рост прогрессирования ОК и позднее метастазирование, операбельными являются

20-40% больных, часть из которых окажутся нерезектабельными в процессе интраоперационной ревизии Poletto E. [21]; Siwek M. [24]. На выполнение объема операции влияют стадирование по Bismuthe и инвазия опухоли в макроокружение печени. Важным этапом завершения операции является определение чистоты краев RO резекции Kitagawa N. [17].

Современные достижения в хирургической гепатологии позволили существенно расширить терапевтические возможности при лечении пациентов с обширными поражениями гепатобилиарной системы Расулов С.Р. [8]; Сангинов Дж.Р. [9]. В частности, даже при наличии сниженных функциональных резервов печени стала возможной реализация масштабных резекционных вмешательств на печени и желчевыводящих путях Fujisawa M. [16]. Значительный прогресс достигнут в области малоинвазивных методов лечения, включающих различные виды локальной деструкции опухолевой ткани. К таким методикам относятся брахитерапия и криодеструкция, которые дополняются возможностями предоперационного билиарного дренирования, эндопротезирования желчных протоков и инновационными методами фотодинамической терапии, существенно расширившими спектр терапевтических опций Kitagawa N. [17]; Poletto E. [21]; Qumseye V.J. [22].

Остается достаточно высоким уровень послеоперационных осложнений (до 50%) и летальности (7,5%-17,6%) Гурмиков Б.Н. [5]; Ефанов М.Г. [6]. По данным разных авторов 5-летняя выживаемость остается низкой - 11-40% Коваленко Ю.А. [7], другие авторы дают ещё более низкие цифры -10% de Moura D.T.H. [14]. Такие же отличимые данные опубликованы по частоте рецидивов – 50-75% и у 2/3 больных Park R. [20]. Установлены факторы неблагоприятного прогноза ОК Гурмиков Б.Н. [5].

В последние годы стало известно, что наряду с достижениями биомолекулярных аспектов опухоли, выявление особенностей течения, факторов риска и прогноза в сопоставление с клиникой являются решающими для прогнозирования этой сложной патологии Poletto E. [21]. Требуют дальнейшего изучения возможности аблативных вмешательств, в частности

криодеструкции опухоли с определением показания и объема вмешательства. В целом поиск оптимальных методов диагностики и эффективных способов лечения ОК остаётся актуальным, что побудило нас инициировать данную работу, посвящённую редко встречаемой, недостаточно освещённой и очень сложной онкопатологии. Широта поставленных задач связана с тем, что данная проблема в нашей стране до этого не изучалась во всех ее аспектах. Полагаем, что результаты исследования будут полезны как в научном, так и в прикладном плане для онкологов и хирургов.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. На современном этапе в связи с достижениями в диагностике и лечении злокачественных опухолей желчных протоков современными технологиями и методами, интерес специалистов все больше привлекает поиск более эффективных подходов, обеспечивающих лучшие отдалённые результаты Ефанов М.Г. [6]; Коваленко Ю.А. [7]. В доступной научной медицинской литературе среди работ, посвящённых этой проблеме, значительная часть направлены на достижение своевременной диагностики и дифференциальной диагностики ОК, оценки эффективности одно-двухэтапных вмешательств, обеспечению проведения радикальных вмешательств, снижению смертности и улучшению отдалённых результатов Гранов Д.А. [4]; Bridgewater J. [12]; Chandrasekar V.T. [13].

Хирургическое лечение занимает ведущую позицию в терапевтической стратегии при ОК, демонстрируя наиболее благоприятное влияние на долгосрочную выживаемость пациентов Blechacz B. [11]. Радикальное оперативное вмешательство представляет собой краеугольный камень в достижении оптимальных отдалённых результатов лечения данной патологии. Однако вопросы, связанные с оптимальной тактикой и методами лечения до конца не разрешены Siwek M. [24]. Ввиду низкого уровня операбельности и резетабельности ОК особое внимание уделяется малоинвазивным аблятивным технологиям Гранов Д.А. [4].

После R0 и R1 резекции 5-летняя выживаемость достигается с большой разницей – 25%-45% против 0-23% соответственно Коваленко Ю.А. [7]; Kitagawa N. [17]. При этом безрецидивная выживаемость колеблется в пределах 12-20 месяцев Коваленко Ю.А. [7]; de Moura D.T.H. [14] с частотой в 50%-75% Park R. [20]. По мнению большинства хирургов, резекция желчных протоков и печени в варианте «enbloc» (с резекцией хвостатой доли печени) в связи с высокой частотой микроинвазии опухоли является оптимальным объемом Banales J.M. [10]; Fujisawa M. [16]; Poletto E. [21]. Непременным условием является интраоперационный контроль чистоты (R0) краев резекции Siwek M. [24]. Собственный опыт ряда авторов позволил сделать вывод о том, что чем шире и больше край резекции, тем вероятнее обеспечение R0 резекции Бредер В.В. [3].

В случае неоперабельности ОК нередко накладывается чрескожная чреспеченочная холангиостомия (ЧЧХС) с целью декомпрессии желчных протоков, либо стентирование зоны поражения. Паллиативная химиотерапия требует морфологического подтверждения, которая затруднена анатомической локализацией опухоли, но чаще позволяет решению этого вопроса антеградная эндобилиарная щипковая биопсия Chandrasekar V.T. [13]; de Moura D.T.H. [14]; Qumseya B.J. [22].

Прослеживаются дискуссии и по вопросам механизма канцерогенеза ОК, возможности профилактики с учетом выявленных факторов риска, этапности комплексного подхода, обеспечение чистоты краев резекции, расширение показаний к аблятивным вмешательствам Ахмадзода С.М. [1]; Soares K.C. [25].

В отечественной литературе есть единичные публикации, посвящённые хирургическому и малоинвазивному лечению ОК. Работы, отражающих частоту заболеваемости ОК, этиологические причины и факторы риска развития ОК и ее профилактики отсутствуют. Планируемое исследование преследует углубленное изучение части этих проблем.

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой. Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы кафедры онкологии ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» на базе ГУ «РОНЦ» и ГУ «Институт гастроэнтерологии Республики Таджикистан» «Молекулярно-эпидемиологические и молекулярно-генетические факторы риска рака печени в Таджикистане» («МНТЦ 14/18, 2011-2013гг.)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования. Улучшение результатов диагностики и хирургического лечения больных со злокачественными опухолями проксимальных желчных протоков - опухоль Клацкина.

Задачи исследования:

1. Определить частоту заболеваемости, факторы риска, причины поздней диагностики и особенности клиники опухоли Клацкина.
2. Оптимизировать методы диагностики и изучить возможности применения криодеструкции в лечении злокачественных опухолей проксимальных желчных протоков.
3. Разработать алгоритм диагностики и индивидуализированной хирургической тактики лечения опухоли Клацкина.
4. Провести сравнительную оценку ближайших и отдалённых результатов хирургического лечения больных со злокачественными опухолями проксимальных желчных протоков.

Объект исследования. В данное научное исследование были включены 82 пациента с диагнозом ОК, которые в зависимости от объёма и периода оказания специализированной хирургической помощи были разделены на две группы: ретроспективная группа (группа сравнения - 40 (48,8%) пациентов, из них 18 мужчин и 22 женщин) и проспективная группа (основная группа - 42 (51,2%) пациента – 19 мужчин и 23 женщин).

Предмет исследования. Первое направление представляло собой ретроспективный анализ, сфокусированный на изучении эпидемиологических показателей, предрасполагающих факторов и морфологических характеристик новообразования. Второе направление осуществлялось в формате проспективного исследования, в рамках которого проводилась оценка эффективности хирургических вмешательств с применением методики криодеструкции и традиционных вмешательств. Проведена сравнительная оценка основных параметров между исследуемыми группами.

Научная новизна исследования. В представленных результатах впервые в стране проведён изучение частоты (по обращаемости), исследованы особенности клинического течения, причины и факторы риска развития опухоли Клацкина.

Определены качественные индикаторы современных методов лучевой диагностики (УЗИ, КТ, МРТ, ЧЧХГ) опухоли Клацкина.

Впервые в клинической практике показана эффективность криодеструкции в качестве компонента хирургического лечения опухоли Клацкина.

Исследованы ближайшие и отдалённые результаты различных методов хирургического вмешательства при резектабельных опухолях проксимальных желчных протоков.

Показано, что чрескожная чреспечёночная холангиография и стентирование желчных протоков является эффективными, доступными и малотравматичными методами декомпрессии желчных путей.

Продемонстрировано преимущество двухэтапного подхода в зависимости от сроков заболевания, степени желчной гипертензии, выраженности гипербилирубинемии и общего состояния больного.

Разработан способ лечения злокачественных опухолей печени и проксимальных желчных протоков (Патент РТ №ТJ 1520).

Разработан алгоритм комплексной диагностики и пациент-ориентированного индивидуализированного лечения опухоли Клацкина.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования. Научное обоснование применения резекций печени и желчных протоков и криодеструкции ОК (2) в хирургическом лечении и малоинвазивных вмешательствах ОК позволяет при правильно определенных показаниях R0 резекции ОК (1) и повышении радикальности операции, предотвращение интраоперационной диссеминации, надежный гемостаз и улучшение выживаемости. Выявлены причины и установлены факторы риска развития и частота ОК, которые будут служить основой для определения стратегии

профилактики и прогноза развития опухоли. Изучены особенности клинических проявлений, структура морфологии опухоли, значение маркеров, позволяющих улучшить раннюю диагностику ОК, имеющее важное практическое значение при введении данной категории пациентов. Обосновано высокая информативность лучевых и инструментальных методов диагностики, способствующие качественной уточненной диагностике. Практическим специалистам (онкологам, хирургам) предложена оптимальная тактика и объем хирургического пособия при ОК, которые будут использованы при выборе персонализированного подхода лечения больных ОК в T₂₋₄ стадии. Показана возможность применения криодеструкция у больных с ОК, определены показания и проведена оценка эффективности данного метода.

Положения, выносимые на защиту:

1. Анализ частоты регистрации больных с опухолью Клацкина по обращаемости в специализированных центрах республики указывает на невысокие её показатели (0,79% на 10400 больных) со стабильной невыраженной тенденцией роста (от 4 случая в 2010 г. до 8 случаев в 2023 г.). Высокий показатель запущенности связан с недостаточной онкологической настороженностью специалистов первичного звена и низкой информированностью населения.

2. Адекватная оценка клинических признаков, детальное изучение причин и влияние факторов риска с рациональным использованием и компетентной интерпретацией результатов использования современных технологий (УЗИ, КТ с контрастированием, МРТ) позволяет своевременно диагностировать опухоль Клацкина.

3. Апробированный впервые метод криодеструкции при опухоли Клацкина является эффективным методом, обеспечивающим лучшую радикальность, снижение послеоперационных осложнений и профилактику рецидива. Использование разработанного алгоритма позволяет своевременно

и адекватно (мультидисциплинарно) принимать решения по выбору тактики хирургического и комбинированного лечения.

Степень достоверности результатов. Работа, проведённая соискателем имеет высокую доказательную базу, так как были самостоятельно определены цели и задачи исследования, литературный обзор научных работ и публикаций по теме диссертации выполнены в признанных журналах с двойным слепым рецензированием, автоматической видеозаписи каждой выполненной операции пациентам, использованием в работе самых современных методов лечения, в том числе и миниинвазивных вмешательств и криодеструкций опухоли, а также статистическим анализом полученных результатов работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертация соответствует пунктам III.2, III.3, III.4, III.5, III.6 и III.7 паспорта ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.12-Онкология.

Личный вклад соискателя ученой степени в исследования. Личный вклад автора состоит в самостоятельно выбранном научном направлении, проведении анализа литературных данных, посвященных исследуемой проблеме. Автором лично изучены данные архива специализированных учреждений по ОК, анализированы статистические отчетные формы №7 и №35, проведён обзор большого диапазона литературных источников по теме диссертационной работы и тщательно оценены результаты, полученные исследователями ближнего и дальнего зарубежья. Совместно с научным руководителем определены цель работы, задачи и пути их достижения. Клиническое, инструментальное обследование пациентов, заполнение соответствующих и специально разработанных для данного исследования учетных форм и клинических карт проводились автором самостоятельно. Проводилась курация больных, разработан кодификатор по обследованию и диспансерному наблюдению за пациентами. Принимал активное участие в оперативных вмешательствах, проведении полихимиотерапии, в клинических

и инструментальных исследованиях пациентов. Проведена статистическая обработка клинического материала и анализ полученных результатов. Интерпретация полученных результатов, описание выводов и рекомендаций проводились совместно с научным руководителем.

Апробация и реализации результатов диссертации. Основные результаты диссертационной работы доложены на: XII и XIII научно-практических конференциях молодых учёных и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием (Душанбе, 2017-2018 гг.); XIII и XIV съездах онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (27-29 апреля 2022 г., Нур-Султан, Казахстан; 25 апреля 2024 г., Душанбе); XII съезде онкологов России (Самара, 19-20 мая 2023г.); XXX конгрессе Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ (4–6 октября 2023г., Душанбе); I Всероссийском междисциплинарном конгрессе «Неотложная онкология» с международным участием (6-7 июня 2024, Казань).

Результаты проведенных исследований внедрены в практическую деятельность торакоабдоминального отделения ГУ «РОНЦ» МЗиСЗН РТ, отделения хирургии печени и поджелудочной железц ГУ “Институт гастроэнтерологии Республики Таджикистан” и отделения печеночной хирургии ГМЦ СМП г. Душанбе. Материалы работы используются на лекциях и практических занятиях на кафедре онкологии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино».

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 4 статей в рецензируемых журналах ВАК при Президенте Республики Таджикистан. Получен патент на изобретение № ТТ1520 (2401926) от 26.09.2024г. «Способ лечения злокачественных опухолей печени, проксимальных отделов желчных протоков», выданное Государственным патентным ведомством Республики Таджикистан г. Душанбе. Имеется 1 акт внедрение (1 октября 2024 год).

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 190 страницах компьютерного текста шрифтом «Times New Roman», 14 шрифт,

состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 96 рисунками. Список использованной литературы включает 197 источников, из них 32 – литература стран СНГ и 165 иностранных авторов.

ГЛАВА 1. Опухоль Клацкина: эпидемиология, патогенез и нерешённые вопросы диагностики и тактики лечения (обзор литературы)

1.1. Некоторые аспекты эпидемиологии и этиопатогенеза опухоли Клацкина

Злокачественные новообразования билиарного тракта классифицируются в зависимости от анатомической локализации на три основных типа: холангиокарциному (ХГК) внутривенечной локализации (ВПХГК), опухоль области ворот печени (также известную как хиллярная или гилусная холангиокарцинома), ВХГК или опухоль Клацкина (ОК) и холангиокарциному дистального отдела желчных протоков (ДХГК). Анатомической границей между ВПХГК и ВХГК служат желчные протоки второго порядка, а между ВХГК и ДХГК - устье пузырного протока [5]. Многие вопросы, связанные с ранней диагностикой, стадированием заболевания, варианты декомпрессии желчных путей, объём хирургического вмешательства и эффективность химиолучевой терапии до настоящего времени остаются предметом научно-практических дискуссий [5, 18, 21, 57].

Более того, трудности выбора тактики лечения также связаны с резистентностью опухоли к противоопухолевым препаратам, сложностью достижения R0-резекции с учётом сложной топической локализации опухоли и склонностью ОК к периневральной инвазии [30].

Первое сообщение о злокачественных опухолях желчных протоков связано с именем Duran Fardel (1840 г.). Описание клинико-патологической характеристики рака общего печёчного протока (воротная холангиокарцинома) принадлежит Klatskin (1965 г.), с именем которого в последующем связано название данной опухоли. Первая резекция печени при раке желчного пузыря была осуществлена хирургом Keen в 1891 году, что стало важным этапом в развитии хирургического лечения данной патологии. Примечательно, что клиническое описание этого заболевания было

представлено значительно раньше - в 1777 году Destoll впервые систематизировал симптоматику рака желчного пузыря [36, 195].

В последующем в формировании методов лечения при раке желчных протоков достойный вклад внесли Brown (1954 г., резекция при раке общего печёночного протока), Longmire, Fortner и Launois (1970-е годы, оперативное лечение холангиоцеллюлярного рака) и Nimura (анатомические резекции желчных протоков).

Анализ распространённости различных форм ХГК показывает значительное преобладание проксимальной локализации (хилярной или перихилярной), которая обнаруживается в половине всех случаев (50%). Интрапечёночная форма ХГК выявляется существенно реже, составляя лишь 8% от общего числа наблюдений [19, 20, 30, 46].

Изучение распространённости ОК имеет определённые объективные причины, связанные с трудностями и разночтением регистрации форм опухолей желчных протоков в национальных и региональных канцер-регистрах. Среди первичных злокачественных новообразований печени ОК, представляющая собой малигнизацию холангиоцитов билиарного эпителия [168], занимает вторую позицию по частоте встречаемости, уступая лишь гепатоцеллюлярной карциноме. В общей структуре злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта данная патология составляет относительно небольшую долю - 2-3% случаев. В последние годы отмечается неуклонный рост ОК и других форм ХГК, составляя 10-15% от всех раков гепатобилиарной системы. Среди внепечёночных форм ХГК на долю ОК приходится 60-70%, а дистальная форма составляет 20-30%, оставшиеся 5-10% случаев приходится на внутripечёночную ХГК [30].

Частота ОК отличается в разных регионах мира, варьируя от 0,1 на 100.000 населения в Австралии до 113 на 100.000 в Таиланде. В США и Европе данный показатель составляет 1,1-3,3 на 100.000 населения [30], что вероятно связано с генетическими факторами риска и влиянием окружающей среды. В Японии и Израиле частота развития ОК составляет 5,5-7,3 на 100.000 [60].

Необходимо отметить, что в отчётных документах стран СНГ нет отдельной строки по злокачественным опухолям желчных путей, она отражена в рубрике - печень и желчные пути, которая в России составляет 5,6 на 100.000 населения. В Республике Таджикистан заболеваемость злокачественными опухолями печени и желчных протоков за 2022 год составляла 1,45 на 100.000 населения с тенденцией к ежегодному росту.

Заболеваемость ОК несколько больше у мужчин, чем у женщин. Возрастные характеристики пациентов с ОК демонстрируют определённую вариабельность согласно различным исследованиям. Ряд исследователей указывают на медианный возраст манифестации заболевания около 50 лет, в то время как другие авторы [118] документируют более высокую частоту встречаемости среди лиц старше 60 лет. Проведённый нами ретроспективный анализ клинических наблюдений за период 2009-2017 годы выявил преимущественную встречаемость данной патологии в возрастном диапазоне 44-60 лет [2-А].

Большинство исследователей отмечают рост смертности при внутрипечёночной ХЦК и снижение этого показателя при ОК и дистальной форме ХЦК [114, 136]. Эту тенденцию показывают и данные отчёта ВОЗ [29, 111]. Отмечен также рост смертности от злокачественных новообразований гепатобилиарной зоны во всём мире, который составляет 13% в структуре смертности от ЗНО, при этом на долю ХЦК приходится 10-20% из них. По оценкам авторов, уровень смертности от ХЦК в мире составляет 1-2 на 100.000 населения в год [30, 32].

Японские исследователи внесли значительный вклад в понимание и классификацию ХГК ворот печени. Примечательна их инициатива по модификации терминологии: предложение расширить понятие «воротная холангиокарцинома» до «околоворотной холангиокарциномы», что позволяет точнее отразить топографо-анатомические особенности опухолевого процесса [26]. Liver Cancer Study Group of Japan (2000 г.) разработала макроскопическую классификацию опухоли Клацкина, выделив три основных

типа с характерной частотой встречаемости: инфильтративный (80%), узловой (15%) и внутрипротоковый (5%). Особого внимания заслуживает перидуктально-инфильтративный вариант, отличающийся агрессивным течением, низкими показателями резектабельности и неблагоприятным прогнозом [46]. Данная форма характеризуется распространением по ходу магистрального желчного протока с инвазией в окружающие анатомические структуры, включая сосудисто-нервные элементы, клетчаточные пространства и паренхиму печени.

Внутрипротоковый вариант ОК, морфологически напоминающий полиповидное образование с инвазией в стенку крупного желчного протока, демонстрирует более благоприятное течение ввиду высокой степени дифференцировки. Мультицентрический характер поражения общего желчного протока регистрируется в единичных наблюдениях [19, 20, 89, 97, 122, 126].

Для ОК в основном характерны традиционные пути метастазирования: лимфогенный и гематогенный пути, а особенностью является периневральная инвазия опухоли. Лимфогенный путь метастазирования, являясь основным путём, в 25-50% случаев поражает лимфоузлы гепатобилиарной зоны, состоящие из 3 групп лимфоколлекторов [54, 112].

Наряду с регионарным лимфогенным распространением в лимфоузлы средостения и шеи, процесс может реализовываться гематогенным путём с поражением печени, лёгких, яичников, почек, надпочечников и брюшины [15, 41, 46, 54]. Периневральная инвазия выступает одним из ключевых прогностически неблагоприятных признаков холангиокарциномы, выявляемым в 75-81% случаев [21, 60].

Инфильтрация опухолевыми клетками нервных структур осуществляется посредством периневральных лимфатических сосудов, что при микроскопическом исследовании проявляется множественными очагами пери- и интраневральной инвазии. При этом установлено, что данный вид инвазии не коррелирует с локализацией новообразования, его размерами и

лимфогенным метастазированием, однако демонстрирует чёткую взаимосвязь с морфологическим типом опухоли и глубиной её распространения [44, 55, 151, 164, 196].

Современные исследования выделяют наличие микрометастазов в лимфатических узлах как значимый прогностический фактор, выявляемый посредством иммуногистохимического анализа [25, 27, 42]. При этом диаметр микрометастатических очагов варьирует в пределах 0,5-2,0 мм [63].

Глубину инвазии на сегодняшний день [66, 88, 120] определяют как ключевой прогностический фактор, измеряемый от базальной пластинки интактного эпителия до максимально удалённых опухолевых элементов. В действующей классификационной системе используется пороговое значение 5 мм для распределения новообразований на две прогностические группы.

Многочисленные наблюдения указывают на прямую взаимосвязь между степенью инвазии и вероятностью неблагоприятного исхода хирургического лечения, что проявляется в повышенной частоте лимфогенного метастазирования, инвазии периневральных структур и вовлечения паренхимы печени [28, 40, 49]. Несмотря на роль глубины инвазии как косвенного фактора опухолевой диссеминации, её влияние на выживаемость пациентов остаётся недоказанным. Примечательно, что данный параметр не включён в систему стадирования AJCC [66, 74, 88].

Лимфоваскулярная инвазия регистрируется в 31-37% наблюдений, причём оценка лимфатического компонента характеризуется значительной субъективностью морфологической интерпретации. Морфологически лимфатическая инвазия проявляется периопухолевыми клеточными скоплениями [55]. Лимфатические сосуды играют существенную роль в формировании опухолевого микроокружения и метастатической прогрессии. При этом механизмы регуляции лимфангиогенеза, хотя и разделяют общие с ангиогенезом факторы контроля, до сих пор остаются недостаточно изученными [23, 30, 55].

Современные исследования демонстрируют значимую корреляцию

между лимфатической плотностью и продолжительностью жизни пациентов: низкие показатели ассоциированы с более благоприятным прогнозом, тогда как высокая плотность указывает на неблагоприятное течение заболевания [34, 123, 174]. Выявление метастатического поражения в дренирующих лимфатических узлах, будучи начальным этапом опухолевой диссеминации, служит ключевым прогностическим фактором и определяет выбор терапевтической стратегии [50, 61, 142, 175].

При оценке распространённости опухолевого процесса ключевое диагностическое значение имеет детекция микрометастазов (микро-МТС). Особое внимание в современных исследованиях уделяется выявлению микрометастатического поражения лимфатических узлов.

Диагностика микро-МТС базируется преимущественно на иммуногистохимическом исследовании, позволяющем идентифицировать единичные опухолевые клетки. Согласно морфометрическим критериям, размерные характеристики микрометастазов варьируют в диапазоне от 0,5 до 2 мм в диаметре [81, 173, 176].

Этиология ОК характеризуется преимущественно спорадическим характером возникновения, однако современные исследования позволили идентифицировать спектр факторов риска, стратифицированных на две категории: установленные и потенциальные [6, 113, 157]. К категории установленных факторов относятся патологические состояния гепатобилиарной системы: первичный склерозирующий холангит, паразитарные поражения, гепатолитиаз, болезнь Кароли, а также кисты желчных протоков I и IV типа [152, 191]. Отдельно следует отметить роль тортотраста как значимого этиологического фактора.

Группа потенциальных факторов риска включает хронические заболевания печени (цирроз, вирусные гепатиты В и С), метаболические нарушения (сахарный диабет, ожирение), а также факторы образа жизни - злоупотребление алкоголем в дозе более 80 г/день и курение. Дополнительно рассматривается роль экзогенных токсических веществ, в частности,

диоксинов и поливинилхлорида [16]. Региональные различия уровня заболеваемости ОК связаны с превалированием тех или других факторов. Например, высокий уровень заболеваемости ОК в странах Юго-Восточной Азии связан с канцерогенами и паразитами (*Opisthorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis*) [125, 169]. В Северной Америке и странах Евросоюза доказанной причиной является первичный склерозирующий холангит [177], а также вирусные гепатиты В и С [51].

В патогенезе развития ОК существенная роль принадлежит медиаторам воспаления (цитокины, факторы роста тирозин-киназы и желчные кислоты), которые стимулируют пролиферацию, влияют на процесс апоптоза и регуляцию клеточного цикла [98]. Важную роль в холангиокарциногенезе играют рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR), сигнальный путь MAPK/ERK, фактор роста гепатоцитов, эпигенетические нарушения и канцер-ассоциированные фибробласты (CAF) [37, 53, 93].

В соответствии с классификацией билиарных опухолей ВОЗ, признаки двух предраковых состояний относятся к ОК: (1) билиарная интраэпителиальная неоплазия (BillN) или карцинома *in situ*, которая имеет три степени градации и представлена неинвазивными плоскими или папиллярными очагами дисплазии эпителия в пределах слизистой оболочки желчных протоков; (2) внутрипротоковая папиллярная опухоль желчных путей (IPNB) или билиарный папилломатоз с гиперсекрецией муцина, встречающийся от 7 до 38% в структуре всех карцином желчных протоков [55, 80, 159].

При ОК наблюдаются различные формы клеточной структуры, представленные следующими вариантами: аденокарцинома, муцинозная карцинома, перстневидноклеточный рак, мелкоклеточный рак и карцинома. Абсолютное большинство опухолей Клацкина относятся к высоко или умеренно дифференцированной аденокарциноме билиарного типа [190]. При этом очень часто при ОК обнаруживаются инвазия перипротоковых воротных структур, ветви воротной вены и прилежащей ткани печени [14].

1.2. Сложности диагностики и лечения опухоли Клацкина

Сложности анатомической локализации и отсутствие клинических проявлений на ранних стадиях определяют трудности диагностики ОК. Во всех ситуациях диагностика ОК требует мультидисциплинарного подхода, предусматривающего использование клинико-лабораторных, эндоскопических, лучевых и морфологических методов. Лабораторная диагностика включает определение концентрации щелочной фосфатазы и билирубина, хотя их изменения не являются специфичными для ОК, отражая лишь наличие холестаза и холангита. Определение уровня антигена СА 19-9 более предпочтительно для внутривенной ХЦК - при чувствительности и специфичности 62 и 63% соответственно, чаще данный анализ используется для стадирования заболевания [46].

В настоящее время ультразвуковое исследование при ОК, как признак рутинного метода инструментальной диагностики, позволяет оценить уровень опухолевого поражения, размер опухоли и перспективу резектабельности. Оно может быть использовано на амбулаторном этапе, как скрининговый метод [162].

Расширение внутривенных и желчных протоков может быть первым признаком ОК, хотя получить более детальную информацию о протяжённости поражения сомнительно. Информационная база может быть улучшена при УЗИ с контрастным усилением в отсроченной фазе [13].

Комплексное применение эндоскопического исследования и ультразвуковой диагностики при опухоли Клацкина направлено на решение трёх основных диагностических задач: определение характера и протяжённости билиарного поражения, оценку лимфогенного метастазирования, а также получение биопсийного материала из подозрительных участков гепатобилиарной зоны. При распространённых формах опухоли Клацкина (протяжённость более 10 мм) эндоскопическая ретроградная холангиография, ПЭТ и ПЭТ-ЭРХГ визуализируют характерные радиологические признаки: неровность контуров протоков и резкое

прерывание их просвета перед стриктурой с формированием характерного симптома «плеча» [6, 7, 10, 16, 17, 30].

В оценке диагностической эффективности методов исследования ключевое значение имеют следующие параметры: чувствительность (способность выявлять заболевание у действительно больных пациентов), специфичность (вероятность получения отрицательного результата у здоровых лиц) и точность (доля корректных результатов в общем числе исследований). Существенное повышение диагностической точности при опухоли Клацкина достигается при проведении биопсии с последующим цитоморфологическим исследованием материала [10, 16, 17, 30].

Одними из основных методов диагностики ОК являются КТ и МРТ с контрастным усилением, позволяющие с высокой долей специфичности выявить опухоль, одновременно провести дифференциальную диагностику и определить тактику ведения пациентов [100]. Считают, что возможности КТ и МРТ сопоставимы при диагностике внепечёчных опухолей желчных протоков, в том числе и ОК [158]. Отмечено, что КТ с контрастным усилением даёт больше информации о поражении сосудистых структур, в частности воротной вены с чувствительностью и специфичностью 89% и 92% соответственно, и о поражении лимфатических узлов 61% и 88% соответственно [38].

Доказано преимущество МРТ как неинвазивного метода исследования в плане более чёткой визуализации краёв опухоли и оценки степени распространённости опухоли [159]. Важно оценить инвазию ОК на сегментарные протоки правой и левой доли печени, т.к. данное обстоятельство исключает возможность радикального хирургического вмешательства [158]. Определение васкулярной инвазии при ОК также является фактором прогноза заболевания, в котором имеет преимущества КТ исследование с контрастным усилением [160]. Не выявлено преимущество ПЭТ-КТ исследования в стадировании ОК по сравнению с данными КТ [78].

При неуточнённом диагнозе или нерезектабельности опухоли перед назначением химио- и лучевой терапии необходима морфологическая верификация диагноза, которая наиболее затруднена при ОК, чем при внутripечёночной и дистальной форме ОК. Установлена чувствительность браш-биопсии в пределах 41,4 - 80%, шипковой - 53,4% и при их сочетании - 30-89% [63]. При ретроградном варианте дренирования предпочтение отдают браш-цитологии с чувствительностью от 18 до 60%. По данным других авторов, чувствительность браш-цитологии составляет при ОК - 41,4%, а при шипковой биопсии - 53,4%. Применение системы «Turbo Hawk» повышает чувствительность и специальность метода до 100 и 89% соответственно [30, 32, 99, 133].

Иммуногистохимически данные опухоли характеризуются экспрессией цитокератинов СК7 и СК20, что позволяет использовать их в качестве диагностических маркеров холангиокарциномы [8, 10, 12, 18, 21, 30, 59, 90].

Стандартом эндоскопической диагностики при билиарных стриктурах является эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография с чувствительностью и специфичностью метода 74 и 70% соответственно [181]. При этом неровные контуры протоков с протяжёнными ассиметричными структурами свидетельствуют о злокачественном процессе [62]. При проведении ЭРХПГ можно получить биопсийный материал для цитогистологического исследования. Доказано преимущество флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) перед браш-биопсией с чувствительностью 85 и 65% соответственно [110].

С целью визуализации слизистых желчных протоков и для проведения прицельной биопсии проводится пероральная холангиоскопия. Разработка цифровой камеры (SpyGlass) позволила в 82% наблюдений установить происхождение стриктуры и повысить визуальную и диагностическую точность до 83 и 93,6% соответственно [65].

В последние годы для визуализации билиарного тракта применяются такие новые методы как внутripротоковая конфокальная лазерная

эндомикроскопия (КЛЭ) и оптическая когерентная томография (ОКТ) [134], значимость которых требует дальнейшего изучения.

Подытоживая возможности более точной диагностики ОК, на основании клиники и данных диагностических методов, можно прийти к следующему заключению:

1. Первый симптом, который позволяет заподозрить ОК, когда при УЗИ обнаруживается расширение внутрипечёночных и внепечёночных желчных протоков с блоком на уровне конfluence.

2. При ОК КТ органов брюшной полости в области ворот печени выявляется гиповаскулярная опухоль, которая возможно инфильтрирует паренхиму печени в зависимости от её локализации. Вместе с тем надо отметить, что при использовании МРТ с МР-холангиографией чувствительность и установление степени распространённости опухоли Клацкина является выше, чем при КТ.

3. МРТ у пациентов с ОК позволяет указать тип опухоли по классификации Bismuth-Corlette, границы опухоли, отсутствие или наличие васкулярной инвазии опухоли с указанием наличия признаков инвазии в ипсилатеральную /противоположную/ общую печёночную артерию, ипсилатеральную /противоположную/ ветвь воротной вены или ствол воротной вены.

4. Сложным является получение до операции морфологического материала при ОК, при этом чувствительность браш-биопсии составляет 41,4 - 80%, щипцовой - 53,4%, а их сочетание - от 30% до 89%. При использовании системы Turbo Hawk, получая достаточный столбик ткани, для патоморфологического и ИГХ исследования можно добиться 100% чувствительности и 89% специфичности [32].

Актуальной является эндоскопическая биопсия опухоли, однако её чувствительность остаётся невысокой: от 20 до 60% из-за небольшого объёма биоптата. Данный показатель может быть улучшен при использовании устройства типа Turbo Hawk [32].

Важнейшим моментом в ведении больных с опухолью Клацкина является предоперационное стадирование для определения резектабельности опухоли, которая осуществляется на основании данных лучевой, эндоскопической и морфологической диагностики. При этом необходимо определить размеры и количество опухолевых узлов, наличие конфликта с окружающими органами и тканями, метастатическое поражение регионарных и отдалённых лимфоузлов, внепечёночных метастазов. Существуют несколько классификаций, отражающих уровень поражения опухолью, наличие сосудистой инвазии и распространение опухоли за пределы печени. В практическом плане чаще используются классификации по Bismuth - Corlette и NCCN Guide Lines Version 4. 2017, а также по системе TNM [135, 178, 182].

С учётом высоких показателей осложнений после резекции печени, прежде всего посрезекционной печёночной недостаточности (ППН) - от 0 до 32%, необходима адекватная оценка функционального состояния печени до решения тактики лечения больных [9, 92]. Инструментом успешной профилактики ППН является более полное выявление факторов риска ППН, связанных с пациентом, хирургическим вмешательством, послеоперационным ведением больных [103] и оценкой факторов риска, включающих клинические, биохимические, объёмные и функциональные компоненты [8, 30].

Чрескожная чреспечёночная холангиография (ЧЧХГ) - инвазивный метод исследования желчных протоков, имеющий лечебно-диагностическое значение [56]. Группа японских учёных разработала для этих целей сверхтонкую иглу - «игла Chiba» для чреспечёночной пункции желчных протоков [147]. Для адекватного дренирования желчных протоков при III и IV типах опухоли необходима установка двух и более дренажей, при этом предпочтение отдаётся наружно-внутреннему дренированию [52, 112].

Чрескожная чреспечёночная холангиостомия (ЧЧХС) - метод выполнения билиарной декомпрессии различными способами, при котором чаще всего используется методика С. Соре [64], с применением набора по Neff. Изучение

двух метаанализов показало, что ЧЧХС имеет меньший риск развития холангита (особенно при Bismuth III и IV), чем ЭРХПГ [115]. Другие авторы указывают на большую частоту осложнений после ЧЧХС (23 и 3% соответственно) [3]. Из эндоскопических методов предпочтение отдаётся назобилиарному дренированию [31], вместо билиарного стентирования и чрескожного дренирования. Отмечено, что частота осложнений от ЧЧХС варьирует от 3 до 10% [2]. Осложнения в основном развиваются в виде холангита, болевого синдрома, обтурации дренажа, острого панкреатита, гемобилии [69, 121, 149, 167].

При хирургическом лечении пациентов с ОК основной принцип заключается в выполнении RO-резекции, которую возможно осуществлять лишь в 30-40% клинических наблюдений. Выносить окончательный вердикт о степени радикальности операции можно лишь после морфологического исследования чистоты краёв резекции опухоли Клацкина [21].

Стандартом радикального хирургического лечения при I и II типах по Bismuth-Corlette служит изолированная резекция желчных протоков с новообразованием и последующим формированием гепатикоеюноанастомоза. При IV типе по классификации Bismuth-Corlette до 1990 года преимущественно выполнялось паллиативное вмешательство в объёме реканализации желчных протоков с последующим наружным дренированием [8, 15, 16].

С 2011 года произошло внедрение обязательного интраоперационного морфологического исследования краёв резекции желчных протоков при выполнении расширенных резекционных вмешательств. Результаты срочного гистологического исследования определяли объём операции: выбор между право- или левосторонней расширенной гемигепатэктомией. Для повышения радикальности хирургического вмешательства в стандарт операции была включена резекция I сегмента печени [8, 15, 21].

При злокачественных новообразованиях гепатопанкреатодуоденальной зоны единственным общепризнанным радикальным методом лечения

является хирургическое лечение [30], в условиях, когда лишь в 25-40% наблюдений возможно проведение резекций первичной опухоли. Значительная часть больных с ОК по причине поздней диагностики, распространённости опухоли и тяжести общего состояния подлежат паллиативному лечению. В связи с тем, что более 80% пациентов с ОК поступают с механической желтухой, первоочередной задачей является декомпрессия желчных путей [22, 143]. Установлено, что адекватным дренированием считается дренирование >50% объёма печени [186], которое достигается различными методами.

В запущенных стадиях ОК с целью улучшения качества жизни, выживаемости и функционирования стентов могут быть применены локальные методы абляции: фотодинамическая терапия, радиочастотная абляция и внутрипротоковая брахитерапия [106]. Радиочастотная абляция применяется как при первичном очаге, так и при прорастании опухоли просвета стента [107].

Ряд исследователей указывают на благоприятный эффект внутрипротоковой брахитерапии наряду со стентированием и системной химиотерапией [108]. Однако в международных рекомендациях предлагают применять эти методики в исследовательских или специализированных центрах ввиду недостаточной доказанности эффекта [109].

При местно-распространённых нерезектабельных формах гепатоцеллюлярного рака печени и желчного пузыря, а также при наличии противопоказаний к хирургическому лечению, терапевтическая стратегия включает химиоэмболизацию печёночной артерии [11, 30] и различные методы локальной деструкции опухоли: этаноловую абляцию [12, 30], радиочастотную термоабляцию [15] и криодеструкцию [18].

Криодеструкция при ГЦК и ОК представляет собой метод аблятивного воздействия, основанный на локальном разрушении опухолевой ткани посредством экстремально низких температур. Технически процедура осуществляется путём интрапаренхиматозного введения криозонда с

циркулирующим жидким азотом (температура -196°C), что приводит к формированию сферической зоны криовоздействия диаметром до 8 см. Для достижения тотального некроза опухолевой ткани применяется методика многократных циклов замораживания-оттаивания [23]. Несмотря на потенциальную эффективность, широкое клиническое применение криодеструкции ограничено необходимостью выполнения оперативного доступа, что сопряжено с риском развития серьёзных осложнений, включая кровотечение, билиарную утечку, желчный перитонит и абсцедирование печени. Данные факторы обуславливают относительно редкое использование метода в рутинной клинической практике [1, 2, 3, 180, 182].

По данным Мерзликина Н.В. и соавторов (2018 г.), экспериментальные исследования с использованием сверхнизкой температуры при опухолях печени отмечают, что она воздействует на узел опухоли без значительной реакции окружающих тканей с последующим образованием нежного рубца в зоне некроза, а прекращение лимфо-кровотока повышает областичность операции. Данные авторы сообщают о проведении резекции печени криоультразвуковым скальпелем ($n=9$), обычной резекции с криодеструкцией культи по линии рассечения печени ($n=58$), гемигепатэктомии криоскальпелем ($n=2$), криодеструкции метастатических узлов печени ($n=6$), допускают применение криодеструкции в качестве паллиативного вмешательства [1, 2, 24].

Альперович Б.И. (2006 г.) на основании большого клинического материала сформулировал значимые преимущества криохирургического воздействия: чёткое ограничение зоны воздействия; полное разрушение тканей опухоли, как по поверхности, так и по глубине; достоверный гемостатический эффект; возможность сочетания с лучевым лечением и многократное воздействие [31].

Ахмадзода С.М. и соавторы (2022), сообщая о выполнении 308 криохирургических вмешательств при различных заболеваниях органов брюшной полости, в том числе при злокачественных опухолях печени,

туберкулёзе и абсцессе печени, отмечая положительные и отрицательные стороны этой методики, приходят к выводу о том, что данная методика в плане изучения её эффективности отдалённых результатов требует дальнейших исследований. На основании собственного опыта авторы определяют показания к применению при заболеваниях органов живота [3].

Ряд авторов [2] считают, что криовмешательство может применяться в виде криорезекции опухолевых очагов, криодеструкции культи печени после резекции и криодекструкции узлов как самостоятельная операция при неоперабельных опухолях и наличии множественных узлов [1, 31].

Другие авторы (Филиппов А.В., Милонов О.Б.) показанием к применению криодеструкции считают небольшие (до 3 см) опухоли печени, также в случаях высокого риска операции, при продолженном росте, рецидиве опухоли печени. По мнению Царёва М.И. (2009), исследований с оценкой ближайших и отдалённых результатов криодеструкции недостаточно, чёткие показания к их применению не определены. Требуют дальнейшего изучения вопросы циторедуктивного и криопотенциального действия холода.

Безусловно, данные о частоте послеоперационных осложнений, рецидивов и выживаемости указывают на целесообразность применения криовоздействий при ГЦК и ОК.

В частности Филиппов А.В. (2010) сообщает о снижении послеоперационных осложнений при опухолях печени с использованием криодеструкции до 16,7% и летальности до 2,4%. Добились улучшения показатели общей 1, 3, 5-летней выживаемости при этом соответственно 81,3%, 44,9% и 31,8%. Таких же результатов добился и Царёв М.И. (2009).

Практически большинство авторов, имеющие опыт по данной проблеме, сообщают об улучшении результатов как ближайших, так и отдалённых при использовании криохирургии при ЗНО печени. Имеются единичные скудные сообщения о возможности применения криохирургии при холангиоцеллюлярном раке, что послужило основой для применения нами данного метода при лечении больных с ОК [3].

Чрескожная радиочастотная термоабляция под ультразвуковой навигацией занимает лидирующие позиции среди методов локальной деструкции опухолевых образований печени, демонстрируя высокую эффективность и широкое клиническое применение. Принцип метода основан на индукции коагуляционного некроза опухолевой ткани посредством воздействия высокочастотного переменного электрического тока, подводимого через охлаждаемый электрод [15].

При использовании современных систем радиочастотной термоабляции под ультразвуковым контролем у пациентов с местно-распространёнными нерезектабельными формами гепатоцеллюлярного рака печени и желчного пузыря достигается терапевтическая эффективность до 75%.

Химиоэмболизация представляет собой комбинированный метод воздействия на опухолевую ткань, основанный на сочетании ишемического и цитостатического эффектов. Методика заключается в селективном введении в ветвь печёночной артерии эмболизирующей композиции, содержащей доксорубицин, липиодол и фрагменты коллагеновой губки, что индуцирует развитие частичного или тотального некроза опухолевой ткани.

Высокая терапевтическая эффективность данного метода обусловлена особенностями кровоснабжения печени: в то время как опухолевая ткань получает питание преимущественно из системы печёночной артерии, интактная паренхима печени кровоснабжается, главным образом, за счёт портальной системы [12, 30].

К недостаткам данного метода относятся: а) необходимость ангиографической установки; б) возможность развития тромбоэмболического синдрома не только в печени, но и в других органах брюшной и грудной полости; в) трудно контролируемое наблюдение и лечение послеоперационных осложнений (кровотечение, формирование абсцесса и др.); г) возможность отторжения кусочков коллагеновой губки, которые могут вызвать нарушения функции органов брюшной полости [30].

В 2004 году К.Н. Царанов с соавторами разработали и запатентовали инновационный метод локальной профилактики и лечения опухолевого поражения печени и брюшины. Предложенный способ основан на интраоперационном применении биополимерных рассасывающихся пластин, содержащих противоопухолевые препараты (доксорубицин, циклофосфан, таксотер, митомицин, топотекан и другие) в концентрации 1,0-15,0 мас.%. Метод имеет два основных направления применения: профилактическое - в качестве локальной адъювантной химиотерапии после удаления первичного очага при ограниченном раке путём аппликации на диафрагмальную поверхность печени, и лечебное - как завершающий этап циторедуктивной операции при метастатическом поражении печени и органов брюшной полости с аппликацией в зоне резекции [19].

Множество способов терапии злокачественных опухолей печени, проксимальных желчных протоков свидетельствует о сложности диагностики, профилактике продолженного роста, развитии рецидивов и их минимизации. В паллиативном пособии нуждаются более 80% больных с ОК, тем более что применяемая системная химиотерапия и лучевое лечение недостаточно эффективны [117].

Данное обстоятельство послужило толчком к развитию внутрисосудистых вмешательств под рентгенологическим контролем. С учётом того, что питание опухолей печени осуществляется на 90-95% за счёт артериальной крови, эффективными оказались способы внутриартериальной химиоинфузии, радио-эмболизации, эмболизации воротной вены. Однако при опухоли Клацкина данные методы применяются крайне редко.

По данным Чжао А.В. и соавторов (2021), у 22 больных с ОК использовали химиоинфузию с ФДТ, ответ на лечение был отмечен у 78, 18 и 14% соответственно. Химиоинфузия в комбинации с лучевой терапией применена у 23 больных с ОК, ответ на лечение отмечен у 41% [129].

Опубликованные за последние 10 лет работы по анализу результатов химэмболизации при ОК разноречивы в плане эффективности, поэтому

данный вопрос требует дальнейшего изучения. Yang L. и соавторы [209] проанализировали 20 опубликованных статей по рентгеноэндоваскулярным вмешательствам за последние 20 лет и пришли к выводу, что эти виды терапии могут быть применены у всех неоперабельных больных [128].

Предоперационная эмболизация воротной вены составляет 3-6% всех случаев резекций печени с высоким риском послеоперационной печёночной недостаточности [80, 194, 196].

Таким образом, оптимальным вариантом лечения ОК является применение комбинированного подхода, включающего хирургическое вмешательство, интраоперационные, рентгеноэндоваскулярные и другие методы лечения [30].

Непрерывное развитие хирургических и эндоскопических методов лечения ОК предлагает различные стратегии лечения. Для гепатобилиарных хирургов-онкологов ОК представляет собой одну из самых сложных проблем, главной задачей которой является достижение RO-резекций, возможность осуществления которой составляет 30-40%. Тщательное предоперационное обследование и послеоперационное ведение являются условием наилучших хирургических и онкологических результатов. Почти 50% пациентов, потенциально резектабельных для хирургического лечения, при тщательном обследовании могут считаться нерезектабельными [30].

Резекция RO печени является единственным потенциально излечивающим лечением ОК. Варианты резекции печени зависят от степени инвазии желчных протоков, а окончательно могут быть оценены после морфологического исследования удалённого сегмента.

