

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«АЛТАЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Мищенко Александр Николаевич

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ С
ПРИМЕНЕНИЕМ ТРАНСЛЮМИНАЛЬНОЙ ФОТОХРОМОТЕРАПИИ**

3.1.9. Хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Цеймах Александр Евгеньевич
доктор медицинских наук, доцент

Барнаул – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТРАНСЛЮМИНАЛЬНОЙ ФОТОХРОМОТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1 Эпидемиология.....	14
1.2 Паллиативная химиотерапия злокачественных новообразований желчных протоков, осложненных механической желтухой.....	15
1.3 Паллиативное хирургическое лечение механической желтухи, обусловленной злокачественными новообразованиями желчных протоков... ..	21
1.4 Хирургическое лечение механической желтухи с применением транслюминальной фотохромотерапии.....	30
Резюме.....	35
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1 Клиническая характеристика обследованных лиц и дизайн исследований.....	36
2.2 Методы исследования.....	40
2.2.1 Общие клинические исследования.....	40
2.2.2. Методы специальных исследований.....	42
2.2.3 Статистическая обработка результатов исследования.....	44
Глава 3 ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТРАНСЛЮМИНАЛЬНОЙ ФОТОХРОМОТЕРАПИИ.....	47
3.1 Клиническая характеристика больных, у которых проводилось хирургическое лечение с применением транслюминальной фотохромотерапии.....	47
3.2 Хирургическое лечение механической желтухи с применением транслюминальной фотохромотерапии.....	58
Резюме.....	76
ГЛАВА 4 КОМБИНИРОВАННОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ	

БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПРОТОКОВ.	77
Резюме.	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	84
ВЫВОДЫ.	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	90
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.	91
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	92
СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ.	93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	94
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	109
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024620488.	112

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Обструктивная желтуха представляет собой серьезную проблему современной гепатопанкреатобилиарной хирургии [7, 20, 55, 72, 111]. Это грозное осложнение, встречающееся у каждого пятого пациента с острыми и хроническими заболеваниями органов гепатопанкреатобилиарной зоны, опасное последующим развитием холангита, сепсиса, полиорганной недостаточности, среди которых лидирующим после проведения миниинвазивной декомпрессии желчевыводящих протоков является острое почечное повреждение, которое в 70–80 % случаев заканчивается летальным исходом [55]. Двумя большими группами заболеваний, составляющими большую часть причин подпеченочной желтухи, являются осложнения желчнокаменной болезни, такие как холангиолитиаз, острый холецистит, острый билиарный панкреатит, различные воспалительные стриктуры желчных протоков, и злокачественные новообразования гепатопанкреатобилиарной зоны, такие как опухоли поджелудочной железы, желчевыводящих протоков, желчного пузыря, большого дуоденального сосочка. Вместе обе группы составляют до 85 % всей этиологии механической желтухи, при этом важной тенденцией является увеличение числа пациентов с обструктивной желтухой опухолевого генеза в специализированных отделениях гепатопанкреатобилиарной хирургии [72]. На этом фоне особенно актуальным становится локальное лечение механической желтухи, вызванной злокачественными новообразованиями внепеченочных желчных протоков, которые находятся на втором месте по частоте встречаемости после опухолей головки поджелудочной железы в структуре этиологии обструктивной желтухи опухолевого генеза, и наряду с ними обладают самым плохим прогнозом среди опухолей желудочно-кишечного тракта [10, 22, 31, 72, 101, 116, 127].

Степень разработанности темы диссертации

Паллиативное хирургическое лечение больных со злокачественными новообразованиями желчных протоков основано на ликвидации осложнений основного заболевания, влияющих на качество жизни и выживаемость пациентов [12, 32, 38, 39, 41, 43, 47, 50, 51, 58, 82, 86, 101, 106, 111, 117, 121]. Самым частым осложнением злокачественных новообразований желчевыводящих протоков является механическая желтуха, которая значительно отягощает состояние пациентов и вызывает множество патогенетически связанных жизнеугрожающих осложнений. На современном этапе «золотым стандартом» оперативного лечения механической желтухи опухолевого генеза являются миниинвазивные декомпрессионные операции, которые могут выполняться через эндоскопический ретроградный доступ и чрескожный чреспеченочный антеградный доступ [12, 32, 38, 39, 41, 43, 47, 50, 51, 58, 82, 86, 101, 106, 111, 117, 121]. Ведущим направлением миниинвазивной декомпрессионной хирургии желчевыводящих протоков являются стенты из современных материалов, способствующие долговременному декомпрессионному эффекту [12, 32, 38, 39, 41, 43, 47, 50, 51, 58, 82, 86, 101, 106, 111, 117, 121], и операции по методике «рандеву», в том числе с ультразвуковым эндоскопическим контролем, особенно при локализации опухоли в области большого дуоденального сосочка [12, 32, 38, 39, 41, 43, 47, 50, 51, 58, 82, 86, 101, 106, 111, 117, 121]. При этом вышеописанные методики не оказывают эффекта на собственно злокачественное образование, поэтому ведутся исследования методов противоопухолевого паллиативного хирургического лечения, одним из которых является фотохромотерапия.

Начиная с 1991 года ведутся исследования воздействия локальной фотохромотерапии на опухоли билиарного тракта [96]. Однако вследствие редкости данной патологии большинство этих исследований велись на малом наборе пациентов, и только исследование Ortner et al. [113] отвечало стандартам рандомизированного проспективного исследования и его результаты легли в основу обоснования эффективности фотохромотерапии при злокачественных новообразованиях желчевыводящих протоков для всех последующих

исследований. Ряд метаанализов систематизировал результаты всех вышеуказанных исследований, показав низкую токсичность и высокую безопасность ФХТ у больных ЗНОЖП [61, 94, 112]. Однако основным недостатком всех проведенных исследований является отсутствие таргетного подведения лазера к опухолевой ткани вследствие наличия лишь рентгеноскопического и ультразвукового контроля, а также значительная разница в режимах фотохромотерапии и химической структуре фотосенсибилизаторов, из-за чего качественный метаанализ затруднителен [61, 94, 112].

Цель исследования

Повысить эффективность паллиативного хирургического лечения больных со злокачественными новообразованиями желчных протоков, осложненными механической желтухой, путем применения транслюминальной фотохромотерапии.

Задачи исследования

1) Проанализировать непосредственные результаты паллиативного хирургического лечения механической желтухи, вызванной злокачественными новообразованиями желчевыводящих протоков, в зависимости от применения транслюминальной фотохромотерапии.

2) Определить показатели опухолевой инвазии и воспаления, влияющие на выживаемость у пациентов со злокачественными новообразованиями желчевыводящих протоков.

3) Проанализировать результаты пятилетней выживаемости паллиативного хирургического лечения механической желтухи, вызванной злокачественными новообразованиями желчевыводящих протоков, в зависимости от применения транслюминальной фотохромотерапии и комбинированного хирургического лечения.

Научная новизна

Впервые проведена паллиативная транслюминальная фотохромотерапия холангиокарциномы до апоптоза клеток, при которой наблюдается удовлетворительный клинический результат без значимых осложнений.

На основе сравнительного анализа пятилетней выживаемости и летальности доказана эффективность транслюминальной фотохромотерапии у больных с подпеченочной желтухой, вызванной злокачественными новообразованиями желчевыводящих протоков.

Впервые зарегистрирована база данных результатов лабораторных методов исследования маркеров билирубинемии, цитолиза, холестаза, плазменного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, протеолиза, фибринолиза и опухолевой инвазии у больных злокачественными новообразованиями гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненными механической желтухой, при использовании фотодинамической терапии (Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024620488) (Приложение А).

Теоретическая и практическая значимость работы

Доказана эффективность транслюминальной паллиативной фотохромотерапии при лечении механической желтухи.

Доказан фототоксический эффект и обоснован механизм уменьшения инвазии опухоли при применении паллиативной транслюминальной фотохромотерапии с целью профилактики рецидива механической желтухи.

Определены критерии эффективности лечения при проведении паллиативной транслюминальной фотохромотерапии.

Методология и методы диссертационного исследования

Представленная научно-квалификационная работа выполнена в дизайне многоцентрового открытого прикладного контролируемого исследования. Клиническая часть работы реализована на базе хирургического стационара КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул». Проведение научно-исследовательской

программы регламентировано официальным одобрением локального этического комитета при ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 7 от 30.08.2023). Совокупный массив клинических наблюдений сформирован из 179 пациентов, получавших комплексную терапию на протяжении временного интервала с 2017 по 2024 гг. и распределенных в соотносимые проспективную и ретроспективную когорты. Для изучения влияния паллиативной транслюминальной ФХТ на параметры долгосрочной выживаемости и частоту манифестации ранних послеоперационных осложнений у больных с механической желтухой проведено проспективное сравнительное исследование. В него вошли 46 пациентов со злокачественными новообразованиями желчевыводящих путей, осложненными синдромом механической желтухи, в алгоритм ведения которых в обязательном порядке интегрировались малоинвазивные методики антеградной либо ретроградной декомпрессии желчных протоков. Дифференциация больных осуществлялась следующим образом. Основную группу составили 11 человек (что эквивалентно 23,9 % от проспективной выборки), подписавших информированное согласие на проведение курсов эндобилиарной ФХТ на этапах комплексного паллиативного хирургического вмешательства. Группу клинического сравнения сформировали 35 пациентов, у которых пособие ограничивалось традиционным паллиативным хирургическим лечением без привлечения фотохромотерапии.

Для комплексного ретроспективного анализа показателей кумулятивной выживаемости и верификации клинической эффективности различных стратегий паллиативной хирургической помощи при опухолях билиарного тракта, осложненных обструктивной желтухой, в исследование включен совокупный массив из 179 пациентов со злокачественными новообразованиями желчевыводящих путей. В зависимости от характера реализованного лечения все клинические наблюдения были распределены по трем сопоставимым когортам. Первую группу сформировали 11 больных с морфологически подтвержденным неопластическим процессом, в программу ведения которых интегрировалось паллиативное оперативное вмешательство в сочетании с паллиативной

трансляминальной ФХТ. Во вторую группу вошли 15 пациентов с гистологически верифицированной опухолью, получавших комбинированное лечение, включавшее хирургическую декомпрессию и системную цитостатическую химиотерапию. Третью, наиболее многочисленную когорту (153 человека), составили больные, у которых лечебный алгоритм ограничивался изолированным паллиативным хирургическим вмешательством без привлечения адъювантных методов (ФХТ или химиотерапевтического воздействия). С целью определения референтных интервалов и нормативных параметров эндогенного воспаления, выраженности холестатического и цитолитического синдромов, пигментного обмена, протеолитической активности и маркеров опухолевой прогрессии параллельно обследованы 37 соматически здоровых лиц. Достижение поставленных научно-практических задач обеспечивалось за счет применения дифференцированного исследовательского протокола, аккумулирующего оценку непосредственных и отдаленных результатов оперативного лечения на основе стандартных и специализированных лабораторных, инструментальных, функциональных и патоморфологических тестов, дополненных адекватным биостатистическим аппаратом [13, 23].