В.А. Чжао с соавторами (2021) разработали стандартизированный подход к хирургическому лечению, предполагающий выполнение комбинированного вмешательства. Объём операции включает холецистэктомию с en-bloc резекцией гепатикохоледоха, дополненную гемигепатэктомией (с учётом стороны поражения) и удалением первого сегмента печени. Лимфодиссекция

D2 в пределах гепатодуоденальной связки рассматривается как обязательный этап операции.

Выбор варианта резекции печени основывается на комплексной оценке типа опухоли согласно классификации Bismuth-Corlette, наличия атрофических изменений печёночной паренхимы и характера сосудистой инвазии. Обязательным считается интраоперационное цито-гистологическое исследование проксимального и дистального участков желчного протока. [153].

При низком функциональном резерве печени (синдром остаточной доли печени) показана эмболизация воротной вены как первый этап подготовки, спустя 3 недели выполняется оперативное вмешательство [10, 11].

Первый опыт выполнения подобных хирургических вмешательств в России связан с именем профессора В.А. Вишневого, который в конце 1970 года осуществил резекцию конfluence желчных протоков при опухоли ШВ типа по классификации Bismuth, с последующей реконструкцией по методике Ру-гепатикоеюностомии. Значимая эволюция хирургической техники произошла с 2005 года, когда в клиническую практику были внедрены комбинированные резекционные вмешательства на печени и желчных протоках с обязательным выполнением срочного интраоперационного морфологического исследования краёв резекции [15].

Анализ отдалённых результатов радикальных операций продемонстрировал показатели общей выживаемости в диапазоне 16-40%. [79, 150]; безрецидивная выживаемость при RO-резекции - 12-20 месяцев [95, 161]; частота рецидива - 50-75% [94, 116, 120]. Отметим, что у пациентов с краем резекции без опухоли более 5 мм результаты выживаемости были лучше, чем в случаях менее 5 мм [130]. Продemonстрировано, что точность, специфичность и чувствительность интраоперационной биопсии составляют 56,5%, 75% и 46,7% соответственно [145]. При получении положительных краёв резекции рекомендуется ререзекция при технической возможности. Есть

работы, показывающие отсутствие улучшения показателей выживаемости при дополнительной резекции [41].

Характерной особенностью опухоли Клацкина является её выраженная склонность к распространению по желчным протокам и прилежащим структурам, что обусловлено анатомическими особенностями конfluence, в частности, тонкостенностью его строения [124]. Морфологические исследования продемонстрировали, что микроскопическая инвазия опухоли значительно превышает видимые макроскопические границы первичного очага [8, 196].

Примечательны результаты морфологического исследования Sakamoto и соавторов (1998), проанализировавших 62 образца резецированной опухолевой ткани. Анализ клинических данных показал отсутствие рецидивов в области билиодигестивного анастомоза при достижении края резекции более 5 мм. Характеристики опухолевого процесса демонстрировали значительную вариабельность: протяжённость проксимальной инвазии в подслизистом слое вдоль протоков составляла от 0,6 до 18,8 мм, при этом ширина опухолевой инфильтрации варьировала в диапазоне 31-52 мм [72, 165].

Морфологическая форма опухоли является ключевым фактором, определяющим объём хирургического вмешательства при опухоли Клацкина. При узловой и инфильтративной формах показана обширная резекция печени и желчных протоков, в то время как внутрипротоковая форма допускает выполнение частичной резекции. В современной хирургической гепатологии продолжается дискуссия о выборе оптимального объёма резекции при I и II типах по классификации Bismut-Corlette: рассматриваются варианты обширной резекции печени, либо частичной резекции IV сегмента [188].

Отдельного внимания заслуживает вопрос резекции I сегмента печени, поскольку, согласно данным крупного метаанализа, его включение в объём обширной резекции при III-IV типах опухоли способствует улучшению показателей выживаемости [108].

Однако ряд исследований не подтверждает положительного влияния расширенных резекций на выживаемость [75, 118, 154, 165]. Y. Shingu и соавторы (2009) связывают противоречивость результатов с недостаточной радикальностью вмешательства, в частности, с ограниченной длиной края резекции (менее 5 мм) [165]. Подтверждением этой концепции служат данные Ribero и соавторов (2011): у 15 из 18 пациентов достигнут отрицательный край резекции после повторного вмешательства, при этом показатели выживаемости и частота локальных рецидивов в группе повторных RO-резекций были сопоставимы с результатами первичных RO-резекций [154].

Таким образом, расширение объёма резекции при удовлетворительных функциональных резервах печени обосновано необходимостью достижения широкого края резекции без опухолевых клеток, что обеспечивает радикальность хирургического лечения [165].

Биологические особенности опухоли Клацкина, включающие склонность к периневральной инвазии вдоль желчных протоков и распространение на прилежащие структуры из-за тонкостенного строения конfluence, определяют необходимость агрессивной хирургической тактики. Ведущие гепатобилиарные хирурги в качестве стандарта лечения рассматривают комбинированное вмешательство, сочетающее резекцию общего печёночного протока с конfluenceм и гемигепатэктомию или её расширенный вариант. При этом выбор объёма резекции базируется на оценке типа опухоли согласно классификации Bismuth-Corlette и степени местного распространения процесса, причём при локализованных формах (преимущественно I тип и в отдельных случаях II тип) возможно выполнение резекции совместно с удалением IV сегмента печени [41, 45, 47].

Данные характеристики позволяют рассматривать заболевание как регионарный, а не локальный процесс [43, 48]. Ряд исследователей классифицируют комбинацию резекции протоков с изолированным удалением IV сегмента как R1-резекцию, подчёркивая необходимость более агрессивного подхода для достижения R0-статуса [7, 59]. Эффективность

применения комбинированной резекции желчных протоков и печени в качестве стандартного подхода подтверждается статистически значимой положительной корреляцией: расширение объёма операции увеличивает вероятность достижения радикальности вмешательства с отрицательным краем резекции [81, 94, 141, 156, 184].

Выбор оптимального объёма резекции печени при I и II типах опухоли Клацкина остаётся предметом активной научной дискуссии. Значительное число исследователей поддерживают концепцию частичной резекции как достаточный объём для достижения радикальности операции [60, 67, 87, 107, 165, 188], причём особенно это актуально для I типа опухоли [67, 119, 160, 172].

Существенным ограничением для формирования консенсуса по данному вопросу является недостаточная детализация результатов как для валидации существующих классификационных систем опухоли Клацкина, так и для объективной оценки отдалённых результатов различных хирургических подходов [104].

Данный пробел в научной литературе создаёт значительные трудности: кровотечение, формирование абсцесса, возможность отторжения кусочков коллагеновой губки, которые могут вызвать нарушения функции органов брюшной полости [30].

Икеуата с соавторами (2007) провели значимое исследование взаимосвязи между морфологическими вариантами опухоли Клацкина, определяемыми при предоперационной холангиографии, и отдалёнными результатами лечения. На основе анализа показателей выживаемости исследователи разработали персонализированный подход к определению хирургической тактики.

Было установлено, что при внутрипротоковом варианте опухоли достаточно выполнения частичной резекции печени совместно с резекцией протоков, в то время как узловатая и инфильтративная формы требуют более

радикального вмешательства в объёме обширной резекции печени, комбинированной с резекцией желчных протоков [94].

Анатомические особенности первого сегмента печени (хвостатой доли), располагающегося между нижней полой веной и воротами органа в его глубине, создают значительные технические сложности при выполнении резекции и затрудняют оценку его вовлечения в патологический процесс. Несмотря на двадцатилетний период исследований, значение поражения первого сегмента при хирургическом лечении опухоли Клацкина остаётся предметом научных дискуссий.

Особую клиническую значимость представляет повышенный риск развития пострезекционной печёночной недостаточности в случаях сочетания резекции первого сегмента с обширными резекциями печени. Несмотря на наличие сторонников данного хирургического подхода в гепатоонкологии, его нельзя рассматривать как стандартную процедуру в рутинной практике [41, 84].

Многоцентровые рандомизированные исследования [108] подтверждают существенное повышение показателей выживаемости при III и IV типах опухоли Клацкина в случаях выполнения стандартной резекции I сегмента.

Вопрос о необходимости включения резекции I сегмента в стандартный объём операции при I и II типах продолжает вызывать научные дискуссии [196]. Литературные данные о частоте вовлечения I сегмента в опухолевый процесс демонстрируют значительную вариабельность, хотя исследование Y. Nimura и соавторов, проведённое в 1990 году, выявило при гистологическом анализе операционного материала присутствие опухолевых клеток в I сегменте в подавляющем большинстве случаев (98%) [196]. Однако другие исследования демонстрируют значительно более низкую частоту поражения данного сегмента - $32,4 \pm 7,1\%$ наблюдений [68, 71, 141, 144, 166].

Агрессивный подход, т.е. гемигепатэктомия и расширенная гемигепатэктомия является вариантом выбора многих авторов, при этом отмечается высокий риск развития послеоперационной печёночной

недостаточности [65, 140]. Концепция малых центральных резекций печени при ОК основывается на результатах трёхмерной реконструкции, демонстрирующих достаточность удаления конfluence желчных протоков с прилежащей паренхимой для достижения радикальности вмешательства.

Анатомически данная операция включает различные комбинации сегментов: I и IV (IVB); I, IV (IVB) и V; или I, IV (IVB), V и VIII, с возможным расширением за счёт частичной резекции VI, VII и VIII сегментов в отдельных случаях. Обоснованием такого подхода служит наблюдение, что при обширных резекциях значительная часть удаляемой паренхимы часто не содержит опухолевой ткани. Эффективность данной методики подтверждается исследованиями японской хирургической школы, продемонстрировавшей у отобранных пациентов сопоставимость показателей радикальности и выживаемости с результатами обширных резекций [130, 138, 165]. Согласно данным Chen X.P. и соавторов (2009), пятилетняя выживаемость после малых резекций может достигать 34% [57].

При анализе клинических данных установлено, что малая центральная резекция печени демонстрирует достаточную эффективность при различных типах опухоли Клацкина по классификации Bismuth, включая I, II, IIIa и IIIb типы [57]. Более того, в определённых клинических ситуациях данный вид хирургического вмешательства может быть применим даже при IV типе новообразования [172].

Достижение R0-статуса при выполнении малой центральной резекции печени у пациентов с опухолью Клацкина требует тщательной предоперационной оценки топографо-анатомических взаимоотношений билиарного дерева и распространённости опухолевого процесса [130, 185].

Для разрешения противоречия между рисками пострезекционной печёночной недостаточности при обширных резекциях и вероятностью позитивного края резекции при малых вмешательствах EndoI с соавторами (2014) предлагают активное использование современных методов предоперационной визуализации с применением 3D-реконструкции [109].

Технические аспекты выполнения малой центральной резекции и формирования билиодигестивного анастомоза представляют основные ограничивающие факторы для широкого внедрения данной методики, как отмечают Chen X.P. и соавторы (2009) [57]. При этом Van Gulik T.M. и соавторы (2009) акцентируют внимание на том, что определяющим фактором при выборе объема операции является квалификация хирурга [185].

Модифицированная техника расширенной гемигепатэктомии обеспечивает оптимальный баланс между радикальностью операции (достижение R0-статуса) и сохранением максимального объема функционирующей печёночной паренхимы. Методика показана при IIIA и IV типах новообразования в отсутствии опухолевой инвазии в желчных протоках VI и VII сегментов и правой печёночной артерии. Особенность хирургической техники заключается в дифференцированном подходе: при правосторонней гемигепатэктомии сохраняется IV сегмент, а при левосторонней - передняя часть VIII сегмента совместно с его желчным протоком [185].

Характер поражения желчных протоков при опухоли Клацкина определяет выбор стороны гемигепатэктомии. В случаях IIIA и IV типах с преобладающим вовлечением правого печёночного протока методом выбора является правосторонняя гемигепатэктомия [104, 105, 107]. При доминирующем поражении левого протока, характерном для IIIB или IV типах опухоли, показано выполнение левосторонней гемигепатэктомии [105].

В клинической практике чаще выполняется правосторонняя гемигепатэктомия, что обусловлено правосторонним расположением конfluence в воротах печени, высокой частотой вовлечения правой печёночной артерии и особенностями топографии зональных структур [180]. Данные анатомические характеристики легли в основу концепции выполнения правосторонней гемигепатэктомии по методике «en-bloc» [197].

Методика «en-bloc», разработанная Neuhaus и соавторами в 2012 году, представляет собой комплексное хирургическое вмешательство, объединяющее одномоментное удаление внепечёночных желчных протоков,

бифуркационной зоны воротной вены и правой печёночной артерии в комбинации с обширной резекцией печени, включающей I и IV-VIII сегменты. Авторы продемонстрировали преимущества данного подхода с позиции онкологического радикализма [146].

Однако существуют и альтернативные мнения [155]. Так, M. Nagino и соавторы в 2013 году, основываясь на анализе 574 клинических наблюдений, подвергли сомнению концепцию анатомического обоснования преобладания правосторонних резекций и не применяют в своей практике методику «no-touch technique» (N). Агрессивная хирургическая тактика, включающая комбинацию расширенной гемигепатэктомии с сосудистой резекцией, панкреатодуоденальной резекцией и региональной лимфаденэктомией (группы лимфоузлов 8, 12 и 13), позволяет достичь радикальности операции в 80% наблюдений [196, 137].

Сосудистая резекция при опухоли Клацкина выполняется в трёх клинических ситуациях: при интраоперационном подозрении на инвазию сосудов [15, 29, 31, 85, 155], при обнаружении тесного контакта опухоли с сосудистыми структурами во время мобилизации [107, 108], а также как стандартный компонент техники «en-bloc» при резекции воротной вены [67]. Результаты трёх метаисследований демонстрируют, что резекция воротной вены не оказывает существенного влияния на послеоперационную летальность [33, 58, 189].

Однако выполнение резекции и реконструкции печёночной артерии сопряжено с высоким риском осложнений и летальных исходов, при этом не приводя к улучшению показателей отдалённой выживаемости [33]. Следует отметить, что у пациентов, перенёсших резекцию воротной вены, наблюдаются сниженные показатели 5-летней выживаемости, что может быть обусловлено исходно более распространённым опухолевым процессом, соответствующим стадиям T3 и T4 [33, 67, 189].

В работе M. Nagino с коллегами (2013) наличие опухолевой инвазии воротной вены было отмечено у 36% пациентов с опухолью Клацкина, при

этом результаты лечения в группах с инвазией и без неё оказались сопоставимы [196]. По данным de Jong M.C. и соавторов (2012), морфологический статус края резекции имеет более важное прогностическое значение для отдалённой выживаемости, чем наличие инвазии воротной вены [67]. Вопрос целесообразности резекции воротной вены для достижения R0-статуса остаётся дискуссионным [33, 187, 189], хотя при подозрении на инвазию, особенно у пациентов с T3-T4 стадиями, резекция рекомендуется для повышения радикальности вмешательства [67].

Анализ литературных данных свидетельствует о значительной вариабельности частоты опухолевой инвазии воротной вены, которая по различным источникам составляет от 22% до 100% наблюдений [16, 17, 67, 73, 85, 96, 133, 140, 171]. Столь значительный разброс данных свидетельствует о сложности достоверной оценки сосудистой инвазии как на дооперационном этапе, так и интраоперационно. В связи с этим преимущества стандартной резекции воротной вены требуют дальнейшего изучения и дополнительных доказательств [26, 33, 96, 117].

Гемигепатэктомия «en-block» увеличивает частоту R0-резекции. Сравнительный анализ частоты краёв резекции у 478 пациентов после резекции по причине ОК показал, что у 85 (18%) пациентов имеются положительные края резекции, влияющие на уровень выживаемости - 2,1 против 4,9 лет.

Объёмы лимфаденэктомии остаются до сих пор спорными. Выявлено, что любое поражение лимфоузлов при ОК является неблагоприятным фактором прогноза, и многие авторы рекомендуют выполнение полной лимфаденэктомии ворот печени. Разные авторы считают целевым числом выборки лимфоузлов для точной диагностики от 3 до 7 [26, 30].

К актуальным критериям, определяющим нерезектабельность опухоли Клацкина, относятся следующие варианты распространения процесса: двустороннее поражение секторальных желчных протоков, инвазия конfluence воротной вены с распространением на её ветви, билатеральное

вовлечение печёночных артерий с сопутствующим поражением конfluence воротной вены. Дополнительным критерием служит сочетание одностороннего поражения печёночной артерии с подтверждённой обширной инвазией контралатерального печёночного протока [26, 127, 148, 153].

Согласно литературным данным [153, 183], хирургическое лечение абсолютно противопоказано при наличии следующих состояний: метастатическое поражение обеих долей печени, диссеминация опухолевого процесса в отдалённые лимфатические узлы, атрофические изменения контралатеральной паренхимы печени, а также при наличии экстрапечёночного распространения заболевания, включая метастазы в лёгочную ткань, костные структуры и канцероматоз брюшины. При этом критерии нерезектабельности при местном распространении опухолевого процесса остаются предметом дискуссии в профессиональном сообществе [139].

В последние десятилетия отношение к трансплантации печени при ОК претерпело изменения. Соответствующие протоколы акцентируют своё внимание на конкретных критериях больных для отбора, а также необходимость проведения предоперационной химиотерапии и лучевого лечения для лучшей подготовки больных к трансплантации [10, 11, 30].

Трансплантация печени противопоказана при опухоли более 3 см, поражении лимфоузлов, наличии метастазов и предшествующей ЗНО [4, 30]. Американские исследователи показали лучшие параметры выживаемости у больных после трансплантации, чем при резекциях: 304 пациента, 234 из них после резекции, 70 - после трансплантации с 5-летней выживаемостью, 84% против 18%.

Высокая частота рецидивов при ОК после резекции (60-70%) предполагает адьювантную химиотерапию для закрепления эффективности. Исследование ABC-02 рекомендуют в качестве стандарта химиотерапии с применением гемцитабина и цисплатина.

Многоцентровое рандомизированное исследование PRODICE 12 Accord 18, включающее 196 пациентов, в том числе с ОК, показало отсутствие различий безрецидивной выживаемости с и без адьювантной химиотерапии. Пациентам с ОК и положительными краями резекции может быть предложено химиолучевое лечение.

К настоящему времени продолжаются исследования SWOGS0809 II фазы (гемцитабин и капецитабин), АСТТИСА-1 (III фаза, рандомизированное КИ, гемцитабин и цисплатин) с первичной конечной точкой оценки 2-летней безрецидивной выживаемости, NCT: 03079427 и AdjuvantS-1, которые по завершению исследований дадут ответ на эффективность адьювантной химиолучевой терапии [4]. Перспективные направления более эффективного контроля ОК в ближайшей перспективе связаны с геномикой, иммунотерапией и таргетными подходами [30].

Таким образом, опухоль Клацкина является редким агрессивным заболеванием, которая нередко на стадии доклинических проявлений становится нерезектабельной, связанная с развитием внутри и внепечёчных метастазов, инвазией магистральных сосудов и прилежащих нервов. В ведущих центрах удаётся достичь RO-резекции до 60%, с 5-летней общей выживаемостью - до 75%. Безрецидивная 5-летняя выживаемость составляет после резекций - 25,8%, частота рецидивов - 55%. Разработаны различные модели прогнозирования выживаемости пациентов в отдалённом периоде, но их недостатки связаны с отсутствием выявленных унифицированных факторов риска [18, 30].

Ранняя диагностика ОК повышает шансы для применения радикального лечения. В связи с высокой частотой запущенности процесса значительной части больных потребуются дооперационная или паллиативная декомпрессия желчных протоков. Хирургическая резекция позволяет добиться наилучших результатов долгосрочной выживаемости при сохранении высокого риска послеоперационных осложнений.

Основной целью хирургического вмешательства является достижение RO-резекции, для обеспечения которой часто требуется расширенная резекция печени с реконструкцией сосудов или желчевыводящих путей. Повышение эффективности применения адъювантной химиолучевой терапии, а также расширение арсенала терапевтических мер (генной терапии, иммунотерапии, таргетных подходов) требуют дальнейших исследований. Внедрение миниинвазивных подходов также является моментом стимула в решении проблемы ОК. В частности, внедрение криодеструкции в гепатобилирной хирургии с оценкой её результатов позволит дополнить возможности малоинвазивных технологий в лечении опухоли Клацкина. В ближайшей перспективе роль трансплантации печени должна найти своё решение [20].

Исходя из изложенного, дальнейшие исследования относительно ОК должны быть направлены на динамику распространённости в отдельных странах и регионах с выявлением факторов риска, морфологии, на улучшение ранней диагностики и поиска различных более эффективных хирургических способов, включая малоинвазивные вмешательства, профилактику послеоперационных осложнений и улучшение качества жизни больных. Данные обстоятельства мотивировали к проведению настоящего исследования.

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования

2.1. Общая характеристика больных с опухолью Клацкина

В соответствии с целями и задачами настоящего исследования проведён ретро- и проспективный анализ клинического материала, включающего данные 82 больных с холангиоцеллюлярным раком (впредь - опухоль Клацкина, ОК). Все больные были обследованы и получили комбинированное лечение в условиях торакоабдоминального отделения ГУ «Республиканский онкологический научный центр» МЗиСЗН РТ, отделений хирургии печени ГУ «Институт гастроэнтерологии Республики Таджикистан» и ГУ «Городской медицинский центр скорой медицинской помощи» города Душанбе за период 2010-2023 годы.

В зависимости от объёма и периода оказания специализированной хирургической помощи, пациенты с ОК были разделены на 2 группы: ретроспективная (группа сравнения, 40 (48,8%) пациентов) и проспективная (основная группа, 42 (51,2%) пациента). Критерием временного периода разделения больных на две группы послужило различие в подходах хирургической коррекции ОК и реконструкции желчевыводящих путей в разные периоды в указанных центрах, относящихся к больным с ОК.

Для выполнения основной задачи, т.е. выявления частоты заболеваемости, этиологии и факторов риска, морфологической структуры, особенностей диагностики и методов лечения ОК, нами проведён ретроспективный анализ с изучением медицинской документации и формы отчётности трёх выше отмеченных учреждений, где за период с 2010 по 2017 годы оказывалась специализированная помощь больным, в том числе, со злокачественными новообразованиями гепатобилиарной системы.

Проспективный анализ клинического материала включает исследование 42 (51,2%) пациентов с ОК, пролеченных в торакоабдоминальном отделении ГУ «РОНЦ» МЗиСЗН РТ (22-52,4%) и отделении хирургии ГУ «ИГЭ РТ» (20-47,6%) за период 2018-2023 гг. Распределение пациентов с ОК обеих групп по полу и возрасту представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1. - Распределение больных с ОК по полу и возрасту

Возраст (лет)	Исследуемая группа				Всего (n=82)	
	основная (n=42)		сравнения (n=40)		муж.	жен.
	муж.	жен.	муж.	жен.		
19-44	3 (7,1%)	2 (4,8%)	2 (5,0%)	2 (5,0%)	5 (6,1%)	4 (4,9%)
45-59	10 (23,8%)	8 (19,1%)	11 (27,5%)	9 (22,5%)	21 (25,6%)	17 (20,7%)
60-74	6 (14,3%)	12 (28,5%)	4 (10,0%)	8 (20,0%)	10 (12,2%)	20 (24,4%)
75-90	-	1 (2,4%)	1 (2,5%)	3 (7,5%)	1 (1,2%)	4 (4,9%)
Всего	19 (45,2%)	23 (54,8%)	18 (45,0%)	22 (55,0%)	37 (45,1%)	45 (54,9%)

*Примечание: $p > 0,05$ - при сравнении по полу между группами (по точному критерию Фишера).

Как видно из данных таблицы 2.1, как по полу, так и по возрасту, обе группы не имели особых различий между собой и явились сопоставимыми. Из числа изученного контингента больных (5600 пациентов) ретроспективной части материала с опухолями Клацкина выявлены 40 человек, которые составили 0,71% в структуре всех исследуемых пациентов. Среди них мужчин было - 18 (45%), женщин - 22 (55%). Из таблицы 2.1 видно, что возраст больных варьировал от 19 до 90 лет. Среди женщин наибольшее количество больных отмечены в возрастном диапазоне 44-60 лет (9-41%) и в 60-75 лет (8-36,4%).

Превалирование женщин среди контингента больных с ОК, по нашему мнению, с учётом клинико-anamнестических данных обусловлены: 1) более внимательным отношением к собственному здоровью; 2) изменение цвета кожи, потеря веса и внезапные боли в животе побудили женщин обратиться к врачам; 3) нередко появление кожного зуда на фоне прогрессирующей слабости и желтухи, не поддающиеся терапии (гормоны, антигистамины); 4) ранее вовлечение структур билиопанкреатодуоденальной зоны способствовали быстрому прогрессированию и стали причиной обращения к врачу. Другие, более глубокие патогенетические механизмы превалирования женщин в структуре ОК в нашем материале, который соответствует литературным данным, требует дальнейшего изучения.

Среди ретроспективной группы мужского пола были 18 (45,0%) человек, пик заболеваемости соответствовал также диапазону возраста 44-60 лет - 11 (61,1%), пациенты 60-75 лет - 4 (22,2%). Вероятнее, на основании клинико-анамнестических данных можно предполагать, что мужчинам в нашем регионе присуще: 1) невнимательное отношение к своему здоровью, что приводит к выпадению части больных из статистики патологии гепатобилиарной системы; 2) неосведомлённость больных о ранних симптомах рака; 3) присутствие особой категории пациентов среди мужчин (алкоголиков, наркозависимых); 4) достаточно длительное лечение по поводу так называемых воспалительных заболеваний органов этой зоны, что также является препятствием для обращения к врачам - специалистам: онкологам и хирургам крупных учреждений.

В основной (проспективной) группе из числа 42 пациентов 19 (45,2%) были мужского пола, 23 (54,8%) - женского. В ходе комплексного их лечения были использованы малоинвазивные хирургические вмешательства с применением метода криодеструкций новообразования. Материалом для анализа послужила медицинская документация, включающая стационарные истории болезни и амбулаторные карты пациентов, содержащие детальные сведения о методологии исследования, специфике и объёме выполненных операций. Проведённый сравнительный анализ охватывал ключевые аспекты заболевания: эпидемиологические и этиологические характеристики, особенности клинической картины, диагностические критерии, а также терапевтическую эффективность применённых лечебных подходов. Особое внимание уделялось оценке как непосредственных, так и отдалённых результатов лечения.

За основу для сравнительной оценки групп были определены следующие параметры:

- частота опухоли Клацкина по данным обращаемости пациентов в исследуемый период;
- факторы риска развития ОК;

- морфологическая структура опухоли;
- локализация с типом опухоли по Bismuth-Corlette;
- эффективность диагностических методов (УЗИ, КТ, МРТ, ЧЧХГ);
- структура резектабельности и операбельности ОК; характер и объём оперативного вмешательства (проспективная группа в сравнении с данными литературы);
- возможность и эффективность применения криодеструкции при ОК (прецедент в хирургии ОК);
- ранние, поздние послеоперационные осложнения;
- рецидивирование и выживаемость.

Критериями включения в исследование как ретроспективной, так и проспективной группы были все случаи подтверждённого (до операции - клинично-инструментального, после операции - с морфологической верификацией) диагноза опухоли Клацкина, независимо от возраста, пола и коморбидного статуса. По основным параметрам (стадии, морфология, резектабельность, непосредственные отдалённые результаты) группы были идентичными, и нам удалось осуществить сравнительную их оценку.

Условное разделение периодов исследования (1 период - 2010-2017 гг., 2 период - 2018-2023 гг.), которое связано с изменением парадигмы хирургического подхода, показало тенденцию к унифицированию с появлением трендов к персонализации лечебной тактики с акцентом в сторону более радикальной агрессивной хирургии, включающей расширение показаний к объёму оперативных вмешательств и внедрению криодеструкции при опухоли Клацкина.

Данные таблицы 2.1 показывают преобладание женщин (45 - 54,9%) над мужчинами (37-45,1%), хотя прослеживается сопоставимость групп по гендерной принадлежности. Кроме того, возрастная структура больных показывает сопоставимую вариацию (от 19 до 75 лет) и пик заболеваемости, и пациентов старшего возраста (44-60).

Известно, что в клинической онкологии одной из ключевых проблем является раннее выявление рака, решением которого в условиях отсутствия программы профилактических осмотров, по крайней мере, контингента риска, является своевременное обращение больных к специалисту или врачам первичного звена. Нами изучены сроки обращения больных обеих групп, которые приведены на рисунке 2.1.

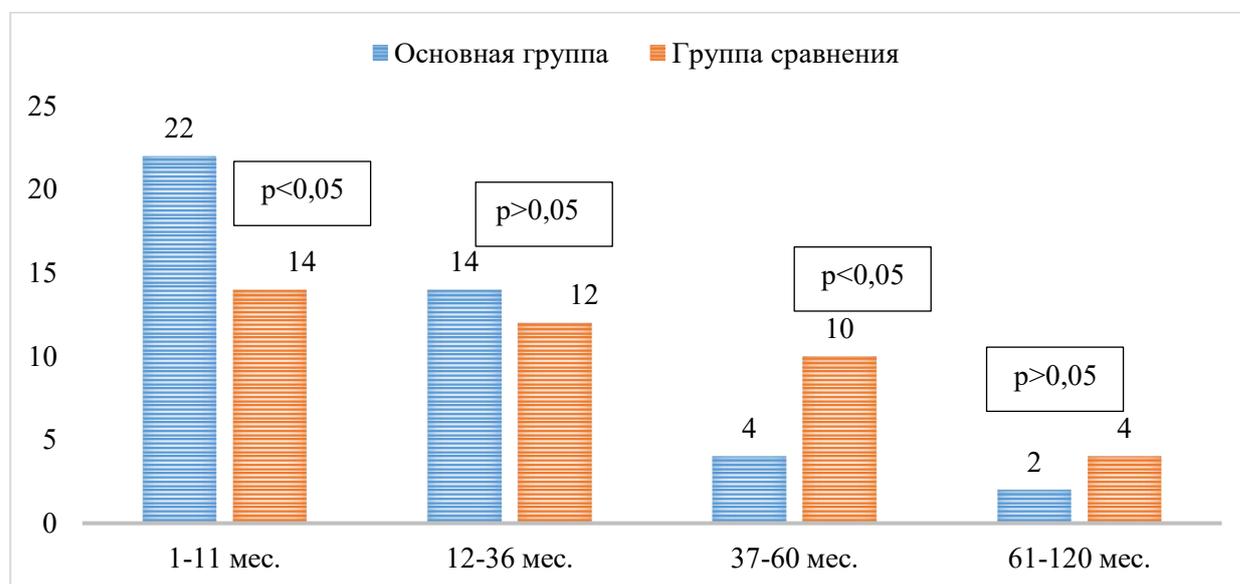


Рисунок 2.1. - Сроки обращения за лечебной помощью больных с опухолями Клацкина

Анализ сроков обращения пациентов за медицинской помощью выявил следующее распределение: наибольшую группу (43,9%, 36 пациентов) составили больные с длительностью анамнеза от 1 до 11 месяцев, у которых отмечалась эволюция симптоматики от минимальных проявлений до развёрнутой картины с абдоминальным болевым синдромом, астенизацией и желтухой. В 31,7% случаях (26 пациентов) период от начала заболевания до обращения составил от 1 до 3 лет, а у 17,1% (14 пациентов) - от 4 до 6 лет. Детальный анализ анамнестических данных позволил идентифицировать группу пациентов (7,3%, 6 случаев) с длительностью заболевания более 7 лет до момента обращения.

Таким образом, изучение сроков обращения пациентов показало, что более 75,6% - 62 пациента попали к врачам-специалистам в сроки от 1 до 3 лет. Сравнительно высокая частота поздних сроков обращения связана с

недостаточной информированностью населения о симптомах рака, низкой онкологической настороженностью врачей первичного звена, нередко длительность обследования рутинными методами и отсутствие реакции врачей и пациентов на неэффективность лечения.

В современной научной литературе (Бурякина С.А. и соавт., 2012; Чжао А.В. и соавт., 2021) отмечается отсутствие чёткого понимания этиологии опухоли Клацкина среди злокачественных новообразований. В связи с этим, исследовательский фокус сместился на идентификацию факторов риска развития данной патологии, которые стратифицированы на две основные категории.

К установленным факторам риска относятся: первичный склерозирующий холангит, паразитарные поражения гепатобилиарной системы, гепатолитиаз, болезнь Кароли, а также кисты желчных протоков I и IV типа. Группа потенциальных факторов риска включает хронические заболевания печени (цирроз, вирусные гепатиты В и С), метаболические нарушения (сахарный диабет, ожирение), поведенческие факторы (злоупотребление алкоголем, курение) и воздействие токсических веществ (диоксины, поливинилхлорид). В данном контексте мы изучили этиологические факторы, которые показаны на рисунке 2.2.

Согласно рисунку 2.2, в проспективной группе у 24 (60%) пациентов, по данным медицинской документации, выявить факторы риска (рутинную причину) не удалось, и это, на наш взгляд, объясняется, вероятно, невнимательным изучением анамнеза заболевания лечащими врачами. В основной группе пациентов только у каждого третьего больного (15; 35,7%) не были установлены факторы риска развития заболевания, хотя в их диагностике были использованы самые современные лабораторные и инструментальные методы исследования.

Хронический гепатит В выявлен у 7 (16,7%) пациентов основной и 10 (25,0%) больных группы сравнения, хронический гепатит С - у 14 (33,3%) и 6 (15%) больных соответственно ($p < 0,05$). Таким образом, у 43 (52,4%) больных

имели место хронические гепатиты В, С и Д, т.е. возможные факторы риска развития ОК.

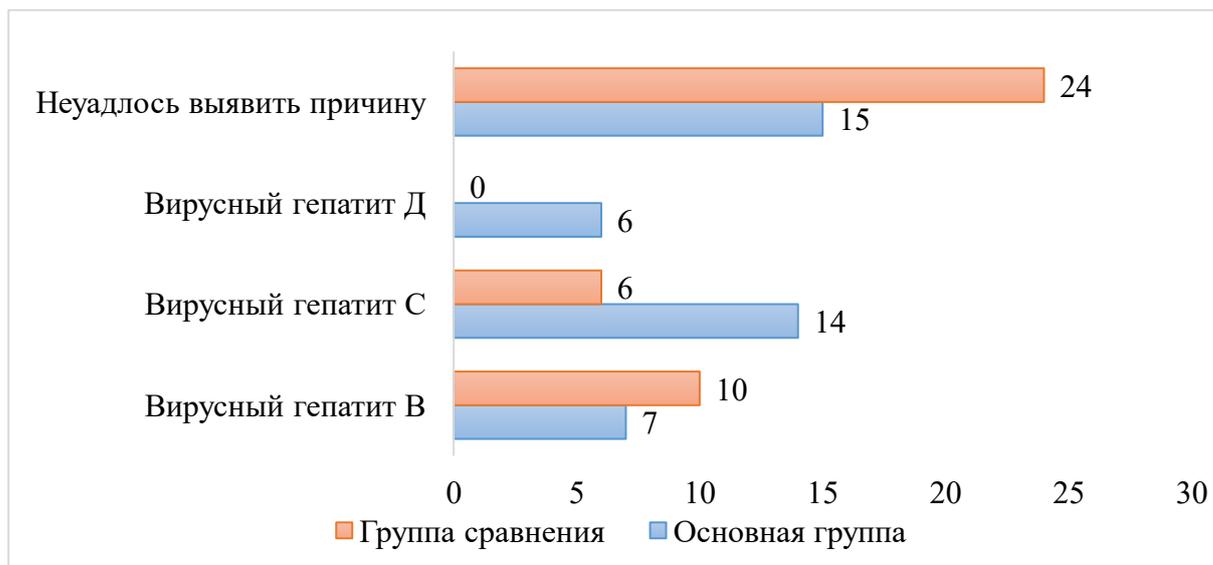


Рисунок 2.2. - Причины развития опухоли Кляцкина

Следует отметить, что важнейшим звеном изучения проблем возникновения рака являются этиологические моменты. Однако, в этом вопросе для повышения достоверности этиологических аспектов требуются дальнейшие исследования.

Безусловно, основным моментом обращения пациентов к врачам служат жалобы больных, которые крайне важны в плане ранней диагностики и выстраивания линии первичной и вторичной профилактики, а также проведения противораковой пропаганды. Доказано, что на ранних стадиях развития ОК специфическая симптоматика отсутствует. Это связано с невовлечением в опухолевый процесс внутрипечёночных протоков и системных проявлений. По мере развития опухолевого процесса начинают проявляться клинические симптомы заболевания, частота которых показана в таблице 2.2. Анализ клинической симптоматики в группе сравнения (n=40) выявил следующую частоту основных проявлений заболевания: желтуха различной интенсивности наблюдалась у всех пациентов (100%), кожный зуд беспокоил 25 (62,5%) больных, абдоминальный болевой синдром присутствовал в 14 (35%) случаях, значимая потеря массы тела (более 4%)

отмечена у 8 (20%) пациентов, ремиттирующая лихорадка зарегистрирована в 4 (10%) наблюдениях.

Таблица 2.2. - Клинические проявления опухоли Клацкина

Клиническое проявление	Всего		Группа				p
			сравнения (n=40)		основная (n=42)		
	n	%	n	%	n	%	
Желтуха	80	97,6	40	100,0	40	95,2	>0,05
Снижение массы тела	21	25,6	8	20,0	13	30,9	>0,05*
Абдоминальная боль	47	57,3	14	35,0	33	78,6	<0,001
Тошнота, рвота	17	20,7	4	10,0	13	30,9	<0,05**
Лихорадка	13	15,9	5	12,5	8	19,1	>0,05**
Кожный зуд	44	53,7	25	62,5	19	45,2	>0,05

* Примечание: p - статистическая значимость различия показателей частоты клинических проявлений между группами (по критерию χ^2 , * с поправкой Йетса, ** (по точному критерию Фишера).

К патогномоничным симптомам заболевания отнесены: желтуха, кожный зуд, болевой синдром с преимущественной локализацией в правом подреберье, снижение массы тела, лихорадка, диспепсические явления в виде тошноты и рвоты. В основной группе пациентов встречаемость этих симптомов была почти аналогичной, как у группы сравнения, кроме болевого синдрома в животе.

При уточнённой оценке соматического статуса выявлены явления вторичного холангита (n=2), желчнокаменная болезнь (n=4), гепатомегалия (n=6), спленомегалия (n=4). С учётом этого надо подчеркнуть, что клиническая картина при ОК, помимо опухолевого поражения проксимальных желчных протоков также обусловлена коморбидным статусом, связанным у части больных с хроническими продуктивными воспалительными заболеваниями органов гепатобилиарной зоны.

2.2. Роль дополнительных методов исследования в диагностике опухоли Клацкина

Современная диагностическая стратегия при опухоли Клацкина, согласно ведущим исследователям (Измайлов Л.Г., 2011; Грантов Д.А. и соавт.,

2015; Чжао А.В. и соавт., 2021), базируется на комплексном применении высокотехнологичных методов визуализации в дополнение к клинико-лабораторным данным. Мультимодальный диагностический подход, включающий УЗИ, МСКТ, МРТ с холангиографией, ПЭТ-КТ и эндоскопические методики, позволяет получить исчерпывающую информацию о характеристиках опухолевого процесса: точную топографию и размеры очагов, их метаболическую активность, степень лимфоваскулярной инвазии, вовлечение капсулы печени и прилежащих структур, а также наличие отдалённых метастазов в головном мозге, лёгких, в костях и других органах.

С целью определения локализации процесса, степени местного распространения, стадии заболевания, морфологической структуры опухоли, поражения лимфоузлов и отдалённого метастазирования использованы доступные, современные методы исследования.

Диагностические возможности, чувствительность, специфичность и точность различных современных методов исследования (инструментальные, лучевые и малоинвазивные) на основании анализа собственного материала приведены в таблице 2.3.

Таблица 2.3. - Информативные характеристики применяемых методов исследования у пациентов с ОК (n=40)

Показатель	Группа	УЗИ	Трёхфазная КТ	ЧЧХГ	МРТ	Онкомаркеры АФП, СА-19,9
Чувствительность (%)	сравнения	90	90	61	68	85
	основная	92	93	63	70	85
p						
Точность (%)	сравнения	50	50-65	59	60	78
	основная	53	67-68	61	68	78
p						

* Примечание: $p > 0,05$ информативность различных методов исследований при опухоли Клацкина (по точному критерию Фишера).

Ультразвуковое исследование было проведено всем пациентам. У 4 больных ретроспективной группы УЗИ комбинировалось с эндоскопическими методами диагностики для определения характера и распространённости опухолевого поражения желчных протоков, оценки лимфаденопатии, при этом в двух случаях была выполнена биопсия. При проведении ЭРХГ у

пациентов с опухолью Клацкина, размером более 10 мм визуализировались характерные рентгенологические признаки: неровность контуров протоков и их резкий обрыв с формированием дефекта наполнения по типу «плеча». Расширение внутривенных протоков отмечено при УЗИ у 100% больных, а блок на уровне конfluence - в 6 (15%) случаях. Однако при этом, оценить вовлечение сосудистых структур ворот печени крайне затруднительно, что возможно связано с квалификацией диагноста. Высокочувствительными методами диагностики ОК признаны эндоскопическая ретроградная холангиография и УЗИ с контрастным усилением, однако в ретроспективном материале данные методы не были использованы.

Ультразвуковое исследование проводилось с помощью аппарата Aplio - 400 TOSHIBA до 2018 г., а последующие исследования проводились с помощью цветной формы Дженерал Электрик (ДЭ) с датчиками 3,5 мГц- 5,5 мГц.

Для диагностики ОК достаточно высокой чувствительностью обладают КТ, МРТ и МРТ-холангиография, связанные как с определением локализации и протяжённости опухоли, так и дифференциальной диагностикой. КТ с контрастным усилением проведено у 40 (100%) больных, которая позволила выявить вовлечённость сосудистых структур и понижение потенциальной резектабельности опухоли. На догоспитальном этапе 5 больным проведена КТ без применения контрастного вещества, информативность которых была низкая.

Визуализация патологического процесса осуществлялась посредством двух основных методов лучевой диагностики. Высокоточная компьютерная томография выполнялась на многосрезовом томографе TOSHIBA ASTEION 64, с обязательным включением в протокол исследования как нативной фазы, так и многофазного контрастного усиления. Последнее включало артериальную, венозную и отсроченную фазы, что обеспечивало оптимальную визуализацию опухоли Клацкина во всех временных промежутках контрастирования.

МРТ проводилась с использованием высокопольного томографа Siemens Magnetom Avant, оснащённого 16-канальной катушкой и обеспечивающего напряжённость магнитного поля 1,5 (2,0) Тесла. Для повышения диагностической точности 25% пациентов было выполнено дополнительное внутривенное контрастирование.

МРТ-исследование проведено 12 (30%) больным, при этом только у 3 (7,5%) выполнено с контрастным усилением. Данный метод позволил выявить неравномерное утолщение стенок желчных протоков зоны конfluence (n=3), деформацию и сужение просвета протоков (n=5), опухолевую инфильтрацию (n=2), накопление контрастного вещества в отсроченной фазе (n=1), инвазию в печёночную артерию и другие сосуды (n=1).

В соответствии с данными УЗИ, КТ и МРТ-исследования выявлены зоны поражения проксимальных желчных протоков, что позволило распределить больных по классификации Bismuth - Carlette, что показано на рисунке 2.3.

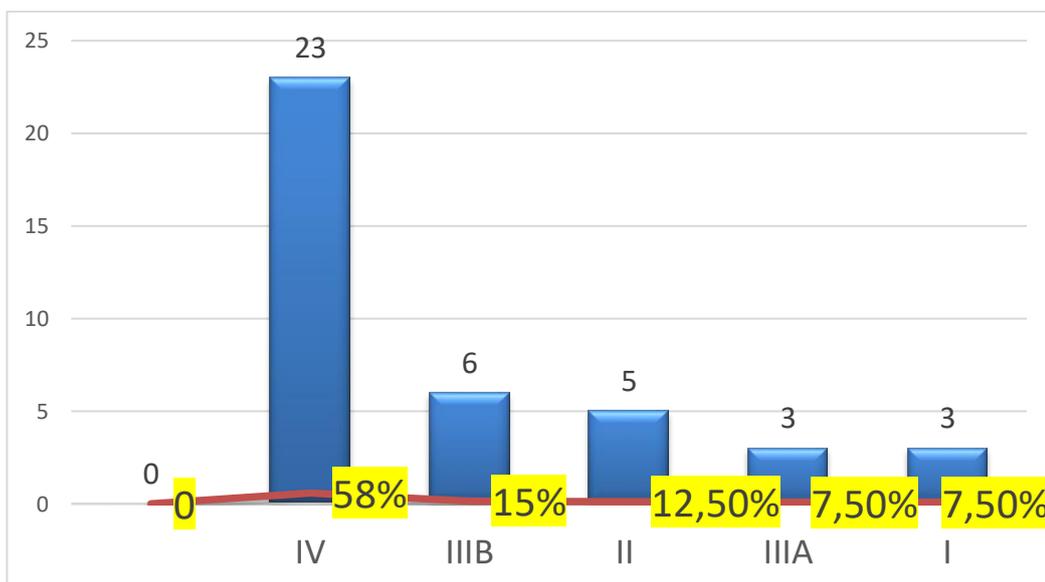


Рисунок 2.3. - Локализация опухолей Клацкина согласно классификации Bismuth-Corlette

Как следует из рисунка 2.3, в соответствии с классификацией Bismuth - Corlette выделены следующие типы опухоли: по частоте встречаемости: 1) IV тип - у 23 (58%) пациентов в зоне конfluence желчных протоков; 2) III тип В - у 6 (15%) с распространением на левый печёночный проток; 3) II тип - у 5

(12,5%); 4) III тип А - у 3 (7,5%) с распространением на правый печёночный проток; 5) I тип - у 3 (3,5%) пациентов с опухолью ОПП.

В результате было выявлено преобладание опухолей IV типа (58%), III типа В (15%) и III типа А (7,5%), что свидетельствует о доминировании поздних стадий заболевания. Эти данные указывают на распространённость патологического процесса, что, вероятно, обусловлено поздней диагностикой и запоздалым обращением пациентов.

Данная тенденция подчёркивает необходимость усиления профилактических мероприятий, как первичных, так и вторичных. По результатам МРТ-исследований, заключения по лимфоваскулярной инвазии и поражению лимфоузлов крайне скудные. По данным литературы, чувствительность и специфичность МРТ-исследований при визуализации опухоли Клацкина выше, чем при КТ. Полученные результаты применения различных методов исследования больных с ОК группы ретроспективного анализа позволили определить степень чувствительности и точности методов, которые приведены в таблице 2.3.

В целом выявленные параметры эффективности УЗИ, КТ и МРТ-исследований у больных с ОК в сравнительном аспекте с данными литературы указывают на сложности (квалификации) интерпретации, данных нашими специалистами, и возможно связаны с мощностью использованных аппаратур. Также трудно поддаётся объяснению сравнительно низкая чувствительность МРТ при ОК.

Чрескожная чреспечёночная холангиография проведена 10 (25%) больным с ОК в стационарных условиях. При этом по записям в историях болезни данное исследование позволило определить уровень и протяжённость поражения желчных протоков, осуществить временную (n=3) и постоянную декомпрессию (n=7) желчных путей. В 6 из 10 случаев взята биопсия для гистологического исследования. По этим скромным результатам определена чувствительность метода в пределах 61%, а точность - 59%.