В качестве концептуального базиса диссертационного исследования использована классическая методология научного познания. Эмпирический уровень работы реализован посредством контролируемого натурного эксперимента, динамического наблюдения, точного измерения и описания качественных признаков с последующим сопоставительным анализом межгрупповых различий. Теоретический этап базировался на принципах формализации данных, индуктивного и дедуктивного моделирования, а также системного анализа, синтеза и критического обобщения полученных клинико-лабораторных результатов.

Положения, выносимые на защиту

1) Паллиативное хирургическое лечение больных механической желтухой, обусловленной злокачественными новообразованиями

желчевыводящих протоков, с применением транслюминальной фотохромотерапии позволяет восстановить просвет желчевыводящих протоков, снизить уровень билирубинемии.

2) Паллиативное хирургическое лечение больных механической желтухой, обусловленной злокачественными новообразованиями желчевыводящих протоков, с применением транслюминальной фотохромотерапии позволяет замедлить инвазивный рост опухоли.

3) Паллиативное хирургическое лечение больных механической желтухой, обусловленной злокачественными новообразованиями желчевыводящих протоков, с применением транслюминальной фотохромотерапии позволяет увеличить выживаемость больных, которым не показано радикальное оперативное лечение или химиотерапевтическое лечение.

Степень достоверности

Сформированная теоретическая концепция диссертационного исследования опирается на принципы верифицируемости, воспроизводимости и доказательности фундаментальных научных данных. Авторские суждения находятся в полном консенсусе с опубликованными ранее результатами как экспериментальных, так и клинических разработок, посвященных оптимизации лечебных стратегий при подпеченочном (билиарном) блоке, индуцированном онкопатологией желчевыводящих путей.

Достоверность полученных результатов достигается за счет дизайна исследования, в котором проспективный контролируемый характер исследования сочетается с репрезентативной выборкой в 179 пациентов, стратифицированных по примененным методам лечения; адекватным и современным методам статистического анализа и стандартизации сравняемых групп, позволяющих добиться сравнения однородных групп; современных высокочувствительных лабораторных маркеров протеолиза, опухолевой инвазии, фибринолиза, послуживших доказательной базой результатов; комплексной оценкой исходов.

Апробация работы

Результаты исследования доложены и обсуждены на: 16-й Международной научно-практической конференции «Экология. Радиация. Здоровье» (Казахстан, Семей, 2023); заседании Алтайского отделения Российского хирургического общества № 1 (Барнаул, 2024); региональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы хирургии», посвящённой 90-летию профессора кафедры госпитальной хирургии АГМУ Черненко В. Ф. (Барнаул, 2024); научно-практической конференции «Хирургическая наука в Институте клинической медицины» (Барнаул, 2025); 2-м международном научно-образовательном форуме «Волжские берега» (Саратов, 2025); 6-й межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы интервенционной и диагностической эндоскопии», посвящённой 75-летию КГБУЗ ККБ (Барнаул, 2025); 9-м конгрессе хирургов Казахстана, посвященном 80-летию со дня основания Национального научного центра хирургии им. А. Н. Сызганова (Казахстан, Алматы, 2025).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии по хирургическим дисциплинам ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (Барнаул, 2026).

Диссертация выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, номер государственной регистрации темы 125050505743-7 на кафедре факультетской хирургии имени профессора И. И. Неймарка с курсом ДПО.

Внедрение результатов исследования

Теоретические выводы и практические рекомендации диссертации внедрены в лечебно-профилактическую работу отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул», отделения рентгенохирургических методов диагностики, лечения и абдоминальной онкологии КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический

диспансер», отделения общей хирургии КГП на ПХВ «Алматинская региональная многопрофильная клиника» ГУ «Управление здравоохранения Алматинской области» Акимата Алматинской области; в учебный процесс кафедры факультетской хирургии им. И. И. Неймарка с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России при чтении лекций и практических занятий для студентов, ординаторов и слушателей курсов повышения квалификации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных и 7 статей в научных журналах и изданиях, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 3 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus.

Объем и структура работы

Диссертационная работа представлена в виде специально подготовленной рукописи и оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, двух глав с изложением и обсуждением результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, словаря терминов, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложения. Список литературы представлен 128 источниками, из которых 100 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 15 таблиц и 11 рисунков.

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя заключается в самостоятельном анализе литературы отечественных и зарубежных авторов, непосредственном участии в получении исходных данных, личной обработке и интерпретации полученных в исследовании результатов, хирургическом лечении и наблюдении в послеоперационном периоде 70 % пациентов, а также в личном участии в овладении, апробации и внедрении результатов исследования, включая проведение паллиативной транслюминальной фотохромотерапии холангиокарциномы. Все публикации по выполненной работе подготовлены лично автором.

ГЛАВА 1 ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТРАНСЛЮМИНАЛЬНОЙ ФОТОХРОМОТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология

Развитие синдрома билиарного блока, верифицируемого в клинической практике как механическая, обструктивная или подпеченочная желтуха, представляет собой urgentное, потенциально фатальное состояние. Данный синдром манифестирует в структуре широкого спектра патологий гепатопанкреатодуоденобилиарной системы и остается одной из наиболее сложных и актуальных проблем в неотложной абдоминальной хирургии [7, 20, 111]. Приблизительно у 18 % госпитализированных больных с заболеваниями гепатопанкреатодуоденобилиарной зоны имеют признаки нарушения пассажа желчи. В свою очередь, прогрессирование холестаза инициирует запуск каскада патогенетически сопряженных критических состояний – восходящего холангита, системного воспалительного ответа (сепсиса) и полиорганной дисфункции, кардинально ухудшающих соматический статус пациентов. В этиологической структуре обтурации желчевыводящих путей доминируют осложнения желчнокаменной болезни, на долю которых приходится до 45 % от общего числа наблюдений. Вторым по частоте причинным фактором (до 40 % клинических ситуаций) выступает онкопатология органов гепатопанкреатодуоденобилиарной зоны и желчных протоков. При этом злокачественные новообразования головки поджелудочной железы и холангиокарциномы традиционно ассоциированы с наименее благоприятными показателями пятилетней кумулятивной выживаемости среди всех опухолевых поражений желудочно-кишечного тракта [7, 20, 72, 111], являясь, в свою очередь, ведущими этиологиями опухолевых механических желтух.

Злокачественные новообразования желчевыводящих протоков, включающие в себя опухоли внепеченочных и внутрипеченочных желчных

протоков, желчного пузыря и большого дуоденального сосочка, являются редкой нозологией, которая в статистике заболеваемости оценивается вместе с гепатоцеллюлярным раком. Их распространенность значительно варьирует в зависимости от географического региона. В регионах Азии и Южной Америки – до 10–15 случаев на 100 000 населения, особенно у людей с высоким распространением паразитарных заболеваний желчных путей. Согласно данным онкологических реестров в России, как в большинстве стран мира, уровень заболеваемости колеблется примерно в пределах 1-2 случаев на 100 000 населения в год, преимущественно встречается у мужчин. Эти редкие нозологии хотя и составляют всего 0,23 % от общего количества злокачественных новообразований, состоявших на учете в 2021 году, находятся на втором месте по летальности и на предпоследнем месте по пятилетней выживаемости, уступая только злокачественному новообразованию поджелудочной железы [10, 22, 31, 101, 116, 127]. Ключевым фактором того, что злокачественные новообразования желчевыводящих протоков наряду с раком поджелудочной железы обладают самым плохим прогнозом среди злокачественных новообразований, является скрытое течение заболевания, делающее невозможной раннее выявление новообразования, вследствие чего большинство пациентов являются объектами паллиативного лечения, основным компонентом которого является хирургическое лечение жизнеугрожающих осложнений, таких как обструктивная желтуха [10, 22, 31, 101, 116, 127].

1.2 Паллиативная химиотерапия злокачественных новообразований желчных протоков, осложненных механической желтухой

В рамках паллиативного консервативного лечения опухолей проксимальных и дистальных желчных протоков стандартом терапевтического воздействия традиционно признается комбинация гемцитабина с цисплатином. Данный подход базируется на результатах международных клинических испытаний VT22 и ABC-02, проведенных в Японии и Великобритании, где

средняя продолжительность жизни пациентов варьировала в пределах 11–13 месяцев, а период до верификации прогрессирования опухолевого процесса достигал 8 месяцев [30, 46, 70, 106]. Современные протоколы регламентируют увеличение длительности указанной схемы максимум до полугода, поскольку пролонгирование цитостатического воздействия сверх данного периода не демонстрирует терапевтического преимущества в отношении кумулятивной выживаемости [30, 46, 70, 106]. Вектором оптимизации базового режима выступает его интенсификация за счет включения дополнительных агентов. Так, интеграция ингибитора контрольных точек иммунного ответа дурвалумаба (направленного против PD-L1) в схему гемцитабин/цисплатин обеспечила статистически значимое увеличение продолжительности жизни больных в рамках проекта TOPAZ-1.27 [98].

Параллельно высокую терапевтическую эффективность продемонстрировал полихимиотерапевтический режим FOLFIRINOX, включающий оксалиплатин, иринотекан, лейковорин и фторурацил. При прямом сопоставлении с комбинацией гемцитабин/цисплатин данная схема позиционируется как приоритетный алгоритм стартовой терапии холангиокарциномы, поскольку она позволяет пролонгировать общую выживаемость до 24,2 месяца, а выживаемость без признаков прогрессирования – до 15 месяцев, что фактически удваивает аналогичные показатели стандартного лечения [32, 40, 41, 43, 54, 60, 124]. Тем не менее, рутинное внедрение FOLFIRINOX существенно лимитировано его высокой системной токсичностью. Протокол часто индуцирует гастроинтестинальные расстройства (диарейный синдром, тошноту, мукозиты), неврологические нарушения в виде периферической сенсорной полинейропатии, а также тяжелую миелосупрессию (лейко-, тромбоцито- и анемические состояния), что нередко диктует необходимость редукции доз или досрочной отмены лечения. Кроме того, назначение FOLFIRINOX абсолютно противопоказано при дисфункции гепаторенальной системы, индуцированной синдромом механической желтухи, которая манифестирует у подавляющего большинства пациентов с неоперабельным опухолевым поражением желчевыводящих путей

[32, 40, 41, 43, 54, 60, 124].

Злокачественные поражения билиарного тракта, в особенности их внутрипеченочная локализация, характеризуются высокой плотностью молекулярных мишеней, перспективных для системного терапевтического воздействия. Приблизительно в 40 % клинических ситуаций верификация биопсийного материала методами иммуногистохимии и молекулярной генетики позволяет обнаружить драйверные аберрации, выступающие потенциальными терапевтическими целями [40, 41, 43, 54, 60, 124]. На современном этапе развития онкологии разработана линейка таргетных агентов, назначение которых требует обязательного предварительного скрининга генетического профиля опухоли (преимущественно при внутрипеченочной локализации процесса). В качестве приоритетного методического подхода рекомендуется мультигенное параллельное секвенирование нового поколения (NGS), обладающее неоспоримыми преимуществами перед моногенными тестами. В структуру актуальной диагностической панели включен анализ мутационного статуса изоцитратдегидрогеназы 1 (IDH1) [67, 79], рецептора эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2/neu) [94, 117] или гомолога 2 вирусного онкогена птичьего эритробластного лейкоза (ERBB2) [94, 117], протоонкогена B-raf (BRAF) [41, 54], рецептора фактора роста фибробластов 2 (FGFR2) [30, 66, 73], а также транслокаций генов нейротрофной рецепторной тирозинкиназы (NTRK) [41]. Наряду с этим, в этиопатогенезе холангиоцеллюлярного рака значительную роль играют повреждения генов KRAS и TP53 [40, 41, 43, 54, 60, 124]. В популяции больных с внутрипеченочной локализацией новообразования наиболее часто (в 10–20 % случаев) регистрируются альтерации генов IDH1 и IDH2. Единственным селективным ингибитором IDH1, успешно прошедшим рандомизированное исследование III фазы (проект ClarIDHy с участием 187 пациентов) и продемонстрировавшим убедительные результаты, на данный момент является ивосидениб [67, 79]. Пероральное назначение данного агента в суточной дозе 500 мг обеспечило статистически достоверное увеличение как общей выживаемости (достигшей средней отметки в 10,3 месяца против

5,1 месяца в группе контроля), так и времени до декомпенсации процесса (2,7 месяца в сравнении с 1,4 месяца) [79]. Несмотря на то, что абсолютный прирост данных показателей выглядит умеренным, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) зарегистрировало ивосидениб в качестве стандарта второй линии терапии местнораспространенного или метастатического процесса при наличии подтвержденной мутации IDH1 [79, 125]. Другим весомым достижением в лечении опухолей желчных протоков стало внедрение блокаторов сигнального пути FGFR – пемигатиниба, инфигратиниба и футибатиниба. Данные фармпрепараты получили одобрение для клинического применения при верифицированных перестройках FGFR2 в случае рефрактерности к стартовым режимам системной цитостатической терапии. На сегодняшний день доказательная база по этим ингибиторам ограничена результатами испытаний II фазы, однако зафиксированные в них показатели свидетельствуют об объективном терапевтическом ответе у 44 % пациентов, при этом средняя продолжительность беспрогрессивного периода составила 7 месяцев, а кумулятивная выживаемость достигла 17 месяцев [30, 66, 73].

Аберрации HER2/neu (ERBB2), ранее успешно валидизированные в качестве терапевтических мишеней при иных нозологических формах солидных опухолей, демонстрируют обнадеживающие предварительные результаты и в отношении онкопатологии билиарного тракта. Данный молекулярно-генетический дефект верифицируется в 5–10 % общего пула холангиокарцином, причем максимальная частота его встречаемости ассоциирована с неоплазиями желчного пузыря [94, 117]. В рамках клинического проекта MyPathway оценивалась эффективность комбинированной блокады у 39 пациентов с HER2-позитивной холангиокарциномой, получавших инфузии пертузумаба (в стартовой дозе 840 мг с последующим переходом на 420 мг каждые три недели) в сочетании с трастузумабом (насыщающая доза 8 мг/кг, поддерживающая – 6 мг/кг с аналогичным интервалом). По итогам испытания частичная регрессия очагов зафиксирована у 23 % больных, при этом

усредненный период до прогрессирования процесса достиг 4 месяцев, а показатель кумулятивной выживаемости составил 10,9 месяца [94]. Мутационный статус гена BRAF изменен примерно в 5 % случаев холангиоцеллюлярного рака. Применение в данной когорте пациентов специфических ингибиторов, таких как дабрафениб и траметиниб, продемонстрировало высокую терапевтическую значимость: сочетанный прием указанных фармпрепаратов позволил достичь средней продолжительности жизни в 14 месяцев при медиане беспрогрессивного периода около 9 месяцев [31, 54]. В перечень иных потенциально эффективных персонализированных алгоритмов включено использование цитостатиков платинового ряда совместно с PARP-ингибиторами при дефектах генов BRCA, назначение пембролизумаба в случае выявления высокого уровня микросателлитной нестабильности (MSI), а также применение ларотректиниба или энтректиниба при обнаружении химерных транслокаций NTRK [39]. Однако следует подчеркнуть, что доказательная база для перечисленных режимов на сегодняшний день ограничена исключительно нерандомизированными испытаниями. В качестве еще одного вектора оптимизации лечения проксимальных (перихилярных) и дистальных форм опухолей рассматривается селективное воздействие на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR).

В качестве альтернативного инновационного подхода рассматривается применение ретровирусного вектора DeltaRex-G (ранее верифицируемого в литературе как Mx-dnG1, dnG1 или Regin-G). Данный терапевтический агент разработан на платформе вируса мышинного лейкоза (MLV) и обладает селективной тропностью к неопластическим тканям благодаря интеграции в структуру оболочечного протеина gp70 специфического пан-коллаген-связывающего декапептида. Генетическая конструкция препарата кодирует усеченный мутантный вариант человеческого онкогена CCNG1 с разделенным N-концевым фрагментом, экспрессия которого регулируется гибридным промоторным элементом LTR/CMV [82, 121]. В рамках доклинических испытаний *in vivo* таргетное воздействие DeltaRex-G продемонстрировало высокую эффективность при солидных опухолях различного гистогенеза,

включая остеосаркомы, рак молочной и поджелудочной желез, саркомы и лимфопролиферативные заболевания. В связи с этим препарат позиционируется как перспективное средство резерва для лечения генерализованных форм злокачественных новообразований, рефрактерных к стандартным режимам цитостатического воздействия [82, 121]. На сегодняшний день репрезентативные клинические данные, позволяющие объективно оценить терапевтический потенциал DeltaRex-G при холангиоцеллюлярном раке, отсутствуют. Единственным научно-практическим проектом, в который включались больные с данной патологией, признано испытание BLESSED. В указанное исследование вошли 17 пациентов с метастатическими солидными опухолями различной локализации, среди которых был верифицирован лишь один случай холангиокарциномы. По завершении терапевтического курса в когорте пациентов с долгосрочной выживаемостью больные с опухолями желчевыводящих протоков зарегистрированы не были [82, 121].

При местно-распространенных формах нерезектабельного внутripеченочного холангиоцеллюлярного рака (в случаях изолированного поражения печеночной паренхимы и отсутствия экстрапеченочных отсевов) в качестве приоритетного подхода рассматриваются методы локального интервенционного воздействия. Спектр данных манипуляций представлен трансартериальной химиоэмболизацией (TACE) [51], выполняемой как в классическом варианте, так и с применением насыщаемых лекарственными средствами микросфер; трансартериальной эмболизацией (TAE) [50, 112, 122]; трансартериальной радиоэмболизацией (TARE) [77, 105, 128], а также конформной дистанционной лучевой терапией [81, 105]. Согласно имеющимся научно-практическим публикациям, проведение TACE ассоциировано со средней продолжительностью жизни пациентов в пределах 12–15 месяцев, причем интеграция микросфер-депо позволяет дополнительно улучшить этот показатель [51]. К настоящему моменту масштабных рандомизированных испытаний, направленных на прямое сопоставление эффективности различных локорегионарных интервенций, организовано не было [76, 81]. Что касается

стереотаксической лучевой терапии (SBRT), то по результатам клинических наблюдений данный метод продемонстрировал неудовлетворительные показатели кумулятивной выживаемости, в связи с чем его рутинное использование на старте лечения холангиокарциномы в настоящее время не регламентировано [76, 81].

Таким образом, несмотря на развитие таргетной химиотерапии, медиана общей выживаемости при всех схемах химиотерапии, за исключением высокотоксичной схемы FOLFIRINOX, не превышает года, что подтверждает актуальность поиска новых методов паллиативного лечения ЗНОЖП.

1.3 Паллиативное хирургическое лечение механической желтухи, обусловленной злокачественными новообразованиями желчных протоков

При поступлении пациента со ЗНОЖП, осложненным обструктивной желтухой, в стационар, целью является ликвидация острого жизнеугрожающего осложнения путем декомпрессии билиарного дерева, после чего решается вопрос о хирургическом лечении основного заболевания [7, 20, 111].

Стандартная консервативная терапия больных с механической желтухой (антибактериальная, инфузионная, гепатопротекторная, иммуностимулирующая и витаминная терапия) эффективна только в сочетании с хирургическим восстановлением пассажа желчи, которое может быть проведено с помощью чрескожных чреспеченочных, эндоскопических транспапиллярных, лапаротомных вмешательств, в том числе гепатикоеюностомии и гастропанкреатодуоденальной резекции [2, 7, 20, 111].

В настоящее время различают следующие доступы для выполнения операций по декомпрессии билиарного дерева [2, 7, 20, 111]:

- трансабдоминальный;
- эндоскопический (ретроградные декомпрессивные процедуры);
- чрескожный чреспеченочный (антеградные декомпрессивные процедуры).

Перкутанная методика паллиативного билиарного дренирования включает в

себя управляемую пункцию с использованием ультразвукографии с целью установки катетера в расширенные желчные протоки [1, 2, 6, 8, 9, 13, 19, 23, 93]. Этот подход включает в себя две методики: перкутанное чреспеченочное билиарное дренирование и перкутанное чреспеченочное билиарное стентирование. Паллиативное ЧЧХС играет решающую роль в декомпрессии билиарной системы, особенно при проксимальных обструкциях, в частности, в случаях рака Клацкина типа III и IV по Bismuth-Corlette [12]. Исследования показывают, что ЧЧХС имеет более высокий уровень успеха в терапии с меньшим количеством осложнений, связанных с холангитом, по сравнению с эндоскопическим подходом [1, 2, 6, 8, 9, 13, 19, 23, 93]. Однако уход за раной, смещение катетера, закупорки и даже поддержание гигиены могут представлять собой проблему для пациентов, особенно с запущенной IV стадией заболевания и органной дисфункцией. Для решения этих проблем пациенты проходят обучение по уходу за катетером перед выпиской из больницы [1, 2, 6, 8, 9, 13, 19, 23, 93]. Осложнения могут включать острый холангит, кровотечение и перикатетерное подтекание желчи [1, 2, 6, 8, 9, 13, 19, 23, 93].

Паллиативное антеградное стентирование – это операция, направленная на лечение желтухи, которая служит дополнительным методом лечения для определенных пациентов со злокачественной билиарной обструкцией. Основным преимуществом этого вмешательства является восстановление физиологического пути оттока желчи в двенадцатиперстную кишку и минимизация потери желчных солей и электролитов. Это достигается с помощью пластиковых или металлических стентов. Исследования показали, что стентирование, особенно с имплантацией саморасширяющихся металлических стентов, более эффективно, чем катетерный дренаж. Стент позволяет значительно уменьшить частоту осложнений, связанных с использованием ЧЧХС, и может улучшить общее качество жизни пациентов, устраняя необходимость во внешнем дренаже. Металлические стенты имеют больший диаметр, обеспечивают лучшую долгосрочную проходимость и не нуждаются в частой замене в отличие от пластиковых стентов. При паллиативном лечении запущенной проксимальной

холангиокарциномы (Bismuth-Corlette [12] III и IV) результаты чрескожного стентирования превосходят таковые при эндоскопическом подходе [18, 24, 93, 104, 126].