Современные исследования в области опухоли Клацкина сфокусированы на идентификации факторов риска и разработке прогностических моделей заболевания. В клинической практике применяются линейные системы прогнозирования, учитывающие комплекс клинико-патологических параметров: демографические характеристики (возраст, пол), морфологические особенности опухоли (размер, гистологический тип, степень дифференцировки), характер распространения (экстрапечёночное распространение, лимфоваскулярная инвазия, метастазирование, лимфогенная диссеминация, рецидивирование). В оценке прогноза также учитываются параметры хирургического лечения, включая достижение R0-статуса резекции, послеоперационную выживаемость и лабораторные показатели. Однако, разработка валидированной прогностической шкалы оказалась затруднена ввиду неполноты данных в медицинской документации исследуемой когорты пациентов.

Морфологическая структура ОК, выявленная у 40 (100%) больных, представлена в 90% (n=36) аденокарциномой билиарного типа и в 10% (n=4) холангиокарциномой, в основном без указания на степень дифференцировки опухолевых клеток (рисунок 2.4). Эти данные соответствуют литературным публикациям, при этом в последних отмечают превалирование высоко и умеренно дифференцированных аденокарцином. С пониманием мы отнеслись к тому факту, что в патологоанатомических заключениях нет указаний на лимфоваскулярную и периневральную инвазию, которые являются важнейшими прогностическими факторами. По данным ряда авторов, при проведении эксплоративных вмешательств, в 30-50% случаев выявляется поражение лимфатических узлов и в 20% - отдалённые метастазы.

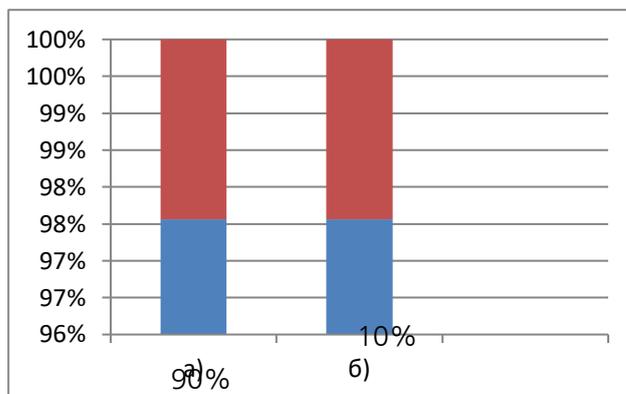


Рисунок 2.4. - Морфологическое строение опухоли Клацкина (I группы)

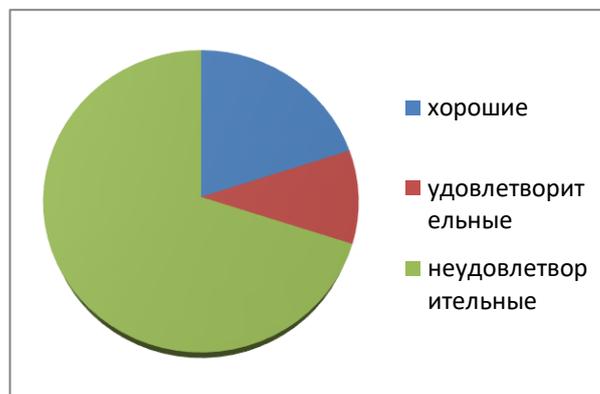


Рисунок 2.5. - Показатели эффективности лечения ОК (I группы) по данным объективного исследования

Большие трудности возникли при изучении рецидивов болезни. Выяснилось, что ранние рецидивы (до 10 месяцев) возникли у 13 (32,5%) больных, поздние рецидивы (в сроки 12-18 месяцев) развились у 15 (37,5%) больных. На основе изучения материалов мы полагаем, что причиной развития рецидивов болезни послужили трудности выполнения радикального оперативного вмешательства, т.е. R0-резекции, отсутствие возможности контроля чистоты краёв резекции (срочное гистологическое исследование не налажено), недостаточность квалификации и опыта хирургов.

Ретроспективный анализ клинических исходов продемонстрировал следующее распределение результатов лечения: прогнозируемые положительные результаты наблюдались у 20% пациентов (n=8), удовлетворительные исходы были зафиксированы в 10% случаев (n=4), тогда как неудовлетворительные результаты составили большинство - 70% случаев (n=28). Данная оценка проводилась с учётом нескольких ключевых параметров: радикальности хирургического вмешательства, продолжительности безрецидивного периода (12-15 месяцев) и общесоматического статуса пациентов.

При исследовании динамики качества жизни по шкале Карновского были выявлены следующие тенденции: у 20% пациентов (n=8) отмечено улучшение показателей качества жизни в диапазоне от 40% до 60%. У оставшейся группы

больных показатели остались на прежнем уровне, варьируя в пределах от 10% до 20%, что свидетельствует об отсутствии значимой динамики в их функциональном статусе.

Чрескожная чреспечёночная холангиография проведена для уточнения диагноза, временной или постоянной (ЧЧХС) декомпрессии билиарного тракта по показаниям. Все манипуляции ЧЧХГ проводились в условиях малой операционной или в эндоскопическом кабинете при соответствующих условиях: с традиционной методикой, с предварительной премедикацией, с использованием иглы Chiba, чаще боковым доступом по передней подмышечной линии. Из контрастных веществ применяли триомбраст 76% раствор в объёме 20-30мл.

Определение онкомаркеров, чувствительных при гепатоцеллюлярном раке и холангиокарциноме (АФП, СА19-9), определялись с целью выявления уровня их экспрессии до начала лечения и в процессе мониторинга течения болезни в качестве прогноза заболевания. Среди параметров биохимических исследований прослеживали за изменениями печёночных ферментов (АсАТ, АлАТ), общего белка, альбумина, билирубина, СОЭ, но т.к. анализ последних не входил в задачи исследования, их результаты не описаны в настоящей работе.

Основным диагностическим тестом, подтверждающим злокачественность опухолевого процесса и степень её дифференцировки, является патоморфологическое исследование, которое особенно актуально до операции и при необходимости лекарственной терапии. Однако, в силу анатомических особенностей зоны поражения ОК, вопрос дооперационной морфологической верификации остаётся сложным. Нередко удаётся при проведении ЧЧХГ или ЭРХГ взять мазки на цитологию или щипковую биопсию. На нашем материале в абсолютном большинстве случаев морфология была подтверждена после операции.

Цитологическое исследование проводилось по методу Романовского - Гимза, под светооптическим микроскопом (OLIMPUS CX 21), с увеличением

под 10-40 кратно. Оценка результатов цитологического исследования производилась согласно классификации ВОЗ (Лион, 2002).

Гистологическое исследование операционного материала чаще проводилось на светооптическом уровне, окрашивание материала проводилось методом гемтоксилин-эозином (Carl Zeiss Star) с увеличением под 10-40 кратно, в патоморфологической лаборатории РОНЦ. Учитывая контрастные климатогеографические и социально-экономические условия регионов страны, мы изучили особенности регионального распространения ОК, которые приведены на рисунке 2.6.

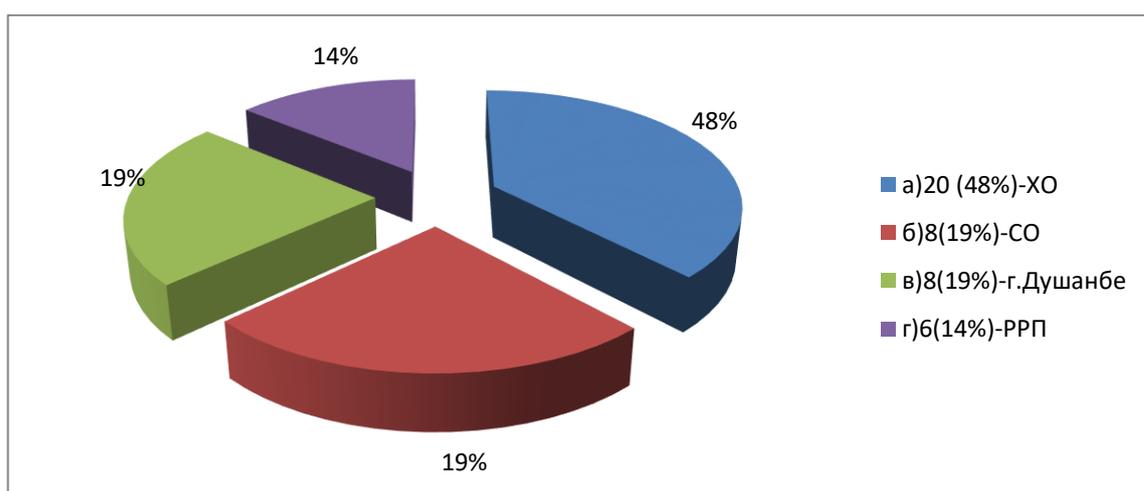


Рисунок 2.6. - Распределение больных с ОК в зависимости от их региона проживания в РТ

Среди факторов риска ОК определённая группа связана с профессиональной деятельностью пациентов, что послужило причиной изучения профессий больных, которые указаны на рисунке 2.7.

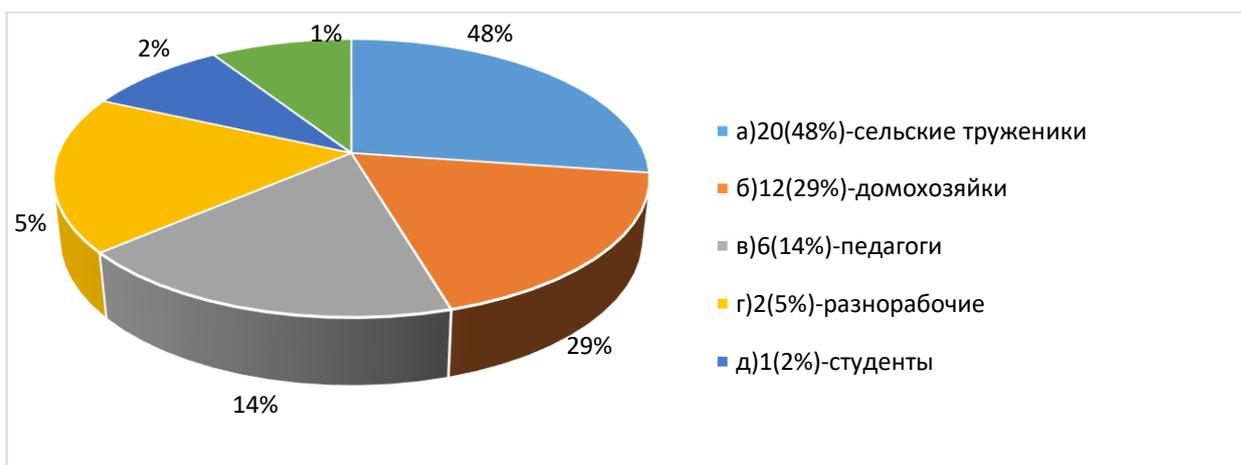


Рисунок 2.7. - Распределение больных с ОК в зависимости от их профессиональной деятельности

Важнейшим звеном изучения проблем возникновения рака являются этиологические моменты. Однако, в этом вопросе для повышения достоверности этиологических аспектов требуются дальнейшие исследования.

Опухоли Клацкина, как многим другим нозологиям ЗНО, присуще отсутствие специфической клинической симптоматики, особенно на ранних стадиях болезни. В группе проспективного исследования мы выявили ряд патогмоничных симптомов, требующие особого внимания на начальном этапе развития опухолевого процесса. Клинические проявления в виде жалоб и их частота приведены в таблице 2.2.

В соответствии с международными общепризнанными правилами, после завершения процесса комплексной диагностики, определяющих локализацию, размеры и количество опухолевых узлов, степень местного и отдалённого распространений, вовлечение сосудов и капсул печени в процесс, переневральную инвазию и внепечёночные метастазы, нами сформулирован диагноз в соответствии с рядом применяемых классификаций: Международная классификация стадийности ЗНО по системе ТНМ, 8 издание, 2018 г.; Стадирование воротной ХЦК, основанное на распространённости опухоли в проксимальном направлении, а также на вовлечение печёночной артерии (ПА) и воротной вены в процесс (NCCN Guidelines Version 4.2017).

Ниже приводится данная классификация.

Первичная опухоль (Т):

Tx - первичная опухоль не может быть оценена;

T0 - нет признаков первичной опухоли;

Tis - Карцинома in situ;

T1 - опухоль ограничена желчным протоком с вовлечением в патологический процесс мышечного или фиброзного слоёв;

T2a - опухоль распространяется за пределы стенки желчного протока на окружающую жировую клетчатку;

T2b - опухоль распространяется на прилежащую паренхиму печени;

T3 - опухоль распространяется на унилатеральные ветви портальной вены или печёночной артерии;

T4 - опухоль распространяется на: портальную вену или её ветви билатерально; или общую печёночную артерию; или билатерально на ветви желчного протока второго порядка; или унилатерально на ветви желчного протока второго порядка с вовлечением контралатеральных портальной вены или печёночной артерии.

Регионарные лимфатические узлы (N):

Nx - регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены;

N0 - нет метастазов в регионарных лимфатических узлах;

N1 - метастазы в регионарных лимфатических узлах (включая лимфатические узлы, расположенные вдоль пузырного протока, общего желчного протока, печёночной артерии и портальной вены);

N2 - метастазы в периаортальные, перикавальные, лимфоузлы верхней мезентериальной артерии и/или лимфоузлы чревной артерии.

Отдалённые метастазы (M):

M0 - нет отдалённых метастазов;

M1 - есть отдалённые метастазы.

Классификация TNM предусматривает стратификацию заболевания на четыре основные стадии, причём некоторые из них подразделяются на подгруппы, детальная характеристика которых представлена в таблице 2.4.

Таблица 2.4. - Группировка по стадиям рака внепечёночных желчных протоков (в области ворот печени)

Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2a — b	N0	M0
Стадия IIIA	T3	N0	M0
Стадия IIIB	T4	N0	M0
Стадия IIIC	Любая T	N1	M0
Стадия IVA	Любая T	N2	M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

Классификация AJCC отличается от предшествующих систем стадирования включением дополнительных критериев оценки распространённости опухолевого процесса: инвазии магистральных сосудов (портальной вены и печёночной артерии), статуса регионарных и отдалённых лимфатических узлов, наличия отдалённых метастазов, степени дифференцировки опухоли и резидуальной опухолевой ткани. Важной особенностью данной системы является её базирование на результатах морфологического исследования, что определило её альтернативное название - классификация «морфологического стадирования» (pTNM). Распределение больных по стадиям ОК (NCCN) приведено в таблице 2.5.

Таблица 2.5. - Распределение больных с ОК по системе TNM

TNM	II группа (n=42)
T1N0M0	3 (7%)
T2N0M0	4 (10%)
T3N0M0	34 (81%)
T4N1M0	1 (2%)
T4N1M1	-

А также по уровню поражения для определения типа опухоли Клацкина мы использовали актуальную классификацию по Bismuth-Corlette (рисунки 2.8, 2.9)

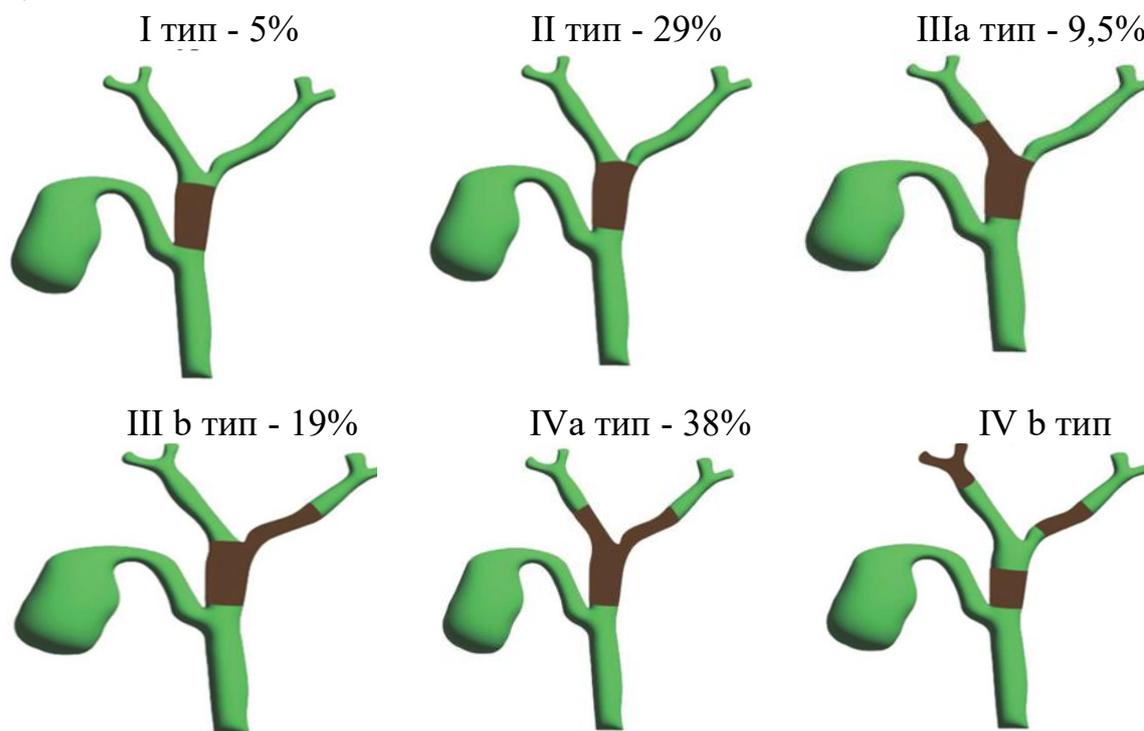


Рисунок 2.8. - Типы опухоли Клацкина согласно классификации по Bismuth-Corlette

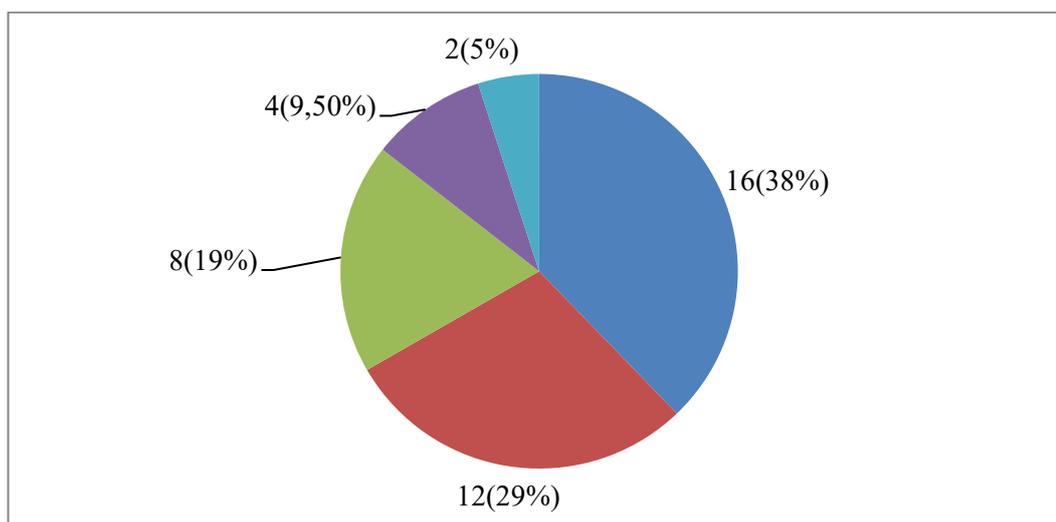


Рисунок 2.9. - Локализация опухолей Клацкина согласно классификации Bismuth-Corlette

Основным методом радикального лечения опухоли Клацкина является хирургический метод. Характер оперативных вмешательств, выполненных в основной группе, приведён в таблице 2.6.

Таблица 2.6. - Характер оперативных вмешательств, произведённых больным с опухолью Клацкина

Название операции	Тип опухоли	Группа больных	
		(n=42)	криодеструкция
1.Холецистэктомия, резекция печени с формированием гепатикоеюноанастомоза.	IIIА	7	1
2. Холецистэктомия, резекция гепатикохоледоха вместе с опухолью и созданием бигепатикоеюностомы.	II	10	10
3. Холецистэктомия, резекция гепатикохоледоха вместе с опухолью и созданием моногепатикоеюностомы.	I	6	2
4.Резекция внепечёчных желчных протоков с левосторонней гемигепатэктомией и удалением I сегмента печени с гепатикоеюностомией.	IIIВ	7	3
5.Холецистэктомия с дренированием печёчных желчных протоков.	IV	4	4
6. Чрескожная чреспечёчная холангиостомия.	IV	4	-
7. Эксплоративная лапаротомия.	IV	3	-
8.Реканализация и стентирование внепечёчных желчных протоков.	IV	1	-
Всего пациентов:	IV	42	20

Результаты анализа эффективности лечения больных с ОК приведены на рисунке 2.10.

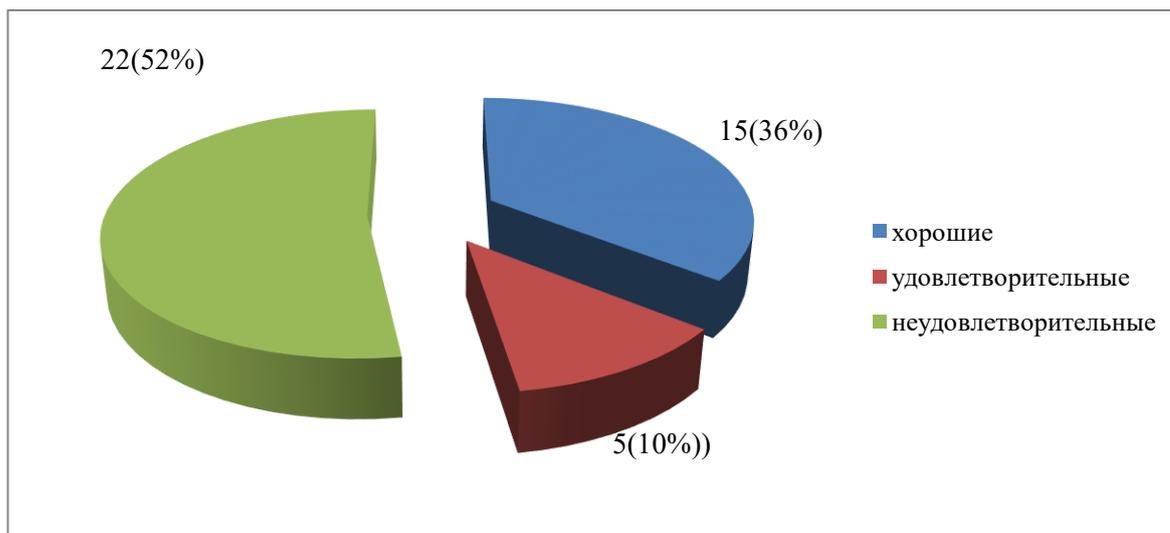


Рисунок 2.10. - Показатели эффективности лечения пациентов с ОК (второй группы) по данным объективного исследования

Изученные результаты эффективности реабилитации больных с ОК показаны в таблице 2.7.

Таблица 2.7. - Результаты оценки эффективности реабилитации больных с ОК II группа (n=42)

Регенерация п/о раны, абс (%)		Эффективность проводимой реабилитации пациентов в п/о периоде, абс (%)			Срок госпитализации, сутки (M±SD)
Первичн. натяжение м	Вторич. натяжением	Неудов-я	Удовлетв-я	Хорошая	
39 (93%)	3 (7%)	22 (52%)	5 (12%)	15 (36%)	13,40±1,15

В последние годы особое внимание уделяется применению малоинвазивных и аблятивных технологий, а также использованию регионарных химиоперфузий. На данном этапе в Центре, где оказывается специализированная помощь больным со злокачественными опухолями гепатобилиарной зоны, нет технологических условий для проведения радиоабляции, термоабляции, эмболизации и регионарной химиоперфузии.

Вместе с тем мы располагаем опытом внедрения криохирургии при ряде абдоминальных патологий, как доброкачественного, так и злокачественного характера. В частности, с 2018 г. после разработки собственной технологии (№ 850 от 26.04.2017 г) по показаниям мы применяем криодеструкции при ГЦК и ОК. Результаты применения криодеструкции у 20 (47,6%) больных с ОК приведены в таблице 2.8.

Таблица 2.8. - Распределение больных с ОК по полу и возрасту применения

Пол	Возраст, лет				Всего
	19-44	44-60	60-75	75-90	
Мужской	0	5	2	-	7 (35 %)
Женский	2	8	2	1	13 (65%)
Всего	2	13	4	1	20 (100%)

Оценка качества жизни больных основной группы определена по шкале Карновского, которая приведена в таблице 2.9.

Таблица 2.9. - Индекс Карновского

Нормальная физическая активность, больной не нуждается в специальном уходе.	100%	Состояние нормальное, нет жалоб и симптомов заболевания.
	90%	Нормальная активность сохранена, но имеются незначительные симптомы заболевания.
	80%	Нормальная активность возможна при дополнительных усилиях, при умеренно выраженных симптомах заболевания.
Ограничение нормальной активности при сохранении полной независимости больного.	70%	Больной обслуживает себя самостоятельно, но не способен к нормальной деятельности или работе.
	60%	Больной иногда нуждается в помощи, но в основном обслуживает себя сам.
	50%	Больному часто требуется помощь и медицинское обслуживание.
Больной не может обслуживать себя самостоятельно, необходим уход или госпитализация.	40%	Большую часть времени больной проводит в постели, необходим специальный уход и посторонняя помощь.
	30%	Больной прикован к постели, показана госпитализация, хотя терминальное состояние не обязательно.
	20%	Сильные проявления болезни, необходима госпитализация и поддерживающая терапия.
	10%	Умирающий больной, быстрое прогрессирование заболевания.
	0%	Смерть.

При изучении качества жизни исследуемых больных с ОК использовалась шкала Карновского, балльные оценки при этом колебались от 0% до 100 % (таблица 2.10).

Таблица 2.10. - Шкала ECOG

Балл	Характеристика
0	Пациент сохраняет полную активность и способен выполнять все виды деятельности на уровне, сопоставимом с состоянием до начала заболевания (соответствие: 90–100 баллов по шкале Карновского).
1	При данной оценке наблюдаются трудности в выполнении тяжёлых физических нагрузок, однако сохраняется возможность заниматься лёгкой или сидячей работой (например, выполнение домашних дел или канцелярских обязанностей), что соответствует 70–80 баллам по шкале Карновского.
2	Пациент, проходящий амбулаторное лечение, способен к самообслуживанию, но не может осуществлять полноценную трудовую деятельность; при этом более 50% времени бодрствования проводит в вертикальном положении (50–60 баллов по шкале Карновского).
3	Пациент ограничен в самообслуживании и проводит свыше половины бодрствующего времени в положении сидя или лёжа, что отражается на оценке 30–40 баллов по шкале Карновского.
4	Пациент полностью лишён возможности самостоятельного ухода, находясь прикованным к креслу или постели, что соответствует диапазону 10–20 баллов по шкале Карновского.
5	Летальный исход.

Для оптимизации лечения продолженного роста, рецидива ОК предложен способ лечения злокачественных опухолей печени, проксимальных отделов желчных протоков. Получено удостоверение на изобретение № ТЈ 1520 (2401926) от 26.09.2024 г. «Способ лечения злокачественных опухолей печени, проксимальных отделов желчных протоков», выданный Государственным патентным ведомством Республики Таджикистан города Душанбе.

2.3. Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка материала проводилась на компьютере с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения выборок оценивались по критерию Шапиро-Уилка. Абсолютные данные были описаны в виде средней арифметической и стандартного отклонения ($M \pm SD$), медианного значения и интерквартильного

размаха (Ме [Q1-Q3]), а относительные величины - в виде долей (%). Дисперсионные анализы независимых абсолютных величин проводились по U- критерию Манна-Уитни, а относительные величины по критерию χ^2 в том числе с поправкой Йетса и по точному критерию Фишера, при множественном сравнении - по критерию χ^2 Пирсона для произвольных таблицы. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. Особенности течения, диагностики и профилактики больных с опухолями Клацкина (ретро-проспективный анализ)

Анализ отечественной и зарубежной научной литературы свидетельствует о характерных особенностях клинического течения опухоли Клацкина: короткий анамнестический период и вариабельность клинических проявлений, обусловленная морфологической структурой новообразования, его локализацией и степенью распространённости процесса.

Следует отметить, что в Республике Таджикистан до настоящего времени не проводились комплексные научные исследования по ключевым аспектам данной патологии, включая эпидемиологию, этиологию, факторы риска, особенности клинического течения, сроки обращения пациентов, вопросы диагностики, лечения и профилактики.

Комплексная профилактика опухоли Клацкина реализуется посредством двух взаимодополняющих стратегий. Ключевым компонентом превентивных мероприятий является ранняя идентификация и терапевтическая коррекция предраковых состояний в билиопанкреатодуоденальной зоне. К таким состояниям относят различные формы хронических воспалительных процессов (как специфической, так и неспецифической этиологии), а также опухолеподобные образования в данной анатомической области. Существенную роль в профилактике играет просветительская деятельность среди населения, направленная на формирование правильных гигиенических навыков. Особое внимание уделяется информированию о необходимости снижения экспозиции к неблагоприятным экзо- и эндогенным факторам, воздействующим на слизистые оболочки ЖКТ и билиопанкреатодуоденальной зоны, поскольку данные факторы могут служить триггерами неопластической трансформации тканей различной степени злокачественности.

Факторы риска развития опухолевых процессов билиопанкреатодуоденальной зоны можно стратифицировать по степени их значимости на основании балльной оценки:

Наиболее значимые факторы (5-8 баллов):

- узловые образования билиопанкреатодуоденальной зоны длительностью более 10 лет (8 баллов);
- заболевания, снижающие иммунологическую реактивность (диабет, туберкулёз, алкоголизм) (6 баллов);
- отягощённая наследственность по опухолевым заболеваниям (5 баллов);
- оперативные вмешательства по поводу доброкачественных опухолей (5 баллов).

Факторы средней значимости (3-4 балла):

- физические и психоэмоциональные перегрузки (4 балла);
- наличие опухолей другой локализации (4 балла);
- воздействие ионизирующего излучения, хроническое воспаление (4 балла);
- длительное воздействие профессиональных вредностей (3-4 балла);
- проживание в зоне йодного дефицита (3 балла);
- иммуносупрессивные состояния (3 балла).

Факторы низкой значимости (1-2 балла):

- употребление горячей и острой пищи (2 балла);
- несоблюдение гигиены полости рта (2 балла);
- курение в зависимости от интенсивности и стажа (1-3 балла);
- длительное применение нитроглицерина (1 балл).

Возрастной фактор оценивается прогрессивно: от 1 балла (30-39 лет) до 4 баллов (60 лет и старше).

Проведя анализ факторов риска развития ОК с использованием разработанной шкалы, мы предложили классификацию пациентов на три уровня риска. К группе первого уровня (ГР1), характеризующейся

относительно низкой вероятностью развития заболевания, отнесены пациенты, набравшие от 5 до 10 баллов. Пациенты, получившие 11-16 баллов, образуют вторую группу (ГР2), что свидетельствует об умеренном риске. Третья группа (ГР3), включающая лиц с результатом 17 баллов и более, указывает на высокий риск развития ОК.

Система диспансерного наблюдения за пациентами с опухолью Кляцкина базируется на стратификации рисков, определяющей интенсивность и периодичность мониторинга. Медицинское сопровождение осуществляется в соответствии с индивидуализированным протоколом, учитывающим принадлежность пациента к определённой группе риска. Для пациентов с минимальным риском прогрессирования заболевания (ГР1) разработана базовая программа наблюдения, включающая ежегодные профилактические осмотры в сочетании с комплексом мер по элиминации модифицируемых факторов риска. В свою очередь, пациенты, отнесённые к группам повышенного риска (ГР2 и ГР3), нуждаются в более тщательном мониторинге с обязательным диспансерным контролем на ежеквартальной основе.

Комплексное изучение эпидемиологических, этиологических аспектов, факторов риска, особенностей клинического течения и сроков обращения пациентов имеет фундаментальное значение для разработки эффективных стратегий профилактики всех уровней (первичной, вторичной и третичной), а также оптимизации лечебно-реабилитационных программ.

Представленное исследование основано на анализе клинического материала, включающего 82 пациента с опухолью Кляцкина, получавших лечение в трёх ведущих клинических центрах города Душанбе в период 2010-2023 гг. В данном исследовании все 82 пациента (100%) с опухолями Кляцкина были распределены на две группы с учётом периода лечения, локализации, морфологической структуры и тактики лечебно-диагностических мероприятий. В ретроспективной сравнительной группе (I группа) оказалось 40 пациентов (49%), тогда как основная проспективная группа (II группа) включала 42 пациента (51%). Кроме того, выполнен сравнительный анализ

возрастно-полового состава больных, что позволяет оценить демографические различия между группами (таблица 3.1).

Таблица 3.1. - Распределение больных с ОК I и II группы по полу и возрасту (n=82)

Группа	Пол	Возраст больных, абс				Всего
		19-44	44-60	60-75	75-90	
I группа (n=40)	М	2 (5,0%)	11 (27,5%)	4 (10,0%)	1 (2,5%)	18 (45%)
	Ж	2 (5,0%)	9 (22,5%)	8 (20,0%)	3 (7,5%)	22 (55%)
	Всего	4 (10,0%)	20 (50,0%)	12 (30,0%)	4 (10,0%)	40 (100%)
II группа* (n=42)	М	3 (7,1%)	10 (23,8%)	6 (14,3%)	---	19 (45%)
	Ж	2 (4,8%)	8 (19,0%)	12 (28,6%)	1 (2,4%)	23 (55%)
	Всего	5 (11,9%)	18 (42,9%)	18 (42,9%)	1 (2,4%)	42 (100%)

* Примечание: * $p > 0,05$ - при сравнении между группами (по точному критерию Фишера).

Анализ гендерно-возрастной структуры исследуемых групп пациентов с опухолью Клацкина показал сопоставимое распределение. В первой группе (n=40) возраст пациентов варьировал от 19 до 75 лет и старше, при этом отмечалось преобладание женщин - 22 пациентки (55%) против 18 мужчин (45%). Аналогичная тенденция наблюдалась во второй группе (n=42): возрастной диапазон также составил до 75 лет и старше, с сохранением преобладания женщин - 23 пациентки (55%) по сравнению с 19 мужчинами (45%). Таким образом, при сравнительном анализе обеих групп в целом наблюдается преобладание на 10% пациентов женского пола. Для детальной возрастной оценки ОК необходимо анализировать вопрос принадлежности пола. При частном рассмотрении среди 22 пациенток (100%) первой группы ОК наблюдалась следующая возрастная закономерность распределения: 1) у 9 (41%) наибольшее число опухолей Клацкина отмечалось в возрасте от 44 до 60 лет; 2) далее у 8 (36,4%) - в возрастной градации от 60-75 лет.

Анализ возрастного распределения женщин во второй группе (n=23) выявил следующую закономерность: преобладали пациентки пожилого возраста (60-75 лет) - 12 случаев (52%), далее следовала группа среднего возраста (44-60 лет) - 8 случаев (35%), и наименьшую долю составили пациентки молодого возраста (19-44 года) - 2 случая (9%). Сравнительный анализ возрастной структуры женского контингента в обеих группах показал различия в распределении: в первой группе максимальная частота заболевания приходилась на средний возраст (41%), тогда как во второй группе пик заболеваемости смещался к пожилому возрасту (52%). Доля пациенток пожилого возраста в первой группе составила 36,4%, что сопоставимо с показателем второй группы (35%). Примечательно, что в первой группе 13,6% случаев приходилось на старческий возраст, в то время как во второй группе 9% составили пациентки молодого возраста.

Особый интерес представляет анализ возрастного распределения опухоли Кляцкина среди мужской популяции (таблица 13). В первой группе (n=18) выявлено преобладание пациентов среднего возраста (44-60 лет) - 11 случаев (61%), реже встречались пациенты пожилого возраста (60-75 лет) - 4 случая (22%), и наименьшую долю составили пациенты молодого возраста (19-44 года) - 2 случая (11%). Во второй группе (n=19) сохранялась аналогичная тенденция с максимальной частотой заболевания в среднем возрасте (44-60 лет) - 10 случаев (53%), и несколько большей долей пациентов пожилого возраста (60-75 лет) - 6 случаев (31%).

Своевременность обращения пациентов за медицинской помощью представляет собой критически важный аспект клинической онкологии, существенно влияющий на эффективность терапевтического процесса. Ранняя диагностика онкологических заболеваний на начальных стадиях их развития открывает более широкие возможности для проведения радикальных и органосохраняющих оперативных вмешательств, что непосредственно коррелирует с улучшением показателей выживаемости пациентов (рисунок 3.1).

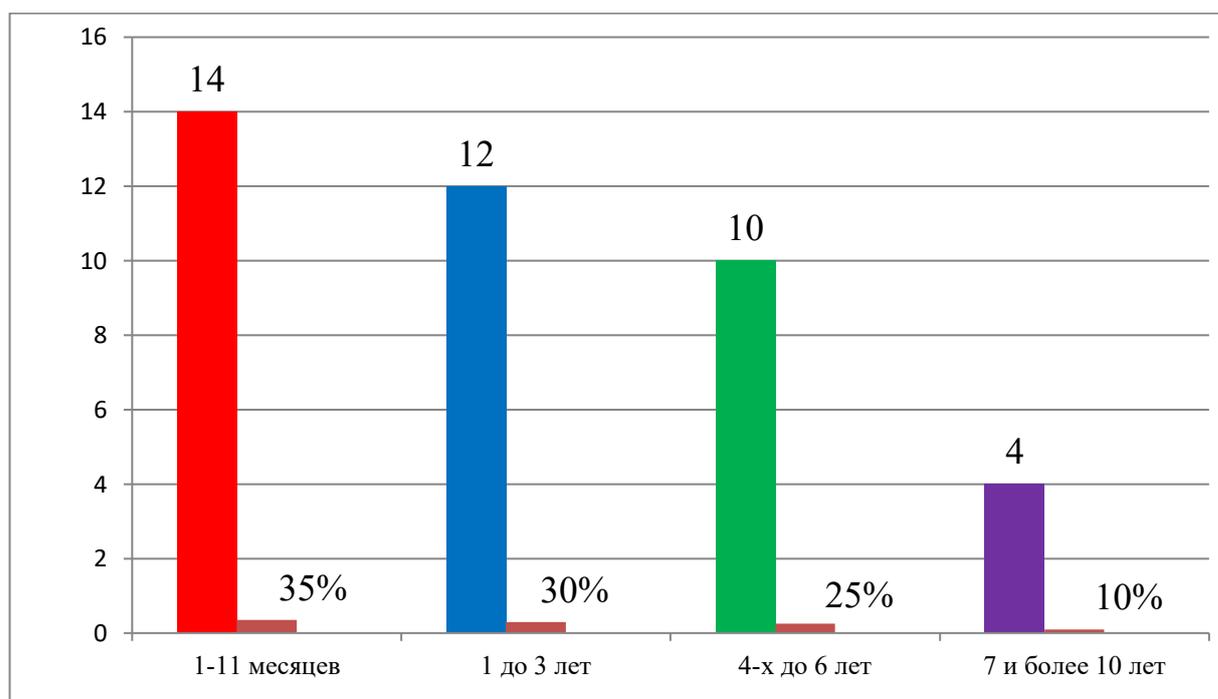


Рисунок 3.1. - Сроки поступления пациентов с ОК I группы

При исследовании временных интервалов между манифестацией заболевания и первичным обращением за медицинской помощью в первой группе пациентов (n=40) была выявлена следующая хронологическая структура, отражённая на рисунке 3.1. Наибольшую долю составили пациенты, обратившиеся в течение первого года от начала заболевания (1-11 месяцев) - 35% (14 человек). Несколько меньшая доля пациентов (30%, 12 человек) инициировала обращение за медицинской помощью в интервале от 1 до 3 лет. Четверть исследуемой группы (25%, 10 пациентов) обратилась в период 4-6 лет от дебюта заболевания, тогда как наименьшую долю составили пациенты с длительным периодом до обращения - от 7 до 10 лет и более (10%, 4 человека).

Интегральный анализ временных параметров обращаемости пациентов за медицинской помощью демонстрирует преобладание поздней диагностики заболевания. Значительная часть исследуемой когорты (65%) инициировала контакт с медицинскими службами в отсроченный период, варьирующий от 1 месяца до 3 лет от манифестации симптомов. Особую настороженность вызывает тот факт, что более трети пациентов (35%) обратились за

специализированной помощью в существенно запоздалые сроки, превышающие 4-летний интервал от дебюта заболевания.

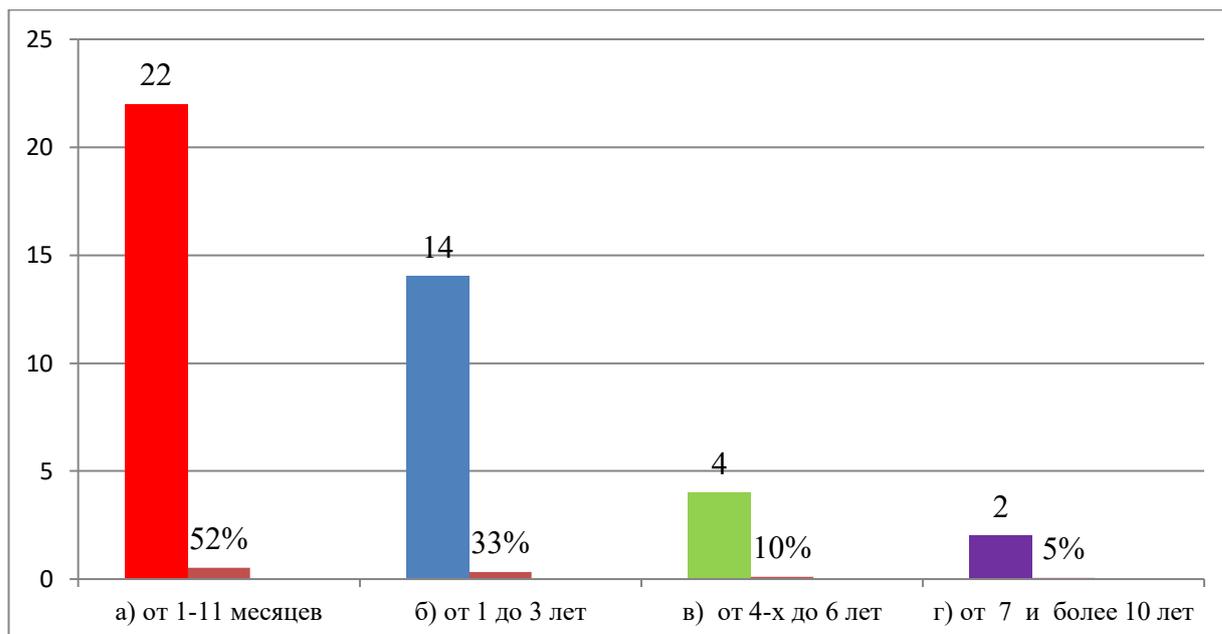


Рисунок 3.2. - Сроки поступления пациентов с ОК II группы

Хронологический анализ обращаемости пациентов второй группы (n=42) за медицинской помощью, визуализированный на рисунке 3.2, выявил следующую темпоральную структуру: доминирующую часть составили пациенты, инициировавшие контакт с медицинскими службами в течение первого года от манифестации заболевания (1-11 месяцев) - 52% (22 пациента). Существенная доля обследуемых (33%, 14 человек) обратилась в интервале от 1 до 3 лет. Значительно меньшее число пациентов демонстрировало длительную отсрочку обращения: 10% (4 пациента) инициировали контакт через 4-6 лет, и минимальная доля (5%, 2 пациента) - в период от 7 до 10 лет и более от начала заболевания. Интегральная оценка временных параметров показывает, что основная масса пациентов второй группы (85%) обратилась за специализированной помощью в относительно поздние сроки, варьирующие от 1 месяца до 3 лет, в то время как существенно меньшая часть (15%) продемонстрировала крайне позднее обращение от момента манифестации симптомов.

Сравнительный анализ сроков обращения выявил, что пациенты второй группы на 20% чаще обращались в сравнительно поздние сроки (1 месяц - 3 года), тогда как в первой группе на 20% чаще наблюдалось обращение в крайне поздние сроки. Данная тенденция обусловлена комплексом факторов:

- недостаточная информированность населения о риске развития опухолевых процессов гепатодуоденальной зоны;
- дефекты диагностического процесса в учреждениях первичного звена, включая несвоевременное применение современных методов визуализации (УЗИ с пункцией, КТ, МРТ, холангиография, лапароскопия);
- необоснованно длительное проведение противовоспалительной терапии при острых и хронических заболеваниях гепатодуоденальной зоны;
- недостаточный уровень онкологической настороженности среди врачей различных специальностей (инфекционистов, хирургов, гастроэнтерологов, семейных врачей).

В настоящее время пристальное внимание уделяется изучению климатогеографических факторов в развитии различных новообразований человека. Вопрос возможного влияния этих факторов на развитие ЗНО, в частности на ОК в Республике Таджикистан до настоящего времени не изучен. Эти разработки позволили бы целенаправленно рассмотреть вопросы профилактики и проведения комплексных мероприятий, направленных на своевременное выявление ОК.

Анализ региональной распространённости опухоли Клацкина в первой группе пациентов (n=40), представленный на рисунке 3.3, выявил следующее географическое распределение: наибольшая доля пациентов (17 человек, 42,5%) приходилась на Хатлонскую область, далее следовал город Душанбе (9 человек, 22,5%), районы республиканского подчинения (8 человек, 20%) и Согдийская область (6 человек, 15%).

Согласно данным, отражённым на рисунке 3.3, наблюдается значительное преобладание сельских жителей (69%) над городскими (31%). Данное распределение демонстрирует чёткую корреляцию с социально-

экономическими факторами, включая особенности питания и доступность современных диагностических технологий.

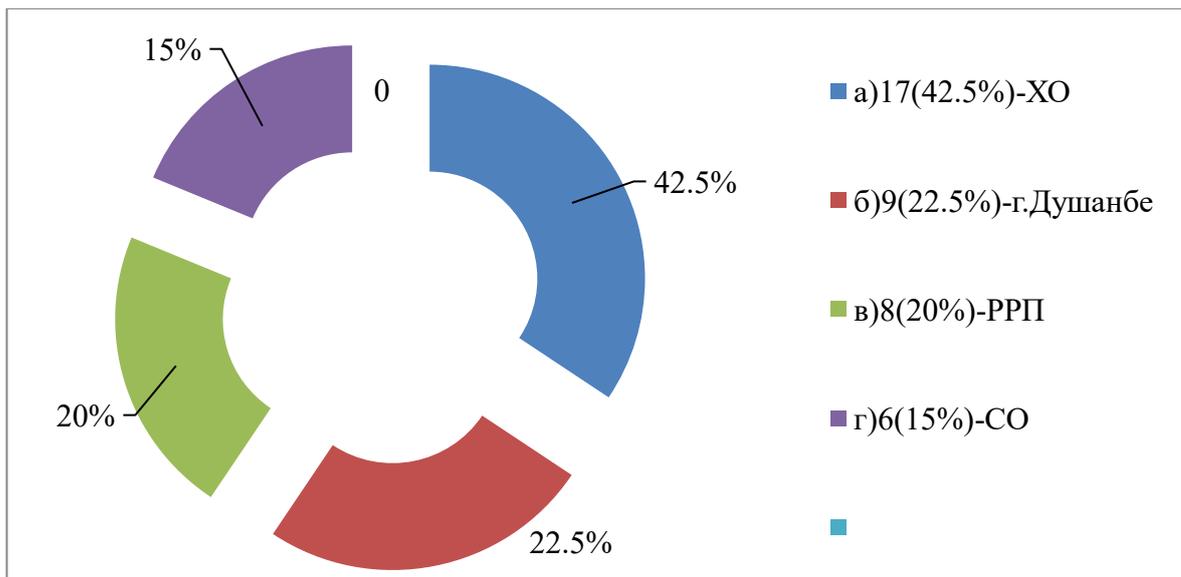


Рисунок 3.3. - Распределение больных с ОК I группы в зависимости от их региона проживания в РТ

Анализ географического распределения пациентов второй группы (n=42), отражённый на рисунке 3.4, показал следующую картину: наибольшая доля пациентов зарегистрирована в Хатлонской области (20 человек, 48%), равное количество пациентов приходилось на Согдийскую область и город Душанбе (по 8 человек, 19%), наименьшее число пациентов проживало в районах республиканского подчинения (6 человек, 14%).