После установки стента в качестве меры предосторожности часто осуществляется наружно-внутреннее дренирование желчных протоков с последующим наблюдением для профилактики ранней закупорки стента. Холангиограмма через катетер наружно-внутреннего дренажа выполняется через две недели для оценки проходимости стента, после чего дренаж удаляется при удовлетворительной проходимости стента [18, 24, 93, 104, 126].

Основным осложнением билиарного стентирования является рецидивирующая желтуха или холангит, возникающие из-за обструкции стента. Наиболее частыми причинами закупорки стента являются желчный сладж и прорастание опухолью [18, 24, 93, 104, 126].

При эндоскопическом доступе основным методом паллиативного хирургического лечения является эндоскопическое стентирование желчных протоков. Выбор типа стента для паллиативного дренирования включает в себя различные факторы, которые следует учитывать, такие как местоположение обструкции, прогноз для пациента, риск потенциальных осложнений стентирования, таких как закупорка или смещение, предпочтения эндоскописта и доступность различных типов стентов. В случаях, когда присутствует обструкция конfluence, как при опухолях ворот печени, для ее лечения необходима многопрофильная командная работа. Устранение обструкции желчных протоков при запущенных нерезектабельных опухолях ворот печени является сложной задачей и обычно требует нескольких эндоскопических и/или чрескожных процедур [65, 86, 104]. На современном этапе стандартом лечения блока на уровне конfluence является никеллид-титановый стент для предотвращения закупорки левого или правого печеночного протока [18, 24, 65, 86, 104].

Непокрытые металлические стенты предлагают заметные преимущества по сравнению с пластиковыми стентами, в первую очередь из-за их конструкции из проволочной сетки, которая остается открытой и не закупоривает боковые

ответвления внутрипеченочного желчного протока. Они также имеют систему доставки с уменьшенным наконечником, которая позволяет проходить через желчные стриктуры, что позволяет использовать стенты с уменьшенными диаметрами, что особенно полезно при раке Клацкина [18, 24, 65, 86, 104].

Несколько исследований показали, что для пациентов с обструкцией ворот печени металлические стенты обеспечивают более высокий показатель успешной декомпрессии, а также меньшую потребность в повторных вмешательствах по сравнению с пластиковыми стентами [18, 24, 65, 86, 93, 104], в том числе в исследовании с участием 188 пациентов с диагнозом нерезектабельного рака Клацкина успешные декомпрессии билиарного дерева при использовании никеллид-титановых стентов по сравнению с пластиковыми стентами составили 70 % против 46 %, и авторы также наблюдали большую общую выживаемость при использовании никеллид-титановых стентов (медиана 126 против 49 дней) [65, 126]. Другое исследование с 60 пациентами продемонстрировало, что металлические стенты имеют превосходные показатели проходимости через шесть месяцев (81 % против 20 %) и требует меньше повторных вмешательств (0,63 против 1,80 вмешательств на пациента) [65, 126].

В случаях нерезектабельного рака с обструкцией ворот печени размещение двусторонних непокрытых металлических стентов представляет собой стандартный подход, когда это технически осуществимо для оптимизации желчного дренажа, особенно когда обструкцией затронуты обе доли печени. Перед ЭРХПГ должны быть доступны методы визуализации, такие как МСКТ или МРТ с холангиографией с целью навигации и планирования операции.

Эффективность дренажа зависит от объема дренируемой печени [5, 15, 16, 18, 24, 37, 76]. Ранее считалось общепринятым, что для устранения желтухи требуется дренирование минимум 25 % объема печени. Однако недавние исследования показывают, что дренирование более 50 % от общего объема печени (оцененное с помощью КТ) связано с улучшением общей выживаемости. Если один стент не может облегчить симптомы, дренируя более 50 % от общего объема печени, вариантом выбора является двустороннее стентирование под

контролем ЭРХПГ и/или чрескожного дренирования [5, 15, 16, 18, 24, 37, 65, 76, 86, 104].

Для некоторых пациентов размещение одного стента обеспечивает адекватный дренаж и облегчение симптомов. Однако остается неясным, обеспечивает ли двустороннее дренирование лучшие результаты по сравнению с односторонним размещением [5, 15, 16, 18, 24, 37, 65, 76, 86, 104]. Метаанализ семи исследований с участием более 600 пациентов с диагнозом опухолевой билиарной обструкции показал, что двустороннее стентирование незначительно отличалось от одностороннего стентирования с точки зрения частоты клинического ответа, окклюзии стента, холангита или смертности пациентов [65]. Тем не менее, другое исследование с участием 133 пациентов, которые лечились с помощью никеллид-титановых стентов, показало, что у пациентов с двусторонними стентами вероятность неудачи была ниже по сравнению с односторонними (коэффициент риска 0,30; 95 % ДИ 0,17–0,52) [93].

Основным отдаленным осложнением, возникающим после установки металлических стентов при злокачественной билиарной обструкции, является окклюзия стента [5, 15, 16, 18, 24, 37, 65, 76, 86, 93, 104, 126]. Диагноз дисфункции стента обычно включает наличие двух из трех критериев:

- расширение системы желчных протоков, подтвержденное УЗИ;
- аномальное повышение уровня билирубина в сыворотке (≥ 2 мг/дл) с увеличением ≥ 1 мг/дл по сравнению со значением после первоначального успешного дренирования;
- повышение уровня ЩФ/гамма-глутамилтрансферазы более чем вдвое по сравнению с верхней границей нормы с увеличением не менее чем на 30 Ед/л.

Врастание опухоли является основной причиной окклюзии стента, и это больше характерно для непокрытых стентов [18, 24, 65, 86, 93, 104], способствующей долговременной закупорке стента. Иногда может возникнуть обструкция из-за сладжа, паразитов, слизи или конкрементов, но обычно это происходит вместе с прогрессированием самой опухоли.

Средняя продолжительность функционирования непокрытого стента

составляет от 5 до 6 месяцев [18, 24, 65, 86, 93, 104] до возникновения обструкции. Хирургическое лечение больных с окклюзированными стентами включает различные методы, такие как механическая очистка баллоном, установка пластиковых или металлических стентов и эндобилиарная радиочастотная абляция. Механическая очистка подходит для удаления детрита, но должна сочетаться с другими операциями, когда присутствует врастание опухоли. При постановке пластикового стента период до окклюзии стента обычно длится 60–90 дней, по сравнению с периодом проходимости 100 дней при размещении второго металлического стента [18, 24, 65, 86, 93, 104]. Эндобилиарная радиочастотная абляция является инновационным вмешательством, используемым для безопасной абляции вросших опухолей в просвете стента, что приводит к длительному сохранению проходимости, сопоставимой с размещением покрытого металлического стента [27, 78, 126]. Преимущество этой процедуры заключается в том, что она не уменьшает эффективный диаметр просвета стента по сравнению с установкой второго стента.

Ретроспективные исследования, сравнивающие безопасность и эффективность чрескожного лечения с эндоскопическим лечением при обструкции желчных протоков в области конfluence показали, что чрескожные вмешательства приводят к более быстрому терапевтическому снижению уровня билирубина, меньшему количеству случаев инфекций и уменьшению необходимости в повторных дренированиях [2, 6, 8, 9, 13, 19, 23, 93, 104, 126]. Среди пациентов с опухолями в области ворот, проходящих эндоскопическое лечение, те, кому устанавливают односторонний стент, особенно при хорошей визуализации конfluence, демонстрируют заметно худшие показатели выживаемости по сравнению с пациентами с двусторонними стентами [2, 6, 8, 9, 13, 19, 23, 93, 104, 126]. Кроме того, риск постэндоскопического холангита увеличивается при значительном прорастании конfluence. У пациентов с типом I по классификации Bismuth-Corlette [12] риск составляет всего 4 %, а у пациентов с типом III и IV по Bismuth-Corlette [12] – почти 60 % [2, 6, 8, 9, 13, 19, 23, 93, 104, 126]. Другое исследование, сравнивающее результаты эндоскопического и

чрескожного дренирования у пациентов с прогрессирующим типом III или IV по классификации Bismuth-Corlette рака Клацкина, пришло к выводу, что группа пациентов, которым выполнено антеградное стентирование покрытым металлическим стентом, продемонстрировала заметно более высокий уровень успеха в билиарной декомпрессии по сравнению с группой эндоскопического стентирования аналогичным стентом (92,7 % против 77,3 % соответственно, $p = 0,049$). Хотя общая частота осложнений, связанных с хирургическим лечением, была сопоставима в обеих группах, один летальный исход в результате билиарного сепсиса был зарегистрирован в группе эндоскопического стентирования. Пациенты, у которых изначально было успешно проведено дренирование желчевыводящих протоков, независимо от использованного доступа, показали значительно большую выживаемость, чем те, у кого не удалось провести эффективную декомпрессию желчевыводящих протоков (8,7 против 1,8 месяцев соответственно, $p < 0,001$). После успешной билиарной декомпрессии медианная выживаемость и продолжительность проходимости стента были одинаковыми в обеих группах исследования [126].

Таким образом, в случаях запущенных злокачественных стриктур ворот печени (III и IV типы по классификации Bismuth-Corlette [12]) чрескожный метод билиарного дренирования предпочтительнее эндоскопического подхода из-за его значительно более высокого уровня эффективности (92,7 % против 77,3 % соответственно, $p = 0,049$) и снижения частоты холангита, связанного с операцией. Кроме того, чрескожный подход позволяет точно выбрать пораженную долю для дренирования [2, 6, 8, 9, 13, 19, 23, 93, 104, 126].

Эндо-УЗИ обеспечивает визуализацию в реальном времени с высоким разрешением и дает возможность визуализировать желчные протоки и прилегающие структуры в мельчайших подробностях. Эндоскопический билиарный дренаж под контролем Эндо-УЗИ позволяет точно размещать стенты или дренажный катетер под прямой визуализацией. Этот метод ценен в случаях, когда традиционная ЭРХПГ технически сложна из-за врожденных анатомических изменений билиарного дерева, измененной анатомии вследствие предыдущих

операций или опухолевой инфильтрации [67, 88, 106].

Операция дренирования под контролем Эндо-УЗИ включает в себя проведение эхоэндоскопа через желудочно-кишечный тракт для доступа к двенадцатиперстной кишке и визуализации желчного дерева с помощью ультразвука [67, 88, 106, 126]. После определения целевой области направляющий проводник продвигается через закупоренный желчный проток под контролем Эндо-УЗИ. После успешного размещения проводника устанавливается билиарный стент или дренажный катетер для устранения обструкции [67, 88, 106, 126].

Несколько исследований продемонстрировали эффективность и безопасность дренирования под контролем Эндо-УЗИ при паллиативной помощи пациентам с прогрессирующей холангиокарциномой. Известные результаты включают успешное дренирование, облегчение симптомов и улучшение качества жизни. Сравнительные исследования показали, что дренирование под контролем Эндо-УЗИ может быть столь же эффективным, как и традиционная ЭРХПГ, или даже превосходить ее в некоторых случаях [65, 67, 88, 104, 106, 126].

Открытые лапаротомные хирургические операции шунтирования продемонстрировали значительное увеличение смертности в раннем и отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с миниинвазивными методами, варьирующейся от 0 % до 17 %, и рецидива желтухи, с показателями от 17 % до 55 % [5, 15, 16, 18, 24, 37, 76]. В настоящее время открытые операции рассматриваются только в том случае, если миниинвазивные методы хирургического лечения недоступны или неэффективны. В случаях, когда лапаротомия выявляет отдаленные метастазы, может быть рассмотрена операция билиодигестивного анастомоза для улучшения качества жизни пациента. Холедохоеюностомия и холецистоеюностомия является технически наиболее простыми операциями при дистальных обструкциях, однако их главным недостатком является прорастание опухоли зоны анастомоза с последующим рецидивом подпеченочной желтухи в случае холедохоеюноанастомоза и недостаточное дренирование желчных протоков в случае холецистоеюноанастомоза. Поэтому на современном этапе используется лишь

гепатикоеюностомия как при дистальном, так и при проксимальном блоке [12]. Паллиативное хирургическое шунтирование при проксимальной холангиокарциноме включает сложные операции, адаптированные к каждому типу опухоли. В зависимости от расположения опухолевой обструкции в левом или правом доле протоке, выполняется либо левосторонняя, либо правосторонняя гепатикоеюностомия. Тип IV по классификации Bismuth-Corlette [12] может потребовать правосторонней или левосторонней множественной гепатикоеюностомии, в том числе селективно с сегментарными протоками [5, 15, 16, 18, 24, 37, 76].

Два рандомизированных исследования [34, 93], сравнивавших гепатикоеюностомию с эндоскопическим дренажом, продемонстрировали схожую эффективность в ликвидации билиарной гипертензии. Однако эндоскопическое дренирование показало меньше осложнений в раннем послеоперационном периоде, тогда как лапаротомное хирургическое шунтирование показало меньше отдаленных послеоперационных осложнений. Важно отметить, что эти исследования были сосредоточены на пациентах с дистальным блоком, вызванным панкреатической и периампулярной карциномой, что ограничивает прямую экстраполяцию этих результатов на пациентов с проксимальным блоком. В случае местно-распространенного рака желчного пузыря со средней выживаемостью 3–6 месяцев неоперативные методы могут быть более эффективными для паллиативного лечения [34, 93]. Два рандомизированных исследования оценивали эндоскопические и чрескожные методы дренирования при злокачественной билиарной обструкции [93, 104]. Speer и соавторы [104] продемонстрировали, что эндоскопическое дренирование превзошло чрескожное дренирование с точки зрения успешного дренирования (81 % против 61 %) и более низкой 30-дневной смертности (15 % против 33 %). Это исследование включало 75 пациентов, но только у 29 был проксимальный блок. Однако менее благоприятные результаты, связанные с чрескожным стентированием, могут быть связаны с использованием жесткого внешнего чрескожного транспеченочного катетера для дренирования, что приводит к

повышению заболеваемости и смертности. Напротив, Piñol и др. [93] показали другие результаты с более высоким успешным дренажем (71 % против 42 %, $p = 0,03$), но большим количеством осложнений (61 % против 35 %) при антеградном дренировании по сравнению с эндоскопическим дренажем. Медианное время выживания было значительно лучше в группе антеградного дренирования (3,7 против 2 месяцев, $p = 0,02$).

1.4 Хирургическое лечение механической желтухи с применением транслюминальной фотохромотерапии

Фотохромотерапия – это метод лечения, основанный на реакции специального химического вещества – фотосенсибилизатора, в присутствии света определенной длины волны и кислорода [47, 63, 64, 68, 83, 85, 89, 90, 93, 95, 96, 97, 98, 99, 102, 114, 115].

Фотохромотерапия была случайно открыта в 1897 году Оскаром Раабом, студентом медицинского университета. Он выявил, что интенсивный свет, воздействующий на краситель-реагент, вызывает смерть инфузорий в условиях лаборатории. Есионек и фон Таппейнер формально описали это явление, назвав фотохромотерапией. В начале XX века ФХТ была методом выбора при лечении многих злокачественных новообразований, особенно с поверхностной локализацией на коже. Последующие работы пятидесятых-шестидесятых годов показали не только цитотоксический эффект в отношении опухолевых клеток, но и свойство фотосенсибилизирующих агентов флуоресцировать и предоставлять четкую информацию для дифференции опухолевой ткани от нормальной. Однако только в 1970-х годах Dougherty, работая с случайно переоткрытыми порфириновыми соединениями, создал первый подходящий фотосенсибилизирующий препарат, надежные источники света, после чего были проведены соответствующие клинические испытания, доказывающие ценность ФХТ [47, 64, 68].

Поскольку фотосинтез – это форма переноса света, являющаяся основой

жизни на Земле, многие структуры допускают передачу света. Поэтому базовой структурой всех фотосенсибилизаторов являются производные хлорофилла из растений и бактерий, как и различные красители и порфирины. Однако естественные фотосенсибилизаторы не соответствуют основным требованиям клинического использования: отсутствие токсичности до активации в фотодинамической реакции, гидрофильность для системного применения, активация со строго определенной длиной волны и высокая способность к проведению фотодинамической реакции, таргетная концентрация в опухолевых тканях, быстрое выведение из организма продуктов деградации [47, 63, 64, 68, 83, 85, 89, 90, 93, 95, 96, 97, 98, 99, 102, 114, 115].

Современные фотосенсибилизаторы имеют разные длины волн и глубину активации, из-за чего их использование значительно варьируется. Например, группа фотосенсибилизаторов, являющихся производными хлорина Е6, наиболее часто используемых на современном этапе в лечении онкологических заболеваний, активируются на длине волны 660–662 нм и на глубине до 1 см [47, 63, 64, 68, 83, 85, 89, 90, 93, 95, 96, 97, 98, 99, 102, 114, 115].

В качестве источника света для лечебной ФХТ предпочтителен монохромный лазерный свет, который был использован нами, позволяющий точно доставить световую энергию определенной длины волны до места накопления фотосенсибилизатора [47, 63, 64, 68, 83, 85, 89, 90, 93, 95, 96, 97, 98, 99, 102, 114, 115]. При этом источник света может быть так же и мультиспектральным.

При воздействии световой энергии на инертный фотосенсибилизатор химическая структура последнего меняется посредством переноса электрона от фотона света к фотосенсибилизатору. Этот активированный фотосенсибилизатор может затем терять энергию несколькими путями. Потеря энергии может происходить из-за высвобождения света, что получило название явления флуоресценции, позволяющего обнаружить границы опухоли, а также контролировать накопление фотосенсибилизатора. Существуют два типа фотохимической реакции, среди которых II тип является определяющим для

ФХТ, поскольку в присутствии кислорода фотосенсибилизатор образует супероксидный радикал, который и является главным цитотоксическим агентом при ФХТ, что разрушающим опухолевые клетки в радиусе 20 нанометров при периоде полураспада 40 наносекунд, что достаточно для клинической эффективности [47, 63, 64, 68, 83, 85, 89, 90, 93, 95, 96, 97, 98, 99, 102, 114, 115].

При этом разрушение клеток в радиусе 20 нанометров запускает значительный и сложный каскад событий, приводящий к локальным, региональным и системным изменениям как в опухоли, так и в иммунном ответе. Разрушение опухоли в результате ФХТ может происходить как запрограммированным путем – апоптозом, так и незапрограммированным путем – некрозом. Причем выбор пути зависит от экспозиционной дозы света: высокоинтенсивный свет ведет к некрозу опухоли, низкоинтенсивный ведет к упорядоченному слиянию образования по границе облучения без массивного высвобождения медиаторов воспаления. Это нивелирует эффект мутаций некоторых опухолей, предотвращающих апоптоз [47, 63, 64, 68, 83, 85, 89, 90, 93, 95, 96, 97, 98, 99, 102, 114, 115].

Во время воздействия световой энергии на фотосенсибилизатор происходят несколько разных типов реакций, обуславливающих разнонаправленное действие ФХТ. Первой группой являются фотохимические реакции. Это реакции, в которых происходит изменение химической структуры молекул под действием света. В результате активируются или инактивируются фотосенсибилизаторы, что ведет к целевым повреждениям или активации клеток. Результатом становится образование реактивных форм кислорода (ROS), таких как супероксидные радикалы, гидроксил-радикалы, которые повреждают ДНК, белки и мембраны клеток. К другой группе относят фототермические реакции, связанные с генерацией тепла при поглощении света. Высокая энергия фотосенсибилизатора вызывает локальное повышение температуры тканей, что способствует разрушению патологических структур или стимуляции заживления. Еще одним типом реакций являются фотоперенос и фотоконформирование. При воздействии света происходит изменение конфигурации молекул, что может вести к активации

или инактивации иммунной и эндотелиальной систем. И, наконец, фотодеструктивные реакции, конечным эффектом которых является разрушение искомых тканей или патологических образований. Обычно происходит при использовании фотосенсибилизаторов, вызывающих повреждение клеток под действием света.

Как и в опухолевых клетках, эндотелиальные клетки сосудистой системы могут концентрировать фотосенсибилизатор по механизму диффузии и биораспределения, особенно в области неоангиогенеза опухоли. Как и в случае с опухолью, фотосенсибилизатор в сосудистой сети при активации соответствующим светом приводит к фотохимической реакции, вызывающей апоптоз сосудистой сети, который с одной стороны, как ухудшает питание опухоли, так и, с другой стороны, стимулирует высвобождение различных токсичных цитокинов, тромбоксанов, агрегаторов тромбоцитов, стимулирующих иммунную систему. Таким образом, ФХТ может усилить иммунный ответ [47, 63, 64, 68, 83, 85, 89, 90, 93, 95, 96, 97, 98, 99, 102, 114, 115]. На современном этапе представляется, что долгосрочный контроль злокачественного новообразования представляет собой комбинацию прямого воздействия ФХТ, поражения сосудистой сети опухоли в сочетании с иммуностимулирующим ответом. Когда ФХТ вызывает некроз опухолей и их сосудистой сети, также инициируется иммунный каскад. Из обрабатываемой области происходит высвобождение медиаторов воспаления, которые включают различные цитокины, факторы роста и белки. Это высвобождение стимулирует активацию различных лейкоцитов, включая нейтрофилы и макрофаги, которые собираются в области лечения [47, 63, 64, 68, 83, 85, 89, 90, 93, 95, 96, 97, 98, 99, 102, 114, 115]. Считается, что из этих активированных иммунных клеток происходит значительная гибель опухолевых клеток, что подтверждается гистологическими исследованиями обработанных опухолей, где выявляется инфильтрация иммунными клетками, что снова указывает на иммуномодулирующий эффект ФХТ. Иммунный каскад и воздействие ФХТ на систему кровоснабжения опухоли требуют дальнейшего изучения [47, 63, 64, 68, 83, 85, 89, 90, 93, 95, 96, 97, 98, 99, 102, 114, 115].