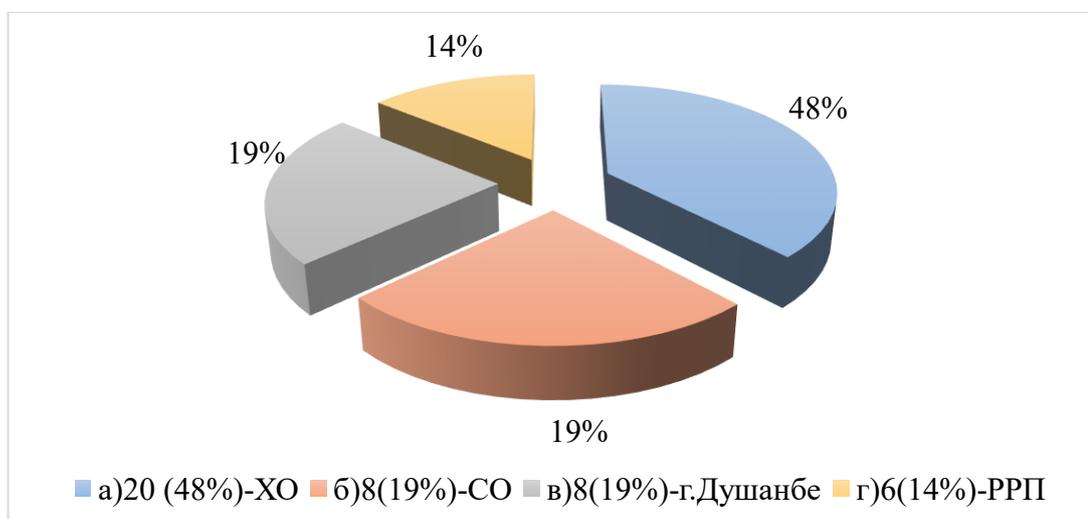


Рисунок 3.4. - Распределение больных с ОК II группы в зависимости от их региона проживания в РТ

Особо следует отметить значительное преобладание сельских жителей (81%) над городскими (19%) во второй группе исследования.

Таким образом, изучение региона проживания больных с ОК показало, что больше всего в обеих сравниваемых группах случаи наблюдались у сельских жителей, в первой группе они превышали городских на 38%, во второй группе - на 62%. Преимущественно больные сельские жители поступали из Хатлонской области и регионов республиканского подчинения.

Учитывая выявленные региональные особенности распространённости опухоли Клацкина, приоритетной задачей является организация систематической просветительской работы среди населения, с особым акцентом на сельские районы. Данная деятельность должна быть направлена на информирование о методах профилактики злокачественных новообразований, в частности опухоли Клацкина, и включать разъяснение путей минимизации или полного устранения модифицируемых факторов риска развития данной патологии.

При проведении беседы, тематических лекций с семейными врачами, врачами-инфекционистами, хирургами и онкологами, занимающихся профилактикой ЗНО, в том числе заболеваниями гепатобилиарной системы, необходимо: доводить до сведения о том, что при появлении желтушности кожных покровов и при безуспешности лечения таких заболеваний, как холецистопанкреатита, а также при появлении болей в подреберье, слабости, беспричинного похудения, опухоли в проекции гепатодуоденальной зоны целесообразно направить пациента на дообследование к врачам-специалистам. Это позволит в ранние сроки выявить патологию, оказать оптимальную лечебную помощь, тем самым улучшить качество жизни и реализовать послеоперационную реабилитацию пациентов с ОК.

Профессиональная экспозиция рассматривается современной клинической онкологией как один из ключевых факторов канцерогенеза. Детальное изучение профессионального анамнеза пациентов с опухолью

Клацкина имеет фундаментальное значение для понимания этиопатогенеза заболевания и разработки целенаправленных профилактических мероприятий с учётом специфических производственных факторов риска.

Анализ профессиональной структуры пациентов первой группы (рисунок 3.5) выявил доминирование работников аграрного сектора (22 пациента, 55%). Вторую по численности группу составили домохозяйки (10 человек, 25%), далее следовали педагоги средних школ (5 человек, 12,5%) и разнорабочие (3 человека, 7,5%).

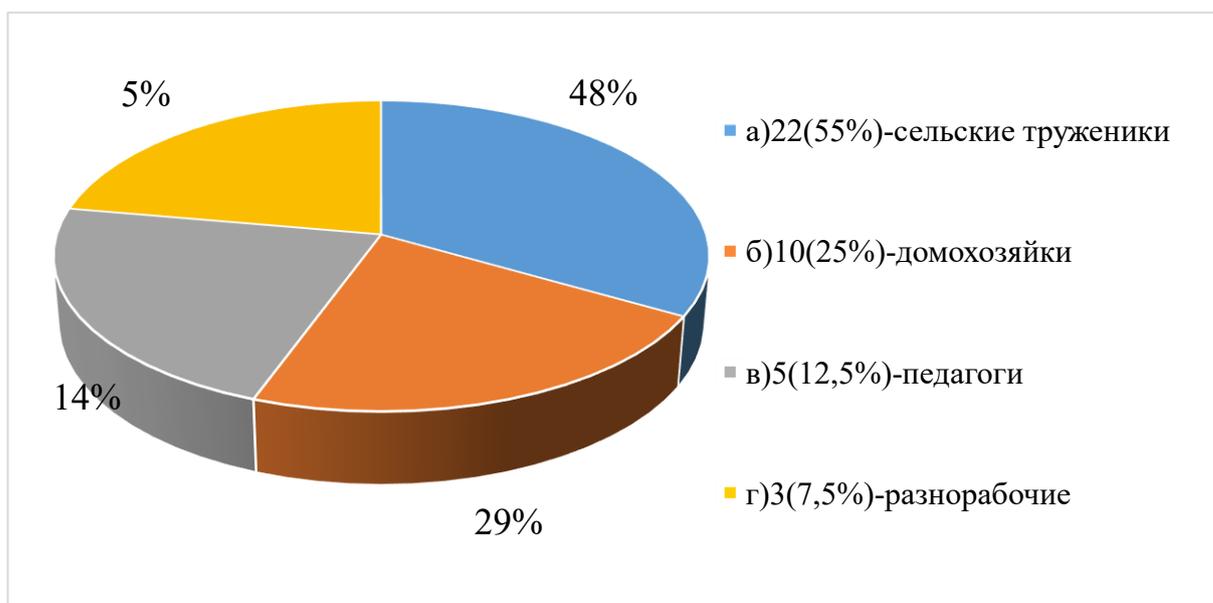


Рисунок 3.5. - Распределение больных с ОК I группы в зависимости от их профессиональной деятельности

Анализ квалификационной структуры пациентов контрольной группы выявил значительное преобладание неквалифицированных работников (35 человек, 87,5%) над высококвалифицированными специалистами (5 человек, 12,5%).

При изучении профессиональной деятельности второй группы больных согласно рисунку 3.6, было установлено следующее: 20 (48%) - работники аграрного сектора, 12 (29%) - домохозяйки, 6 (14%) больных - педагоги средних школ, 2 (5%) - разнорабочие, 1 (2%) - студент и 1 (2%) - врач.

Анализ квалификационной структуры пациентов второй группы, представленный на рисунке 3.6, показал аналогичное преобладание неквалифицированных работников (34 человека, 81%) над высококвалифицированными специалистами (7 человек, 17%).

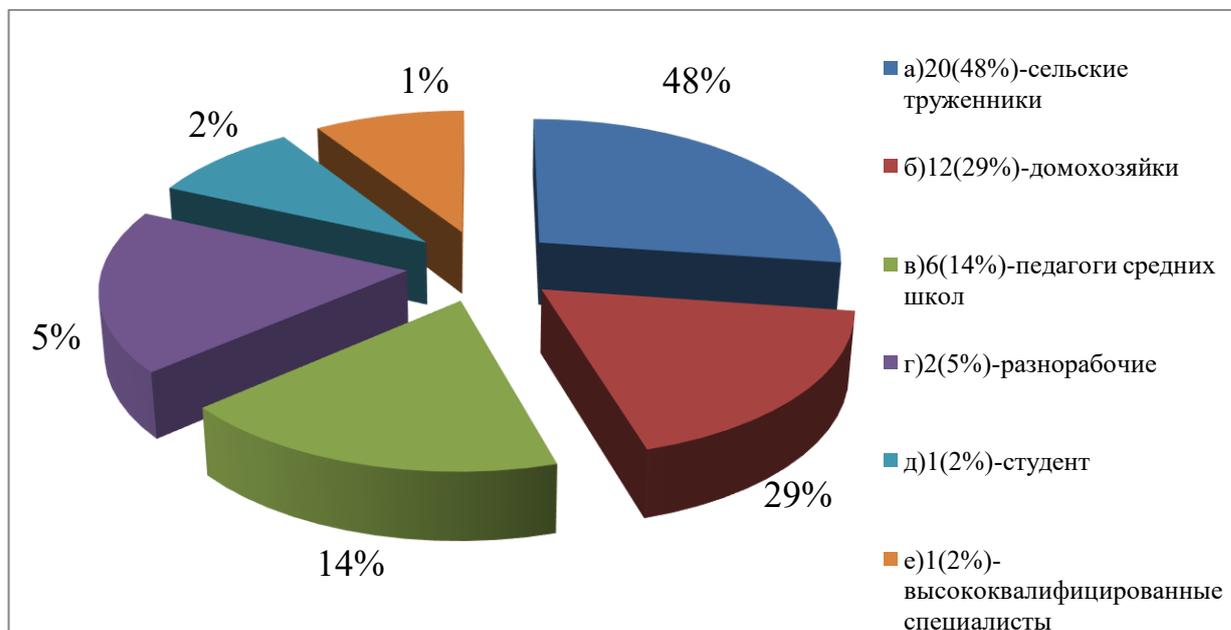


Рисунок 3.6. - Распределение больных с ОК II группы в зависимости от их профессиональной деятельности

Сравнительный анализ обеих исследуемых групп не выявил статистически значимых различий в профессиональной структуре, характеризующейся доминированием работников без специальной квалификации. Выявленные особенности квалификационной структуры пациентов с опухолью Клацкина следует учитывать при планировании профилактических мероприятий, включая организацию скрининговых программ и реализацию мер первичной и вторичной профилактики.

Несмотря на многочисленные исследования отечественных и зарубежных учёных, этиология опухоли Клацкина остаётся не до конца установленной. При этом выделяют ряд установленных и возможных факторов риска, ассоциированных с развитием данного заболевания.

Анализ этиологических факторов в первой группе пациентов (рисунок 3.7) выявил следующее распределение: в большинстве случаев (24 пациента,

60%) этиологический фактор установить не удалось. У остальных пациентов были выявлены косвенные факторы риска в виде перенесённых вирусных гепатитов: хронический вирусный гепатит В (10 пациентов, 25%) и хронический вирусный гепатит С (6 пациентов, 15%). Таким образом, у 40% пациентов первой группы прослеживалась связь с перенесёнными вирусными гепатитами В и С.

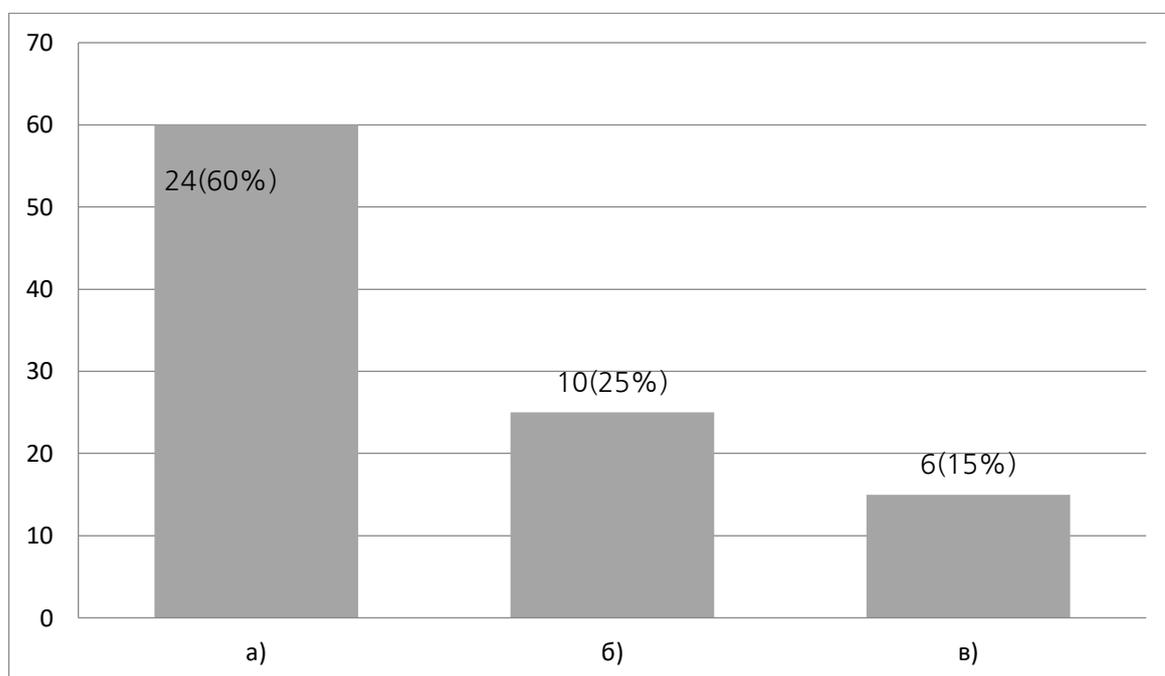


Рисунок 3.7. - Характеристика причин развития опухоли Клацкина (I группа)

Анализ этиологических факторов во второй группе пациентов выявил следующее распределение: у 15 пациентов (36%) этиологический фактор установить не удалось. Среди установленных факторов риска преобладал хронический вирусный гепатит С (14 пациентов, 33%), реже встречался хронический вирусный гепатит В (7 пациентов, 17%), и наименьшую долю составили пациенты с хроническим вирусным гепатитом Д (6 человек, 14%) (рисунок 3.8).

Таким образом, у значительной части пациентов второй группы (64%) ведущую роль в развитии заболевания сыграли косвенные факторы риска, преимущественно перенесённые вирусные гепатиты В, С и Д, частота которых

варьировала от 27% до 64%. Таким образом, в сравниваемых обеих группах ведущую роль в этиологии ОК сыграли косвенные факторы риска, такие как гепатит С - от 15% до 17%, гепатит В - от 17% до 25%, гепатит Д - 14% лишь только во второй группе, что необходимо учитывать при наблюдении за пациентами, перенёсших гепатит, а также проводить эхо-графический и рентгенологический мониторинг гепато-дуоденальной зоны у этих пациентов для своевременного выявления ОК.

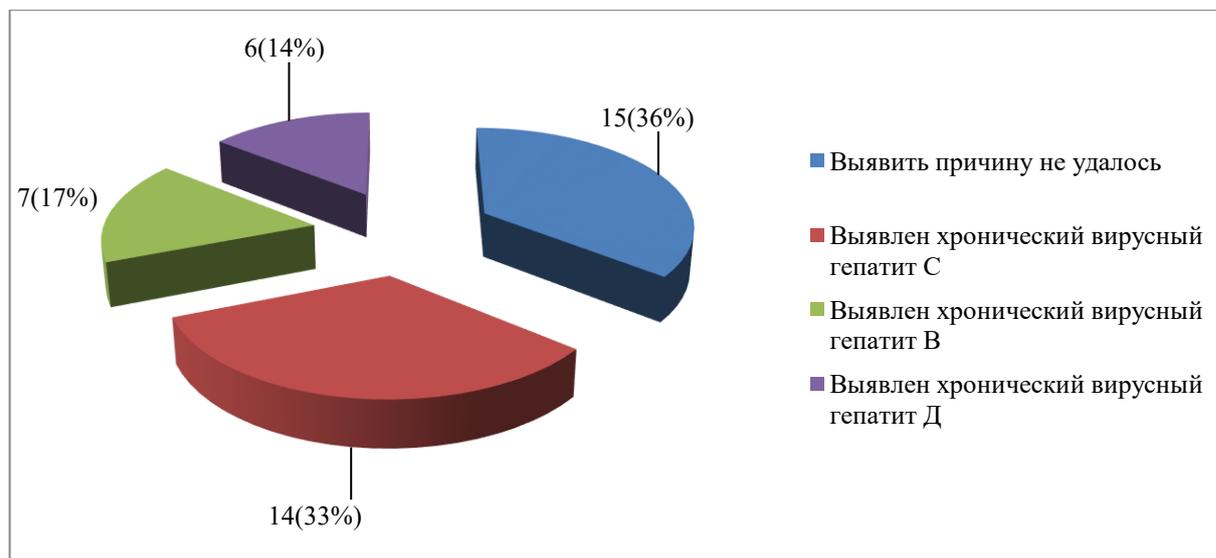


Рисунок 3.8. - Характеристика причин развития опухоли Клацкина (II группа)

Тщательный анализ клинической симптоматики опухоли Клацкина имеет первостепенное значение для ранней диагностики и разработки эффективных стратегий профилактики, включая санитарно-просветительскую работу среди различных групп населения. Характерной особенностью заболевания является отсутствие специфической симптоматики на ранних стадиях, что обусловлено отсутствием вовлечения внутрипечёночных протоков 1-11 порядка. Манифестация заболевания чаще происходит на поздних стадиях, преимущественно с появлением желтухи.

Согласно данным таблицы 3.2, в первой группе пациентов наблюдался следующий спектр клинических проявлений: желтуха (40 пациентов, 100%), кожный зуд (25 пациентов, 62,5%), боль в животе (14 пациентов, 35%), потеря веса (8 пациентов, 20%), лихорадка (5 пациентов, 12,5%) и диспепсические

явления в виде тошноты и рвоты (4 пациента, 10%). Во второй группе клиническая картина характеризовалась сходным распределением симптомов: желтуха (40 пациентов, 95%), боль в животе (33 пациента, 79%), кожный зуд (19 пациентов, 45%), потеря веса и диспепсические явления (по 13 пациентов, 31%), лихорадка (8 пациентов, 19%).

Сравнительный анализ клинической картины в обеих группах выявил идентичный набор патогномоничных симптомов, включающий желтуху, кожный зуд, абдоминальный болевой синдром, снижение массы тела, лихорадку и диспепсические явления в виде тошноты и рвоты.

Таблица 3.2. - Характеристика клинических признаков опухоли Клацкина

Клиническое проявление	Группы				p
	сравнения (n=40)		основная (n=42)		
	n	%	n	%	
Желтуха	40	100,0	40	95,2	>0,05
Снижение массы тела	8	20,0	13	30,9	>0,05*
Абдоминальная боль	14	35,0	33	78,6	<0,001
Тошнота, рвота	4	10,0	13	30,9	<0,05**
Лихорадка	5	12,5	8	19,1	>0,05**
Кожный зуд	25	62,5	19	45,2	>0,05

* Примечание: p - статистическая значимость различия показателей частоты клинических проявлений между группами (по критерию χ^2 , *с поправкой Йетса, **по точному критерию Фишера).

Комплексное физикальное обследование пациентов обеих групп выявило ряд объективных признаков заболевания: эксфолиации кожных покровов вследствие зуда, признаки холангита, сопутствующую патологию билиарной системы (ЖКБ, холецистит), воспалительные изменения поджелудочной железы, а также гепатоспленомегалию. Важно отметить, что клиническая манифестация опухоли Клацкина часто развивается на фоне хронических воспалительных процессов в желчевыводящих путях и других патологических состояний гепатопанкреатодуоденальной зоны.

Определение операбельности новообразования представляет собой ключевую задачу предоперационного стадирования холангиоцеллюлярной карциномы (ХЦК). Комплексная диагностическая оценка включает анализ

клинических данных в сочетании с результатами инструментальных исследований: рентгенологических методов, ультразвукового исследования, МСКТ, МРТ с холангиографией и ПЭТ-КТ.

На основе полученных диагностических данных производится детальная оценка следующих параметров:

- характеристика опухолевых узлов (размеры, количество, метаболическая активность);
- степень вовлечения сосудистых структур (эфферентные и афферентные сосуды);
- состояние желчных протоков;
- инвазия капсулы печени и прилежащих органов;
- наличие метастатического поражения (регионарного и отдалённого).

Изучение паттернов распространённости опухоли Клацкина в первой группе пациентов, проведённое с использованием классификации Bismuth-Corlette (рисунок 3.9), продемонстрировало преобладание IV типа поражения, характеризующегося билатеральным распространением холангиокарциномы желчных протоков - 58% наблюдений (23 пациента). Значительно реже встречался III тип с левосторонним поражением - 15% случаев (6 пациентов) и II тип с вовлечением зоны конfluence - 12,5% наблюдений (5 пациентов).

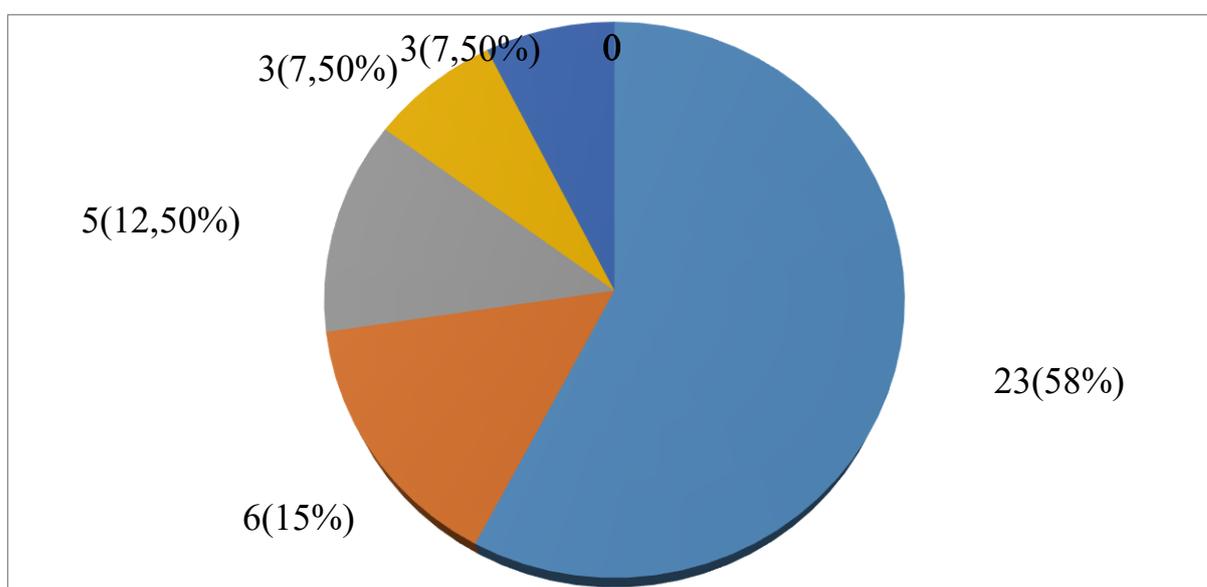


Рисунок 3.9. - Локализация злокачественных опухолей Клацкина (I группы) согласно классификации Bismuth-Corlette

Наименьшую долю в структуре распространённости составил III тип с правосторонним поражением и I тип с изолированным поражением общего печёночного протока - по 7,5% случаев (по 3 пациента в каждой подгруппе).

В первой группе пациентов проведённый анализ распространённости опухоли Клацкина, основанный на классификации Bismuth-Corlette, выявил представленность всех типологических вариантов поражения. Наиболее распространённым оказался IV тип, верифицированный в 58% случаев (23 пациента), для которого характерно двустороннее распространение неопластического процесса, затрагивающее как конfluence, так и внутрипечёночные желчные протоки второго порядка. III тип поражения занял вторую позицию по частоте встречаемости, составив 22,5% от общего числа наблюдений (9 пациентов), что подчёркивает тенденцию к преобладанию распространённых форм заболевания в исследуемой когорте. Суммарно эти две формы составили преобладающее большинство случаев - 81% всех наблюдений, что свидетельствует о значительной распространённости опухолевого процесса у большинства пациентов исследуемой группы.

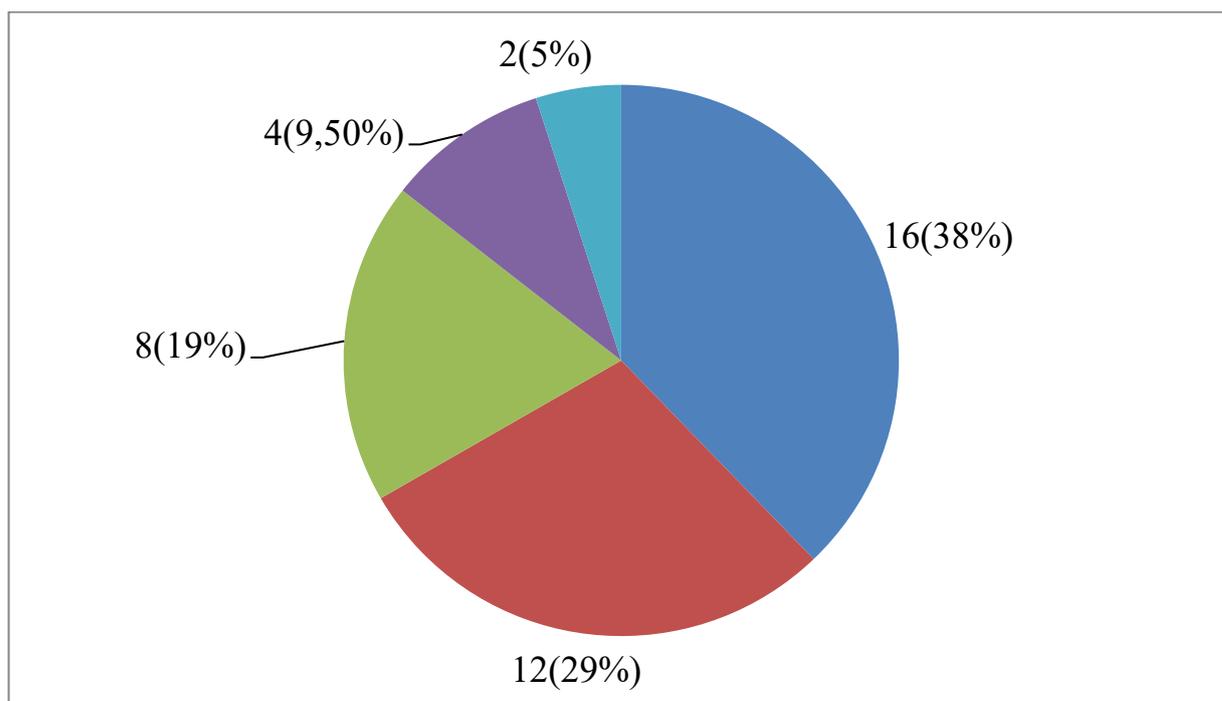


Рисунок 3.10. - Локализация опухолей Клацкина (Iгруппы) согласно классификации Bismuth-Corlette

Анализ распределения пациентов второй группы по локализации опухолевого процесса показал, что наиболее часто встречался IV тип поражения - у 16 пациентов (38%), характеризующийся распространением опухоли конfluence желчных протоков (ОКЖП) на оба долевых протока. При анализе типологической структуры поражений второе место по частоте встречаемости занял II тип, верифицированный у 29% пациентов (12 случаев). Среди вариантов III типа преобладал подтип b, диагностированный у 19% больных (8 пациентов), тогда как подтип а был выявлен в 9,5% случаев (4 пациента). Минимальную представленность в исследуемой когорте продемонстрировал I тип поражения, зафиксированный лишь у 5% больных (2 случая).

При проведении сравнительного анализа с первой группой пациентов были обнаружены определённые различия в распределении типологических вариантов поражения. Хотя в обеих группах преобладал IV тип ОКЖП, во второй группе его частота была существенно ниже (на 20%). При этом II тип поражения во второй группе встречался значительно чаще - разница составила 16,5% в пользу второй группы.

Анализ данных о распространённости ОК в исследуемых группах свидетельствует о существенной запущенности онкологического процесса, что обусловлено поздним обращением пациентов в специализированные медицинские учреждения. Данная ситуация подчёркивает острую необходимость интенсификации мероприятий, направленных на раннюю диагностику заболевания, а также усиление мер первичной и вторичной профилактики среди населения. При планировании терапевтической стратегии и прогнозировании как непосредственных, так и отдалённых результатов лечения онкологических пациентов, ключевое значение приобретает определение стадии распространённости ОК согласно международной классификации TNM (2018).

При проведении детального анализа стадирования заболевания в I группе пациентов были выявлены следующие закономерности распределения.

Стадия T2N0M0 диагностирована у 2 пациентов (5% случаев), стадия T3N0M0 определена у 32 больных (80% наблюдений), стадия T4N1M0 установлена в 1 случае (2,5%), стадия T4N1M1 с перитонеальным распространением выявлена у 2 пациентов (5%), стадия T4N2M1 с метастазами в крестце обнаружена у 3 больных (7,5%) (таблица 3.3).

Таблица 3.3. - Распределенные больных с ОК по системе TNM (n=82)

TNM	I группа (n=40)	II группа (n=42)	p
T1N0M0	n=22	3 (7,1%)	-
T2N0M0	2 (5,0%)	4 (9,5%)	>0,05*
T3N0M0	32 (80,0%)	34 (81,0%)	>0,05
T4N1M0	1 (2,5%)	1 (2,4%)	>0,05*
T4N1M1	2 (5,0%)	-	-
T4N2M1	3 (7,5%)	-	-

* Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , * по точному критерию Фишера).

Из данной таблицы следует, что среди больных I группы с первой стадией не было пациентов, а вторая стадия наблюдалась лишь у 2 (5%) больных, 32 (80%) - были госпитализированы с третьей стадией, остальные 6 (15%) пациентов поступили с четвертой стадией.

В результате анализа распределения пациентов II группы согласно классификации TNM выявлена следующая картина: минимальное число больных (2,3%) имели стадию T4N1M0, в то время как подавляющее большинство пациентов (81%) были диагностированы на стадии T3N0M0. Начальные стадии заболевания - T1N0M0 и T2N0M0 - наблюдались у 7% и 10% больных соответственно.

При обобщении данных о распространённости опухоли Клацкина среди всех 42 пациентов II группы обнаружено характерное распределение: начальные стадии (T1-T2) были диагностированы у меньшей части больных - 7 человек (17%), тогда как более поздние стадии (T3-T4) преобладали, составив 35 случаев (83,3%).

Сравнительный межгрупповой анализ демонстрирует значимые различия: во II группе доля пациентов с ранними стадиями (Т1-2) оказалась на 12% выше, чем в I группе (17% против 5%). Соответственно, распространённые формы заболевания (Т3-4) встречались реже во II группе по сравнению с I группой (83% против 95%).

В процессе диагностического обследования пациентов с пальпируемым опухолевидным образованием применяется комплекс визуализационных методов для определения точной анатомической локализации патологического процесса. Современный диагностический алгоритм включает УЗИ, КТ и МРТ.

Таблица 3.4. - Показатели информативности применяемых методов исследования у пациентов с ОК (n=82)

Метод исследования	Чувствительность в %		Точность в %	
	I гр (40)	II гр (42)	I гр (40)	II гр (42)
УЗИ С*	90	92	50	53
Трёхфазная КТ.С*	90	93	50-65 в определении операбельности	67-68 в определении операбельности
Чрескожная чреспечёночная холангиография (ЧЧХГ). С*	61 (n=10)	63 (n=12).	59 (n=10)	61 (n=12).
Магнитно-резонансная томография (МРТ) С*	68 (n=12).	70 (n=13).	60 (n=12).	68 (n=13).

Согласно результатам сравнительного анализа диагностической эффективности различных методов визуализации, у 82 пациентов с ОК (таблица 3.4), наивысшие показатели чувствительности (90%) продемонстрировали УЗИ и ТКТ, при этом их точность находилась в диапазоне 50-65%. МРТ характеризовалась умеренной чувствительностью (68%) при сопоставимой точности 60-68%. Чрескожная чреспечёночная холангиография (ЧЧХГ) показала наиболее скромные результаты: чувствительность метода достигла 61% при точности 59%.

Таким образом, при оценке диагностических возможностей различных методов исследований при ОК в обеих сравниваемых группах отмечено, что во второй группе они улучшились по сравнению с первой группой, чувствительность при УЗИ и ТКТ - на 2%, точность - от 17% до 3%, при МРТ чувствительность улучшилась на 2%, точность - на 8%, при ЧЧХГ чувствительность и точность - на 2%, что говорит о том, что по мере накопления клинического опыта врачами и повышением их квалификации по вопросам диагностики, рентгенологами, специалистами по ультразвуковой диагностике точность распознавания ОК несколько повысилась.

Морфологическая верификация злокачественных новообразований представляет собой краеугольный камень современной клинической онкологии, играя определяющую роль в разработке терапевтической стратегии и прогностической оценке при опухоли Клацкина и других онкологических заболеваниях. Патоморфологическое исследование биопсийного материала остаётся золотым стандартом диагностики в онкологической практике.

В случаях, когда стандартное гистологическое исследование не позволяет достоверно определить морфологическую структуру новообразования, клиницисты прибегают к иммуногистохимическому (ИГХ) исследованию. Выбор необходимости проведения ИГХ-исследования основывается на комплексной оценке клинической картины и результатах первичного патоморфологического анализа (рисунок 3.11).

Гистологический анализ опухолевой ткани выявил характерные различия в морфологической структуре между исследуемыми группами. При микроскопическом исследовании образцов I группы (рисунок 3.11) доминирующим гистологическим типом являлась аденокарцинома, составившая 90% случаев (36 пациентов), в то время как холангиокарцинома была диагностирована у 4 пациентов (10%).

Морфологическое исследование образцов II группы (рисунок 3.12) продемонстрировало схожее распределение, однако с несколько иным

соотношением: аденокарцинома была верифицирована в 86% случаев (36 пациентов), а холангиокарцинома - в 14% (6 пациентов).

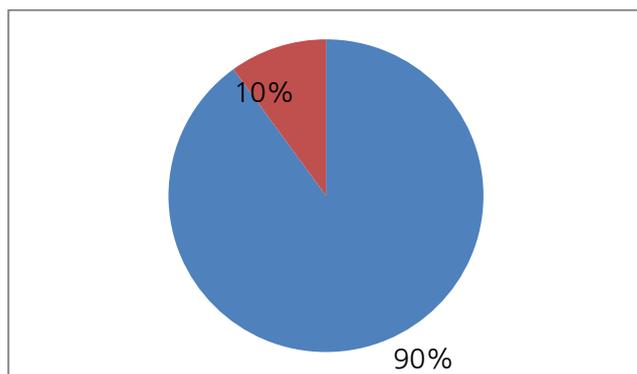


Рисунок 3.11. - Морфологическое строение опухоли Клацкина (I группы)

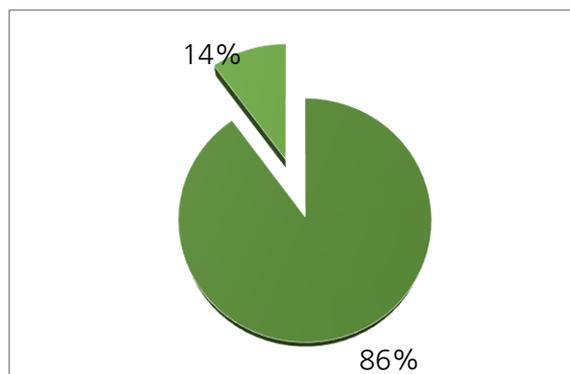


Рисунок 3.12. - Морфологическое строение опухоли Клацкина (II группы)

Межгрупповой анализ выявил более выраженное преобладание железистого компонента в I группе, превышающее аналогичный показатель II группы на 4%. Преобладание железистых структур в гистологической картине опухоли Клацкина указывает на её агрессивный биологический потенциал.

Исследование частоты рецидивирования в первой группе пациентов с опухолью Клацкина (n=40) выявило высокую частоту рецидива заболевания, которая составила 70% (28 пациентов). Так, ранние рецидивы, манифестировавшие в течение первых 11 месяцев после оперативного вмешательства, были диагностированы у 32,5% пациентов (13 случаев). Локализация рецидивных очагов в зоне операционного ложа предположительно обусловлена техническими сложностями радикального удаления опухолевой ткани в анатомически труднодоступных участках гепато-дуоденальной зоны при распространённых формах новообразования.

Поздние рецидивы, развившиеся в интервале 12-19 месяцев после операции, были зафиксированы у 37,5% больных (15 случаев). Вероятными факторами, детерминирующими их возникновение, являются недостаточная абластичность резекции в сочетании с высоким потенциалом злокачественности опухоли.

Анализ частоты возникновения рецидивов во второй группе, включавшей 42 пациента, выявил следующую картину: общее число рецидивов составило 26 случаев (62%), при этом наблюдалось равномерное распределение между ранними рецидивами в области операционного ложа и поздними рецидивами, развившимися спустя год после оперативного вмешательства - по 13 случаев (31%) в каждой подгруппе.

Сравнительное исследование частоты рецидивирования в обеих группах продемонстрировало высокую биологическую агрессивность аденокарциномы при опухоли Клацкина, что подтверждается значительной частотой как ранних (31-33%), так и поздних рецидивов (31-37%). Данная картина также свидетельствует о недостаточной радикальности выполненных операций (R0-резекция). Комплексный диагностический подход, включающий рентгенологические, ультразвуковые и цитологические методы исследования, обеспечивает высокую точность первичной диагностики опухоли Клацкина. Окончательная верификация диагноза достигается посредством гистологического исследования, являющегося заключительным этапом диагностического алгоритма.

Комплексный подход к профилактике опухоли Клацкина базируется на двух основных направлениях: своевременной диагностике и лечении патологических состояний гепатодуоденальной зоны, включая хронические специфические и неспецифические пролиферативные, воспалительные и опухолеподобные заболевания. Особое внимание уделяется санитарно-просветительной работе, направленной на модификацию поведенческих факторов риска. Ключевыми факторами риска развития злокачественных новообразований гепатодуоденальной зоны являются: употребление табачных изделий (включая бездымный табак - насвай), нерациональное питание с преобладанием копчёностей, острой, солёной и твёрдой пищи (сухари, кусковые сладости), избыточное потребление животных жиров, а также неудовлетворительная гигиена полости рта.

Согласно данным, представленным в таблице 3.5, стратификация пациентов по степени риска выявила существенные различия между группами. В I группе распределение было следующим: первая степень риска (ГР1) - 8 пациентов (20%), вторая степень (ГР2) - 20 пациентов (40%), третья степень (ГР3) - 12 пациентов (30%). Во II группе наблюдалось иное соотношение: ГР1 - 3 пациента (7%), ГР2 - 26 пациентов (62%), ГР3 - 13 пациентов (31%), что свидетельствует о преобладании пациентов со второй степенью риска.

Таблица 3.5. - Результаты оценки степени риска ОК, в баллах

Группа	Степень риска, Me (Q1–Q3)		
	I степень (n=8)	II степень (n=20)	III степень (n=12)
I группа (n=40)			
Баллы	8,7 (5-10)	12,9 (11-16)	18,4 (17-19)
II группа (n=42)			
Баллы	8 (5-10)	13,7 (11-16)	17,6 (16-18)
p	>0,05	>0,05	>0,05

* Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни).

Анализ распределения факторов риска в исследуемых группах пациентов с опухолью Клацкина выявил наличие первой степени риска (ГР1) у 7-20% больных. Данная категория пациентов характеризуется минимальной экспозицией к бластомогенным факторам, что определяет особенности их диспансерного наблюдения. Для этой группы пациентов рекомендована программа профилактического наблюдения, включающая три основных компонента: своевременную элиминацию выявленных факторов риска, обеспечение адекватных мер коллективной и индивидуальной защиты от производственных бластомогенных воздействий, а также регулярное проведение профилактических осмотров с периодичностью не менее одного раза в год. Сравнительный анализ распределения факторов риска показал значительное преобладание пациентов со второй степенью риска во второй группе. Этот показатель был на 20% выше, чем в первой группе, что указывает на существенные различия в структуре рисков между исследуемыми группами. Для пациентов, относящихся к группам риска ГР2 и ГР3,

разработана комплексная программа медицинского сопровождения, включающая активную элиминацию факторов риска и контроль соблюдения защитных мер от производственных blastogenic воздействий.

Особое внимание уделяется регулярному медицинскому наблюдению: пациенты данных групп риска подлежат ежеквартальному мониторингу мультидисциплинарной командой специалистов, включающей хирургов, гепатологов и онкологов. Данный подход направлен на раннее выявление злокачественных новообразований, в частности, опухоли Клацкина.

На основе всестороннего анализа клиничко-анамнестических данных, морфологических характеристик, особенностей распространения опухоли и факторов риска её развития нами разработан диагностический алгоритм для опухоли Клацкина, учитывающий все аспекты патологического процесса (рисунок 3.13).



Рисунок 3.13. Алгоритм диагностики опухоли Клацкина

Основной целью предложенного алгоритма является оптимизация диагностики ОК, так как она не имеет неспецифической клинической картины

в ранние сроки заболевания. Кроме того, он был направлен на повышение степени выживаемости пациентов путем более точного определения опухолевого процесса и проведения более радикальных оперативных вмешательств.

ГЛАВА 4. Сравнительная оценка эффективности хирургического и комбинированного лечения больных с опухолью Клацкина

Оптимизация методов лечения опухоли Клацкина представляет собой приоритетное направление современных исследований, имеющее существенное значение для развития вторичной и третичной профилактики, прогнозирования исходов и реабилитации данной категории пациентов. В онкологической практике широкое применение получила шкала Карновского как инструмент оценки качества жизни пациентов с различными злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта, позволяющая объективизировать исходный статус пациента и динамику его состояния на фоне проводимого лечения.

Анализ современной научной литературы демонстрирует существенный дефицит информации относительно критериев оценки эффективности лечения опухоли Клацкина. Данное обстоятельство определяет актуальность дальнейших исследований, направленных на разработку комплексной системы оценки терапевтической эффективности и параметров качества жизни у данной категории пациентов.

Материалом для настоящего исследования послужили данные 82 пациентов (100%) с морфологически верифицированным диагнозом опухоли Клацкина. Диагностический алгоритм включал комплексную оценку клинической симптоматики, результатов морфологического исследования и данных инструментальных методов обследования, в том числе ультразвуковой диагностики и других параклинических методов исследования.

В соответствии с дизайном исследования, все пациенты были стратифицированы на две группы по временному критерию выполнения хирургических вмешательств. В ретроспективную (контрольную) группу были включены пациенты, прооперированные в период 2010-2017 гг., что составило 48,7% от общей выборки (40 человек). Проспективная (основная) группа была сформирована из пациентов, получивших хирургическое лечение в 2018-2023 гг., и включала 51,3% от общего числа наблюдений (42 пациента).

Демографические характеристики пациентов, включая пол и возраст, рассматривались как значимые прогностические факторы, оказывающие существенное влияние на особенности клинического течения заболевания, процессы репарации послеоперационных ран и общий исход лечения (таблица 4.1).

Установлено, что мужчин было в обеих группах 37 (45%), женщин - 45 (55%). Средний возраст у мужчин и женщин в I группе составил 58,88 и 55,31, во II группе - 57,47 и 52,17 соответственно.

Таблица 4.1. - Половозрастная характеристика сравниваемых групп больных с ОК (n=82)

Параметр	I группа (n=40)		II группа (n=42)	
	М (n=18)	Ж (n=22)	М (n=19)	Ж (n=23)
Возраст, лет Me [Q1-Q3]	58,9 [54,0-64]	55,3 [51-59]	57,5 [53-61]	52,2 [47-56]
p	>0,05		>0,05	

* Примечание: p - статистическая значимость различия показателей в группах по полу (по U-критерию Манна-Уитни); *p>0,05 - при сравнении между группами (по U-критерию Манна-Уитни).

При анализе возрастных характеристик между группами были выявлены определённые различия по гендерному признаку. Средний возраст мужчин в первой группе превышал аналогичный показатель второй группы на 2 года. У женщин эта возрастная разница была более выражена и составила 3 года, также с преобладанием в первой группе. Таким образом, пациенты I группы были старше от 2 до 3 лет, чем больные с ОК II группы, что косвенно указывает на омоложение больных с ОК. Результаты гистологического исследования обеих групп приведены в таблице 4.2.

Таблица 4.2. - Морфологическое строение опухолей Клацкина

Морфология	I группа (n=40)	II группа (n=42)	p
Аденокарцинома	36 (90,0%)	36 (85,7%)	>0,05
Холангиокарцинома	4 (10,0%)	6 (14,3%)	>0,05*

* Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , * по точному критерию Фишера)

Морфологическое исследование биопсийного материала является золотым стандартом верификации диагноза опухолевого процесса. В случаях, когда стандартное гистологическое исследование не позволяет достоверно определить морфологическую структуру опухоли Клацкина, диагностический алгоритм может быть дополнен иммуногистохимическим (ИГХ) исследованием. Необходимость проведения ИГХ-исследования определяется особенностями клинической картины и сложностью дифференциальной диагностики на основании рутинного морфологического исследования (рисунок 4.1).

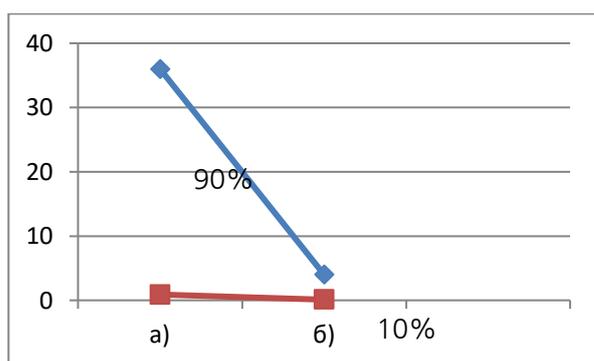


Рисунок 4.1. Морфологическое строение опухолей Клацкина (I группы)

Данные рисунка 4.1 показывают, что железистая структура опухоли - аденокарцинома выявлена в 36 (90%) случаях, а холангиокарцинома в 4 (10%) случаях, что указывает на превалирование гистотипа высокой степени агрессивности, и это должно учитываться при планировании лечения.