Отправной точкой в изучении терапевтического потенциала ФХТ при опухолях билиарного тракта принято считать клиническое исследование McCaughan с соавторами [96]. Ряд последующих научно-практических изысканий, реализованных в период с 2003 по 2023 год, продемонстрировал обнадеживающие результаты и подтвердил высокую перспективность интеграции ФХТ в алгоритмы паллиативной помощи данной категории больных [63, 68, 85, 96, 114]. Ключевыми достоинствами метода исследователи признают контролируемый профиль безопасности и минимальную системную токсичность по сравнению с традиционной цитостатической химиотерапией при одновременном достижении терапевтического ответа, значимо превосходящего результаты изолированной декомпрессии. Тем не менее, критериям рандомизированного открытого контролируемого испытания на тот момент соответствовала лишь работа Ortner M. E. J. et al. (2003) [115]. В указанный проект было включено 20 пациентов с некорректабельными опухолями желчных протоков, получавших сеансы локальной интралюминальной ФХТ в сочетании с системным введением фотосенсибилизатора, и 19 человек, составивших группу клинического сопоставления (без применения ФХТ). Структура основной когорты была представлена 4 больными с III стадией и 16 – с IV стадией опухолевого процесса согласно критериям TNM. По анатомическому типу поражения все 20 человек имели проксимальную холангиокарциному: у 4 пациентов верифицирован тип IIIa/IIIb, у 16 – тип IV по классификации Bismuth–Corlette. В контрольной группе распределение по стадиям TNM составило 3 и 16 наблюдений для III и IV стадий соответственно. Данную подгруппу также сформировали пациенты с проксимальной локализацией процесса ($n = 19$), распределившиеся по Bismuth–Corlette следующим образом: тип II – 2 случая, тип IIIa/IIIb – 2 случая, тип IV – 15 наблюдений. В ходе межгруппового анализа зафиксировано статистически достоверное увеличение продолжительности жизни в когорте ФХТ. Усредненный показатель выживаемости при использовании фотодинамического воздействия достиг (493 ± 217) суток (95 % ДИ: 276–710; $p < 0,05$), тогда как в группе изолированного паллиативного лечения он

ограничился (98 ± 15) сутками (95 % ДИ: 83–100; $p < 0,05$) [19]. Анализ нежелательных явлений в группе ФХТ выявил 2 эпизода кожной фототоксичности, 5 случаев восходящего холангита (включая 2 наблюдения с исходом в системный сепсис), а также 2 прецедента формирования рубцового стеноза протока. В то же время в группе контроля явления холангита манифестировали в 13 клинических ситуациях.

Резюме

Проблема паллиативного комплексного хирургического лечения механической желтухи, вызванной ЗНОЖП, является актуальной проблемой современной хирургии, сочетающей в себе как трудности, связанные с отсутствием эффективных и малотоксичных схем химиотерапии, способных довести общую продолжительность жизни пациентов до года, так и трудности при миниинвазивной декомпрессии желчевыводящих протоков. Недостатками наружного и наружно-внутреннего дренирования являются постоянное наличие дренажа и сопутствующие этому снижение качества жизни и потенциальные риски инфицирования, в то время как недостатками эндобилиарного стентирования являются высокие риски окклюзии стента. В обоих случаях ключевой проблемой становится продолженный рост опухоли. Как проблемы консервативного химиотерапевтического лечения, так и рецидивы билиарной гипертензии вследствие продолженного роста опухоли делают актуальным поиск нового метода, сочетающего в себе локальный цитотоксический эффект, позволяющий увеличить просвет желчных протоков, и низкую токсичность. Таким перспективным методом высокоточная таргетная транслюминальная локальная ФХТ.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика обследованных лиц и дизайн исследований

Эмпирическую основу диссертационного исследования составили клинические сведения о 179 пациентах, получавших комплексную паллиативную медицинскую помощь на базе хирургического стационара КГБУЗ «Городская больница № 5, Барнаул» на протяжении временного интервала с 2017 по 2024 гг. Формирование проспективной когорты больных осуществлялось на фундаменте строго регламентированных условий. Критериями отбора для данного этапа изыскания служили достижение пациентами совершеннолетия (возраст старше 18 лет), наличие официально зафиксированного добровольного информированного согласия на проведение хирургического вмешательства, а также верифицированный диагноз злокачественного новообразования желчевыводящих путей, подтвержденный результатами патоморфологического (гистологического) анализа. Для ретроспективной группы пациентов критерии включения ограничивались возрастным цензом (старше 18 лет) и подписанным согласием на оперативное лечение. Из научно-исследовательской программы в обязательном порядке исключались лица с зафиксированной досуточной летальностью, а также при наличии у них абсолютных интеркуррентных противопоказаний к оперативным вмешательствам. К последним относили острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, протекающее с явлениями декомпенсированной сердечно-сосудистой недостаточности, и терминальную (необратимую) стадию шока. В соответствии с детерминированными задачами работы анализировалась терапевтическая ценность комбинированных оперативных стратегий и схем паллиативного пособия, усиленных применением внутривидеолазерного воздействия. Дизайн состоял из двух самостоятельных открытых нерандомизированных сравнительных исследований (Рисунок 2.1). Первый (проспективный) этап был

ориентирован на оценку вклада транслюминальной ФХТ в показатели выживаемости лиц с механической желтухой на фоне опухолевой окклюзии билиарного тракта. Второй (ретроспективный) этап предусматривал изучение сочетанного хирургического лечения в аналогичной когорте пациентов. Стандартное консервативное и оперативное ведение всех без исключения больных преследовало цель декомпрессии билиарной системы и ликвидации эндогенной интоксикации. Медикаментозный профиль включал инфузионно-детоксикационную поддержку, гепатопротекцию, адекватное обезболивание, таргетную антибиотикотерапию и гастропротекцию ингибиторами протонной помпы. По завершении декомпрессионных хирургических манипуляций пациентов маршрутизировали в профильные онкологические учреждения для верификации показаний к дальнейшему специфическому противоопухолевому лечению. Для объективизации непосредственных и отдаленных результатов эндобилиарной ФХТ в проспективное контролируемое испытание были включены 46 пациентов с морфологически доказанным холангиоцеллюлярным раком и синдромом механической желтухи, которым в период с 2017 по 2024 гг. выполнялось малоинвазивное антеградное или ретроградное дренирование. В основную группу распределили 11 больных (23,9 %), добровольно согласившихся на проведение внутрипротоковой лазерной терапии в дополнение к паллиативному хирургическому вмешательству. Группу клинического сравнения сформировали оставшиеся 35 пациентов (76,1 %), чей алгоритм ведения ограничивался изолированным декомпрессионным пособием без фотодинамического компонента.

Дизайн ретроспективного этапа исследования, сфокусированного на сравнительном анализе показателей кумулятивной выживаемости при различных стратегиях паллиативной помощи, предусматривал оценку результатов лечения 179 пациентов с верифицированным онкопроцессом билиарной системы. Дифференциация больных осуществлялась по характеру адьювантного и междисциплинарного сопровождения. Первую подгруппу составили 11 человек, у которых паллиативное оперативное вмешательство дополнялось сеансами ФХТ.

Во вторую когорту вошли 15 пациентов, чей лечебный алгоритм сочетал хирургическую декомпрессию и курсы системной цитостатической химиотерапии. Третья группа объединила 153 больных, схема ведения которых ограничивалась изолированным паллиативным декомпрессионным пособием без консервативного или фотодинамического противоопухолевого воздействия.

Для корректной интерпретации получаемых результатов и верификации степени метаболических расстройств была сформирована отдельная контрольная группа, состоявшая из 37 соматически здоровых лиц [27]. На основании обследования данной когорты определялись нормативные параметры и базовые референтные интервалы показателей пигментного обмена, эндогенного воспаления, выраженности цитолитического и холестатического синдромов, а также биомаркеров протеолитической активности и опухолевой инвазии (Таблица 2.1).

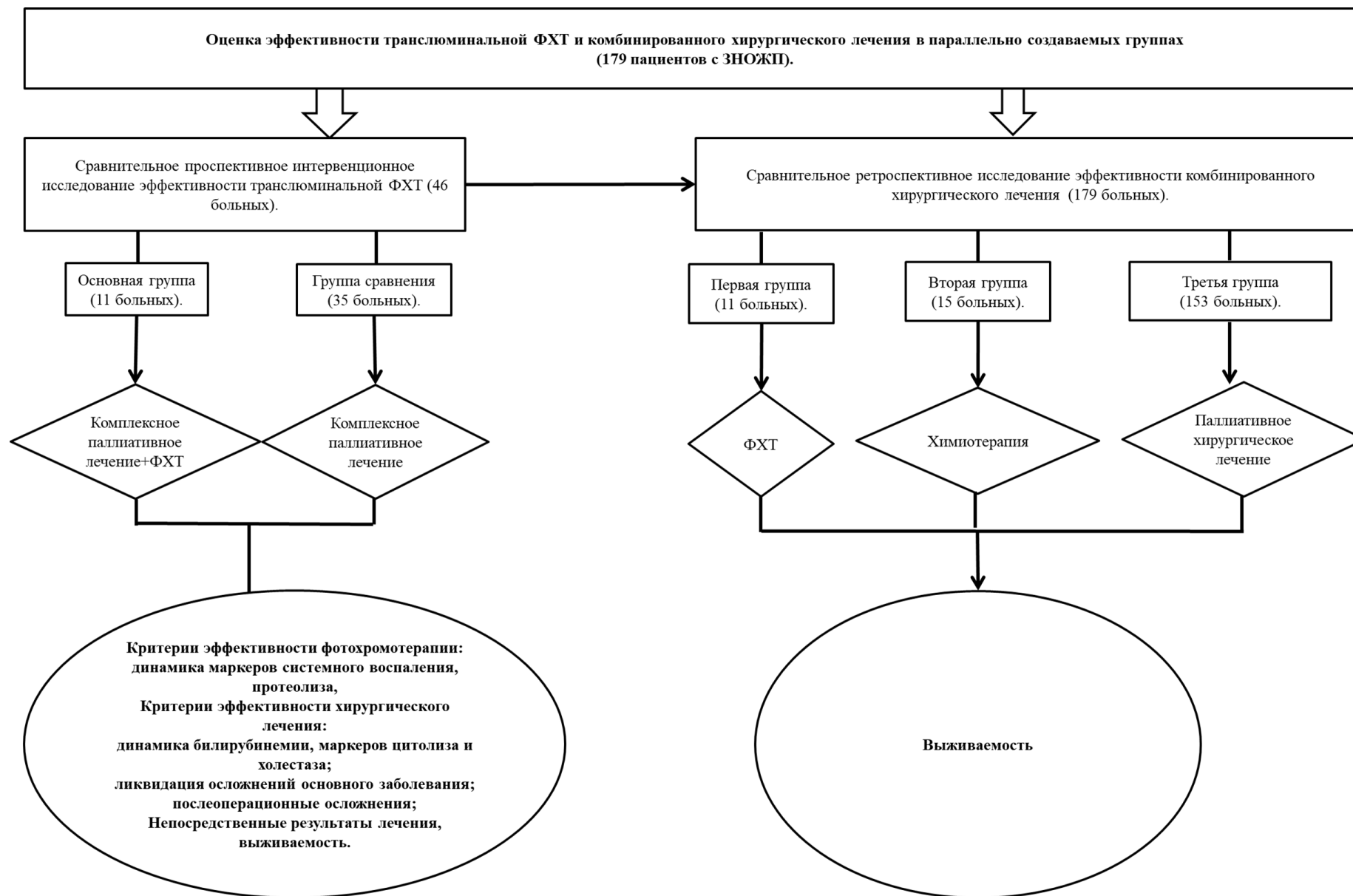


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Таблица 2.1 – Значения показателей воспаления, билирубинемии, печеночных ферментов, холестаза, гемостаза и протеолиза группы контроля