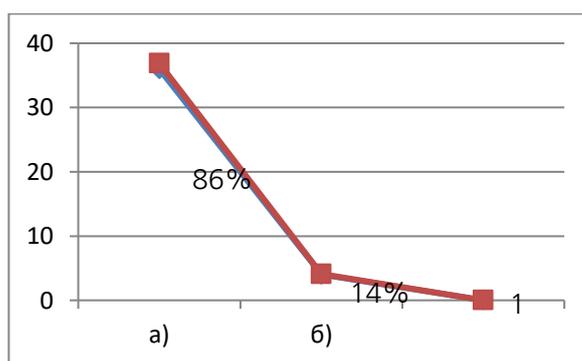


Рисунок 4.2. Морфологическое строение опухолей Клацкина (II группы)

Морфологическая характеристика больных с ОК II группы приведена на рисунке 4.2. Морфологическая картина больных II группы распределилась следующим образом: а) аденокарцинома выявлена у 36 (86%) больных; б) холангиокарцинома (ХК) - у 6 (14%).

Данный результат показывает, что в гистологической структуре опухоли в обеих группах имеет место абсолютное превалирование аденокарциномы - 90-96% соответственно, при этом во II группе отмечается рост холангиокарциномы - от 4 до 14%. Сравнительные результаты распределения

больных в соответствии с классификацией по Bismuth-Corlette приведены в таблице 4.3 и на рисунке 4.3.

Таблица 4.3. - Характер распределения исследуемых пациентов с ОК согласно классификации Bismuth-Corlette (n=82)

Тип	I группа (n=40)	II группа (n=42)	P
I	3 (7,5%)	2 (4,8%)	>0,05**
II	5 (12,5%)	12 (28,6%)	>0,05**
IIIa	3 (7,5%)	4 (9,5%)	>0,05**
IIIb	6 (15,0%)	8 (19,0%)	>0,05*
IV	23 (57,5%)	16 (38,1%)	>0,05

* Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , *с поправкой Йетса, **по точному критерию Фишера).

При сравнительном анализе данных в соответствии с классификацией по Bismuth-Corlette, в первой группе преобладали больные с IV типом (58%) против 38% второй группы, что свидетельствует о значительно высоком удельном весе запущенных случаев в I группе. Больные II группы отличаются превалированием более ранних стадий, с IIIa и IIIb типом - 28,5% против 22,5% больных I группы. Такая же тенденция выявлена среди больных с I-II типом: во II группе - 34% против 7,5% в I группе, что указывает на улучшение ранней диагностики больных за последние годы. Схематически по классификации Bismuth-Corlette выявленные нами типы опухоли представлены на рисунке 4.3, что имело важное значение при выборе тактики лечения.

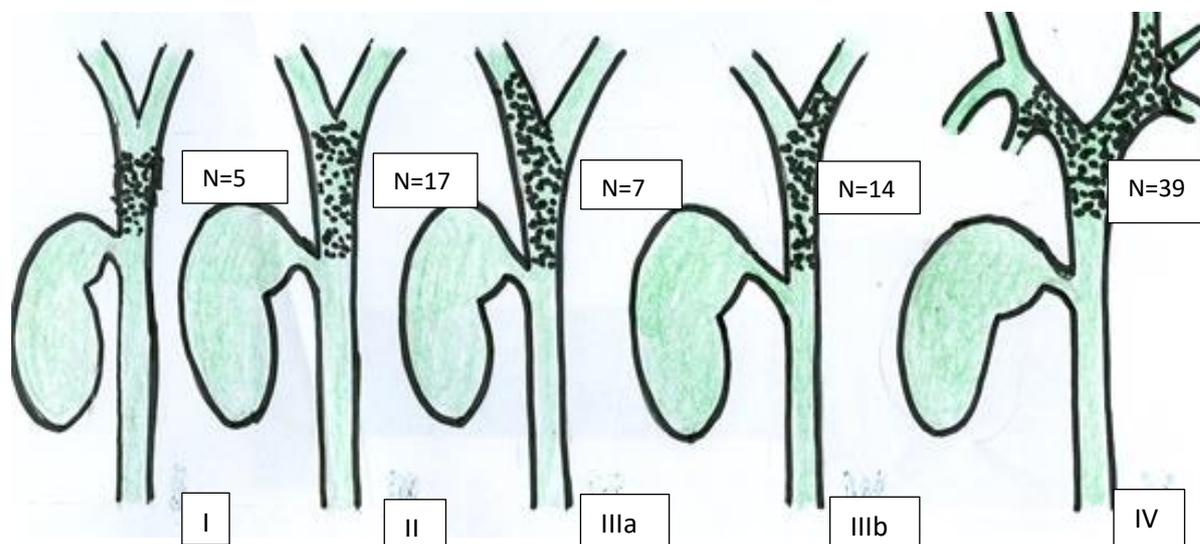


Рисунок 4.3. Типы опухоли Клацкина по классификации Bismuth-Corlette (обе группы)

Для оценки стадийности заболевания нами проанализированы данные по принадлежности к стадиям в соответствии с классификацией по системе TNM (8-ое издание, 2018), которые приведены в таблице 4.4.

Таблица 4.4. - Распределение больных с ОК по системе TNM (n=82)

TNM	I группа (n=40)	II группа (n=42)	p
T1N0M0	n=22	3 (7,1%)	-
T2N0M0	2 (5,0%)	4 (9,5%)	>0,05*
T3N0M0	32 (80,0%)	34 (81,0%)	>0,05
T4N1M0	1 (2,5%)	1 (2,4%)	>0,05*
T4N1M1	2 (5,0%)	-	-
T4N2M1	3 (7,5%)	-	-

Примечание: * p - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , * по точному критерию Фишера)

Анализ распространённости опухоли Клацкина в I группе (40 пациентов, 100%) согласно международной классификации TNM выявил следующее распределение стадий заболевания. Локализованные формы были представлены стадией T2N0M0 у 2 пациентов (5%).

Местнораспространённый процесс (T3N0M0) диагностирован у подавляющего большинства больных - 32 случая (80%). Распространённые формы заболевания включали: T4N1M0 - 1 пациент (2,5%), T4N1M1 с перитонеальной диссеминацией - 2 пациента (5%) и T4N2M1 с метастазами в крестце - 3 пациента (7,5%). Полученные данные свидетельствуют о преобладании распространённых форм заболевания в I группе, где суммарная доля пациентов со стадиями T3-T4 достигает 95%, что указывает на крайне высокий уровень местной распространённости опухолевого процесса.

Среди 42 (100%) больных (II группы) по системе TNM пациенты распределились следующим образом: а) T1N0M0 установлено у 3 (7%) больных, б) T2N0M0 - у 4 (10%), в) T3N0M0 - у 34 (81%), в) T4N1M0 - у 1 (2%) пациента.

Исследование стадийности заболевания во II группе пациентов показало преобладание местнораспространённых форм. Подавляющее большинство

пациентов (81%, 34 человека) поступили с третьей стадией заболевания (T3). Ранние стадии процесса (T1 и T2) были диагностированы у 17% больных (7 случаев), тогда как четвертая стадия заболевания была верифицирована лишь в одном наблюдении, что составило 2% от общего числа пациентов второй группы.

Сравнительный межгрупповой анализ демонстрирует положительную тенденцию в отношении ранней диагностики заболевания во II группе. Так, доля пациентов с ранними стадиями (T1-T2) во II группе превысила аналогичный показатель I группы на 12% (17% против 5%). При этом частота выявления T3 стадии оставалась сопоставимой в обеих группах, составляя около 80%. Особого внимания заслуживает значительное снижение частоты диагностики T4 стадии во II группе - до 2% по сравнению с 15% в I группе, что свидетельствует об улучшении ранней диагностики и снижении доли пациентов с метастатическими формами заболевания.

Большое значение для выбора тактики лечения имели современные методы диагностики (УЗИ, УЗИ с ЦДК, КТ или МРТ, ЧЧХГ). На УЗИ определялось расширение внутрипечёночных желчных протоков, общий печёночный проток ниже уровня обтурации чаще не визуализировался. Опухоль выявлена как образование в области печёночных ворот и в зоне соединения долевого желчного протока в печени (рисунок 4.4).

Цветовое доплеровское картирование сосудов портальных ворот представляет собой ключевой диагностический инструмент в оценке местной распространённости процесса. Особое значение имеет визуализация компрессии сосудистых структур: экстравазальная компрессия печёночной артерии и воротной вены является достоверным признаком инвазии опухоли в гепатодуоденальную связку. При оценке характера поражения магистральных сосудов особое внимание уделяется следующим диагностическим критериям: дилатация воротной вены проксимальнее бифуркации, признаки внепечёночной портальной гипертензии в сочетании со спленомегалией.

Выявление данных изменений является определяющим фактором при планировании объёма оперативного вмешательства (рисунок 4.5).

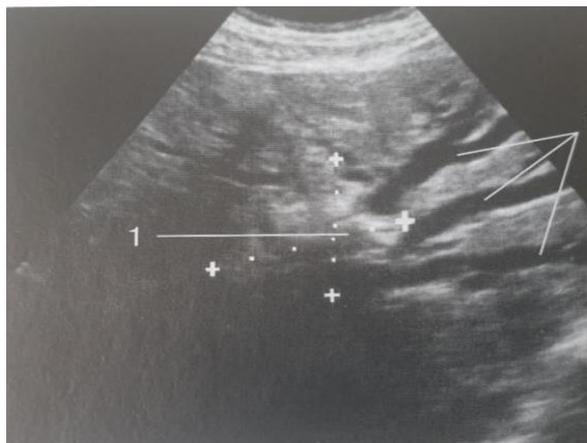


Рисунок 4.4. Ультразвуковая сканограмма опухоли Клацкина. Тип 1. расширенные 1- опухоль; 2 - разобщённые внутripечёночные протоки



Рисунок 4.5. Цветовое дуплексное сканирование сосудов печени: кровоток в печёночной артерии и воротной вене направлен к датчику (кодирован красным цветом)

При инвазии опухолевого процесса в магистральные сосудистые структуры (правую или левую печёночную артерию, либо соответствующую ветвь воротной вены), а также при наличии унилобарных внутripечёночных метастазов показано выполнение радикального оперативного вмешательства в объёме гемигепатэктомии с соответствующей стороны в сочетании с резекцией внепечёночных желчных протоков. Выбор стороны резекции определяется локализацией поражения сосудистых структур и метастатических очагов.

КТ наряду с проксимальной обструкцией желчных протоков выявляла: нормальные размеры дистальных отделов внепечёночных желчных протоков (ВЖП), атрофию доли печени на поражённой стороне и гипертрофию контралатеральной доли, а также холангиогенные абсцессы (рисунки 4.6, 4.7). При выявлении абсцедирования печени проводили пункционное дренирующее лечение под контролем УЗИ.



Рисунок 4.6. КТ-картина рака ОПП: 1-резкое расширение внутрипечёночных протоков обеих долей печени с блоком на уровне ворот печени

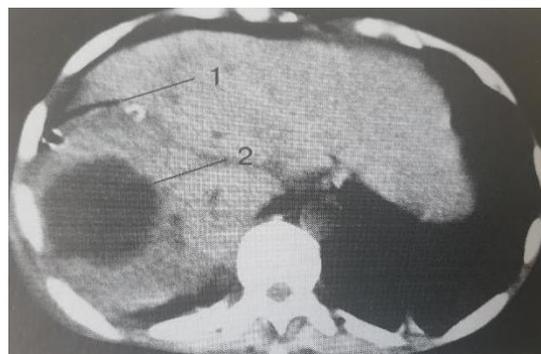


Рисунок 4.7. КТ-картина ОК, тип 1. Холангиогенный абсцесс VII сегмента печени: 1- подход транспечёночного дренажа к абсцессу; 2) – абсцесс

Магнитно-резонансная томография представляет собой высокоинформативный метод визуализации, позволяющий детально оценить состояние билиарной системы печени, архитектонику сосудистых структур и выявить мелкие холангиогенные абсцессы. Особую диагностическую ценность имеет трёхмерная МРХГ, обеспечивающая получение нативных изображений желчевыводящих протоков с диагностической точностью, сравнимой с инвазивной прямой холангиографией (рисунки 4.8, 4.9).



Рисунок 4.8. МРТ - картина ОК, тип 1. 1- расширенные внутрипечёночные протоки; 2- холангиогенные абсцессы левой доли печени

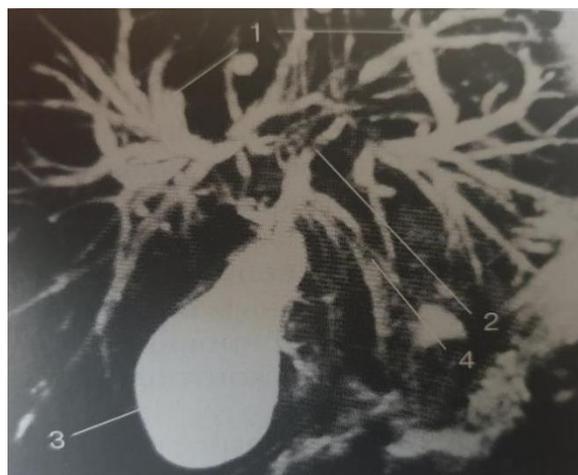


Рисунок 4.9. МРХГ- картина ОК. 1- расширенные внутрипечёночные протоки обеих долей печени; 2-разобшение протоков в области конфлюенса ПП; 3- не увеличенный ЖП; 4 - не расширенный ОЖП

Чрескожная чреспечёночная холангиография (ЧЧХГ) является высокоинформативным методом диагностической визуализации, позволяющим детально оценить характер и протяжённость поражения желчевыводящих путей. Особую диагностическую ценность представляет антеградная ЧЧХГ, обеспечивающая комплексную оценку состояния билиарной системы по следующим ключевым параметрам: 1) оценка степени выраженности билиарной гипертензии и определение её этиологических факторов, 2) точная локализация уровня обструкции ВЖП, 3) определение протяжённости поражения печёночных протоков, 4) выявление нарушения целостности билиарного дерева с оценкой взаимоотношения протоковых систем правой и левой долей печени, 5) диагностика осложнений в виде холангиогенных абсцессов (рисунки 4.10 - 4.13).

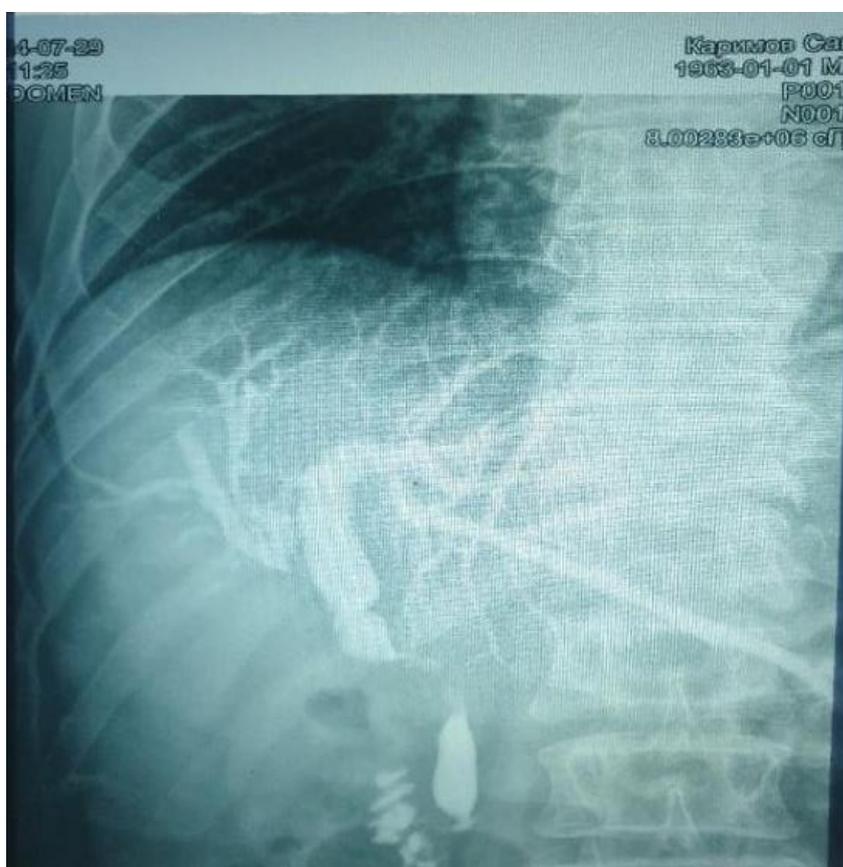


Рисунок 4.10. - Фистулохолангиограмма. ОК, I тип. Опухолевый блок расположен под конфлюенсом ОПД



Рисунок 4.11. Фистулохолангиограмма. II тип опухоли по Bismuth-Corlette. 1- опухоль распространяется на конfluence III



Рисунок 4.12. – Фистулохолангиограмма. III в тип опухоли по Bismuth-Corlette. 1- опухоль в конfluence III с переходом на LIII

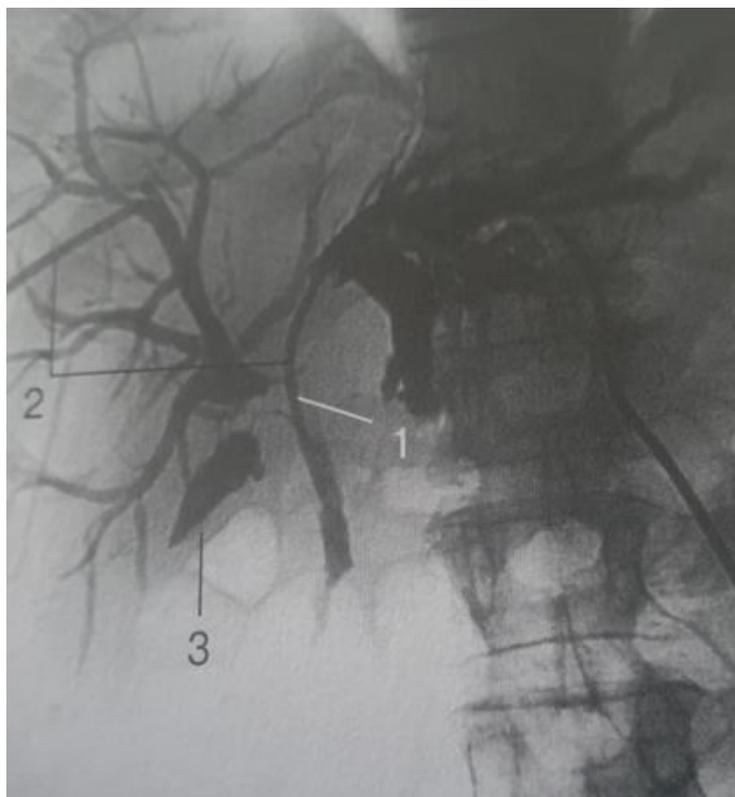


Рисунок 4.13. Фистулохолангиограмма. IV тип опухоли по Bismuth-Corlette. 1- поражение конfluenceса ПП с переходом на ЛПП и ППП; 2- транспечёночный дренаж; 3- не увеличенный ЖП

Комплексная диагностическая оценка опухоли Клацкина включает несколько ключевых параметров: определение степени местной распространённости процесса, характер взаимоотношения опухоли с портальными сосудами печени, стадирование заболевания и оценку функционального состояния печени. Детальный анализ этих параметров позволяет определить оптимальную лечебную тактику по следующим направлениям:

- обоснование выбора между радикальным хирургическим вмешательством и паллиативными методами лечения на основании комплексной оценки распространённости процесса;
- определение оптимального объёма оперативного вмешательства с учётом как радикального, так и паллиативного подхода;

оценка необходимости и выбор оптимального метода предоперационной билиарной декомпрессии на основании степени нарушения желчеоттока.

Важнейшим компонентом данной работы является анализ хирургической коррекции больных с ОК в обеих группах, представляющий динамику изменений тактических подходов. В таблице 4.5 приведены характеры оперативных вмешательств больных обеих групп, включая применение криоаблятивной технологии.

Таблица 4.5. - Характер оперативных вмешательств, произведённых у больных I и II групп с ОК

Название операций	Типы опухоли	Количество операций (n=82)	Группа больных			
			I группа (n=40)	-	II группа (n=42)	Криодеструкция
1.Холецистэктомия, резекция внепечёчных желчных протоков с правосторонней гемигепатэктомией и формированием гепатикоеюноанастомоза	ША	7	3	-	4	4
2.Холецистэктомия, центральная резекция печёчного протока вместе с опухолью и созданием бигепатикоеюностомы	II	17	5	-	12	7
3.Холецистэктомия, резекция гепатикохоледоха вместе с опухолью и созданием моногепатикоеюностомы	I	5	3	-	2	2
4.Резекция внепечёчных желчных протоков с левосторонней гемигепатэктомией и удалением I сегмента печени с гепатикоеюностомией	ШВ	14	6	-	8	3
5.Холецистэктомия с дренированием печёчных желчных протоков	IV	23	13	-	10	4
6.Чрескожная чреспечёчная холангиостомия.	IV	8	4	-	4	-
7.Эксплоративная лапаротомия.	IV	5	2	-	3	-
8.Реканализация и стентирование внепечёчных желчных протоков.	IV	3	2	-	1	-
Всего	IV	82	40	0	42	20

Объём операции варьировал от реканализации, стентирования внепечёночных желчных протоков до холецистэктомии, резекции печени с формированием гепатикоюноанастомоза, при этом в основном технически сложные и объёмные операции были выполнены во второй группе (согласно перечню операций от 1 до 4) - у 30 (71,4%) пациентов, а в первой группе (согласно перечню операций от 1 до 4) - у 25 (62,5%) больных, т.е. на 9% больше выполнены сложные операции во второй группе. У 40 (49%) из 82 (100%) больных I и II групп согласно перечню операций от 5 до 8, были выполнены: условно радикальные, диагностические, симптоматические, паллиативные операции (УРДСПО).

УРДСПО были выполнены в первой группе (согласно перечню операций от 5 до 8) у 15 (37,5%) больных, во второй группе (согласно перечню операций от 5 до 8) у 12 (28,5%) пациентов, то есть на 9% было больше в первой группе, чем во второй группе. Известно, что опухоль Клацкина является медленно растущей и поздно метастазирующим заболеванием, берущее начало из клеток слизистой оболочки желчных протоков печени (рисунки 4.14 и 4.15).



Рисунок 4.14. - Опухоль Клацкина (ОПП) тип I и тип II, G1- сугубо внутрипротоковое поражение. Злокачественные клетки остаются в пределах стенки протока (собственное наблюдение)

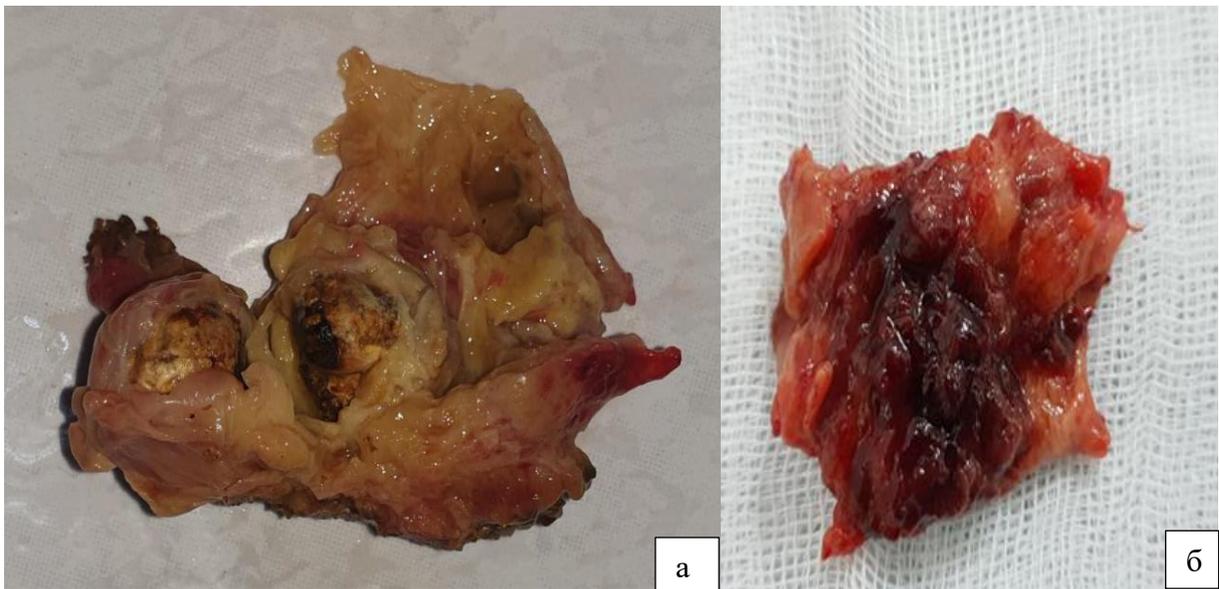


Рисунок 4.15. - Опухоль Клацкина, тип II, G2 - клетки опухоли распространены за пределы желчного протока, но без поражения рядом расположенных структур. Полиповидная (а) и папиллярные (б) формы (собственное наблюдение)

Примечательно, что даже на ранних стадиях заболевания нередко наблюдается местная инвазия опухолевого процесса как в паренхиму печени, так и в анатомические структуры портальных ворот, что существенно влияет на выбор хирургической тактики и прогноз заболевания (рисунок 4.16).



Рисунок 4.16. - Инфильтрация и инвазия опухоли типа II, G3 в паренхиму печени. Экзофитная опухоль проросла во внешнюю стенку протока (собственное наблюдение)

Хирургическое лечение опухоли Клацкина представляет собой сложную техническую задачу, обусловленную топографо-анатомическими особенностями зоны оперативного вмешательства. Непосредственная близость критических сосудистых структур - воротной вены и ветвей печёночной артерии - существенно повышает риски как при выполнении радикальных резекций, так и при формировании билиодигестивных анастомозов в области ворот печени.

Характерной особенностью данной опухоли является её выраженная инвазивность с инфильтрацией окружающей клетчатки, сосудистых структур и паренхимы печени. Согласно исследованиям Ogura Y. (1993), периневральная инвазия выявляется в 80,7 - 86,3% случаев, что определяет необходимость выполнения резекции не только поражённых печёночных протоков, но и прилежащей паренхимы печени. Лимфогенное распространение процесса при микроскопическом исследовании обнаруживается в 94% наблюдений, при этом метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов верифицируется в 57% случаях.

Проращение ОК воротной вены (до 62% случаев) также ограничивает возможность радикальной операции. Нередко выявляется инвазия ОК в хвостатую долю печени - до 36% случаев, а резекция I сегмента значительно повышает риск операции. И наконец, тяжёлое состояние больных, обусловленное длительной тяжёлой механической желтухой, билиарным циррозом печени, холангитом и печёночной недостаточностью, часто ставит под сомнение переносимость радикальной операции. Тем не менее, в последнее время в специализированных гепатологических центрах отработаны виды операций, дающие возможность радикального хирургического лечения этого заболевания.

К абсолютным противопоказаниям для выполнения радикальных хирургических вмешательств при опухоли Клацкина относятся следующие клинические ситуации: 1) наличие отдалённых метастазов с диссеминацией процесса и развитием канцероматоза брюшины с асцитом; 2) билобарное

поражение печени массивным опухолевым процессом в области ворот с вовлечением желчных протоков третьего порядка; 3) протяжённое опухолевое поражение основного ствола воротной вены, либо её тромботическая окклюзия; 4) двустороннее поражение ветвей собственной печёночной артерии в сочетании с признаками распространённого проксимального и дистального роста опухоли, диффузно-инфильтративным характером роста и массивным лимфогенным метастазированием; 5) наличие интра- или экстрапечёночных метастатических очагов.

Хирургическое лечение ОК характеризуется широким спектром радикальных оперативных вмешательств различного объёма: от резекции внепечёночных желчных протоков с конfluenceм печёночных протоков и формированием билиодигестивного анастомоза на отключенной по Ру петле тонкой кишки до обширных резекций печени и трансплантации печени. Согласно данным ряда исследователей (Вишневский В.А., 2022; Ogura Y., 1993; Pichlmair R., 1996), показатели радикальности существенно варьируют в зависимости от объёма операции: при изолированной локальной резекции желчных протоков радикальность достигается в 25-27% случаев, тогда как при комбинированных вмешательствах с резекцией печени этот показатель возрастает до 50-67%. Операционная летальность также демонстрирует зависимость от объёма вмешательства: при локальных резекциях печёночных протоков этот показатель составляет 3-10%, а при комбинированных резекциях печени с внепечёночными желчными протоками достигает 3-15%. Отдалённая выживаемость после резекции печени с конfluenceм ПП в течение 1 года, 3 и 5 лет, по данным разных авторов (Gazzaniga J.M., 1993; Вишневский В.А., 2019;) равна 80-90, 40-60 и 22-32%, при локальных резекциях ПП - 43-76, 18-30 и 7-18% соответственно (Voerma E.J., 2020).

Паллиативные хирургические вмешательства при опухоли Клацкина направлены на решение нескольких ключевых задач: восстановление желчеоттока для купирования желтухи, холестаза и холангита, реканализацию опухоли с последующим дренированием печёночных протоков, а также

выполнение паллиативной резекции общего печёночного протока с конfluenceм и формированием билиодигестивных анастомозов с сегментарными протоками в области ворот печени. Анализ результатов паллиативных вмешательств демонстрирует высокие показатели летальности при операциях реканализации опухоли, достигающие в отдельных случаях 50%, при среднестатистическом показателе - 16%. Медиана выживаемости после паллиативных вмешательств составляет 11 месяцев.

4.1. Криодеструкция при опухоли Клацкина

Исходя из вышеизложенного, в плане улучшения непосредственных и отдалённых результатов хирургического лечения ОК, нами у больных основной группы впервые использован фактор сверхнизкой температуры (-195,8⁰С) жидкого азота. Подача жидкого азота осуществлялась из универсального криоаппарата (рисунок 4.17), разработанного совместно с учёными института физики и техники им С.У. Умарова НАНТ (Патент ТЈ № 850 от 26.04.2017 г.). Криодеструкция ОК предусматривала её применение в виде криоштампа (рисунок 4.18.) и криоспрея (рисунок 4.19). В 1963 году впервые в мировой практике в хирургии злокачественных опухолей головного мозга использовали сверхнизкую температуру жидкого азота американский учёный Ирвинг Купер и русский учёный-нейрохирург Эдуард Кандел. Немецкий учёный К. Стукей в 1971 году впервые удалил альвеококковый узел из печени с использованием жидкого азота.



Рисунок 4.17. Универсальный портативный криоаппарат с набором наконечников



Рисунок 4.18. - Криообработка внутриспечёночных желчных протоков методом криоштампа

Хирургия опухоли Клацкина требует широкую экспозицию печени, и последняя в абсолютном большинстве случаев (70-85,3%) нами выполнялась из верхнесрединного абдоминального доступа с использованием расширителя Сигала.



Рисунок 4.19. - Криоспрей печени и внепечёночных желчных протоков при опухоли Клацкина

Половозрастная характеристика, тип опухоли по Bismuth-Corlette, характер оперативных вмешательств в сочетании с криодеструкцией приведены в таблицах 4.6, 4.7 и 4.8.

Таблица 4.6. - Половозрастная характеристика больных с криодеструкцией ОК

Пол	Возраст (лет)				Всего
	19-44	45-59	60-74	75-90	
Мужской	0	5	2	-	7 (35,0%)
Женский	2	8	2	1	13 (65,0%)
Всего	2	13	4	1	20 (100,0%)

Из таблицы 4.6 видно, что возраст больных варьировал от 19 до 90 лет. Среди женщин наибольшее количество больных отмечены в возрастном диапазоне 44-60 лет (8-40%), 19-44 (2-10%) и в 60-75 лет (2-10%).

Среди больных мужской пол составил - 7 (100%), пик заболеваемости соответствовал также диапазону возраста 44-60 лет - 5 (25%), пациенты 60-75 лет - 2 (10%).

Таблица 4.7. - Распределение больных по типам ОК Bismuth-Corlette с криодеструкцией опухоли

Тип	II группа (n=20)
I	2 (10%)
II	10 (50%)
IIIa	1 (5%)
IIIb	3 (15%)
IV	4 (20%)

Как следует из таблицы 4.7, в соответствии с классификацией Bismuth - Carlette, выделены следующие типы опухоли: по частоте встречаемости: 1) II тип у 10 (50%); 2) IV тип у 4 (20%) - в зоне конfluence желчных протоков; 3) III тип B - 3 (15%) - с распространением на левый печёночный проток; 4) I тип у 2 (10%) пациентов - с опухолью ОПП; 5). III тип A у 1 (5%) - с распространением на правый печёночный проток.

Таблица 4.8. - Характер сочетанных оперативных вмешательств с применением криодеструкции по ОК

Название операций		Количество операций (n=20)
1.	Холецистэктомия, резекция внепечёчных желчных протоков с правосторонней гемигепатэктомией и формированием гепатикоеюноанастомоза	6
2.	Холецистэктомия, резекция центральной ПП с формированием гепатикоеюноанастомоза.	7
3.	Холецистэктомия, резекция внепечёчных желчных протоков с левосторонней гемигепатэктомией с гепатикоеюностомией.	1
4.	Резекция внепечёчных желчных протоков с левосторонней гемигепатэктомией и удалением I сегмента печени с гепатикоеюностомией.	2
5.	Холецистэктомия, резекция гепатикохоледоха вместе с опухолью и дренированием печёчных желчных протоков.	4
Всего больных:		20

4.2. Центральная (локальная) резекция ПП с конфлюенсом

Варианты ОК I и II типа требовали центральную резекцию ПП с конфлюенсом, что нами выполнялись следующим методом. По вскрытии брюшной полости выполняли ревизию её органов и забрюшинного пространства. Наружный осмотр печени на предмет сопутствующего билиарного или вирусного цирроза, метастазов, холангиогенных абсцессов, распространённость опухоли во внутрь печени и наличие увеличенных лимфатических узлов в печёчно-двенадцатиперстной связке определяли операбельность каждого конкретного случая.

Интраоперационное ультразвуковое исследование отвечает на вопрос - насколько распространён опухолевый процесс и имеет ли место прорастание опухоли в воротную вену и печёчную артерию. Решение о выполнении радикального оперативного вмешательства принималось при отсутствии критериев нерезектабельности опухолевого процесса. К основным признакам нерезектабельности относили протяжённое вовлечение воротной вены в опухолевый конгломерат, а также билобарное поражение её ветвей. Отсутствие данных признаков служило основанием для планирования и

выполнения радикальной операции. Пересечение круглой и серповидной связок печени (дескелетизация) позволяет несколько улучшить обзор к элементам портальных ворот, конfluence и при необходимости на этапе резекции IV субсегмента. Холецистэктомия является обязательным этапом операции и позволяет выход на проксимальный отдел общего печёночного протока. Опухоль Клацкина, как правило, отличается развитием плотной инфильтрации между каменной консистенцией стенок желчного пузыря, окружающей паренхимы и внепечёночной части желчных протоков (рисунок 4.20). Поэтому холецистэктомию начинали от дна и, доходя до места впадения пузырного протока в общий печёночный проток, втягивая желчный пузырь на себя, тем самым выходили на уровень пересечения ОЖП.

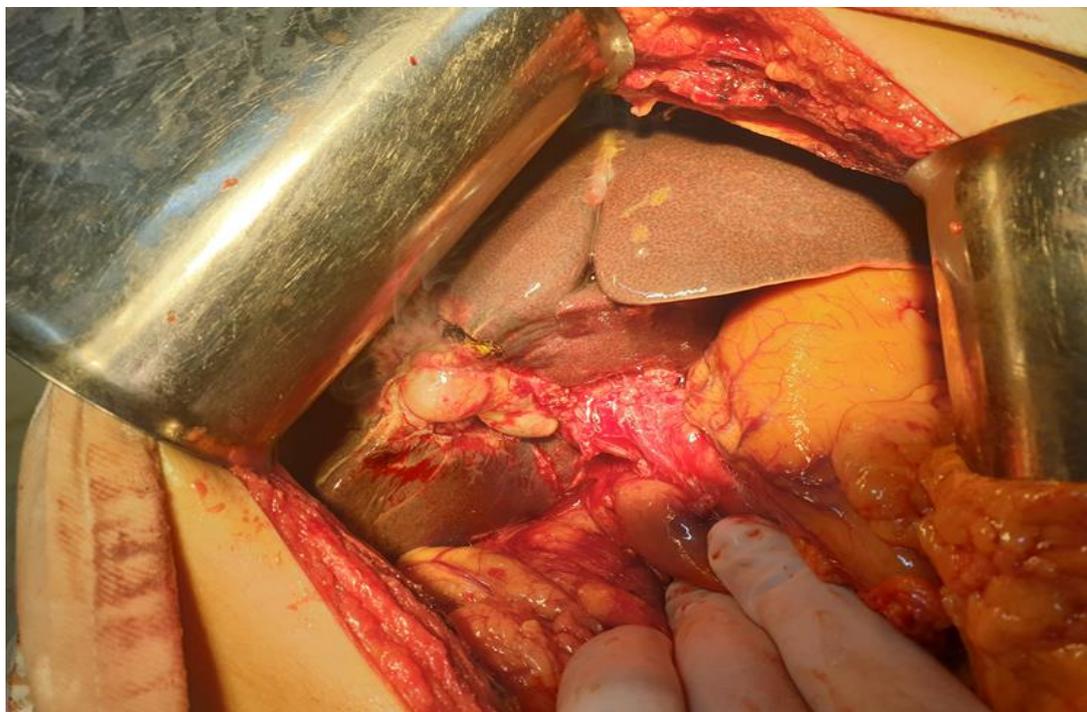


Рисунок 4.20. - Плотное сращение желчного пузыря с окружающей паренхимой при опухоли Клацкина

Диссекцию паренхимы печени вокруг желчного пузыря проводили вслед за криогенным оледенением методом криоспрея (рисунки 4.21 и 4.22). Высокоскоростная подача жидкого азота позволяла в течение трёх минут оледенение пузыря и окружающей паренхимы. На этапе криохолецистэктомии (патент ТЖ № 850 от 26.04.2017 г) в качестве диссектора паренхимы печени

использовали моно- или биполярный коагулятор (рисунок 4.23), аппарат Лига Шу и лигатурный способ на зажиме Дебейки (рисунок 4.24).



Рисунок 4.21. Начало криооледенения желчного пузыря способом криоспрея при ОПШ



Рисунок 4.22. Окончательный этап криооледенения желчного пузыря при ОПШ

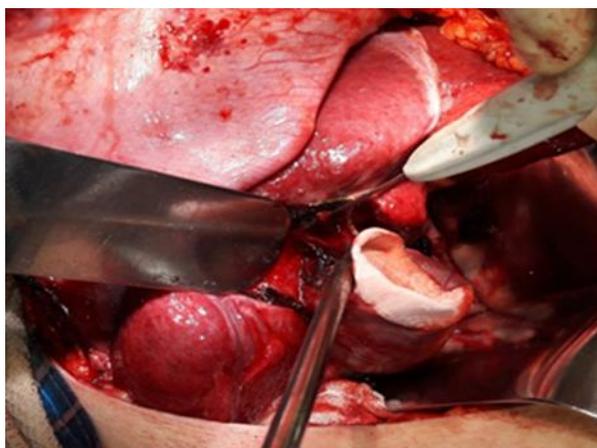


Рисунок 4.23. Начало криохолецистэктомии от дна монополярным коагулятором



Рисунок 4.24. Диссекция околопузырной паренхимы печени лигатурным способом при ОК



Рисунок 4.25. Желчный пузырь полностью отделён от паренхимы печени



Рисунок 4.26. Перевязка дистального отдела холедоха

Полностью завершив криодиссекцию желчного пузыря от паренхимы печени (рисунок 4.25.) приступали к диссекции внепечёночных желчных протоков. Пересечение ОЖП проводили в максимально дистальном отделе ретродуоденальной зоны с последующим ушиванием его периферического конца (рисунок 4.26). Последующий этап хирургического вмешательства включал тщательную прецизионную мобилизацию ОЖП и ОПП от прилегающих крупных сосудистых структур, представленных воротной веной и печёночной артерией. Данный этап сопровождался симультанной лимфодиссекцией с удалением всех регионарных лимфатических узлов единым блоком в пределах анатомического пространства, ограниченного головкой поджелудочной железы дистально и воротами печени проксимально (рисунки 4.27 и 4.28).



Рисунок 4.27. Выделение опухоли ОК (тип II) в воротах печени. 1- круглая связка печени; 2- ОЖП пересечён в ретродуоденальном отделе и за него осуществляется тракция; 3- опухоль конfluence ПП; 4- воротная вена; 5- собственная ПА; 6- тракция за ЖП; 7- лимфоузлы ворот печени

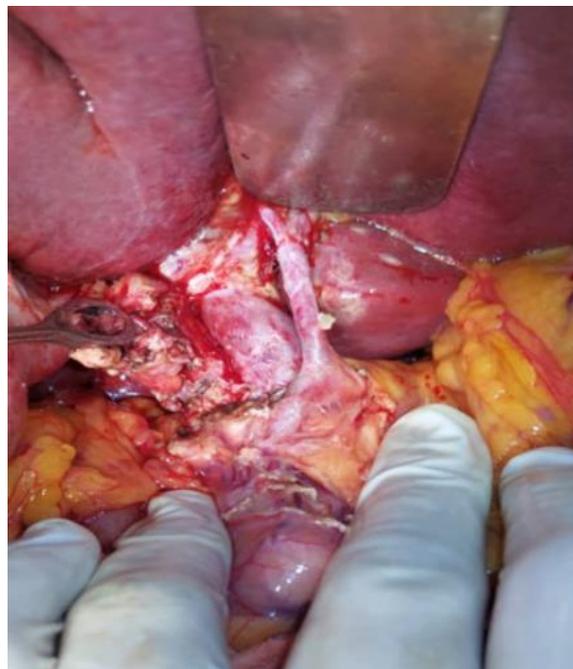


Рисунок 4.28. Отделение ОЖП и ОПП от печёночной артерии и воротной вены в блоке лимфатическими узлами до ворот печени

При случайном ранении воротных сосудов, после пережатия ПДС, дефект сосуда ушивали монофиламентной нитью 4-5/0.

Границы опухолевой инвазии определяли экспресс морфологическим исследованием линии среза ОПП.

Для обеспечения надёжности билиодигестивного анастомоза применялась модифицированная хирургическая техника: внутренние стенки долевых печёночных протоков сшивались по типу «двустволки» в непосредственной близости от их bifurcatio. Реконструктивный этап завершался формированием единого бигепаткоеюноанастомоза по типу «конец в бок» с отключенной по Ру петлёй тонкой кишки, длина которой составляла не менее 80 см. При гипербилирубинемии свыше 200 мкмоль/л и диаметре долевых печёночных протоков до 5 мм, в трёх случаях считали необходимым использование разгрузочного дренажа через культю тонкой кишки Ру анастомоза (рисунки 4.29 и 4.30), которую удаляли по мере нормализации желтушного синдрома.

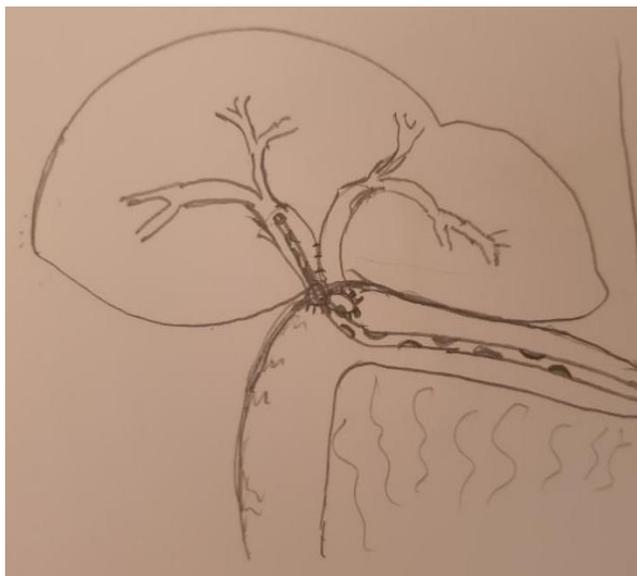


Рисунок 4.29.- Бигепаткоеюноанастомоз с разгрузочным дренажом через выключенной по Ру петли тонкой кишки

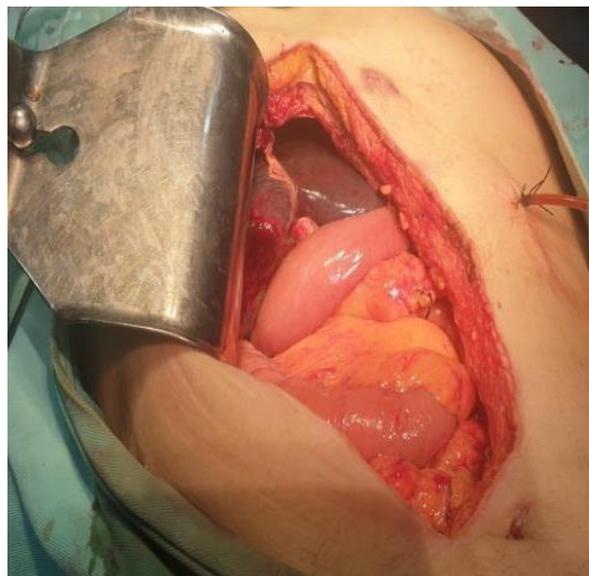


Рисунок 4.30. Разгрузочный дренаж внутрипечёночных желчных протоков через культю Ру анастомоза

При расстоянии между долевыми протоками более 20 мм формировали отдельный бигепаткоеюноанастомоз (рисунки 4.31 и 4.32).

При наличии длительной желтухи, рецидивирующем холангите и нерасширенных внутрипечёночных протоках БДА формировали на транспечёночном дренаже по типу Прадери-Смиту (рисунки 4.33 и 4.34).