Показатель	Значения	
	X	SD
Лейкоциты крови, $10^9/\text{л}$	6,93	1,82
Гемоглобин, г/л	153,4	10,2
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	256	54,7
Общий билирубин, $\mu\text{моль/л}$	15,1	8,6
Непрямой билирубин, $\mu\text{моль/л}$	10	5
Прямой билирубин, $\mu\text{моль/л}$	5,1	2,6
АСТ, Ед/л	24,1	0,5
АЛТ, Ед/л	18,1	0,5
Щелочная фосфатаза, Ед/л	118,5	55,8
Фибриноген	2,5	0,8
ММР-9, нг/мл	56,2	25,1
TNF- α , пг/мл	3	3,7
TF, пг/мл	144,5	52,2
TFPI, нг/мл	71,4	34,7
ТРА, нг/мл	4,8	1,3
РАI-1, нг/мл	3,4	4,1

2.2 Методы исследования

2.2.1 Общие клинические исследования

В рамках открытых проспективных сравнительных испытаний у пациентов со злокачественными новообразованиями желчевыводящих протоков, манифестировавшими синдромом билиарной обструкции, реализован комплексный детализированный алгоритм диагностического сопровождения. Первичный этап верификации статуса больных базировался на результатах физикального осмотра. Оценка гематологического профиля периферической крови (включающая развернутый анализ параметров лейкоцитарного и

эритроцитарного ростков, а также определение концентрации тромбоцитов) выполнялась методом проточной цитофлуориметрии на автоматическом гематологическом комплексе Mindray BC-5800 (Mindray, КНР). Для углубленной характеристики метаболических нарушений, верификации синдромов цитолиза, холестаза, эндогенной интоксикации, оценки функционального состояния гепаторенальной системы, водно-электролитного баланса и ферментативной активности сыворотки (уровня амилазы) применялся биохимический анализатор Cobas c 311 (Roche Diagnostics GmbH, Германия). Лабораторный скрининг мочи с детекцией маркеров повреждения почечной паренхимы, глюкозурии, инфекционных агентов и пигментного обмена (билирубинурии) осуществлялся на полуавтоматической тест-системе Uriscan Pro (YD Diagnostics, Южная Корея). Программа инструментальной визуализации включала ультразвуковое сканирование органов брюшной полости, выполняемое на ультразвуковой системе экспертного класса Philips Affiniti 70 (Philips, Нидерланды). Данная методика позволяла определить максимальные линейные параметры опухолевых конгломератов, верифицировать признаки и эхографический уровень билиарной гипертензии, а также наметить оптимальную траекторию для последующих чрескожных чреспеченочных интервенций. С целью детальной эндоскопической оценки слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта, исключения опухолевой инвазии панкреатодуоденальной зоны, верификации патологии большого дуоденального сосочка и контроля поступления желчи в просвет двенадцатиперстной кишки проводилась фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) с использованием дуоденофиброскопа Pentax FD-34V2 (Pentax, Япония). В структуру онкопоиска также была интегрирована тотальная колоноскопия, реализуемая посредством колонофиброскопа Pentax FC38-LV (Pentax, Япония). При наличии соответствующих клинических показаний для исключения субкапсулярных метастатических очагов в печеночной ткани и перитонеального канцероматоза диагностический алгоритм дополнялся лапароскопией с эксцизией биопсийного материала.

С целью детальной топической диагностики и точного стадирования

опухолевого процесса по международной системе TNM выполнялась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости, грудной клетки и головного мозга по показаниям с внутривенным болюсным контрастированием на 16-срезовом сканере BrightSpeed Elite Select (General Electric, Венгрия) [1]. Манипуляции по прецизионной верификации анатомического уровня и протяженности билиарного блока, включая эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ) и антеградную холангиографию, осуществлялись в условиях специализированной рентгенохирургической операционной на ангиографическом комплексе Innova 3100Q (GE Healthcare, США), в том числе с применением режимов трехмерной (3D) визуализации. Функциональный статус кардиореспираторной системы оценивался по данным электрокардиографии (ЭКГ), регистрируемой на многоканальном аппарате Kenz Cardico 1210 (Suzuken, Япония). Верификация септических осложнений и оценка микробного пейзажа строились на результатах стандартного бактериологического анализа, включавшего выделение и видовую идентификацию спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов из периферического кровеносного русла и порций инфицированной желчи.

2.2.2 Методы специальных исследований

Забор биоматериала для верификации маркеров эндогенного воспаления и протеолиза осуществлялся путем венопункции кубитального доступа в вакуумные пробирки, не содержащие активаторов коагуляции. Разделение форменных элементов и сыворотки проводили посредством центрифугирования при гравитационном поле, эквивалентном 1 400 об/мин, в течение 15 минут при стандартных температурных условиях помещения. Очищенный сывороточный супернатант подвергался немедленной криоконсервации в условиях низкотемпературного режима (минус 95 °С) с последующим хранением в интервале от одних суток до полугода. Количественный анализ сывороточных концентраций изучаемых биомаркеров реализован методом твердофазного

иммуноферментного анализа (ИФА). Определение уровня фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) выполнялось с применением коммерческих тест-систем Human TNF alpha total Platinum ELISA (cat. № BMS2034/BMS2034TEN, Bender MedSystems GmbH, Австрия). Оценка содержания матричной металлопротеиназы-9 (MMP-9) базировалась на использовании реактивов Quantikine ELISA Human MMP-9 Immunoassay (cat. № DMP900/SMP900/PDMP900, R&D Systems, Inc, США). Определение пула тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1) осуществлялось посредством наборов HIGH SENSITIVITY TIMP-1 (HUMAN) ELISA Kit (cat. № SK00039-01, Aviscera Bioscience, Inc., США). Детекцию оптической плотности образцов во всех случаях проводили при монохроматической длине волны 450 нм, применяя планшетный автоматический фотометр ELx808 (BioTek Instruments, Inc., США). Тестирование функционального состояния системы гемостаза носило двухстадийный характер. Первичный коагулологический скрининг включал регистрацию активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени (ПВ) по канонической методике Квика (1935 г.) с последующим математическим вычислением международного нормализованного отношения (МНО). Оценку указанных параметров, равно как и хронометрическое определение концентрации фибриногена в плазме крови по методу Клауса (1957 г.), осуществляли с помощью реагентов производства «Технология-Стандарт» (РФ). Состояние физиологических механизмов антикоагуляции верифицировали по экспрессии ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), для иммуноферментного анализа которого привлекались диагностические тест-системы American Diagnostica GmbH (Германия).

Оценка функциональной активности фибринолитической системы крови осуществлялась по ряду ключевых параметров. Амидолитическая активность плазминогена регистрировалась с применением реактивов производства «Технология-Стандарт» (РФ) на полуавтоматическом спектрофотометрическом комплексе Photometer 5010 (Robert Riele GmbH & Co KG, Германия). Количественная детекция плазменного содержания тканевого активатора

плазминогена (t-PA) и его специфического ингибитора 1-го типа (PAI-1), выступающих маркерами внутрисосудистого тромбообразования и конечных стадий фибринолиза, выполнялась методами твердофазного иммуноферментного анализа (диагностическая линия Technoclone, Австрия). Комплексная валидация коагуляционных сдвигов обеспечивалась за счет привлечения оптического агрегометра Chrono-log 490D (Chrono-log Corporation, США) и автоматического коагулологического анализатора Sysmex CA-1500 (Sysmex, Япония). Для прецизионного иммуноферментного мониторинга плазменных концентраций регуляторных белков гемостаза использовался специализированный спектрофотометрический протокол. Определение пула антигена t-PA в сыворотке крови выполнялось посредством коммерческих тест-систем TECHNOZYM t-PA Ag EDTA (cat. № TC12007, Technoclone, Австрия). Уровень циркулирующего PAI-1 оценивался с помощью диагностических наборов TECHNOZYM PAI-1 Antigen ELISA (cat. № TC12075, Technoclone, Австрия). Изучение содержания тканевого фактора (TF) и его эндогенного ингибитора (TFPI) осуществлялось с применением ИФА-наборов IMUBIND Tissue Factor ELISA (cat. № REF845, BioMedica Diagnostics, США) и Human Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) ELISA Kit (cat. № ET1005-1, Assaypro, США) соответственно. Регистрация оптической плотности исследуемых образцов во всех случаях выполнялась на фиксированной длине волны 450 нм с применением автоматического микропланшетного ридера ELx808 (BioTek Instruments, Inc., США). Исчерпывающая верификация и валидация представленных лабораторных методик подробно отражены в профильных научно-практических публикациях и полностью соотносятся с актуальными международными стандартами [7, 21].

2.2.3 Статистическая обработка результатов исследования

Математический анализ и статистическая обработка полученных массивов данных реализованы в среде специализированного программного обеспечения SigmaPlot 14.0 (лицензионное соглашение № 775400014) согласно актуальным

методологическим принципам проведения биостатистического анализа в рамках медицинских исследований [17, 38]. Проверка гипотезы о соответствии эмпирического распределения закону Гаусса – Лапласа (нормальности) осуществлялась на основании критерия Шапиро – Уилка в малочисленных подгруппах (объем выборки до 50 наблюдений) либо посредством теста Колмогорова – Смирнова при численности совокупности, превышающей 50 клинических случаев. Оценка равенства (гомогенности) дисперсий в двух независимых группах выполнялась с помощью F-критерия Фишера, тогда как при сопоставлении трех и более выборок привлекался тест Ливеня. Центральные тенденции и вариабельность признаков при подтвержденном нормальном распределении описывали через среднее арифметическое значение ($\bar{X}$) и стандартное отклонение (SD). При распределении переменных, отличающемся от симметричного гауссовского, дескриптивная статистика представлялась в виде медианы (Me) с фиксацией интерквартильного размаха – нижнего (Q_1) и верхнего (Q_3) квартилей. Дифференциация межгрупповых различий для непрерывных величин строилась на применении комплекса параметрических и непараметрических процедур. При нормальном типе распределения использовали t-критерий Стьюдента для связанных и несвязанных совокупностей. В случае непараметрических данных парные сравнения независимых когорт выполнялись с помощью U-критерия Манна – Уитни, а сопряженных выборок – посредством знакового t-критерия Уилкоксона. Наличие и направленность интеркорреляционных связей верифицировали вычислением параметрического коэффициента Пирсона, либо рангового коэффициента Спирмена. Сопоставление относительных показателей и долей проводили на основе z-критерия Фишера, а анализ качественных (номинальных) признаков в четырехпольных Таблицах сопряженности – с помощью точного критерия Фишера. Анализ долгосрочной выживаемости больных и построение соответствующих графиков выполнялись методом множителя Каплана – Майера; статистическая значимость расхождения графических трендов оценивалась с помощью F-критерия Гехана – Бреслоу. С целью нивелирования исходной неоднородности групп и стандартизации

вмешивающихся конфаундинг-факторов математическая модель дополнялась многофакторной регрессией Кокса (Cox-regression). Последующий апостериорный анализ кривых выживаемости осуществлялся путем аппроксимации критерия Гехана – Бреслоу на маргинальные распределения Каплана – Майера. Изолированное и сочетанное влияние комплекса предикторов на непрерывную результативную переменную изучалось в рамках многомерного линейного регрессионного анализа. Итоговые модели представлялись в виде линейных уравнений с оценкой тесноты связи и объясняющей способности модели через множественный коэффициент корреляции R и коэффициент детерминации R^2 . Общая валидность сформированных регрессионных моделей подтверждалась дисперсионным F -критерием Фишера.

Достоверность статистических гипотез оценивали с использованием критического значения значимости 0,05.

ГЛАВА 3 ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТРАНСЛЮМИНАЛЬНОЙ ФОТОХРОМОТЕРАПИИ

3.1 Клиническая характеристика больных, у которых проводилось хирургическое лечение с применением транслюминальной фотохромотерапии

Перспективный контролируемый этап включал 46 больных. Все включенные в данную когорту лица страдали морфологически доказанным холангиоцеллюлярным раком, манифестировавшей подпеченочной желтухой. Пациенты были распределены по двум сопоставимым группам наблюдения. В основную группу вошли 11 человек, у которых декомпрессионное пособие сочеталось с сеансами внутрипротоковой ФХТ. Группу клинического сравнения сформировали 35 пациентов, чей лечебный алгоритм ограничивался изолированным паллиативным хирургическим вмешательством без фотодинамического компонента. Сравнительный возрастной анализ не выявил критической гетерогенности исследуемых подгрупп. В основной когорте доля лиц моложе 60 лет составила 18,20 % (2 человека), в то время как интервал от 60 до 69 лет и геронтологическую категорию (70 лет и старше) представляли 45,50 % (5 больных) и 36,40 % (4 больных) соответственно. В группе контроля численность пациентов в возрасте до 60 лет достигла 7 человек (20,00 %), удельный вес лиц в диапазоне 60–69 лет составил 31,43 % (11 наблюдений), а на долю пациентов старческого возраста (70 лет и старше) пришлось 48,57 % (17 человек). При анализе гендерного распределения установлено выраженное преобладание лиц мужского пола в обеих подгруппах. Так, в когорте комбинированного лечения с ФХТ мужчины составили 81,90 %, а женщины – 18,20 % от общего числа больных. В группе сравнения данное соотношение соответствовало 77,14 % и 22,86 % для лиц мужского и женского пола соответственно. Проведенный интергрупповой статистический анализ подтвердил

отсутствие достоверных девиаций и значимых различий между анализируемыми когортами по ключевым демографическим критериям – полу и возрасту (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Сравнительная характеристика возраста и пола у больных с ЗНОЖП, осложненных механической желтухой

Показатель	Группы больных				р
	основная группа (n – 11)		группа сравнения (n – 35)		
	абс.	%	абс.	%	
Возраст до 60 лет	2	18,2	7	20,0	0,762
Возраст от 60 до 70 лет	5	45,5	11	31,4	0,626
Возраст 70 лет и больше	4	36,4	17	48,6	0,716
Мужской пол	9	81,8	27	77,1	0,930
Женский пол	2	18,2	8	22,9	0,930

Проведенный интергрупповой сопоставительный анализ подтвердил высокую гомогенность и сопоставимость исследуемых выборок по параметрам распространенности первичного онкопроцесса (Таблица 3.2). При оценке анатомической структуры проксимальной холангиокарциномы установлено, что в основной когорте наибольший удельный вес (36,40 %) пришелся на лиц со II либо III типом поражения согласно критериям Bismuth – Corlette [12]. В то же время среди пациентов группы контроля преобладал исключительно III тип анатомического блока билиарного тракта по аналогичной классификационной системе [12]. Определенные особенности верифицированы при распределении больных с дистальной локализацией опухолевого процесса в соответствии со стандартами международной системы TNM [1]. В группе комбинированного лечения с ФХТ среди пациентов с дистальной формой рака желчных протоков зарегистрировано по 1 клиническому случаю (по 9,1 % соответственно) для стадий IIIa и IV. В группе сравнения сопоставления структура дистальных поражений характеризовалась большей гетерогенностью: стадия IIIa

диагностирована у 7 больных (35,0 %), стадия IV – у 2 человек (10,0 %), тогда как стадии IIb и IIa были верифицированы в 5 (14,3 %) и 2 (5,7 %) наблюдениях соответственно.

Таблица 3.2 – Сравнительная характеристика стадии ЗНОЖП

Локализация злокачественного новообразования	Группы больных				p
	основная группа (n – 11)		группа сравнения (n – 35)		
	абс.	%	абс.	%	
Дистальная холангиокарцинома, в том числе	2	18,2	16	45,7	0,202
IIa стадии по классификации TNM (8 редакция)	0	0,0	2	5,7	0,969
IIb стадии по классификации TNM (8 редакция)	0	0,0	5	14,3	0,439
IIIa стадии по классификации TNM (8 редакция)	1	9,1	7	20,0	0,706
IV стадии по классификации TNM (8 редакция)	1	9,1	2	5,7	0,762
Проксимальная холангиокарцинома, в том числе	5	45,5	11	31,4	0,623
тип I по классификации Bismuth-Corlette	0	0,0	1	2,9	0,545
тип II по классификации Bismuth-Corlette	2	18,2	1	2,9	0,277
тип IIIa/IIIb по классификации Bismuth-Corlette	2	18,2	8	22,9	0,930
тип IV по классификации Bismuth-Corlette	1	9,1	1	2,9	0,976
Ia стадии по классификации TNM (8 редакция)	0	0,0	1	2,9	0,545
II стадии по классификации TNM (8 редакция)	0	0,0	1	2,9	0,545
IIIa стадии по классификации TNM (8 редакция)	2	18,2	6	17,1	0,709
IV стадии по классификации TNM (8 редакция)	3	27,3	3	8,6	0,276
Аденокарцинома большого дуоденального сосочка, в том числе	3	27,3	5	14,3	0,543
IIa стадии по классификации TNM (8 редакция)	1	9,1	0	0	0,536
IIIa стадии по классификации TNM (8 редакция)	2	18,2	1	2,9	0,277
IIIb стадии по классификации TNM (8 редакция)	0	0,0	1	2,9	0,545
IV стадии по классификации TNM (8 редакция)	1	9,1	3	8,6	0,574
Желчный пузырь	0	0,0	3	8,6	0,759
IIIa стадии по классификации TNM (8 редакция)	0	0,0	1	2,9	0,545
IV стадии по классификации TNM (8 редакция)	0	0,0	2	5,7	0,969

Характеристика когорты больных с верифицированной аденокарциномой большого дуоденального сосочка также выявила определенные топографо-анатомические особенности по международной системе TNM. В основной группе комбинированного лечения с ФХТ структура данной нозологии была представлена 2 случаями (18,2 %) стадии IIIa, а также единичными наблюдениями стадий IV и IIa (по 9,1 % на каждый клинический прецедент). В группе сравнения сопоставления распределение больных с поражением папиллодуоденальной зоны носило следующий характер: по 1 пациенту (по 2,9 % соответственно) имели стадии IIIa и IIIb, тогда как терминальная IV стадия процесса была документирована у 3 человек (8,6 %). Необходимо подчеркнуть, что у абсолютно всех включенных в проспективный этап лиц обеих анализируемых групп имело место морфологически доказанная аденокарцинома разных степеней дифференцировки.

Структура сопутствующих вторичных осложнений в основной группе ограничивалась 1 случаем (9,1 %) манифестации острого гнойного холангита и 1 наблюдением (9,1 %) распространенного перитонеального канцероматоза, сопровождавшегося асцитическим синдромом. В группе сравнения явления острого гнойного холангита зафиксированы у 5 больных (14,3 %), причем в 1 клинической ситуации (2,9 %) инфекционный процесс трансформировался в системный сепсис с исходом в полиорганную дисфункцию. Кроме того, у 1 пациента (2,9 %) из группы контроля верифицирован гепаторенальный синдром (печеночно-почечная недостаточность), а в 2 случаях (5,7 %) определялись признаки канцероматоза брюшины с асцитом. Проведенный межгрупповой статистический анализ подтвердил высокую гомогенность и сопоставимость исследуемых подгрупп по характеру и частоте развития осложнений основного онкопроцесса (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Сравнительная характеристика осложнений основного заболевания у больных с ЗНОЖП

Осложнение основного заболевания	Группы больных				p
	основная группа (n – 11)		группа сравнения (n – 35)		
	абс.	%	абс.	%	
Механическая желтуха	11	100,0	35	100,0	1,0
Гнойный холангит	1	9,1	5	14,3	0,947
Сепсис. Полиорганная недостаточность	0	0	1	2,9	0,545
Печеночно-почечная недостаточность	1	9,1	3	8,6	0,575
Асцит	1	9,1	2	5,7	0,763

Анализ коморбидного статуса включенных в проспективное исследование пациентов выявил высокую частоту сопутствующих заболеваний, преимущественно кардиоваскулярного и метаболического профилей. В основной группе комбинированного лечения (ФХТ) структура сопутствующей патологии характеризовалась высокой распространенностью гипертонической болезни, которая была верифицирована у 81,8 % больных; при этом в 45,5 % клинических ситуаций течение артериальной гипертензии осложнялось развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН). Идентичная доля пациентов основной когорты (45,5 %) страдала стабильной стенокардией напряжения, причем у 27,3 % лиц в анамнезе был зафиксирован постинфарктный кардиосклероз (ПИКС). Среди иных интеркуррентных заболеваний в данной группе выявлялись сахарный диабет 2-го типа (27,3 %) и хронический анемический синдром (18,2 %). В группе сравнения структура сопутствующей соматической патологии имел определенные отличия. Эссенциальная гипертензия диагностирована у 68,6 % пациентов, из которых явления ХСН определялись у 11,4 % больных, а перенесенное ранее острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – у 2,9 %. Симптомы стабильной стенокардии напряжения отмечены в 8,6 % наблюдений (включая 5,7 % случаев ПИКС). Частота встречаемости нарушений углеводного обмена (сахарного диабета) соответствовала 20,0 %. Хроническая анемия различной

степени тяжести регистрировалась у 31,4 % пациентов, тахисистолическая форма фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии) – у 8,6 %, а в 2,9 % случаев течение основного заболевания было отягощено развитием внебольничной пневмонии.

Проведенный межгрупповой сопоставительный анализ выявил статистически достоверную неоднородность коморбидного фона. В частности, в основной когорте