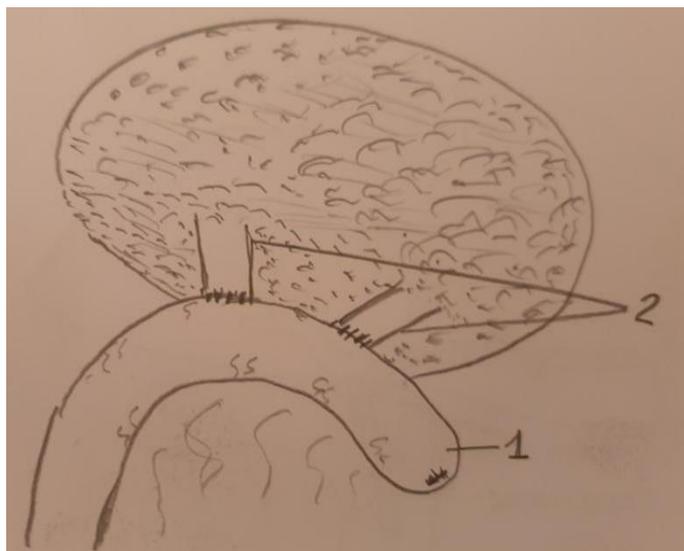


Рисунок 4.31. Формирование БДА с двумя долевыми ПП. 1- петля тонкой кишки, выключенная по Ру; 2- долевы ПП

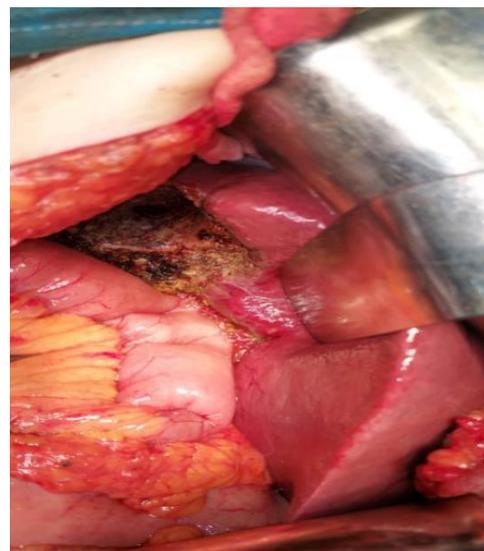


Рисунок 4.32. Раздельный бигепатикоеюноанастомоз на выключенной петле тонкой кишки по Ру

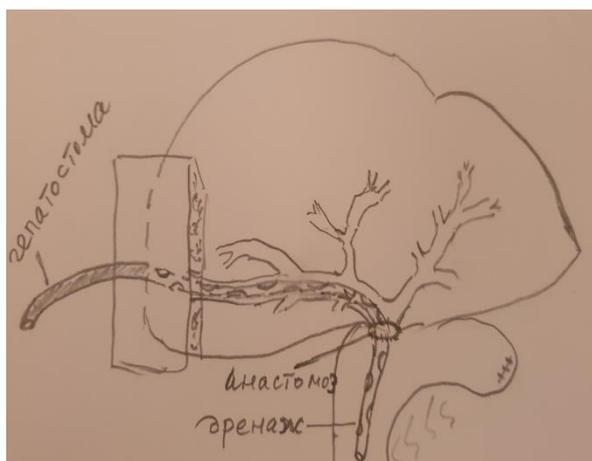


Рисунок 4.33. БДА на транспечёночном дренаже по Прадери



Рисунок 4.34. Этап проведения транспечёночного дренажа через ОПШ в культю выключенной тонкой кишки по Прадери

Формирование БДА осуществлялось с применением прецизионной техники однорядного узлового шва с использованием рассасывающегося монофиламентного шовного материала на атравматической игле. Наложение

анастомоза выполнялось в два этапа: первоначально формировалась задняя губа анастомоза, после чего производилось ушивание его передней стенки. В трёх наблюдениях, при широком анастомозе использовали непрерывный шов задней стенки.

Приводим клиническое наблюдение

Больной Г., 1981 г.р., и/б № 2270, в тяжёлом состоянии 23.11.2016 года поступил в Институт гастроэнтерологии МЗ и СЗН Республики Таджикистан с функционирующим желчным свищом в правом подреберье. Месяц назад перенёс тяжёлую холецистэктомию по поводу обтурационного холецистита. Неделю тому назад диагностирован желчный свищ в правом подреберье. На фистулохолангиографии установлен блок на уровне гепатикохоледоха (рисунок 4.35). По данным МРТ на уровне терминального отдела гепатикохоледоха (рисунок 4.36).



Рисунок 4.35. На фистулохолангиограмме больного Г., подтверждён блок на уровне гепатикохоледоха имеет место блок

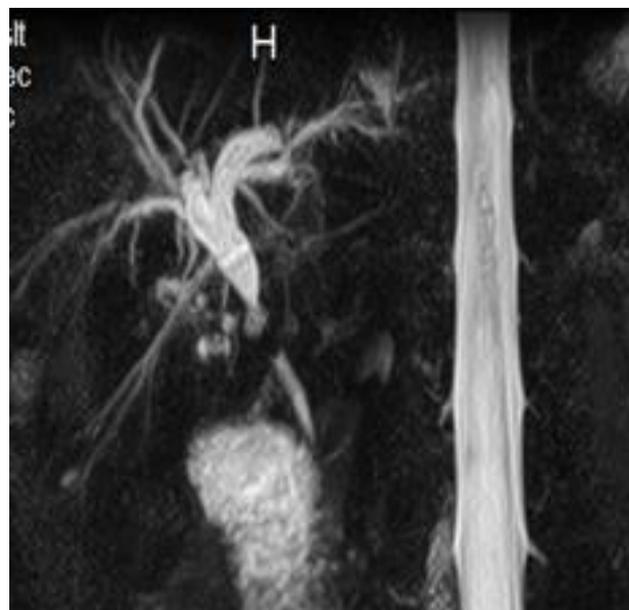


Рисунок 4.36. - МРТ картина опухоли ОК I тип у больного Г.



Рисунок 4.37. Опухоль ворот печени больного Г.

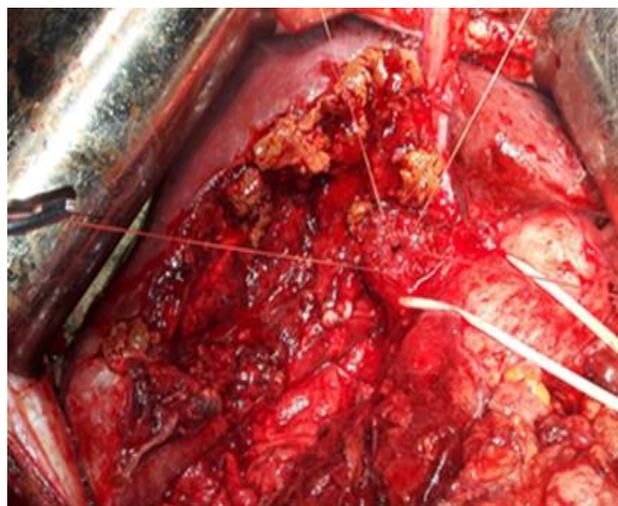


Рисунок 4.38. Культия резецированного гепатикохоледоха - больной Г. подготовлен для формирования БДА

24.11.2016 года при лапаротомии установлена опухоль Клацкина на уровне гепатикохоледоха и ворот печени. Печёчно-двенадцатиперстная связка не видна из-за опухоли ворот печени (рисунок 4.37). Удаление опухоли ворот печени, резекция гепатикохоледоха и V сегмента печени (рисунок 4.38). Криообработка ворот печени методом глубокого замораживания в течение 7 минут перед формированием БДА (рисунок 4.39), резекция гепатикохоледоха с последующим наложением гепатико- еюноанастоза по Ру (рисунки 4.40 и 4.41.).



Рисунок 4.39. Глубокое криооледенение внутривнутрипечёчных желчных протоков больного Г.

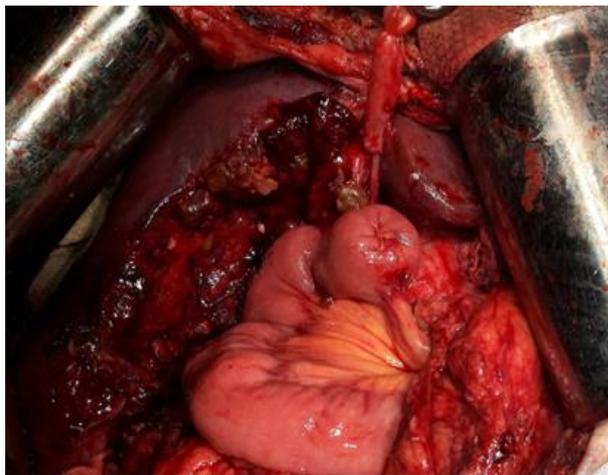


Рисунок 4.40. Сформирован гепатикоеюноанастомоз по Ру у больного Г.



Рисунок 4.41. Резецированная опухоль Клацкина и V сегмент печени

Послеоперационный период протекал гладко, 12.12.2016 г. выписан из стационара. Окончательный диагноз - опухоль Клацкина. Тип (G2) и светлоклеточная карцинома печени.

4.3. Левосторонняя гемигепатэктомия с резекцией печёчного протока

Показаниями к выполнению левосторонней гемигепатэктомии при опухоли Клацкина Шб типа служат: атрофические изменения левой доли печени, наличие метастатических очагов или крупных холангиогенных абсцессов в левой доле, а также инвазия опухоли в левую ветвь воротной вены. Хирургическая техника включает следующие этапы: первоначально выполняется мобилизация общего желчного и общего печёчного протоков по описанной ранее методике. После достижения уровня ворот печени производится наложение турникета на печёчно-двенадцатиперстную связку без её пережатия, затем осуществляется экстрапечёчное выделение собственной печёчной артерии и основного ствола воротной вены с их прослеживанием до бифуркации на правые и левые ветви (рисунок 4.42).

Следующим этапом выполняется пересечение общего печёчного протока с последующей мобилизацией его конfluence от ствола воротной вены и выделением левой печёчной артерии. Ориентируясь по линии демаркации, разделяем паренхиму на границе левой и правой доли по линии

Santlie, проходящей через ложе ЖП по направлению к левому краю НПВ, путём пальцевого раздавливания паренхимы печени и лигирования видимых сосудов и протоков, либо с помощью биполярного коагулятора, аппарата Лигашу или же зажима Дебейки. При кровотечении из крупных сосудов гемостаза осуществляли прошивание нитями 5-6/0 на атравматической игле. При необходимости пережимали ПДС на 10-15 мин. Вне- или интрапаренхиматозно перевязывали левую печёночную вену. Препарат печени удаляли в блоке с ВЖП. После окончательного гемо- и холестаза на срезе печени и криообработки (рисунок 4.43.) накладывали БДА с ОПШ на петле тонкой кишки, выключенной по Ру (рисунок 4.44).

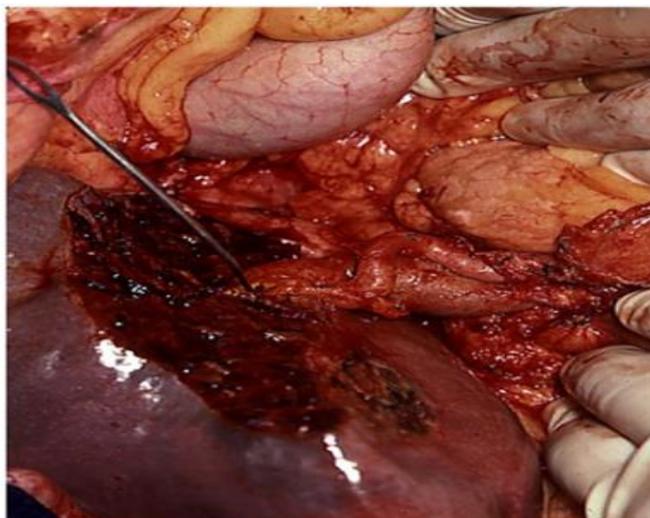


Рисунок 4.42. - Выделение ствола воротной вены и собственно-печёночной артерии до долевых ветвей



Рисунок 4.43. - Криообработка среза печени перед формированием БДА



Рисунок 4.44. - Формирование БДА с ППП на выключенной по Ру петли тонкой кишки

Приводим клиническое наблюдение

Больной К., 1948 г.р., и/б № 2891/403 госпитализирован в медицинское учреждение 06.12.2018 г. с клиникой механической желтухи. Кожный зуд, желтушность склер и кожных покровов, похудание на 6 кг отмечает в течение последних 20 дней.

В анализе крови выявлена высокая гипербилирубинемия (общий билирубин 268 мкмол/л). На УЗИ - картина опухоли ворот печени с умеренным расширением внутripечёчных желчных протоков правой доли печени. Антеградная холангиография под контролем УЗИ показала наличие опухоли на уровне конfluence и недренируемой левой доли печени (рисунок 4.45).

08.12.2018 г. выполнена верхнесрединная лапаротомия на уровне пупка. Печень небольших размеров, левая доля умеренно атрофирована (рисунок 4.46). Выполнена левосторонняя гемигепатэктомия, криообработка зоны среза печени и внутripечёчных желчных протоков (рисунок 4.47) с

формированием гепатикоеюноанастомоза с правым печёночным протоком (рисунок 4.48). Левая доля печени (II-IV сегменты) удалена (рисунок 4.49), границы опухоли на правом печёночном протоке подверглись экспресс морфологическому исследованию (рисунок 4.50). Послеоперационный период протекал гладко. Выписан из стационара 21.12.2018 года в удовлетворительном состоянии.



Рисунок 4.45.
Антеградная холангиография опухоли Клацкина Шб у больного К.



Рисунок 4.46.
Интраоперационный вид печени больного К. с ОК (Шб)

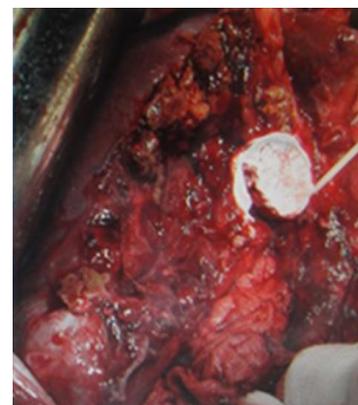


Рисунок 4.47.
Криобработка среза печени и внутрипечёночных желчных протоков у больного К.

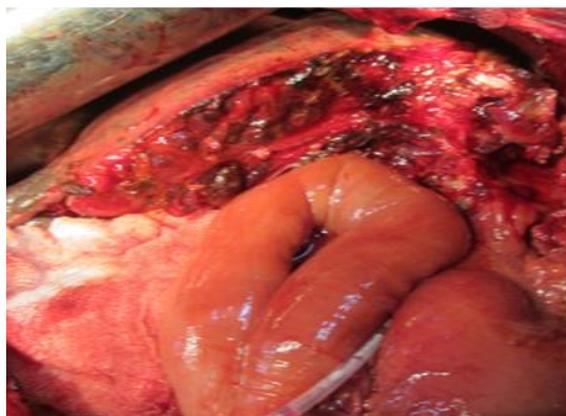


Рисунок 4.48.
Гепатикоеюноанастомоз по Брауну у больного К.



Рисунок 4.49. Резецированная левая доля печени

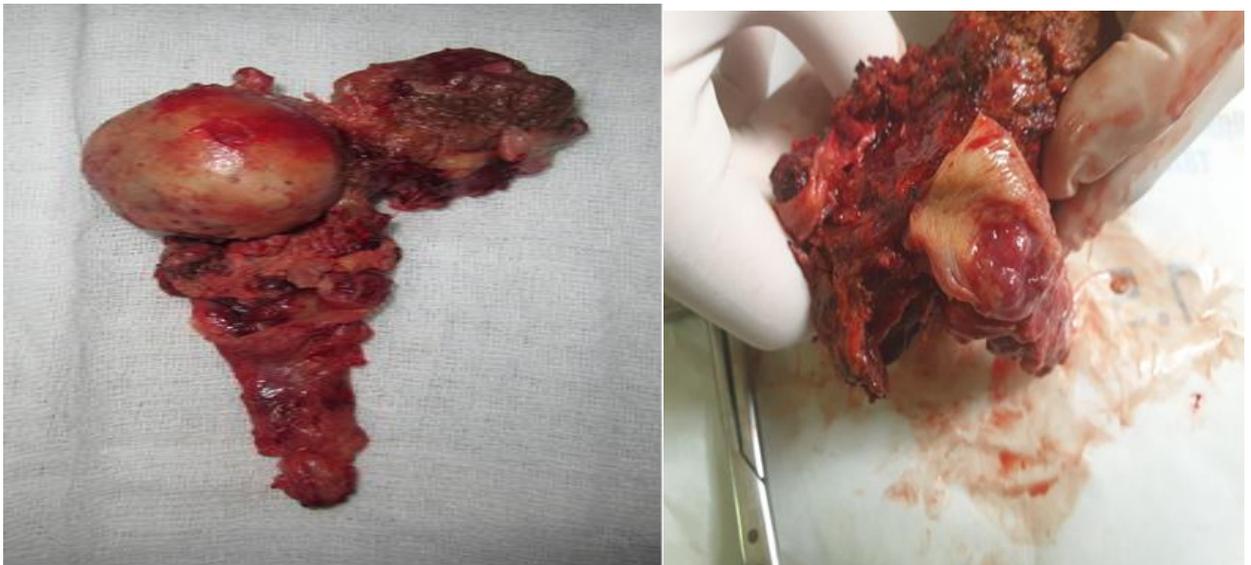


Рисунок 4.50. - Интраоперационное экспресс-исследование распространённости экзофитного роста типа II опухоли у больного К.

4.4 Левосторонняя гемигепатэктомия с резекцией I сегмента печени

При распространении опухолевого процесса на левый печёночный проток и паренхиму хвостатой доли печени в объём резекции обязательно включается I сегмент печени. Хирургическое вмешательство начинается с полной мобилизации печени путём последовательного рассечения треугольных связок, малого сальника и дорсальной связки нижней полой вены, фиксирующей хвостатую долю с дорсальной стороны.

После обнажения левой поверхности нижней полой вены производится мобилизация хвостатой доли с идентификацией и перевязкой дополнительных печёночных вен. Экстрапаренхиматозно выделяется левая глиссонова ножка с последующей перевязкой и пересечением левой ветви воротной вены и левой печёночной артерии на уровне бифуркации для включения в зону резекции сосудистых структур хвостатой доли.

Разделение паренхимы осуществляется по линии ишемической демаркации. При достижении плоскости ворот выполняется пересечение правого печёночного протока. Производится перевязка правой ветви к I сегменту, отходящей от правой ветви воротной вены, и пересечение дополнительных печёночных вен по правому краю нижней полой вены.

Завершающим этапом резекционной фазы является прошивание и пересечение между зажимами левой печёночной вены и левой ветви срединной печёночной вены. После удаления единым блоком левой половины печени с желчными протоками и хвостатой долей выполняется реконструктивный этап - формирование билиодигестивного анастомоза с правым печёночным протоком.

4.5. Правосторонняя гемигепатэктомия с резекцией ПП

При хирургическом лечении опухоли Клацкина типа Ша (рисунок 4.51) после выполнения дескелетизации правой доли печени продолжается мобилизация до достижения ретроперитонеального пространства с визуализацией правого надпочечника и правой поверхности нижней полой вены (рисунок 4.52). Следующим этапом производится выделение, прошивание и пересечение правой печеночной вены (рисунок 4.53). После этого осуществляется последовательная мобилизация правого печёночного протока, пересечение левого печёночного протока в пределах здоровых тканей с последующей перевязкой и пересечением правых ветвей магистральных сосудов (правой ветви воротной вены и правой печёночной артерии). Диссекция паренхимы по линии Rex Cantlie, удаление правой доли вместе с ПП, лимфатическими узлами ПДС и опухолью (рисунок 4.54).

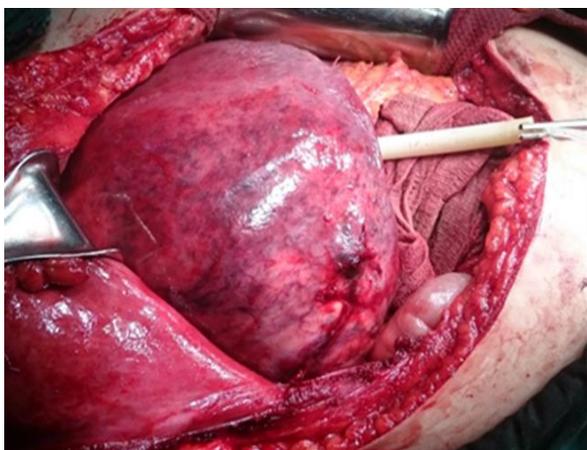


Рисунок 4.51. Внешний вид опухоли Клацкина типа Ша (собственное наблюдение)



Рисунок 4.52. Мобилизация правой доли печени, взятие НПВ на турникет и перевязка коротких печёночных вен (собственное наблюдение)



Рисунок 4.53. Диссекция паренхимы печени и перевязка правой печёночной вены на зажиме

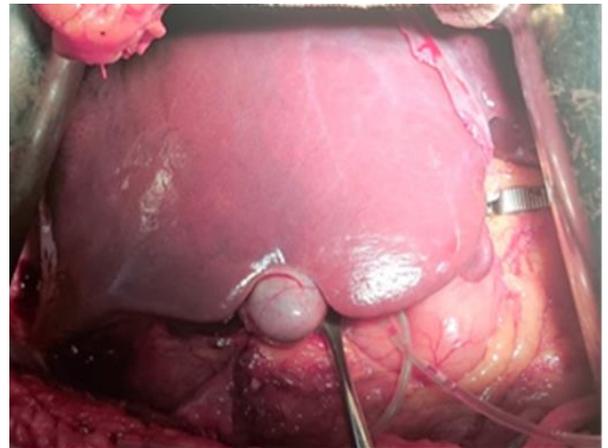


Рисунок 4.54. Междолевая демаркационная линия резекции печени- Rex Cantlie

БДА накладывали на левый ПП, либо сегментарные протоки левой доли (рисунки 4.55, 4.56 и 4.57)

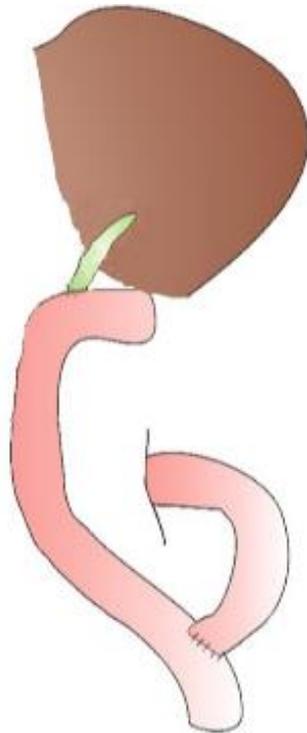


Рисунок 4.55. – Схема формирования БДА с левым ПП



Рисунок 4.56. - Срез левой доли печени перед формированием БДА



Рисунок 4.57. - Криообработка среза печени и желчных протоков перед формированием БДА (собственное наблюдение)

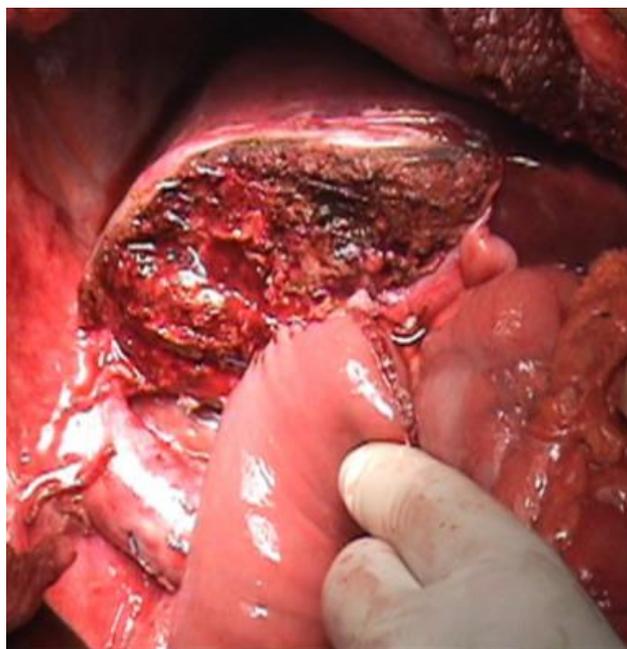


Рисунок 4.58. - Гепатикоjeюно анастомоз с левым ПП на выключенной по Ру петли тонкой кишки

4.6. Правосторонняя гемигепатэктомия с резекцией хвостатой доли печени и ПП

Полная мобилизация печени. Обнажаем НПВ путём рассечения дорсальной связки, которая фиксирует хвостатую долю сзади. Поднимая заднюю часть печени, находим, выделяем и прошиваем короткие печёночные вены. Максимальное число этих вен от трёх до семи. Хвостатая доля (I сегмент) от НПВ легко отделяется при проходе снизу-вверх. Обычно здесь также находятся несколько коротких печёночных вен. Далее гемигепатэктомию с резекцией ПП, лимфодиссекции в зоне печёочно-двенадцатиперстной связки и формирование БДА с левым ПП выполняем по стандартной схеме (рисунок 4.59).

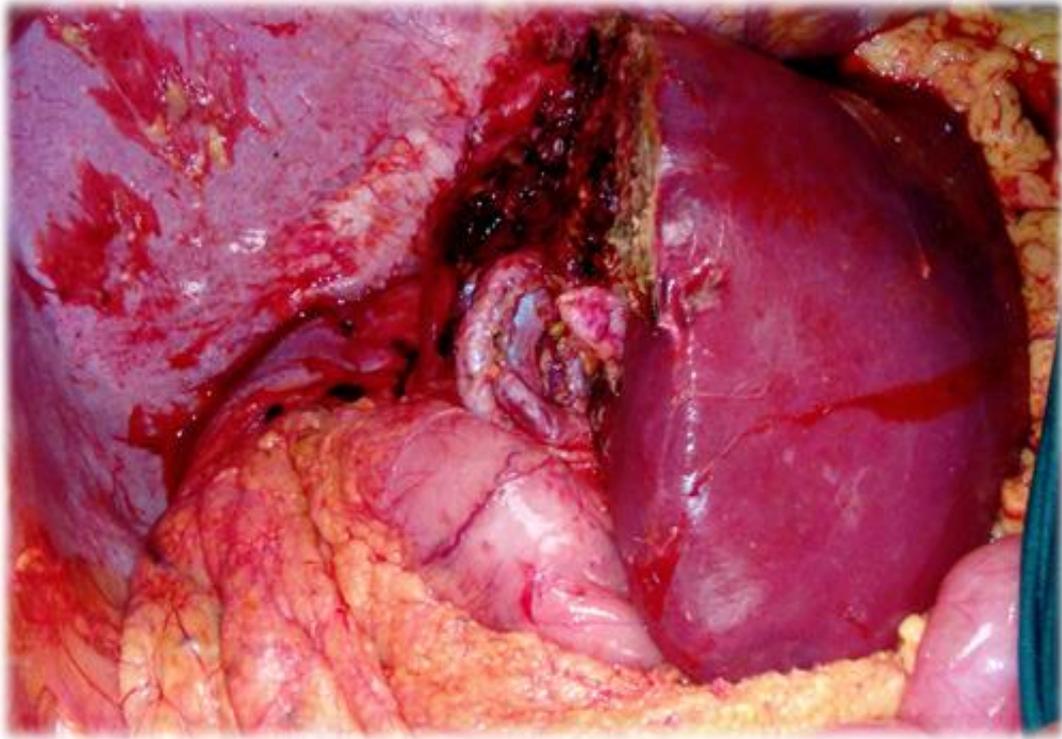


Рисунок 4.59. - Срез печени и лимфодиссекция портальных ворот печени после правосторонней гемигепатэктомии
Паллиативные операции. Реканализация опухоли.

Переднюю стенку ОПП выделяем под бифуркацией ПП ниже опухоли. Выполняем гепатикотомию примерно 1 см длиной, после чего тонким металлическим зондом, реканилизируя опухоль, зондируем ППП и ЛПП без чрезмерного усилия. Затем в реканализованные протоки устанавливали катетеры и выполняли холангиографию. Полученные данные о контрастировании внутрипечёночных протоков и проходимость дистального отдела ОЖП позволяли выполнить ТПД по Прадери-Смиту, погружая их дистальные концы в ОЖП.

Ввиду того, что ретроградное дренирование желчных протоков не всегда эффективно, наряду с внутренним дренированием желчных протоков накладывали фистулоюноанастомоз по Ру или Брауну (рисунок 4.59). Этот приём позволял наряду с внутренним дренированием билиарного дерева, дополнительное дренирование желчных протоков через желчный свищ.

Приводим клиническое наблюдение. Больной М., 1960 г.р., и/б № 890. 27.04.2017 г. госпитализирован с клиникой механической желтухи в отделение

хирургии печени и поджелудочной железы Института гастроэнтерологии МЗ и СЗН Республики Таджикистан. Выяснилось, что болен в течение 4-х месяцев. Ввиду опухолевого поражения желчного пузыря, внепечёчных желчных протоков и дистального отдела долевых печёчных протоков, из-за высокой (418 мкмол/л) билирубинемии больному была наложена ЧЧХС под контролем ультразвуковой эхолокации. Ежедневно через холеостому выделяется 500-550 мл желчи. Билирубин крови - 34 мкмол/л. 04.05.2017 г. выполнена верхнесрединная лапаротомия. Диагностирована ОК, желчный пузырь и конfluence вовлечены в опухолевый процесс. Криохолецистэктомия, фистулоюноанастомоз по Брауну (рисунки 4.60-4.62).



Рисунок 4.60. - Криохолецистэктомия у больного М.



Рисунок 4.61. - Криообработка ложа желчного пузыря у больного М.

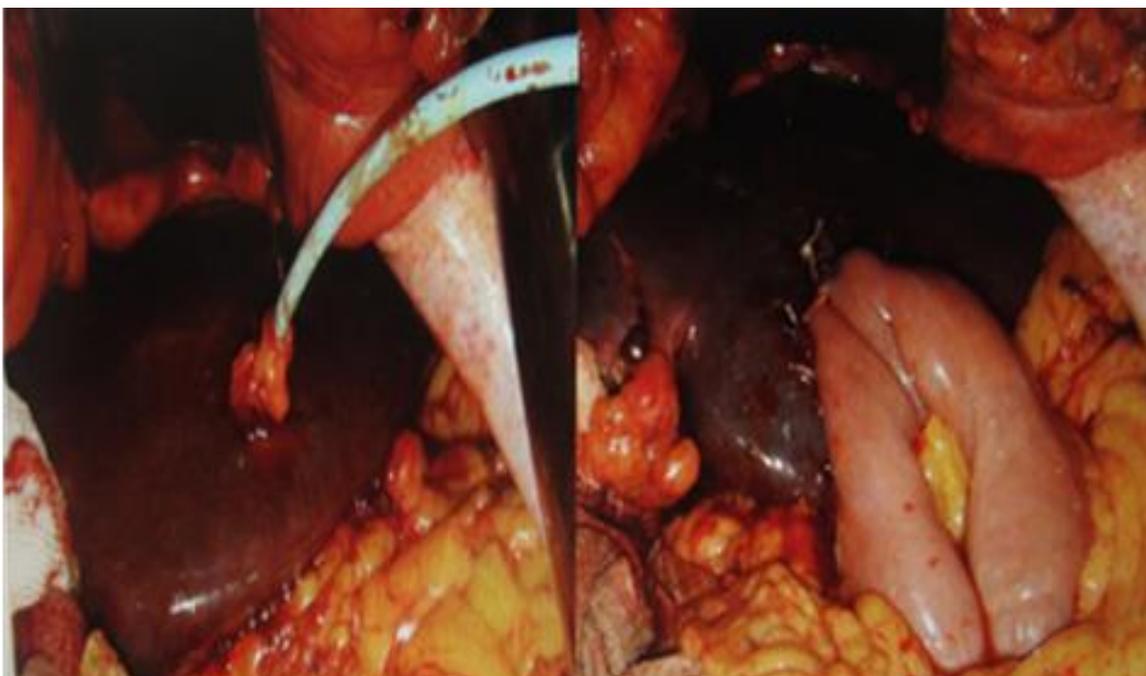


Рисунок 4.62. - Фистулоеюноанастомоз по Брауну у больного М.

Послеоперационный период протекал гладко, выписан из стационара 16.05.2017 года в удовлетворительном состоянии.

Чрескожное чреспечёночное дренирование и стентирование

Альтернативой лапаротомных операций являются миниинвазивные желчеотводящие вмешательства, в частности ЧЧХС. По характеру дренирования различают односторонние и двусторонние, наружные и наружновнутренние ЧЧХС.

В трёх клинических наблюдениях при опухоли Клацкина III-IV стадии, характеризующейся наличием единичных метастазов в печени или регионарных лимфатических узлах и явной инвазией магистральных сосудов печени, выполнялось паллиативное хирургическое вмешательство в объёме криорезекции опухоли в области конfluence печёчных протоков с последующим формированием билиодигестивного анастомоза (рисунки 4.63 и 4.64).



Рисунок 4.63. Криорезекция опухоли конfluence III



Рисунок 4.64. Бигепатикоюноанастомоз по Брауну

Сравнительный анализ частоты рецидивов в исследуемых группах выявил следующие закономерности. В первой группе (40 пациентов, 100%) рецидивы заболевания диагностированы у 28 больных (70%), при этом ранние рецидивы в зоне оперативного вмешательства наблюдались у 13 пациентов (32,5%), что было обусловлено наличием резидуальной опухолевой ткани в труднодоступных отделах гепатодуоденальной зоны (рисунок 4.65).

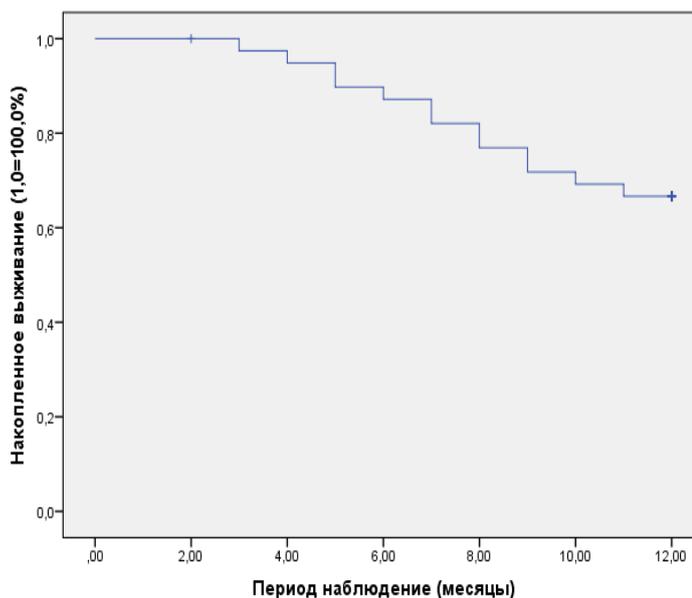


Рисунок 4.65. - Одногодичная частота рецидива (I группа, n=40)

Поздние рецидивы зарегистрированы у 15 пациентов (37,5%) в сроки более 1 года после операции, что связано с недостаточной абластичностью оперативного вмешательства, выполненного в неспециализированных учреждениях общими хирургами (рисунок 4.66).

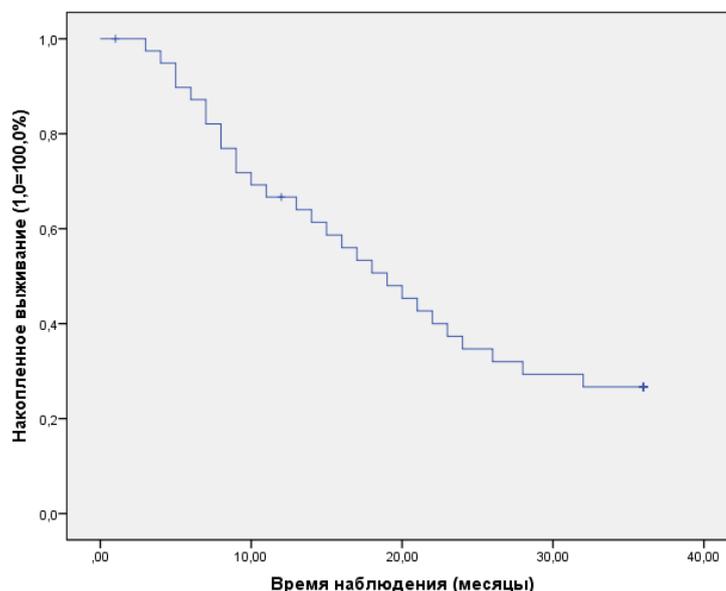


Рисунок 4.66. - Частота рецидива в отдалённом периоде (I группа, n=40)

Во второй группе (42 пациента, 100%) общая частота рецидивов составила 61,9% (26 пациентов). Ранние рецидивы выявлены у 13 больных (30,95%) также вследствие наличия резидуальной опухоли в труднодоступных зонах (рисунок 4.67).

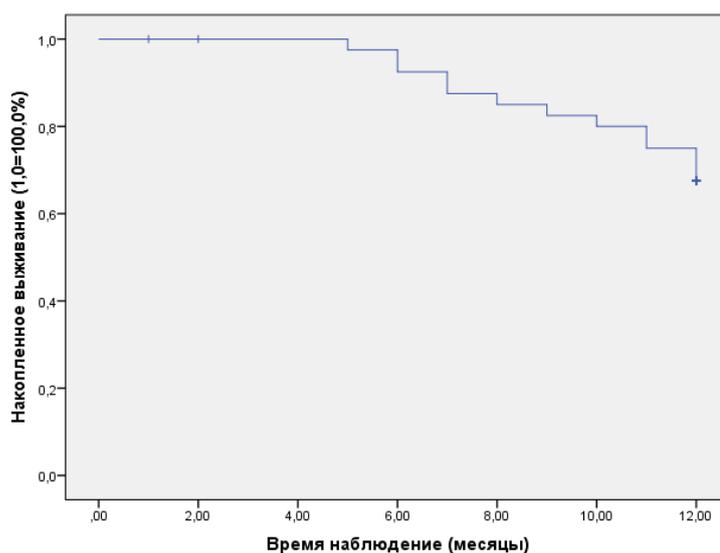


Рисунок 4.67. - Одногодичная частота рецидива (II группа, n=42)

Поздние рецидивы развились после года наблюдения и были связаны с недостаточной радикальностью операций, выполненных в неспециализированных стационарах при распространённых формах ОК, зачастую как интраоперационная находка при urgentных вмешательствах по поводу обострения хронического холецистита (рисунок 4.68).

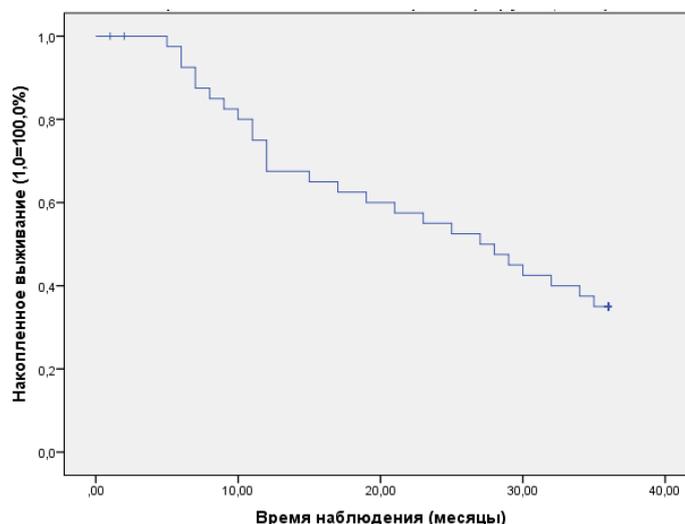


Рисунок 4.68. - Частота рецидива в отдалённом периоде (II группа, n=42)

Межгрупповой анализ демонстрирует более высокую частоту рецидивов в первой группе (на 8% выше по сравнению со второй группой), с преобладанием как ранних (на 1,5%), так и поздних рецидивов (на 6,5%). Полученные данные свидетельствуют о распространённости опухолевого процесса и позднем обращении пациентов в специализированные медицинские учреждения, что подчёркивает необходимость усиления просветительской работы среди населения и совершенствования системы первичной и вторичной профилактики. Результаты реабилитации больных с ОК приведены в таблице 4.9.

Таблица 4.9. - Результаты оценки эффективности реабилитации (II этап) больных ОК (n=82)

Группы больных	Заживление послеоперационных ран, абс (%)		Степень оценки эффективности послеоперационной реабилитации больных, абс (%)			Койко-дни, сутки (M±SD)
	первич. натяж-ем	вторич. натяж-ем	неудовлетворительная	удовлетворительная	хорошая	
I группа (n=40)	35(88%)	5 (12%)	28 (70%)	2 (5%)	10 (25%)	11,32±9,87
II группа (n=42)	39 (93%)	3 (7%)	22 (52%)	5 (12%)	15 (36%)	13,40±1,15
p	<0,05*		>0,05**			<0,001***

* Примечание: статистическая значимость различия показателей между I и II группами: *-по критерию χ^2 ; ** по критерию χ^2 для произвольной таблицы; *** -по критерию Манна-Уитни.

Сравнительный анализ эффективности реабилитационных мероприятий в исследуемых группах выявил следующие закономерности. Сравнительный анализ результатов лечения выявил существенные различия между исследуемыми группами. В I группе (n=40) преобладали неудовлетворительные исходы, которые составили 70% случаев (28 пациентов). Хорошие результаты были достигнуты у четверти пациентов (25%, 10 случаев), тогда как удовлетворительные результаты наблюдались лишь у 5% больных (2 пациента).

Анализ результатов лечения во II группе (n=42) продемонстрировал более позитивную динамику. Доля пациентов с хорошими результатами возросла до 36% (15 случаев), удовлетворительные исходы были отмечены у 12% больных (5 пациентов). Частота неудовлетворительных результатов существенно снизилась по сравнению с I группой и составила 52% (22 пациента). Межгрупповой анализ демонстрирует преимущество II группы по всем показателям: частота хороших результатов выше на 11%, удовлетворительных - на 7%, при этом неудовлетворительные результаты встречались на 18% меньше по сравнению с I группой.

Процесс заживления послеоперационных ран в обеих группах характеризовался преимущественно первичным натяжением, однако во II группе данный показатель был выше на 5%. При этом длительность госпитализации в I группе была короче на 2 койко-дня, что объясняется преобладанием паллиативных вмешательств, тогда как во II группе выполнялись более объёмные и технически сложные операции.

Таким образом, комплексная оценка эффективности реабилитации пациентов с опухолью Клацкина по основным критериям демонстрирует достоверное преимущество показателей во II группе исследования.

4.7. Одногодичная и 3-летняя выживаемость пациентов

Одним из ключевых вопросов в лечении пациентов с ОК является степень их выживаемости как в ранние, так и в поздние сроки после операции. Реабилитация оперированных пациентов обеих групп показала, что из-за

рецидива заболевания, усугубления течения сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и почечной дисфункции, повышения тромбогенного фона в первые 12 месяцев после выполненных операций в первой группе выживаемость составила 75,0%, во второй клинической группе - 83,3%, что имеет статистически значимое различие. В I группе пациентов каждый четвёртый и во II группе каждый шестой пациент из-за различных причин не дожили в течение первого года наблюдения (рисунок 4.69).

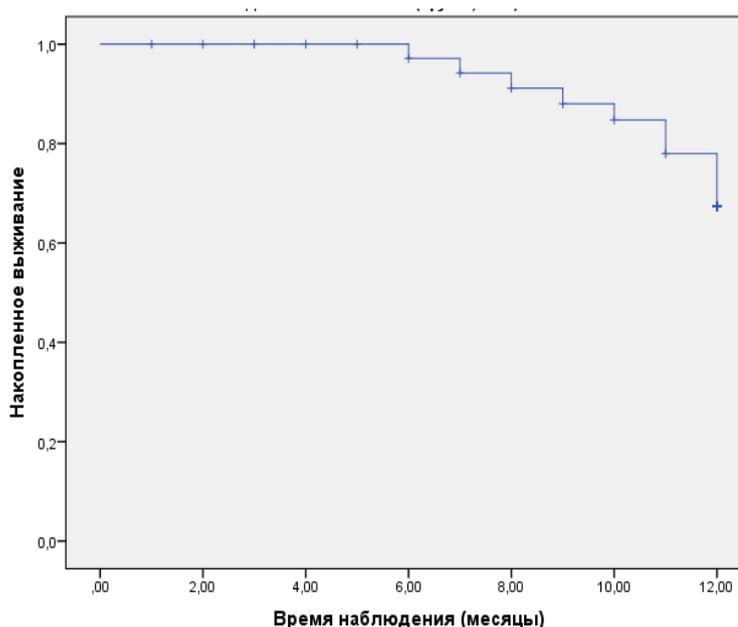


Рисунок 4.69. - Частота одногодичной выживаемости пациентов I группы (n=40)

Следует отметить, что частота танатогенеза была значительно ниже, чем частота рецидива заболевания в обеих группах пациентов. Если в первые 12 месяцев рецидив в обеих группах был отмечен у 32,5% и 30,95% пациентов соответственно, то в этот период летальные исходы были зарегистрированы у 25,0% пациентов I и 16,7% пациентов II группы соответственно (рисунок 4.70).

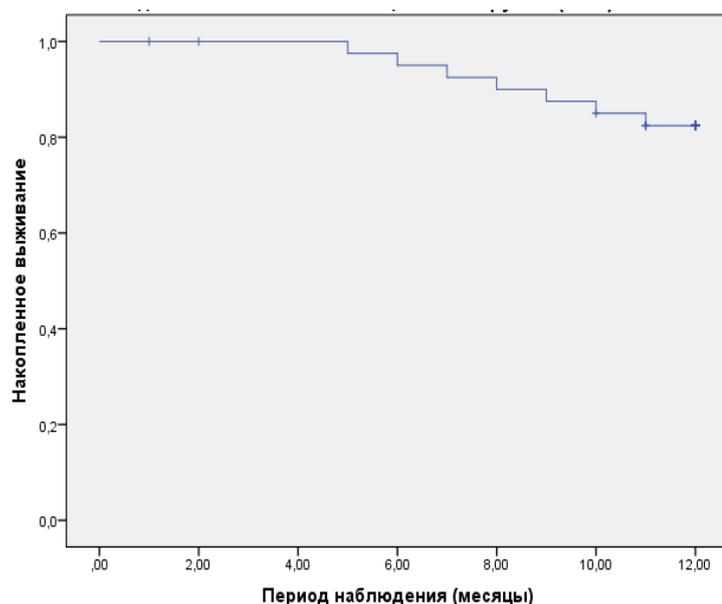


Рисунок 4.70. - Частота одногодичной выживаемости пациентов II группы (n=42)

Что же касается вопроса отдалённой выживаемости пациентов с ОК, то полученные нами данные соответствуют данным ряда специалистов из ближнего зарубежья и соседних стран. Как показали наблюдения за пациентами, в среднем через 36 месяцев после выполненных операций, а также проведённых лечений в I группе пациентов летальные исходы были отмечены у 67,5% пациентов, большинство из которых были связаны с рецидивом заболевания (рисунок 4.71).

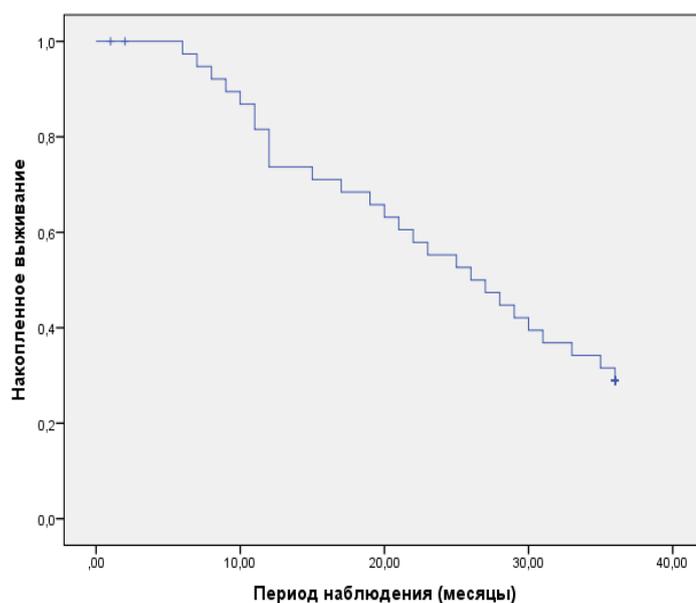


Рисунок 4.71. - Частота 3-годовой выживаемости пациентов I группы

Во II группе пациентов, оперированных по усовершенствованной тактике, отмечалось значительное снижение частоты летальных исходов и в 3-годовой период танатогенез из-за различных причин зарегистрирован в 52,4% наблюдений, что на 15,1% меньше по сравнению с данными I группы (рисунок 4.72). На основании полученных нами результатов можно сделать вывод о том, что использованный нами более усовершенствованный подход в диагностике и лечении пациентов с ОК дал возможность не только несколько снизить частоту рецидива заболевания, но и существенно повысить частоту выживаемости больных. В первый год наблюдения летальный исход отмечен меньше на 8,3%, в отдалённом периоде - на 15,1%.

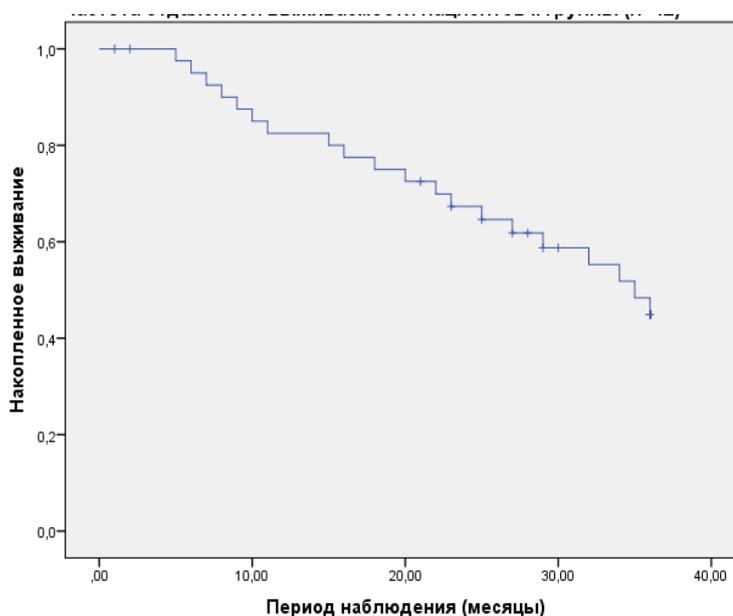


Рисунок 4.72. - Частота 3-годовой выживаемости пациентов II группы

С целью предупреждения распространения, продолженного роста, раннего рецидива и повышения антиоксидантной, иммунной, противовоспалительной функции организма при лечении злокачественных опухолей печени, проксимальных желчных протоков предложен способ интраоперационного применения химиопрепаратов, на что получен патент ТУ 1520 от 2024 г.

Предложенный нами способ лечения злокачественных опухолей печени, проксимальных желчных протоков является простым в применении, эффективен, а главное общедоступен в любых клиниках в условиях

Республики Таджикистан. Клиническая апробация предложенного способа проведена в группе из 21 пациента со злокачественными опухолями печени и проксимальных желчных протоков (ЗОППЖП). Возрастной диапазон пациентов составил от 30 до 65 лет. Период катамнестического наблюдения за пациентами с ЗОППЖП варьировал от 2 месяцев до 3 лет. Лишь у 8 (38%) пациентов с ЗОППЖП были зарегистрированы рецидивы, которые были обусловлены местной распространённостью, появлением новых очагов злокачественных опухолей печени и проксимальных желчных протоков.

Для иллюстрации результатов хирургического лечения ЗОППЖП мы приводим наше клиническое наблюдение.

Больной Сариев О., 53 лет, поступил с жалобами на боли в эпигастральной области, желтушность кожных покровов тела, отсутствие аппетита, общую слабость. Пациент болен в течение 1 месяца. Больной амбулаторно получил противовоспалительную, антиферментную и дезинтоксикационную терапию.

В связи с безуспешностью лечения больной обратился в ГУ РОНЦ РТ. Амбулаторно больному произведена компьютерная томография (КТ), установлена опухоль Клацкина. Местный статус: общее состояние больного - тяжёлое. Сознание - ясное, кожа - несколько суховата и видимые слизистые желтушного цвета. Дыхание через нос свободное, в лёгких выслушивается везикулярное дыхание. В области сердца выслушиваются ритмичные ясные тоны. Артериальное давление 120/80 миллиметров ртутного столба. Пульс на лучевой артерии - ритмичный, среднего наполнения и напряжения, частота 83 удара в 1 минуту. Больной свободно открывает рот, язык влажный и чистый. Живот увеличен в объёме, мягкий, безболезненный, опухоль не пальпируется. Печень не увеличена и не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. Периферический, лимфатический узлы не увеличены. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул не регулярный, кал белого цвета. Со стороны общих анализов, биохимии крови - изменений не выявлено, кроме повышения общего билирубина до 196 ммоль на литр.

Во время ультразвукового исследования обнаружен проксимальный блок общего печёночного протока. На КТ установлен проксимальный блок общего печёночного протока, опухоль Клацкина тип 1. При помощи волоконной эзофаго-гастро-дуоденоскопии (ЭГДС) у пациента установлен поверхностный гастрит.

На основании исследований клинических, биохимических, рентгенологических, сонографических (УЗИ), ЭГДС пациенту выставлен диагноз - злокачественная опухоль проксимальных отделов желчных протоков (Клацкина тип I), Ia клиническая группа, которая осложнилась проксимальным блоком, приведшая к механической желтухе. В день поступления пациенту в клинику под контролем УЗИ была наложена профилактическая черескожная череспечёночная холангиостомия для декомпрессии желчевыводящих путей. А 16.09.2023 года была выполнена лапаротомия инъекции химиопрепарата 5-фторурацил 100 мг вокруг опухолевого очага, отступя на 2см от визуально и эхо-графического определяемых границ инфильтрации опухоли печени и желчных протоков. Затем выполнялась операция холецистэктомия с резекцией печёночных протоков вместе с опухолью, с наложением гепатикоэнтероанастомоза.

В конце операции больному произведена аппликация рассасывающим, имеющим биологическую основу пчелиный мёд, желатин, йодоформ, содержащий противоопухолевой препарат 5-фторурацил из расчёта в количестве 0,5-25,0 мас.%, выше приведённой лекарственной смесью на абдоминальную поверхность печени в зону удалённого желчного пузыря и холедоха. Дополнительно проводилась больному антиоксидантная, иммунная, противовоспалительная терапия препаратом полиоксидоний по 6 мг в течение 3-х дней, затем через день общим курсом 10 инъекций, наряду с другими лекарствами. Послеоперационный патогистологический ответ №22455 в проксимальном отделе холедоха установлена аденокарцинома дифференцировкой G2. Хронический холецистит. Морфологический контроль из линии пересечения опухоли остатка новообразования не обнаружено.

Иммуногистохимические анализ, морфологическая картина с учётом данных клиники соответствует умеренно дифференцированной протоковой аденокарциноме (Клацкина тип 1). Заключительный диагноз опухоль Клацкина тип 1 T1N0M0 I ст. Пкл. гр.

Для объективного наблюдения зоны операции печени, желчного пузыря и холедоха на 2-12 сутки после операции проводился рентген, при ультразвуковом мониторинге признаков остатка рецидива опухоли не обнаружено. Заживление послеоперационной раны происходило первичным натяжением, швы сняты на 10-12 сутки после операции 27.09.2023г. больной в удовлетворительном состоянии выписан домой. Больной Сариев О., 53 лет, наблюдается в ГУ РОНЦ РТ в течение 5 месяцев без признаков продолженного роста, рецидивов ЗОППЖП.

Предложенный способ улучшает обеспечение абластичности, предупреждает распространение новообразования, повышает радикальность операции, способствуя соблюдению онкологических принципов, а также проводить профилактику продолженного роста, рецидива и метастазирования. Оценка качества жизни пациентов с ОК проводилась с применением валидированной шкалы Карновского. При анализе динамики показателей в первой группе пациентов (n=40) были выявлены две основные тенденции. У 20% больных (8 случаев) наблюдалось значимое улучшение функционального статуса, что отразилось в повышении показателей по шкале Карновского с 40% до 60%. Однако, у преобладающего большинства пациентов (80%, 32 случая) показатели качества жизни оставались на стабильно низком уровне, варьируя в диапазоне от 10% до 20%.

Во 2 группе (42 пациента, 100%) положительная динамика наблюдалась у 10 пациентов (24%), характеризуюсь аналогичным диапазоном улучшения показателей от 40% до 60%. У оставшихся 32 больных (76%) показатели сохранялись на прежнем уровне (10-20%). Сравнительный анализ демонстрирует преимущество основной группы по качеству жизни на 4%. На основании комплексного анализа демографических характеристик,

морфологических особенностей, степени распространённости процесса, вариантов хирургического лечения, послеоперационных осложнений, эффективности реабилитационных мероприятий и показателей качества жизни разработан алгоритм диагностики и лечебной тактики при ОК (рисунок 4.73).

Рак желчных протоков (внепечёночная холангиокарцинома)

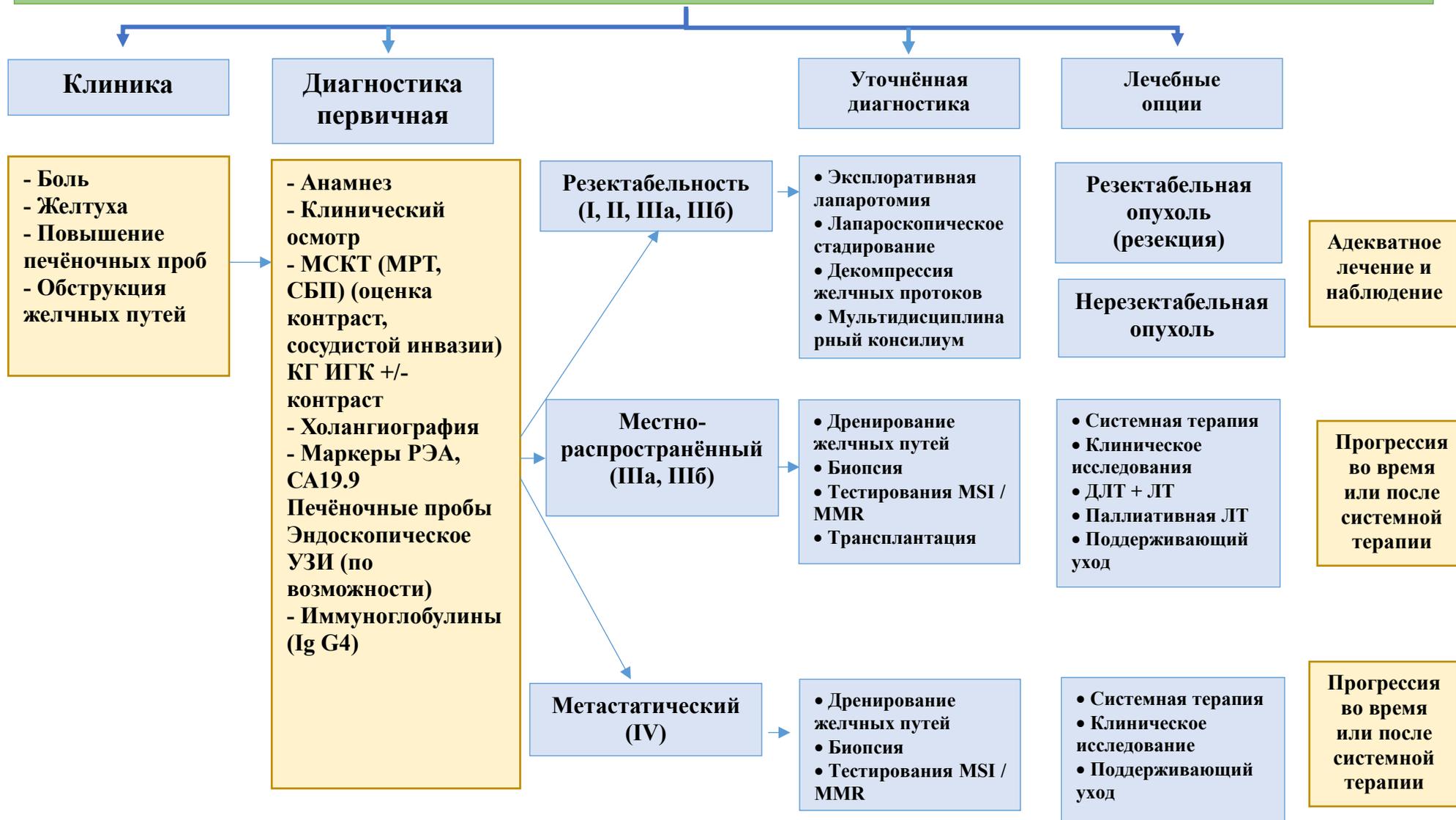


Рисунок 4.73. - Алгоритм диагностики и лечения холангиокарциномы

ГЛАВА 5. Обсуждение полученных результатов

Холангиоцеллюлярная карцинома относится к редким злокачественным опухолям, поражающая желчные протоки, на долю которых приходится 10-15% всех случаев рака гепатобилиарной системы и 3% опухолей желудочно-кишечного тракта. Отмечается рост уровня смертности от данного заболевания во всём мире и по данным исследователей составляет 1-2 на 1000000 населения. Анатомически она подразделяется на внутри - и внепечёночную холангиокарциному [30].

Внепечёночная холангиоцеллюлярная карцинома делится на проксимальную (хилярная, воротная, опухоль Клацкина) форму, на которую приходится 60-70% случаев, а на дистальную 20-30%. Тревожным остаётся то обстоятельство, что поздняя клиническая манифестация заболевания и соответственно позднее обращение больных, и как следствие высокий уровень распространённых случаев предопределяет невысокий удельный вес операбельности и резектабельности, что обуславливает короткий период (до 6 месяцев) продолжительности жизни без операции. Отмечен рост смертности от злокачественных новообразований гепатобилиарной зоны во всём мире, составляющие 20% в структуре смертности от ЗНО, а на долю ХЦК приходится 10-20% из них [30, 55].

Диагностика ОК, несмотря на имеющийся высокий арсенал современных технологий, остаётся проблемой, так как по сей день отсутствует эффективный скрининговый тест для её выявления, отсюда и высокая частота прогрессирующих стадий. Лечение ОК является особенно сложной задачей, обусловленной агрессивностью опухоли и сложностью анатомических взаимоотношений этой зоны [42, 105].

Вместе с тем особенностью роста опухоли преимущественно инфильтративного характера по проксимальным желчным протокам, распространение как по лимфатическим путям, так и высокий потенциал преневральной и сосудистой инвазии создают невероятные трудности в

выявлении радикального варианта оперативного вмешательства. По данным разных авторов, радикально выполненная операция 5-летнюю выживаемость обеспечивает в пределах 16-40%, а рецидивы после резекции встречаются достаточно часто - до 75% [82].

Ведение больных с данной патологией представляется крайне сложным и нередко осуществляется многоэтапно. После первоначальной оценки визуализации опухоли, в связи с тем, что у многих больных наблюдается желтуха разной степени интенсивности, возникает необходимость дренирования желчных путей [86, 179, 193]. Особенно актуально дренирование желчных путей перед резекцией, учитывая, что часто требуется расширенная гепатэктомия при условии здорового остатка печени. При этом необходимо иметь ввиду возможное развитие холангита и связанные с дренированием другие инфекции, способом предотвращения которых является адекватное дренирование или стентирование желчных путей. В современной хирургической гепатологии продолжается дискуссия относительно определения порогового уровня билирубина, при котором выполнение декомпрессии желчевыводящих путей становится обязательным компонентом лечебной тактики. На сегодняшний день в клинической практике применяются три основных метода билиарного дренирования: чрескожная чреспечёчная холангиостомия (ЧЧХС), эндоскопическое ретроградное дренирование и эндоскопическое назобилиарное дренирование желчных протоков. Исследователи отдают предпочтение в основном ЧЧХС, и мы в своей практике преимущественно использовали данную методику. В случаях, когда ожидается, что объём будущего остатка печени будет меньше критического уровня.

Целью операции при ОК является достижение полной резекции опухоли (RO), оставляя адекватно перфузируемый остаток печени, которая как правило в резектабельных случаях удаётся резекцией внепечёчного желчного аппарата (проксимальных отделов) вместе с поражённой печенью, в большинстве случаев включает хвостатую долю, лимфаденэктомию ворот

печени и у отдельных пациентов резекцию сосудов. Приведённый агрессивный подход к резекции RO обусловил 5-летнюю выживаемость в пределах 11-34% [170].

Отдалённые метастазы, поражение контрлатеральной воротной вены или печёночной артерии, распространённая опухоль при вовлечении вторичных желчных протоков и прогрессирующий фиброз и цирроз печени являются противопоказаниями к хирургической коррекции.

При местно-распространённой нерезектабельной стадии ОК с целью улучшения качества жизни и выживаемости, а также функционирования стентов применяются различные аблестивные методы: фотодинамическая терапия, радиочастотная абляция, внутрипротоковая брахитерапия и криоабляция. Имеются сообщения о применении криоабляции при опухолях печени [1, 2, 39] и органов брюшной полости [3], в которых отмечены улучшения ближайших и отдалённых результатов при ЗНО печени. В литературе имеются единичные упоминания относительно применения криодеструкции при холангиоцеллюлярной карциноме (Nothan E. N. соавт. 2017).

В последние 15 лет появились данные о обнадеживающих результатах трансплантации печени у тщательно отобранных пациентов, протокол введения которых включает предоперационную химиотерапию и облучение, а также оперативную оценку регионарных лимфоузлов и отдалённых метастазов [77].

Роль неоадьювантной химиотерапии в сочетании с хирургическим вмешательством остаётся неопределённой, и это относится к продуктивности предоперационной лучевой терапии [83].

При местно-распространённой резектабельной и метастатической опухоли доказано улучшение качества жизни и выживаемости при применении адьювантной терапии, включающей различные схемы (цисплатин + гемцитабин; гемцитабин + оксалиплатин и капецитабин в монорежиме) [101, 83].

Таким образом, агрессивный хирургический подход, включающий расширенную резекцию печени и реконструкцию сосудов, возможность применения криодеструкции на этапах вмешательства, а также более широкое применение системной терапии и других методов локорегионального лечения, может привести к увеличению частоты резекций и общей выживаемости и отдельных пациентов с ОК.

Предварительное изучение данной проблемы с учётом накопленного опыта лечения больных с ОК в ведущих онкологических и хирургических центрах страны показало, что нет целенаправленных исследований, а единичные публикации посвящены отдельным аспектам хирургической коррекции. Вопросы частоты, этиологии, факторы риска, особенности диагностики и клинических проявлений, а также хирургического и комбинированного лечения ОК остаются в Таджикистане не изученными. В связи с этим мы решили изучить основные аспекты, связанные с ОК в стране, включающие, прежде всего, возможности современных средств диагностики, усовершенствование хирургического этапа лечения с использованием криодеструкции опухоли, направленные на снижение случаев продолженного роста, развития рецидивов и улучшение качества жизни больных.

Данная научная работа основана на изучении 82 больных с опухолями Клацкина, пролеченных за период 2010-2023 гг. в трёх ведущих учреждениях: торакоабдоминальное отделение РОНЦ - клинической кафедры онкологии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»; отделение хирургии печени НИИ Гастро-энтерологии и отделение гепатобилиарной хирургии ГКБ СМП г. Душанбе. При этом были проанализированы 5600 историй болезни и отчётных форм за период 2010-2017 гг. с выявлением 40 (0,71%) больных с ОК и 4800 больных за 2017-2023 гг. с выборкой 42 (0,87%) пациентов с данной патологией. Среди всей группы изученных больных с опухолями грудной и брюшной полости (10400, 100%) с опухолями Клацкина выявлено 82 (0,78%) человека. Возраст больных варьировал от 19 до 75 лет, женщин было 47 (57%), мужчин - 35 (43%).

Дизайн исследования предусматривал распределение пациентов на две группы в соответствии с хронологическим принципом выполнения хирургических вмешательств. В ретроспективную группу были включены пациенты, прооперированные в период с 2010 по 2017 год (40 случаев). Проспективная группа, являвшаяся основной в данном исследовании, охватывала период 2018-2023 гг. и включала 42 пациента, что составило 51,3% от общей выборки. Анализ возрастной структуры выявил следующие показатели: в первой группе средний возраст мужчин составил 58,88 лет, женщин - 55,31 лет, во второй группе - 57,47 и 52,17 лет соответственно.

Эффективность применяемых диагностических методов оценивалась на основании следующих ключевых параметров информативности. Чувствительность метода определялась как способность корректно выявлять патологический процесс у пациентов с документально подтверждённым заболеванием.

Специфичность характеризовала способность диагностического метода правильно идентифицировать отсутствие патологии у здоровых индивидуумов. Точность метода рассчитывалась как процентное отношение количества верно установленных диагнозов (как положительных, так и отрицательных) к общему объёму проведённых диагностических исследований.

В соответствии с клиническими протоколами РОНЦ всем пациентам проведено комплексное диагностическое обследование, направленное на определение топографо-анатомических характеристик опухолевого процесса, включая локализацию, степень местной распространённости, стадию заболевания, морфологическую структуру новообразования, а также оценку состояния регионарных лимфатических узлов и наличия отдалённых метастазов.

Диагностический алгоритм включал следующие компоненты: лабораторная диагностика с определением онкомаркеров (АФП, СА 19.91); комплексное УЗИ абдоминальных органов; КТ с внутривенным контрастным

усилением; МРТ с контрастированием; ЧЧХГ; морфологическая верификация опухоли (цитологическое и гистологическое исследование).

На основе ретро - и проспективного анализов выявлены особенности частоты, факторов риска, течения, клинических проявлений и диагностических возможностей на первом этапе. С учётом значимости всех аспектов хирургической коррекции ОК на втором этапе мы провели сравнительную оценку хирургической тактики обеих групп больных. Половозрастной анализ показал превалирование женского пола, преимущественно в возрасте 44-60 лет в обеих группах. При изучении сроков обращения больных отмечено, что пациенты контрольной группы в 20% случаев обратились в крайне поздние сроки с распространённой формой ОК.

При обсуждении частоты и уровня заболеваемости ЗНО нередко возникает вопрос, связанный с региональными особенностями их распространения. Нами изучены региональные особенности в группах изучаемых больных (n=82). Выявилось, что значительная часть пациентов поступили из Хатлонской области (>45%), при этом в обеих группах жители сельской местности составляли абсолютное большинство (>75%), что указывает на слабую противораковую пропаганду на селе. Помня о влиянии профессии на возможность развития ЗНО, при изучении профессий среди больных с ОК выявляли незначимую разницу в обеих группах с преимуществом неквалифицированного контингента (аграрный сектор, домохозяйки, разнорабочие).

Выяснение причин, способствующих развитию ОК показало, что в обеих группах ведущую роль сыграли гепатит С (15-27%), гепатит В (17-25%), гепатит Д (14%), а среди больных 1 группы в 60% случаев, 2 группы - в 36% случаев причину установить не удалось.

Анализ распределения факторов риска в исследуемых группах пациентов с ОК выявил преобладание первой степени риска (ГР1) с частотой встречаемости от 7% до 20%. Данная категория пациентов характеризуется относительно низким уровнем экспозиции к бластомогенным факторам, что

определяет особенности диспансерного наблюдения. Для этой группы пациентов разработана программа профилактического наблюдения, включающая следующие компоненты: своевременная элиминация выявленных факторов риска; обеспечение адекватных мер коллективной и индивидуальной защиты от производственных бластомогенных воздействий; регулярное проведение профилактических осмотров с периодичностью не менее одного раза в год.

При проведении сравнительного анализа распределения факторов риска между группами были выявлены существенные различия. Во второй группе отмечалось значительное преобладание пациентов со второй степенью риска, превышающее аналогичный показатель первой группы на 20 процентных пунктов. При оценке распространённости третьей степени риска также была отмечена тенденция к более высокой частоте встречаемости во второй группе, хотя разница была менее выраженной и составила 1%. Для пациентов, относящихся к группам риска ГР2 и ГР3, разработана комплексная программа медицинского сопровождения, включающая следующие компоненты: максимально возможная элиминация факторов риска, мониторинг соблюдения мер коллективной и индивидуальной защиты от производственных бластомогенных воздействий, регулярное диспансерное наблюдение с ежеквартальными осмотрами мультидисциплинарной командой специалистов (хирурги, гепатологи, онкологи) для своевременной диагностики опухоли Клацкина.

Патогмоничными симптомами в обеих группах оказались: желтуха (97,5%), кожный зуд, боль в животе, потеря веса, лихорадка, тошнота и рвота. Комарбидный статус представлен желчнокаменной болезнью, хроническим холециститом и панкреатитом, гепато- спленомегалией.

На основании результатов комплексной диагностики нами оценена степень распространённости опухоли в соответствии с классификацией Bismuth-Corlette. В обеих группах преобладал IV тип опухоли - 58 и 38%

соответственно, что свидетельствует о высоком уровне запущенности пациентов при поступлении в стационары.

Анализ распространённости опухоли Клацкина в исследуемых группах демонстрирует высокую частоту поздней диагностики заболевания, что указывает на необходимость совершенствования системы первичной и вторичной профилактики среди населения, а также оптимизации маршрутизации пациентов в специализированные медицинские учреждения.

Сравнительная оценка диагностической эффективности различных методов исследования выявила положительную динамику показателей во второй группе. Отмечено повышение чувствительности ультразвукового исследования и компьютерной томографии на 2%, при вариабельности показателей точности от 3% до 17%. Магнитно-резонансная томография продемонстрировала улучшение чувствительности на 2% и точности на 8%. Для чрескожной чреспечёночной холангиографии зафиксировано повышение как чувствительности, так и точности на 2%.

Наблюдаемое улучшение диагностических показателей может быть связано с накоплением клинического опыта и повышением квалификации специалистов лучевой и ультразвуковой диагностики в вопросах визуализации опухоли Клацкина.

При оценке стадийности и процесса нами использована международная классификация по системе TNM, 8-е издание (2018). Отмечено, что 83% больных 2-й и 95% 1-й группы обратились с T3-T4 стадиями, а ранние стадии (I-II) выявлены в 7 (17%) случаях среди больных 2 группы.

Известно, что единственным методом верификации злокачественной опухоли является морфологическое исследование (цито- гистологическое и иммуно-гистохимическое). Однако, с учётом анатомических особенностей ОК, дооперационная диагностика последней остаётся проблемой, как по данным литературы, так и по нашим данным. Морфологическая структура опухоли нами в основном определена после хирургического вмешательства (радикального и паллиативного). В обеих группах обнаружена

аденокарцинома (90 и 86%) и холангиокарцинома (10 и 14%), что указывает на высокий потенциал агрессивности ОК. Имеются данные, указывающие на выявление у 25% больных папиллярного варианта карциномы [192, 102].

Определение онкомаркеров АФП и СА 19,9 имеет целью выявить злокачественные новообразования печени и желчных протоков на ранних стадиях, до клинической манифестации, а также в прогнозе и мониторинге опухолевого процесса после лечения. Нами у 40 (48,7%) больных определены онкомаркеры АФП и СА 19,9. Титры онкомаркеров не превышали верхней границы нормы (альфа-фетопротеин - 5,7 нг/мл, СА 19,9 - 18,3 МЕ/мл). Уровень СА 19,9 становится особенно высоким на поздних стадиях болезни, метастазировании, рост означает неблагоприятный прогноз.

Современные диагностические возможности в определённой степени позволяют по их завершению мультидисциплинарным подходом выработать решение о дальнейшем ведении этого тяжелейшего контингента больных. В связи с этим, важнейшим компонентом данного исследования явилось определение тактики введения больных: возможность выполнения радикальной резекции (RO) или паллиативное вмешательство; объём оперативного вмешательства, возможность реконструкции; применение малоинвазивных паллиативных методов лечения; возможность использования криохирургии и различных видов билиарной декомпрессии. Анализ выполненных хирургических и паллиативных вмешательств в обеих группах с ОК показал эволюцию развития хирургии гепатобилиарной зоны в сторону расширения показаний и выполнение более агрессивных объёмов с внедрением в практику хирургии ОК криоаблятивной технологии.

Объём операции варьировал от реканализации, стентирования внепечёчных протоков до холецистэктомии, резекции печени с формированием гепатикоеюноанастомоза. Прослеживается тенденция к выполнению технически сложных и объёмных операций, отдельные этапы которых реализованы с использованием криохирургической техники во второй (основной) группе.

Исследование структуры хирургических вмешательств позволило выявить преобладание радикальных и условно-радикальных операций, которые были выполнены у 67,1% пациентов (55 случаев). При этом во второй группе доля таких вмешательств была выше и составила 71,4% (30 пациентов) по сравнению с первой группой, где данный показатель достигал 62,5% (25 больных). Диагностические и паллиативные вмешательства составили 32,8% от общего числа операций (27 случаев). Анализ распределения этих вмешательств по группам показал более высокую частоту их применения в первой группе - 37,5% (15 пациентов) по сравнению со второй группой, где их доля составила 28,5% (12 пациентов).

Хирургическое лечение пациентов первой группы осуществлялось с применением традиционных оперативных подходов, которые включали несколько основных видов вмешательств. В спектр выполняемых операций входили: комбинированные вмешательства в объёме холецистэктомии с резекцией печёночной паренхимы и последующим формированием гепатикоеюноанастомоза; реконструктивные операции, включающие резекцию гепатикохоледоха с формированием бигепатикоеюноанастомоза; изолированное формирование моногепатикоеюноанастомоза; а также расширенные оперативные вмешательства, сочетающие резекцию внепечёчных желчных протоков с левосторонней гемигепатэктомией, резекцией I сегмента печени и последующим формированием гепатикоеюностомии. Диагностические и паллиативные вмешательства выполнены больше в 3 (7,5%) случаях и заключались в проведении эксплоративной лапаротомии ЧЧХС, холецистэктомии с дренированием желчных протоков, реканализации и стентировании внепечёчных протоков.

Изучение характера и объёма выполненных операций во втором периоде (2018-2023) указывает на более агрессивную тактику с достаточно успешным внедрением криоабляции в хирургии ОК. В структуре выполненных хирургических вмешательств во втором периоде возросло число

выполненных радикальных операций на 9%, соответственно уменьшилось количество паллиативных операций на 9,2%, что соответствует тенденции развития гепатобилиарной хирургии на данном этапе безусловно с учётом реальных технологических возможностей. В связи с тем, что срочное гистологическое исследование налажено не во всех клинических базах (РОНЦ), интраоперационная морфологическая оценка краёв резекции не проведена в значительном количестве оперативных вмешательств, что сказывается на отдалённых результатах.

Детальное изучение влияния края резекции желчного протока на прогноз заболевания было проведено в исследованиях 2003 [114] и 2008 [75] годов. В рамках исследовательского протокола была проведена группировка пациентов на основании критерия ширины резекционного края. Оценка отдалённых результатов продемонстрировала, что достижение статуса R0 с узким краем резекции (менее 5 мм) обеспечивало улучшение показателей опухоли-специфической выживаемости по сравнению с резекцией R1 лишь в 60% наблюдений. При этом в группе пациентов с широким краем резекции отмечены достоверно лучшие результаты в сравнении с группой узкого края резекции [75]. На основании проведённых исследований и собственного клинического опыта [72], авторы сформулировали концепцию прямой зависимости между шириной резекционного края и вероятностью обнаружения опухолевых клеток: чем шире край резекции, тем ниже вероятность наличия в нём опухолевых элементов.

При определении вопроса резектабельности опухоли и объёма выполняемой операции мы исходили из результатов комплексной диагностики, связанных с локализацией опухоли, типом распространённости опухоли по Bismuth-Corlette, технических возможностей обеспечения RO-резекции, оценки функции остаточного объёма печени и вовлечённости сосудистых структур. Стандартным объёмом считаем холистэктомия с резекцией гепатикохоледоха и, в зависимости от типа опухоли, правостороннюю или левостороннюю гемигепатэктомию с резекцией 1-го

сегмента (по показаниям) и лимфодесекцию Д2. Считается важной оценка чистоты краёв резекции, интраоперационно.

Располагая опытом использования криохирургии при различных заболеваниях органов брюшной полости, прежде всего опухолях, мы изучили возможность применения криодеструкции при ОК. Изучение данной литературы показало, что в последние десятилетия при злокачественных опухолях ряда локализаций, прежде всего при гепатоцеллюлярной карциноме, применяются различные альтернативные технологии на основе энергии, использующие тепловой и холодные эффекты для локальной абляции опухоли, в частности микроволновая абляция, радиочастотная абляция, криоабляция, высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU), необратимая электропарация и лазерная терапия, а также методы химической абляции (этанолом, химэмболяцией). Хотя радиочастотная абляция является первой линией абляции, последние годы использование криоабляции в хирургии печени увеличивается [39].

Криоабляция считается минимально инвазивным методом лечения при первичном и метастатическом раке печени (К. Пушидди и соавт., 2022). Эти авторы провели оценку использования криоабляции при первичной ГЦК и метастатическом поражении печени за период с 2015 по 2020 гг. и констатировали технически выполнимое вмешательство, из всех больных (n=49) полной абляции добились через 1 месяц у 92% больных, местное прогрессирование отмечали в 12,5% случаев, в течение 19,8 месяцев 10% перенесли повторную абляцию, а в 33% случаев - развился рецидив. Медиана выживаемости составила 22 месяца. Использовали способ чрескожной абляции опухоли печени под контролем УЗИ. Доказано, что криоабляция развивает смерть раковых клеток, обусловленную прямым повреждающим действием холода, а также изменением клеточной микросреды и нарушением жизнеспособности тканей. Преимущество криоабляции заключается в том, что она позволяет контролировать посредством визуализации образование

ледяного шара, отсутствие сильной боли и серьёзного повреждения крупных сосудов и жёлчного пузыря.

Ряд исследователей проявили интерес к криоаблятивно-индуцированному противоопухолевому иммунному ответу, связанного с выбросом в кровопоток неповреждённых опухолевых антигенов (ядерные белки, цитокины и др.) в фазе оттаивания из очага опухоли, которая приводит к усилению естественного иммунного ответа активацией макрофагов, НК клеток, цитокинов и дендритных клеток [91].

Исходя из вышеизложенного, нами с целью улучшения непосредственных и отдалённых результатов, улучшения параметров качества жизни, 20 (47,6%) больным основной группы впервые был использован фактор сверхнизкой температуры (-195) жидкого азота - криоабляция. Криоаблятивные вмешательства осуществляли путём подачи жидкого азота из разработанного совместно с учёными НИИ Гастроэнтерологии МЗСЗН и Института физики и техники им. С.У. Умарова НАН РТ. Криоабляцию при опухоли Клацкина мы применяли в виде криоштампа и криоспрея.

Использование сверхнизких температур жидкого азота в хирургическом лечении направлено на достижение следующих терапевтических целей:

1. Обеспечить радикальный характер оперативного вмешательства у пациентов на I-III А, Б стадиях заболевания.
2. Предотвратить имплантационное метастазирование, которое может возникать на различных этапах хирургического вмешательства.
3. Снизить интраоперационную кровопотерю при проведении резекции печени у больных с I-III А, Б стадиями заболевания.
4. Обеспечение возможности выполнения условно-радикальных операций на сосудистых структурах гепатодуоденальной связки (печёночная артерия и воротная вена) при местно-распространённых формах заболевания как альтернатива протезированию синтетическими материалами.
5. Патогенетическое обоснование метода основано на способности сверхнизких температур жидкого азота вызывать кристаллизацию опухолевых

клеток с последующей денатурацией белковых структур, что приводит к подавлению опухолевой прогрессии.

В исследуемой группе пациентов, которым была выполнена криоабляция опухоли, демографический анализ выявил существенное преобладание лиц женского пола, составивших 65% выборки (13 пациентов). Доля мужчин была значительно меньше и составила 35% (7 пациентов). Возрастная характеристика исследуемой когорты находилась в пределах от 44 до 60 лет, что соответствует наиболее активному трудоспособному периоду жизни. При оценке распространённости опухолевого процесса согласно классификации Bismuth-Corlette выявлено наличие всех типов поражения с преобладанием II типа, диагностированного у 50% пациентов, а также III и IV типов, суммарно составивших 35% наблюдений. В структуре выполненных оперативных вмешательств преобладали радикальные операции - 16 случаев (80%), тогда как паллиативные вмешательства были выполнены у 4 пациентов (20%).

Использование жидкого азота в хирургии опухоли Клацкина позволило снизить объём интраоперационной кровопотери у больных основной группы до 350-500 мл., продолжительность операции до 170-200 минут при обширной резекции анатомической доли печени с формированием билиодигестивного анастомоза, вовсе избежать донорской крови, снизить в 0,5 раза послеоперационных повторных операций по поводу кровотечений и желчного перитонита, поддерживаемое срезом печени, сократить сроки пребывания больных в послеоперационном периоде в 1,5-2 раза по сравнению с больными контрольной группы.

В отдалённом послеоперационном периоде (до 3 лет) число выживших больных основной группы составило 22 (52,4%), рецидив заболевания 13 (30,95%) в то время этот показатель больных контрольной группы составляет 13 (32,5%) и рецидив заболевания у 15 пациентов (37,5%) соответственно.

В связи с тем, что абсолютное количество больных нашего исследования поступили с разной степенью желтухи, обусловленной обструкцией опухолью

желчных протоков из малоинвазивных методов мы применяли чрескожную чреспечёночную холангиостомию с целью декомпрессии желчных путей (n=8), реканализацию желчных протоков (n=1) и стентирование (n=2). ЧЧХС у 6 больных была применена как первый этап подготовки к хирургической коррекции, а в 2 случаях в связи с нерезектабельностью опухоли как паллиативное лечебное пособие.

Решение о наложении ЧЧХС принималось в основном мультидисциплинарной командой на основании результатов комплексной диагностики и оценки степени распространённости опухоли, в отдельных случаях в связи с выраженной гипербилирубинемией (>350мг/л) и связанным с ней тяжёлым состоянием больного. Обязательным является посев желчи на наличие бактериальной флоры с целью оптимальной противовоспалительной терапии. Мы не разделяем мнения отдельных исследователей о рутинном применении ЧЧХС как элемента предоперационной подготовки. Опубликованы данные о том, что ЧЧХС провоцирует увеличение случаев развития предрезекционного холангита, являющиеся мощным предиктором смертности после резекции [102, 192]. Таким образом, в литературе нет конкретных рекомендаций о пороговом уровне билирубина для принятия решения о необходимости дренирования желчных путей, и этот вопрос требует дальнейших исследований, как и определение оптимального метода дренирования.

В рамках данного исследования были изучены непосредственные отдалённые результаты лечения, а также проведена оценка параметров качества жизни больных. В связи с тем, что в онкологии в последние годы является общепринятой концепция реабилитации онкологических больных, предусматривающая 4 этапа реабилитации (предреабилитация, I, II, III этапы), мы непосредственные результаты лечения оцениваем как оценку I этапа реабилитации. С учётом данного обстоятельства мы изучили послеоперационные осложнения и оценку реабилитационных мер. Первичным натяжением заживление послеоперационных ран отмечено у 88 и 93%

больных 1 и 2 группы, и соответственно нагноение послеоперационных ран с заживлением вторичным натяжением было у 12 и 7% больных. Хорошая и удовлетворительная оценка после операции имела место у 30 и 48% больных соответственно, что указывает на повышение эффективности у больных основной группы.

Рецидивы заболевания в сроках наблюдения 38 месяцев имели место в обеих группах, при этом у больных контрольной группы показатель составил в целом на 8% больше, чем в основной группе, как по ранним, так и по поздним рецидивам. По данным различных авторов, рецидивы развиваются от 55 до 70% случаев. Причиной столь высоких показателей многие авторы связывают степень агрессивности опухоли (железистая аденокарцинома), распространённые стадии заболевания, сложности в оценке чистоты краёв резекции, либо отсутствие оценки и выполнение операции в неспециализированных центрах.

С целью предупреждения распространения опухолевых клеток продолженного роста и развития рецидивов, а также повышения антиоксидантной, иммунной и противовоспалительной функции организма при хирургическом лечении ОК предложен способ интраоперационного применения химиопрепаратов, на что получен патент ТЖ 1520.

Данный способ применён в 21 случае у больных с ОК и ГЦК, в сроки наблюдения от 2 месяцев до 3-х лет с развитием рецидива у 8 (38%) больных, что указывает на эффективность способа, который нуждается в дальнейшем изучении.

По шкале Карновского была проведена оценка параметров качества жизни больных в основной группе. Улучшение параметров качества жизни были достигнуты у больных основной группы на 4% больше.

На основании результатов данного исследования с использованием комплексной современной диагностики и мультидисциплинарного подхода к принятию решений о тактике лечения нами разработан «Алгоритм диагностики и лечения опухоли Клацкина».

ВЫВОДЫ

1. Частота опухоли Клацкина за 13 лет (10400 контингента исследуемых) по обращаемости составляет 0,78% (82 пациента). ОК патогномичных клинических симптомов не имеет. Выявленные причины и факторы риска (гр. 1, 2, 3) указывают на превалирование вирусной природы ОК [3-А, 4-А, 5-А, 9-А, 10-А].

2. Криохирургическое вмешательство при резектабельной ОК является эффективным способом, обеспечивающий профилактику кровотечения, снижение послеоперационных осложнений и повышающий радикальность резекции печени [1-А, 2-А, 6-А, 8-А, 11-А].

3. При I-II типах ОК с невыраженной механической желтухой целесообразно проведение одноэтапной резекции желчных протоков, а при выраженной механической желтухе с признаками ОПН и коморбидным статусом показано двухэтапное оперативное вмешательство (ЧЧХС + резекции) [1-А, 7-А].

4. Разработанный алгоритм комплексной диагностики и лечения ОК с учётом клиники, исходного состояния больного и стадии заболевания позволяет точную диагностику и принятие персонализированной тактики лечения [8-А, 12-А].

5. Применение индивидуализированной тактики лечения с использованием криодеструкции способствовало снижению послеоперационных осложнений с 12% до 7%, улучшение 3-годовой выживаемости до 36,3% [2-А, 7-А].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ

1. Важнейшим условием повышения эффективности хирургического лечения ОК является её ранняя диагностика, осуществляемая с учётом выявленной клинической семиотики и факторов риска развития ОК, на основе разработанного алгоритма.

2. Безусловность консервативного лечения и хронических воспалительных заболеваний гепатобилиарной зоны должны мотивировать врачей-специалистов для уточнённой диагностики новообразований гепатобилиарной зоны.

3. Практическое применение криохирургии как эффективного резекционного метода может быть использовано при злокачественных новообразованиях желчных протоков при соответствующих технологических условиях и подготовленности специалистов.

4. При выраженной механической желтухе и тяжёлом состоянии больных, обусловленных признаками острой печёночной недостаточности и сопутствующими заболеваниями, оптимальным методом является двухэтапное хирургическое вмешательство.

5. Последовательное принятие решения, основанное на элементах алгоритма лечения больных с ОК, позволит адекватно выработать тактику пациент-ориентированного лечения.

6. Разработанный способ лечения ЗНО печени (ОК) может быть внедрён в практику гепатобилиарной хирургии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альперович Б.И., Зайцев И.С. Паллиативные резекции печени с применением криодеструкции у больных, повторно оперированных по поводу альвеококкоза [Текст] // Бюллетень сибирской медицины. 2014; 13 (3): 25-31.
2. Альперович Б.И. Хирургия печени [Текст]. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010, - 385 с.
3. Ахмедов С.М., Рахими Ф.К., Ахмедов С.Ш. Применение сверхнизких температур в хирургии печени [Текст] // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. - 2016. - Т. 59, № 11-12. - С. 524-533.
4. Бредер В.В., Базин И.С., Балахнин П.В., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1 [Текст] // Злокачественные опухоли. - 2023. - Т. 13, № 3S2. - С. 494-538.
5. Бредер В.В., Базин И.С., Балахнин П.В., Ледин Е.В., Медведева Б.М., Моисеенко Ф.В., Мороз Е.А., Петкау В.В., Погребняков И.В., Покатаев И.А. Злокачественные опухоли печени и желчевыводящей системы [Текст] // Злокачественные опухоли. - 2024. - Т. 14, № 3S2-1 (1). - С. 358-403.
6. Бурякина С.А., Кармазановский Г.Г. Опухоль Клацкина: современные аспекты дифференциальной диагностики [Текст] // Анналы хирургической гепатологии. - 2012. - Т.17. - №1. - С.100-109.
7. Вишневский В.А. Современные принципы лечения гепатоцеллюлярного рака [Текст] // Анналы хирургической гепатологии. - 2020. - Т. 25, № 2. - С. 15-26.
8. Вишневский В.А. Отдалённые результаты радикальных и условно-радикальных резекций при воротной холангиокарциноме [Текст] // Анналы хирургической гепатологии. - 2013. - Т.18. - №2. - С. 9-20.

9. Вишневский В.А., Чжао А.В., Тупикин К.А., Коваленко Ю.А., Панченков Д.Н. Пострезекционная печёночная недостаточность: факторы риска, прогноз, профилактика [Текст]. - М.: Графика-Сервис, 2018. - 128 с.
10. Гранов Д.А. Трансплантация печени при нерезектабельной опухоли Клацкина: опыт двух центров, первые отдалённые результаты [Текст] // Анналы хирургической гепатологии. - 2024. - Т.29, №3. - С. 70-80.
11. Гранов Д.А., Руткин И.О., Шаповал С.В. Хирургическое лечение внутрипечёночной и гиллюсной холангиокарциномы [Текст]// Практическая онкология. - 2024. - Т. 25, № 2. - С. 91-101.
12. Гурмиков Б.Н. Внутрипечёночный холангиоцеллюлярный рак: принципы хирургического лечения и факторы прогноза выживаемости [Текст]: дисс... д.м.н. // Б.Н. Гурмиков, Москва, 2023. - 223 с.
13. Данзанова Т.Ю., Гудилина Е.А., Бердников С.Н., Синюкова Г.Т., Лепэдату П.И., Зубарева Е.А., Васенина А.Ю. Ультразвуковое исследование после онкологических операций: неожиданные находки. Клинические случаи [Текст] // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. - 2024. - Т. 7, № 3. - С. 48-53.
14. Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т., Лепэдату П.И., Кудашкин Н.Е. Эффективность ультразвукового исследования в диагностике холангиоцеллюлярного рака [Текст] // Вестник рентгенологии и радиологии. - 2014. - № 5. - С. 26-33.
15. Ефанов М.Г. Профилактика и лечение тяжёлых осложнений радикальных операций при воротной холангиокарциноме [Текст] // Анналы хирургической гепатологии. - 2024. - Т. 29, № 1. - С. 71-80.
16. Журавлёв В.А., Русинов В.М., Булдаков В.В. Хирургия воротной холангиокарциномы [Текст] // Анналы хирургической гепатологии. - 2013. - Т.18. - №2. - С. 31- 41.
17. Измайлова Л.Г. Ультразвуковая диагностика гиллюсной холангиокарциномы [Текст] // Медицинская визуализация. - 2011. - №6. - С. 9 – 12.

18. Каштанова Н.Ю. Современный взгляд на проблему диагностики опухоли Клацкина (обзор литературы) [Текст] // Медицинская визуализация. - 2016. - № 6. - С. 52-61.
19. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком печени и внепечёночных желчных протоков [Текст] // Под редакцией Ассоциации онкологов России. - Москва, 2014. - С. 30.
20. Клинические рекомендации по лечению больных раком внепечёночных желчных протоков [Текст] // Под редакцией И.С. Базина [и др.]. - Москва, 2014. - 28 с.
21. Коваленко Ю.А. Хирургическое лечение и прогноз у больных опухолями проксимальных желчных протоков: дис. канд. мед. наук [Текст] / Ю.А. Коваленко. - Москва, 2018. - 220 с.
22. Кулезнева Ю.В., Мелехина О.В., Мусатов А.Б., Ефанов М.Г., Цвиркун В.В., Недолужко И.Ю., Шишин К.В., Сальников К.К., Кантимеров Д.Ф. Спорные вопросы стентирования желчных протоков при проксимальном опухолевом билиарном блоке // Анналы хирургической гепатологии. - 2021. - Т. 26, № 3. - С. 79-88.
23. Мерзликин Н.В. Случай успешного криохирургического лечения злокачественной опухоли печени больших размеров [Текст] // Сибирский онкологический журнал. - 2019. - Т. 18, № 4. - С. 112-115.
24. Мерзликин Н.В., Комкова Т.Б., Цхай В.Ф., Сало В.Н., Навасардян В.Г., Нороева Т.А., Саруева А.П. История развития криохирургии в Сибири // Бюллетень сибирской медицины. - 2019. - Т. 18, № 3. - С. 175-182.
25. Мерзликин Н.В., Альперович Б.И., Сало В.Н., Клиновицкий И.Ю., Сайцев И.С., Лызко И.А., Саенко Д.С. Опыт использования низких температур в хирургии печени // Высокотехнологическая медицина. - 2014. - Т. 1, № 1. - С. 35-39.
26. Назыров Ф.Г. Диагностика и тактика хирургического лечения больных опухолями проксимальных отделов внепечёночных желчных

протоколов [Текст] // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. - 2010. - № 6. - С. 36-39.

27. Патент «Средство для местного применения и способ лечения и профилактики опухолевого поражения печени и брюшины с его использованием» [Текст] (RU 2233655 С1 авторы Царанов К.Н. (RU), Разбирин В.Н. (RU), заявка опубликована 10.08.2004. в бюллетене №22).

28. Патютко Ю.И., Кудашкин Н.Е. Хирургическое лечение больных гепатоцеллюлярным раком ВCLC В // Злокачественные опухоли. - 2016. - № 4s1. - С. 46-47.

29. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году [Текст] / Под ред. А. Д. Каприна [и др.]. - Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена. - 2016. - 236 с. - С. 23, 84-85. ISBN 978-5-85502-226-1.

30. Холангицеллюлярная карцинома [Текст] // под ред. А.В. Чжао. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - С.14-112.

31. Хирургия печени и желчных путей / под ред. Б.И. Альперович. - Томск: Изд-во СГМУ, 1997. - 607 с.

32. Цыганков В.Н., Ховалкин Р.Г., Варава А.Б. Использование катетера направленной атерэктомии Turbo Hawk для биопсии при чрескожной чреспечёночной холангиостомии // Анналы хирургической гепатологии. - 2015. - Т. 20, № 1. - С. 96-99.

33. Abbas S., Sandroussi C. Systematic review and meta-analysis of the role of vascular resection in the treatment of hilar cholangiocarcinoma [Text] // HPB (Oxford). - 2013. - Vol. 15, № 7. - P. 492-503.

34. Achen M.G., McColl B.K., Stacker S.A. Focus on lymphangiogenesis in tumor metastasis // Cancer Cell. - 2005. - Vol. 7, № 2. - P. 121-127.

35. Altemeier W.A., Gall E.A., Zininger M.M., Hoxworth P.I. Sclerosing carcinoma of the major intrahepatic bile ducts // AMA Arch Surg. - 1957. - Vol. 75, № 3. - P. 450-460.

36. Adson M.A. Carcinoma of the gallbladder // Surg. Clin. North. Am. - 1973. - Vol. 53, № 5. - P. 1203-1216.

37. Andersen J.B. Stromal yin-yang of myofibroblasts and endothelial cells in the progression of intrahepatic cholangiocarcinoma // *Hepatology*. - 2022. - Vol. 76, № 5. - P. 1233-1236.
38. Annunziata S, Testart N, Auf der Springe K, Cuzzocrea M, Nicod Lalonde M, Schaefer N, Prior JO, Garibotto V, Treglia G. Contrast enhanced CT on PET/CT imaging in clinical routine: an international survey // *Front Med (Lausanne)*. - 2023. - Vol. 10. - P. 1290956
39. Ahmed M, Solbiati L, Brace CL, Breen DJ, Callstrom MR, Charboneau JW, et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria - 10-year update // *Radiology*. - 2014. - Vol. 273, № 1. - P. 241-260.
40. Banales J.M., Marin J.J.G., Lamarca A., Rodrigues P.M., Khan S.A., Roberts L.R. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. - 2020. - Vol. 17, № 9. - P. 557-588.
41. Baer H.U., Stain S.C., Dennison A.R., Eggers B., Blumgart L.H. Improvements in survival by aggressive resections of hilar cholangiocarcinoma // *Ann Surg*. - 1993. - Vol. 217, № 1. - P. 20-27.
42. Bagante F., Tran T., Spolverato G., Ruzzenente A., Buttner S., Ethun C.G. Perihilar Cholangiocarcinoma: Number of Nodes Examined and Optimal Lymph Node Prognostic Scheme // *J Am Coll Surg*. - 2016. - Vol. 222, № 5. - P. 750-759.
43. Bengmark S., Ekberg H., Evander A., Klofver-Stahl B., Tranberg K.G. Major liver resection for hilar cholangiocarcinoma // *Ann Surg*. - 1988. - Vol. 207, № 2. - P. 120-125.
44. Bhuiya M.R., Nimura Y., Kamiya J., Kondo S., Fukata S., Hayakawa N., Shionoya S. Clinicopathologic studies on perineural invasion of bile duct carcinoma // *Ann Surg*. - 1992- Vol. 215, № 4. - P. 344-349.
45. Bismuth H. Innovation in surgery: Is there a room for the clinician? // *Surg Oncol*. - 2020. - Vol. 33. - P.282-283.

46. Blechacz B. Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments // Gut Liver. - 2017. - Vol. 11, № 1. - P. 13-26.
47. Blumgart L.H., Hadjis N.S., Benjamin I.S., Beazley R. Surgical approaches to cholangiocarcinoma at confluence of hepatic ducts // Lancet. - 1984. - № 1. - P. 66-70.
48. Boerma E.J. Research into the results of resection of hilar bile duct cancer [Text] // Surgery. - 1990. - Vol. 108, № 3. - P. 572-580.
49. Bosman F.T. Tumor Heterogeneity: Will It Change What Pathologists Do // Pathobiology. - 2018. - Vol. 85, № 1-2. - P. 18-22.
50. Bridgewater J. Systemic treatment of biliary tract cancer: now we have the evidence // Ann Oncol. - 2019. - Vol. 30, № 12. - P. 1851-1852.
51. Blechacz, B. Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments / B. Blechacz // Gut Liver. – 2017. Vol. 11, № 1. - P. 13-26.
52. Brauer D.G., Fields R.C., Tan B.R.Jr., Doyle M.B.M., Hammill C.W., Hawkins W.G., Colditz G.A., Chapman W.C. Optimal extent of surgical and pathologic lymph node evaluation for resected intrahepatic cholangiocarcinoma // HPB (Oxford). - 2018. - Vol. 20, № 5. - P. 470-476.
53. Bastruk O., Aishima S., Esposito I. Biliary intraepithelial neoplasia. In: WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours, 5th ed, WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed), International Agency for Research on Cancer. Lyon. 2019. P. 273-754.
54. Cannon R.M., Brock G., Buell J.F. Surgical resection for hilar cholangiocarcinoma: experience improves resectability // HPB (Oxford). - 2012. - Vol. 14, № 2. - P. 142-149.
55. Castellano-Megías VM, Ibarrola-de Andrés C, Colina-Ruizdelgado F. Pathological aspects of so called "hilar cholangiocarcinoma" // World J Gastrointest Oncol. - 2013. - Vol. 5, № 7. - P. 159-170.
56. Carter F.R., Saypol G.M. Transabdominal cholangiography // JAMA. - 1952. - Vol. 148, № 4. - P. 253-255.

57. Chen X.P., Zhang W.J., Cheng B., Yu Y.L., Peng J.L., Bao S.H., Tong C.G., Zhao J. Clinical and economic comparison of laparoscopic versus open hepatectomy for primary hepatolithiasis: a propensity score-matched cohort study // *Int J Surg.* - 2024. - Vol. 110, № 4. - P. 1896-1903.

58. Chen W, Xu D, Liu Q, Wu Y, Wang Y, Yang J. Unraveling the heterogeneity of cholangiocarcinoma and identifying biomarkers and therapeutic strategies with single-cell sequencing technology // *Biomed Pharmacother.* – 2023. - Vol. 162. – P. 114697.

59. Cho A., Yamamoto H., Kainuma O., Muto Y., Yanagibashi H., Tonooka T., Masuda T. Laparoscopy in the management of hilar cholangiocarcinoma // *World J Gastroenterol.* - 2014. - Vol.20. - №41. - P.15153-15157.

60. Cho M.S., Lee S.K., Kwon J.H., Nam S.W. Hepatobiliary and Pancreatic: Challenges in the diagnosis of hepatic nodules in patients with alcoholic liver cirrhosis // *J Gastroenterol Hepatol.* - 2023. - Vol. 38, № 11. - P. 1867.

61. Christiansen A, Detmar M. Lymphangiogenesis and cancer// *Genes Cancer.* - 2011. - Vol. 2. № 12. - P.1146-1158.

62. Chandrasekar V.T., Faigel D. Diagnosis and treatment of biliary malignancies: biopsy, cytology, cholangioscopy and Stenting. *Mini-Invasive Surgery.* - 2021. - № 5. - P. 33.

63. Chen W., Wei K., Chen Y. et al. Transpapillary biliary biopsy for malignant biliary strictures: comparison between cholangiocarcinoma and pancreatic cancer // *World J. of Surg. Oncol.* 2016. Vol. 14. P. 140. DOI: 10.1186/s12957-016-0883-8.

64. Cope C. Conversion from small (0.018 inch) to large (0.038 inch) guide wires in percutaneous drainage procedures // *Am J Roentgenol.* - 1982. - Vol. 138, № 1. - P. 170-171.

65. de Oliveira P.V.A.G., de Moura D.T.H., Ribeiro I.B., Bazarbashi A.N., Franzini T.A.P., Dos Santos M.EL. Bernardo W.M., de Moura E.G.H. Efficacy of digital singleoperator cholangioscopy in the visual interpretation of indeterminate

biliary strictures: a systematic review and metaanalysis. *Surg. Endosc.* 2020; 34 (8): 3321-3329 <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07583-8>

66. de Jong M.C. Hilar cholangiocarcinoma: tumor depth as a predictor of outcome [Text] / M.C. de Jong. [et al.] // *Arch Surg.* - 2011. - Vol.146. - №6. - P.697-703. - doi: 10.1001/archsurg. 2011.122.

67. de Jong M.C. The impact of portal vein resection on outcomes for hilar cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis of 305 cases [Text] / M.C. de Jong. [et al.] // *Cancer.* - 2012. - Vol.118. - №19. - P.4737-4747. - doi: 10.1002/cncr.27492.

68. Dumitrascu T. Resection for hilar cholangiocarcinoma: analysis of prognostic factors and the impact of systemic inflammation on long-term outcome [Text] / T. Dumitrascu. [et al.] // *J Gastrointest Surg.* - 2013. - Vol.17. - №5. - P.913-924. - doi: 10.1007/s11605-013-2144-2.

69. Dumonceau J.M., Tringali A., Papanikolaou I.S., Blero D., Mangiavillano B., Schmidt A., Vanbiervliet G., Costamagna G., Devière J., García-Cano J., Gyökeres T., Hassan C., Prat F., Siersema P.D., van Hooft J.E. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline –Updated October 2017. *Endoscopy.* 2018; 50 (9): 910-930. <https://doi.org/10.1055/a-0659-9864>

70. De Vreede I, Steers JL, Burch PA, et al. Prolonged disease-free survival after orthotopic liver transplantation plus adjuvant chemoradiation for cholangiocarcinoma. *Liver Transpl.* 2000; 6(3): 309-316. [PubMed] [Google Scholar].

71. Ebata T. Proposal to modify the International Union Against Cancer staging system for perihilar cholangiocarcinomas. [Text] / T. Ebata. [et al.] // *Br J Surg.* - 2014. - Vol.101. - №2. - P. 79-88. doi: 10.1002/bjs.9379.

72. Ebata T. Pathological appraisal of lines of resection for bile duct carcinoma [Text] / T. Ebata. [et al.] // *Br J Surg.* - 2002. - Vol.89. - №10. - P.1260-1267.

73. Ebata T. Hepatectomy with portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma: audit of 52 consecutive cases [Text]/ T. Ebata. [et al.] // *Ann Surg.* - 2003. - Vol.238. - №5. - P.720-727.

74. Edge S.B. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. [Text] / S.B. Edge. [et al.] // New York: Springer-Verlag. - 2010. - P. 219-225.

75. Endo I. Clinical significance of intraoperative bile duct margin assessment for hilar cholangiocarcinoma [Text] / I. Endo. [et al.] // *Ann Surg Oncol.* - 2008. - Vol.15. - №8. - P.2104-2112. - doi: 10.1245/s10434-008-0003-2.

76. Endo I. Imaging and surgical planning for perihilar cholangiocarcinoma [Text]/ I. Endo. [et al.]// *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* - 2014. -Vol.21. - №8. - P.525-532. - doi: 10.1002/jhbp.75.

77. Ethun CG, Lopez-Aguilar AG, Anderson DJ, et al. Transplantation Versus Resection for Hilar Cholangiocarcinoma: An Argument for Shifting Treatment Paradigms for Resectable Disease. *Ann Surg.* 2018;267(5):797-805. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

78. Engelbrecht M.R., Katz S.S., Van Gulik T.M. et al. Imaging of perihilar cholan- iocarcinoma // *Am. J. Roentgenol.* 2015. Vol. 204. P. 782-791. DOI: 10.2214/ AJR.14.12830

79. Ercolani G. Changes in the surgical approach to hilar cholangiocarcinoma during an 18-year period in a Western single center [Text] / G. Ercolani. [et al.] // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* - 2010. - Vol.17. - №3. - P.329-337. - doi: 10.1007/s00534-009-0249-5.

80. Glantzization in the kids E., Basourakos S.-P. et al. The role of por vein embolization in the surgical management of primary hepthe tole of portal vein tematic review // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2017. Vol. 43.

81. Glickman J.N. The prognostic significance of lymph node micrometastasis in patients with esophageal carcinoma [Text] / J.N. Glickman. [et al.]. // *Cancer.* - 1999. - Vol.85. - №4. - P.769-778.

82. Groot Koerkamp B, Wiggers JK, Allen PJ, et al. Recurrence Rate and Pattern of Perihilar Cholangiocarcinoma after Curative Intent Resection. *J Am Coll Surg.* 2015; 221 (6): 1041-1049. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

83. H. Jung, H.J. Lee, H.S. Lee, et al. Benefit of neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy for locally advanced perihilar cholangiocarcinoma *World J. Gastroenterol.*, 23 (2017), pp. 3301-3308, 10.1097/SLA.0000000000003788 PMID: 31972643 View PDF View Record in ScopusGoogle Scholar.

84. Hadjis N.S. Outcome of radical surgery in hilar cholangiocarcinoma [Text] / N.S. Hadjis. [et al.] // *Surgery.* - 1990. - Vol.107. - №6. - P. 597-604.

85. Hemming A.W. Portal vein resection in management of hilar cholangiocarcinoma [Text] / A.W. Hemming. [et al.] // *J Am. Coll Surg.* - 2011. - Vol.212. - №4. - P.604-613; discussion 613-616. - doi:10.1016/j. jamcollsurg. 2010.12.028

86. H. Petrowsky, J.C. Hong Current surgical management of hilar and intrahepatic cholangiocarcinoma: the role of resection and orthotopic liver transplantation *Transplant. Proc.*, 41 (2009), pp. 4023-4035

ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar

87. Hirano S. Outcome of surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: a special reference to postoperative morbidity and mortality [Text]/ S. Hirano. [et al.]. // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2010. – Vol.17. - №4. – P.455-462. doi: 10.1007/s00534-009-0208-1

88. Hong S.M. Depth of tumor invasion better predicts prognosis than the current American Joint Committee on Cancer T classification for distal bile duct carcinoma [Text] / S.M. Hong. [et al.] // *Surgery.* - 2009. - Vol.146. -№2. - P.250-257. - doi: 10.1016/j. surg.2009.02.023.

89. Hu H.J. Prognostic factors and long-term outcomes of hilar cholangiocarcinoma: A single-institution experience in China [Text] / H.J. Hu. [et al.] // *World J Gastroenterol.* - 2016. - Vol.22. - №8. - P.2601-2610. - doi:10.3748/wjg. v22. i8.2601.

90. Huang X.Y. Comprehensive multiple molecular profile of epithelialmesenchymal transition in intrahepatic cholangiocarcinoma patients [Text] / X.Y. Huang. [et al.] // PLoS One. - 2014. - Vol.9. - №5. -P. e96860. - doi: 10.1371/journal.pone.0096860.
91. Hoffmann NE, Bischof JK Cryobiology of cryosurgical trauma. Urology. 2002; 60: 40-49. doi: 10.1016/s0090-4295(02)01683-7. [DOI] [PubMed] [Google Scholar].
92. Ishii M., Mizuguchi T., Harada K. et al. Comprehensive review of post-liver resection surgical complications and a new universal classification and grading system // World journal of hepatology. 2014. Vol. 6, N 10. P. 745.
93. Isomoto H., Kobayashi S., Werneburg N.W. et al. Interleukin 6 upregulates myeloid cell leukemia-1 expression through a STAT3 pathway in cholangiocarcinoma cells// Hepatology. 2005. Vol. 42. P. 1329-1338. DOI: 10.1002/hep. 20966.
94. Ikeyama T. Surgical approach to bismuth Type I and II hilar cholangiocarcinomas: audit of 54 consecutive cases [Text] / T. Ikeyama. [et al.] // Ann Surg. - 2007. - Vol.246. - №6. - P.1052-1057.
95. Ito F. Resection of hilar cholangiocarcinoma: concomitant liver resection decreases hepatic recurrence / F. Ito. [et al.] // Ann Surg. - 2008. - Vol.248. - №2. - P.273-279. - doi: 10.1097/SLA.0b013e31817f2bfd
96. Ito F. Hilar cholangiocarcinoma: current management [Text] / F. Ito. [et al.] // Ann Surg. - 2009. - Vol.250. - №2. - P. 210-218. - doi: 10.1097/SLA.0b013e3181afe0ab
97. Jarnagin W.R. Papillary phenotype confers improved survival after resection of hilar cholangiocarcinoma [Text] / W.R. Jarnagin. [et al.] // Ann Surg. - 2005. - Vol.241. - №5. - P. 703-712; discussion 712-714.
98. Jaiswal M., LaRusso N.F., Burgart L.J., Gores G.J. Inflammatory cytokines induce DNA damage and inhibit DNA repair in cholangiocarcinoma cells by a nitric oxide-dependent mechanism // Cancer Res. 2000. Vol. 60. P. 184-190. PMID: 10646872

99. Jo.H., Cho C.M., Jun J.H., Chung M.J., Kim T.H., Seo D.W., Kim J., Park D.H. Research Group for Endoscop 11. Jo Ultrasonography in KSGE. Same-session endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and endoscopic retrograde cholangiopancreatography-based tissue sampling in suspected malignant biliary obstruction: a multicenter experience *Gastroenterol, Hepatol.* 2019, 34 (4): 799-805. <https://doi.org/10.1111/14528>.

100. Joo I., Lee J.M., Yoon J.H. Imaging Diagnosis of Intrahepatic and Perihilar Cholangiocarcinoma: Recent Advances and Challenges // *Radiology.* 2018. Vol. 288. P. 7-23. DOI: 10.1148/radiol.2018171187.

101. J. Edeline, M. Benabdelghani, A. Bertaut, et al. Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy or surveillance in resected biliary tract cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): a randomized phase III study *J. Clin. Oncol.*, 37 (2019), pp. 658-667 View PDF CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar.

102. Jarnagin WR, Bowne W, Klimstra DS, et al. Papillary phenotype confers improved survival after resection of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2005; 241(5): 703-712; discussion 712-704. [PMCFree article] [PubMed] [Google Scholar].

103. Kauffmann R., Fong Y. Post-hepatectomy Nutritional liver failure // *Hepatobiliary Surg.* 2014. Vol. 3, N 5. P. 238-246. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.01. 64. 27. Garcea G., Maddern G.J. Liver failure after major hepatic resection // *J. Hepato-biliary Pancreat. Surg.* 2009. Vol. 16. P. 145-155.

104. Kawasaki S. Results of surgical resection for patients with hilar bile duct cancer: application of extended hepatectomy after biliary drainage and hemihepatic portal vein embolization / S. Kawasaki. [et al.]. // *Ann Surg.* - 2003. - Vol.238. - №1. - P.84-92.

105. Kobayashi A. Disease recurrence patterns after R0 resection of hilar cholangiocarcinoma [Text] / A. Kobayashi. [et al.]. // *Br JSurg.* - 2010. - Vol.97. - №1. - P.56-64. - doi: 10.1002/bjs.6788.

106. Kondo S. Forty consecutive resections of hilar cholangiocarcinoma with no postoperative mortality and no positive ductal margins: results of

apropective study [Text] / S. Kondo, S. Hirano, Y. Ambo, et al. // Ann Surg. - 2004. - Vol.240. - №1. - P.95-101.

107. Konstadoulakis M.M. Aggressive surgical resection for hilarcholangiocarcinoma: is it justified? Audit of a single center's experience [Text] / M.M. Konstadoulakis, [et al.] // Am J Surg. - 2008. -Vol.196. - №2. - P.160-169. - doi: 10.1016/j.amjsurg. 2007.07.033.

108. Kow A.W. Role of caudate lobectomy in type III A and III B hilarcholangiocarcinoma: a 15-year experience in a tertiary institution [Text] / A.W. Kow. [et al.] // World J Surg. - 2012. - Vol.36. - №5. - P. 1112-1121. - doi: 10.1007/s00268-012-1497-0.

109. Kuriyama N. Transhepatic Hilar Approach for Perihilar Cholangiocarcinoma: Significance of Early Judgment of Resectability and SafeVascular Reconstruction [Text] / N. Kuriyama. [et al.] // J. Gastrointest. Surg. - 2017. - Vol.21. №3. P.590-599. - doi: 10.1007/s11605-016-3332-7.

110. Khan J, la Sancha C, Saad M, Alkashash A, Ullah A, Alruwail F, Velasquez Zarate L, Cramer HM, Wu HH. The Role of Fluorescence In Situ Hybridization in Pancreatobiliary Brushing Cytology: A Large Retrospective Review with Histologic Correlation. *Diagnostics (Basel)*. – 2022. – Vol. 12, № 10. – P. 2486.

111. Khan SA, Emadossadaty S, Ladep NG, et al. Rising trends in cholangiocarcinoma: Is the ICD classification system misleading us? *Journal of Hepatology*. 2012; Vol. 56: p. 848-854.

112. Kruskal J., Kane R., Gramm H. Strategies for imaging biliary neoplasms // *Crit Rev. Diagn. Imaging*. 1997. Vol. 38, N 3. P. 231-294.

113. Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut*. 2012; Vol.61: p.1657-69.

114. Khan SA, Toledano MB, Taylor-Robinson SD. Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2008; Vol. 10: p. 77-82.

115. Kishi Y., Shimada K., Nara S., Esaki M., Kosuge T. The type of preoperative biliary drainage predicts short-term outcome after major hepatectomy. *Langenbecks Arch. Surg.* 2016; 401 (4): 503–511. <https://doi.org/10.1007/s00423-016-1427-y74.22>. MAT.
116. Lai E.C. Preoperative endoscopic drainage for malignant obstructivejaundice [Text] / E.C. Lai. [et al.] // *Br J Surg.* - 1994. - Vol.81. - №8. - P.1195-1198.
117. Lau S.H. Current therapy of hilar cholangiocarcinoma [Text] / S.H. Lau. [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* - 2012. - Vol.11. - №1. - P.12-17.
118. Lee J.H. The proximal margin of resected hilar cholangiocarcinoma: the effect of microscopic positive margin on long-term survival [Text] / J.H. Lee, D.W. Hwang, S.Y. Lee, et al. // *Am Surg.* - 2012. - Vol.78. - №4. - P. 471-477.
119. Lee S.G. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the new era: the Asan experience [Text] / S.G. Lee. [et al.] // *J HepatobiliaryPancreat Sci.* - 2010. - Vol.17. - №4. - P.476-489.
120. Leyva-Illades D. Cholangiocarcinoma pathogenesis: Role of the tumormicroenvironment [Text]/ D. Leyva-Illades, M. McMillin, M. Quinn, S. Demorrow // *Transl Gastrointest Cancer.* 2012. - Vol.1. - №1. - P.71-80.
121. Lee T.H., Kim T.H., Moon J.H., Lee S.H., Choi H.J., Hwangbo Y., Hyun J.J., Choi J.H., Jeong S., Kim J.H., Park D.H., Han J.H., Park S.H. Bilateral versus unilateral placement of metal stents for inoperable high-grade malignant hilar biliary strictures: a multicenter, prospective, randomized study (with video). *Gastrointest. Endosc.* 2017; 86 (5): 817–827.
122. Liver Cancer Study Group of Japan. The general rules for the clinicaland pathological study of primary liver cancer, 4th ed. [Text] Tokyo: Kanehara; 2000.
123. Lymboussaki A. Expression of the vascular endothelial growth factor Creceptor VEGFR-3 in lymphatic endothelium of the skin and in vascular tumors [Text] / A. Lymboussaki. [et al.] // *Am J Pathol.* - 1998. - Vol. 153, №2. - P. 395-403.

124. Liberato M.J., Canena J.M. Endoscopic stenting for hilar cholangiocarcinoma: efficacy of unilateral and bilateral placement of plastic and metal stents in a retrospective review of 480 patients. *BMC Gastroenterol.* 2012; 12: 103.

125. Lee TY, Lee SS, Jung SW, et al. Hepatitis B virus infection and intrahepatic cholangiocarcinoma in Korea: a case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2008; vol. 103: p.1716-720.

126. Mancino A. Estrogens stimulate the proliferation of human cholangiocarcinoma by inducing the expression and secretion of vascular endothelial growth factor [Text] A. Mancino. [et al.] // *Dig Liver Dis.* - 2009. - Vol.41. - №2. - P.156-163. - doi: 10.1016/j.dld.2008.02.015.

127. Mansour J.C. Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement [Text] / J.C. Mansour. [et al.] // *HPB (Oxford).* - 2015. - vol.17. - №8. - P.691-699.

128. Masumoto S., Kiyosue H., Komatsu E. et al. Radiotherapy combined with transarterial infusion chemotherapy and concurrent infusion of a vasoconstrictor agent for nonresectable advanced hepatic hilar duct carcinoma // *Cancer.* 200 Vol. 100, N 11. P. 2422-2429.

129. Mohan B.P., Chandan S., Khan S.R., Kassab L.L., Ponnada S., Artifon E.L.A., Otoch J.P., McDonough S., Adler D.G. Photodynamic therapy (PDT), radiofrequency ablation (RFA) with biliary stents in palliative treatment of unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and metaanalysis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2022; 56 (2): e153–e160.

130. Miyazaki M. Parenchyma-preserving hepatectomy in the surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma [Text] / M. Miyazaki. [et al.]. // *J Am Coll Surg.* - 1999. - Vol.189. - №6. - P.575-583.

131. Miyazaki M. Recent advance in the treatment of hilar cholangiocarcinoma: hepatectomy with vascular resection [Text] / M. Miyazaki. [et al.]. // *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* - 2007. - Vol.14. - №5. - P.463-468.

132. Miyazaki M. Classification of biliary tract cancers established by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery: 3(rd) English edition

[Text] / M. Miyazaki. [et al.] // J Hepatobiliary Pancreat Sci. - 2015. - Vol.22. - №3. - P.181-196. - doi: 10.1002/jhbp.211.

133. Miyazaki M. Clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers 2015: the 2nd English edition [Text]/ M. Miyazaki. [et al.] // J Hepatobiliary Pancreat Sci. - 2015. - Vol.22. - №4. P.249-273.

134. Mi, Han X, Wang R., Ma R., Zhao D. Diagnostic accuracy of probe based confocal later endomicroscopy and tissue sampling by endoscopic retrograde cholangiopancreatography in indeterminate biliary strictures: a metaanalysis. Sci. Re 2022;12 (1): 7257. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11385-4>

135. Misra S., Chaturvedi A., Misra N.C., Sharma I.D. Carcinoma of the gallbladder// Lancet Oncol. 2003. Vol. 4. P. 167-176.

136. Mc Glynn KA, Tarone RE, El-Serag HB. A comparison of trends in the incidence of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006; Vol. 15: p. 1198-1203.

137. Mar W.A., Shon A.M., Lu Y. et al. Imaging spectrum of cholangiocarcinoma: role in diagnosis, staging, and posttreatment evaluation // Abdom. Radiol. 2016. Vol. 41. P. 553-567. DOI: 10.1007/s00261-015-0583-9.

138. Nagino M. Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center 34-year review of 574 consecutive resections [Text] / M. Nagino. [et al.] // Ann Surg. - 2013. - Vol.258. -№1. - P.129-140.

139. Nagino M. Hepatectomy with simultaneous resection of the portal vein and hepatic artery for advanced perihilar cholangiocarcinoma: an audit of 50consecutive cases [Text] / M. Nagino. [et al.] // Ann Surg. - 2010. - Vol.252. - №1. - P.115-123. - doi:10.1097/SLA.0b013e3181e463a7.

140. Neuhaus P. Extended resections for hilar cholangiocarcinoma [Text] / P. Neuhaus. [et al.] // Ann Surg. - 1999. - Vol.230. - №6. - P.808-818.

141. Nuzzo G. Improvement in perioperative and long-term outcome after surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: results of an Italian multicenter analysis of 440 patients [Text] / G. Nuzzo. [et al.] // Arch Surg. - 2012. - Vol.147. - №1. - P. 26-34.

142. N.N. Rahbari, O.J. Garden, R. Padbury, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the international study group of liver surgery (ISGLS) *Surgery*, 149 (2011), pp. 713-724.

143. Nikolić I., Radić J., Petreš A., Djurić A., Protić M., Litavski J., Popović M., Kolarov-Bjelobrk I., Dragin S., Popović L. The clinical benefit of percutaneous transhepatic biliary drainage for malignant biliary tract obstruction. *Cancers (Basel)*. 2022; 14 (19): 4673. <https://doi.org/10.3390/cancers14194673>

144. Ogura Y. Surgical treatment of carcinoma of the hepatic duct confluence: analysis of 55 resected carcinomas [Text] / Y. Ogura. [et al.]. // *World J Surg.* – 1993. – Vol.17. - №1. – P. 85-92.

145. Okazaki Y. Study of the intrahepatic surgical margin of hilar bile duct carcinoma [Text] / Y. Okazaki. [et al.] // *Hepatogastroenterology.* - 2002. - Vol.49. - №45. - P.625-627.

146. G. Klatskin tumour: meticulous preoperative work-up and resection rate [Text] / G. Otto. [et al.] // *Gastroenterol.* - 2011. - Vol.49. - №4. - P.436-442.

147. Okuda K., Tanikawa K., Emura L. et al. Nonsurgical percutaneous transhepatic cholangiography. Diagnostic significance in medical problems of the liver // *Am. J. Digest.* 1974. Vol. 19. P. 21-36.

148. Parikh A.A. Operative considerations in resection of hilar cholangiocarcinoma [Text] / A.A. Parikh. [et al.] // *HPB (Oxford).* - 2005. - Vol.7. - №4. - P. 254-258. - doi: 10.1080/13651820500373093.

149. Qumseya B.J., Jamil L.H., Elmunzer B.J. et al. ASGE guideline on the role of endoscopy in the management of malignant hilar obstruction. *Gastrointest. Endosc.* 2021; 94 (2): 222–234. e22. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.12.035>

150. Räsänen K. Activation of fibroblasts in cancer stroma / K. Räsänen, A. Vaheri / *Exp Cell Res.* - 2010. - Vol.316. - №17. - P.2713-2722.

151. Ramacciato G. Univariate and multivariate analysis of prognostic factors in the surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma [Text] / G. Ramacciato. [et al.]. // *Am Surg.* - 2010. - Vol.76. - №11. - P.1260-1268.

152. Rassam F. Modern work-up and extended resection in perihilarcholangiocarcinoma: the AMC experience [Text] / F. Rassam. [et al.]. // *Langenbeck's Arch. Surg.* – 2018. – Vol.403. №3. P.289-307.
153. Regimbeau J.M. Tumour size over 3 cm predicts poor short-term outcomes after major liver resection for hilar cholangiocarcinoma. By the HC-AFC-2009 group [Text] / J.M. Regimbeau. [et al.]. // *HPB (Oxford)* - 2015. - Vol.17. - №1. – P.79-86. - doi: 10.1111/hpb.12296.
154. Ribero D. Additional resection of an intraoperative margin-positive proximal bile duct improves survival in patients with hilar cholangiocarcinoma [Text] / D. Ribero. [et al.] // *Ann Surg.* - 2011. - Vol.254. - №5. - P.776-781; discussion 781-783. - doi: 10.1097/SLA.0b013e3182368f85.
155. Rizvi S. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies. [Text] / S. Rizvi. [et al.]. // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* - 2018. - Vol.15. №2. P.95-111. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.157
156. Rocha F.G. Hilar cholangiocarcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience [Text] / F.G. Rocha [et al.]. // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* - 2010. - Vol.17. - №4. - P.490-496. - doi: 10.1007/s00534-009-0205-4.
157. Razumilava N, Gores GJ. Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; Vol. 11: p. 13-21.
158. Ruys A.T., Busch O.R., Rauws E.A. et al. Prognostic impact of preoperative imaging parameters on resectability of hilar cholangiocarcinoma // *HPB Surg.* 2013. DOI: 10.1155/2013/657309.
159. Rocha F.G., Lee H., Katabi N. et al. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct: a biliary equivalent to intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas? // *Hepatology.* 2012. Vol. 56. P. 1352-1360.
160. Sakamoto E. The pattern of infiltration at the proximal border of hilar bile duct carcinoma: a histologic analysis of 62 resected cases [Text] / E. Sakamoto. [et al.]. // *Ann Surg.* - 1998. - Vol.227. - №3. - P.405-411.

161. Saxena A. Improved outcomes after aggressive surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: a critical analysis of recurrence and survival [Text] / A. Saxena. [et al.] // Am J Surg. - 2011. - Vol.202. - №3. - P.310-320.
162. Shimada H. Is parenchyma-preserving hepatectomy a noble option in the surgical treatment for high-risk patients with hilar bile duct cancer? [Text] / H. Shimada [et al.] // Langenbecks Arch Surg. - 2003. - №1. - P.33-41.
163. Shimada [et al.] // Langenbecks Arch Surg. - 2003. - №1. - P.33-41.
164. Soares K.C. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis, treatment options, and management [Text] / K.C. Soares. [et al.] // Hepatobiliary Surg Nutr. - 2014. - Vol.3. - №1. - P.18-34.
165. Song S.C. Surgical outcomes of 230 resected hilar cholangiocarcinoma in a single centre [Text] / S.C. Song. [et al.] // ANZ J Surg. - 2013. - Vol.83. - №4. - P.268-274.
166. Sugiura Y. Extensive resection of the bile ducts combined with liver resection for cancer of the main hepatic duct junction: a cooperative study of the Keio Bile Duct Cancer Study Group [Text] / Y. Sugiura. [et al.] // Surgery. - 1994. - Vol.115. - №4. - P.445-451.
167. SoH., Oh C.H., Song T.J., Lee H.W., Hwang J.S., Ko S.W., Oh D., Park D.H., Lee S.S., Seo D.W., Lee S.K., Kim M.H. Feasibility and safety of endoluminal radiofrequency ablation as a rescue treatment for bilateral metal stent obstruction due to tumor ingrowth in the hilum: a pilot study. J. Clin. Med. 2021; 10 (5): 952.
168. Sia D, Tovar V, Moeini A, Llovet JM. Intrahepatic cholangiocarcinoma: pathogenesis and rationale for molecular therapies. Oncogene 2013;32 (41): 4861-70. doi: 10.1038/onc.2012.617.
169. Shin HR, Oh JK, Lim MK, et al. Descriptive epidemiology of cholangiocarcinoma and clonorchiasis in Korea. J Korean Med Sci. 2010; Vol. 25: p. 1011-1016.
170. S. Jonas, A. Thelen, C. Benckert, et al. Extended liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: a comparison of the prognostic accuracy of the fifth and sixth editions of the TNM classification Ann. Surg., 249 (2009), pp. 303-309.

171. Tamoto E. Portal vein resection using the no-touch technique with ahepatectomy for hilar cholangiocarcinoma [Text] / E. Tamoto. [et al.] // HPB (Oxford). - 2014. - Vol.16. - №1. - P.56-61. - doi: 10.1111/hpb.12067.

172. Tan J.W. One-stage resection for Bismuth type IV hilarcholangiocarcinoma with high hilar resection and parenchyma-preservingstrategies: a cohort study [Text] / J.W. Tan, B.S. Hu, Y.J. Chu, et al. // World J Surg. - 2013. - Vol.37. - №3. - P. 614-621.

173. Taniguchi K. Impact of lymph node micrometastasis in hilar bile ductcarcinoma patients [Text] / K. Taniguchi. [et al.] // World JGastroenterol. - 2006. - Vol.12. - №16. - P.2549-2555.

174. Thelen A. Tumor- associated lymphangiogenesis correlates with lymphnode metastases and prognosis in hilar cholangiocarcinoma / A. Thelen. [et al.]. // Ann Surg Oncol. - 2008. - Vol.15. - №3. - P.791-799.

175. Thelen A. Tumor-associated angiogenesis and lymphangiogenesis correlate with progression of intrahepatic cholangiocarcinoma [Text] / A. Thelen. [et al.] // Am J Gastroenterol. - 2010. - Vol.105. - №5. - P.1123-1132.

176. Tojima Y. Immunohistochemically demonstrated lymph nodemicrometastasis and prognosis in patients with other wise node-negative hilarcholangiocarcinoma [Text] / Y. Tojima. [et al.] // Ann Surg. - 2003. - Vol.237. - №2. - P.201-207. - doi: 10.1097/01.SLA. 0000048446.18118. FC.

177. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors forcholangiocarcinoma. Hepatology. 2011; Vol. 54: p. 173–184.

178. TNM classification of malignant tumours. Eighth edition /J.D. BRIERLE, M.K. Gospodarowicz (eds) John Wilty Sons, 2017.

179. T.J. Kennedy, A. Yopp, Y. Qin, et al. Role of preoperative biliary drainage of liver remnant prior to extended liver resection for hilar cholangiocarcinoma HPB, 11 (2009), pp. 445-451.

180. Uesaka K. Left hepatectomy or left trisectionectomy with resection of the caudate lobe and extrahepatic bile duct for hilar cholangiocarcinoma (withvideo)

[Text] / K. Uesaka // J Hepatobiliary Pancreat Sci. - 2012. - Vol.19. - №3. – P.195-202. - doi: 10.1007/s00534-011-0474-6.

181. Urban O, Vanek P, Zoundjiekpon V, Falt P. Endoscopic Perspective in Cholangiocarcinoma Diagnostic Process. Gastroenterol Res Pract. – 2019. – P. 9704870. doi: 10.1155/2019/9704870

182. UICC Manual of Clinical Oncology. Ninth Edition / B. O`Sullivan, J.D. Brierley, A.K. D`Cruz et al. John Wiley Sons, 2015.

183. Valls C. Radiological diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma [Text] / C. Valls. [et al.] // World J Gastrointest Oncol. - 2013. - Vol.5. - №7. – P.115-126. - doi: 10.4251/wjgo. v5. i7.115.

184. van Gulik T.M. Multidisciplinary management of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): extended resection is associated with improved survival [Text] / T.M. van Gulik. [et al.] // Eur J Surg Oncol. - 2011. - Vol.37. - №1. – P.65-71. - doi: 10.1016/j.ejso.2010.11.008.

185. van Gulik T.M. Extent of liver resection for hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): how much is enough? [Text] / T.M. van Gulik. [et al.]. // Dig Surg. - 2011. - Vol.28. - №2. - P.141-147. - doi: 10.1159/000323825.

186. Vienne A., Hobeika E., Gouya H. [et al.]. Prediction of drainage effectiveness during endoscopic stenting of malignant hilar strictures: the role of liver volume assessment. Gastrointest. Endosc. 2010;72(4):728-735.

187. Welzel T.M. Impact of classification of hilar cholangiocarcinomas (Klatskin tumors) on the incidence of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States [Text] / T.M. Welzel. [et al.] // J Natl Cancer Inst. - 2006. - Vol.98. - №12. - P. 873-875. - DOI:10.1093/jnci/djj234

188. Witzigmann H. Surgical and palliative management and outcome in patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting is comparable to r1/r2 resection [Text] / H. Witzigmann. [et al.] // Ann Surg. - 2006. - Vol.244. - №2. – P.230-239.

189. Wu X.S. Combined portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma: a meta-analysis of comparative studies / X.S. Wu. [et al.] // *J Gastrointest Surg.* - 2013. - Vol.17. - №6. - P.107-115. - doi: 10.1007/s11605-013-2202-9.
190. Wood R., Brewster D.H., Fraser L.A. et al. Do increases in mortality from intrahepatic cholangiocarcinoma reflect a genuine increase in risk? Insights from cancer registry data in Scotland // *Eur. J. Cancer.* 2003. Vol. 39. P.2087-2092.
191. Weber A. Endoscopic transpapillary brush cytology and forceps biopsy in patients with hilar cholangiocarcinoma / A. Weber, C. von Weyhern, F. Fend F., et al. // *World J Gastroenterol.* - 2008. - Vol.14. - №7. - P.1097-1101.
192. Wiggers JK, Groot Koerkamp B, Cieslak KP, et al. Postoperative Mortality after Liver Resection for Perihilar Cholangiocarcinoma: Development of a Risk Score and Importance of Biliary Drainage of the Future Liver Remnant. *J Am Coll Surg.* 2016;223 (2):321–331.
193. X.D. Zhou, Z.Y. Tang, J. Fan, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: report of 272 patients compared with 5,829 patients with hepatocellular carcinoma *J. Canc. Res. Clin. Oncol.*, 135 (2009), pp. 1073-1080.
194. Yang L., Shan J., Shan L. et al. Trans-arterial embolisation therapies for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review // *J. Gastrointest. Oncol.* 2015. Vol. 6, N 5. P. 570-588.
195. Yeo C., Cameron J. Tumours of the gallbladder and bile ducts // Zinner M.J., ed. *Maingot's Abdominal Operations.* New York: McGraw-Hill, 1997. P. 1835-1854
196. Yamaguchi K. Carcinoma of the extrahepatic bile duct: mode of spread and its prognostic implications [Text] / K. Yamaguchi. [et al.] // *Hepatogastroenterology.* - 1997. - Vol.44. - №17. – P.1256-1261.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах:

[1-А]. Хужамкулов, А.А. Паллиативно-куративные хирургические вмешательства у больных раком желудка с метастазами в печень [Текст] / А.А. Хужамкулов, Р.З. Юлдошев, Д.З. Зикирходжаев, М.Т. Рахматов, С.А. Дилшодов, Ё.И. Азатуллоев // Вестник Авиценны. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 383-388.

[2-А]. Хужамкулов, А.А. Хирургическая тактика при опухолях проксимальных желчных протоков [Текст] / А.А. Хужамкулов, Дж.Р. Сангинов, С.М. Ахмадзода // Проблемы гастроэнтерологии. – 2023. – № 3 (85). – С. 25-30.

[3-А]. Хужамкулов, А.А. Опухоль Клацкина: особенности клинических проявлений и трудности диагностики [Текст] / А.А. Хужамкулов, Д.Р. Сангинов, С.М. Ахмадзода, Н.И. Базаров, А.И. Муродов, Н.А. Сафарзода // Симурғ. – 2024. - № 3. – С. 46-56.

[4-А]. Хужамкулов, А.А. Опухоль Клацкина: распространенность, особенности диагностики и тактики лечения (обзор) [Текст] / А.А. Хужамкулов, Д.Р. Сангинов, С.М. Ахмедов // Поволжский онкологический вестник. – 2024. – Т. 15, № 4. – С. 7-12.

Тезисы и статьи в сборниках конференций и съездов:

[5-А]. Хужамкулов, А.А. Некоторые аспекты клиники, этиологии, диагностики злокачественных опухолей Клацкина по данным обращаемости в ГУ «Республиканский онкологический научный центр» МЗ и СЗН Республики Таджикистан [Текст] / А.А. Хужамкулов, Дж.Р. Сангинов, Н.И. Базаров, А.И. Муродов, Б.Ё. Туракулов // Сборник научных статей по итогам работы Международного научного форума «Наука и инновации – современные концепции». - Москва, 8 октября 2021. – С. 148.

[6-А]. Хужамкулов, А.А. Диагностика и хирургическое лечение злокачественных опухолей проксимальных желчных протоков [Текст] / А.А. Хужамкулов, Д.Р. Сангинов, С.М. Ахмадзода // XXX Международный

Конгресс Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии». – Душанбе, 4-6 октября 2023 г.

[7-А]. Хужамкулов, А.А. Диагностика и хирургическое лечение злокачественных опухолей проксимальных желчных протоков [Текст] / А.А. Хужамкулов, Д.Р. Сангинов, С.М. Дилшодов, Б.Ё. Туракулов // Тезисы докладов XIV Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. – Душанбе, 25-27 апреля 2024 г. – С. 553-554.

[8-А]. Худжамкулов, А.А. Результаты комбинированных операций при местнораспространённом раке желудка [Текст] / Р.З. Юлдошев, А.И. Абдурахмонов, Т.З. Хокироев, С.Т. Джамshedов, С.Т. Дилшодов, Н.Т. Туйчиев, И.К. Ниязов // Тезисы докладов XIV Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. – Душанбе, 25-27 апреля 2024 г. – С. 558.

[9-А]. Худжамкулов, А.А. Хирургическая тактика при опухолях проксимальных желчных протоков (опухоль Клацкина) [Текст] / А.А. Хужамкулов, Д.Р. Сангинов, С.М. Ахмадзода // Тезисы докладов XIV Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. – Душанбе, 25-27 апреля 2024 г. – С. 909.

[10-А]. Худжамкулов, А.А. Холангиоцеллюлярная карцинома: вопросы клиники и диагностики [Текст] / А.А. Хужамкулов, Д.Р. Сангинов, С.М. Ахмадзода // Тезисы докладов XIV Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. – Душанбе, 25-27 апреля 2024 г. – С. 553.

[11-А]. Хужамкулов, А.А. Хирургическое лечение кардио-эзофагального рака в Республике Таджикистан [Текст] / А.А. Хужамкулов, Р.З. Юлдошев, А.Ш. Абдуллоев, Д.Ш. Нуралиев, М.М. Холбегов // Тезисы докладов XIV Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. – Душанбе, 25-27 апреля 2024 г. – С. 554.

[12-А]. Хужамкулов, А.А. Некоторые аспекты заболеваемости, этиологии злокачественных опухолей Клацкина по данным обрацаемости в МЗ и СЗН Республики Таджикистан [Текст] / А.А. Худжамкулов, Н.И. Базаров, Н.А.

Сафарзода, Б.Ё. Туракулов // Тезисы докладов XIV Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. – Душанбе, 25-27 апреля 2024 г. – С. 499.

Патент на изобретение

1.Худжамкулов А.А., Сангинов Дж.Р., Ахмадзода С.М., Муродов А.И., Базаров Н.И. Способ лечения злокачественных опухолей печени, проксимальных отделов желчных протоков. Патент Республики Таджикистан на изобретение № ТЈ 1520, выданное 26 июля 2024 года ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино».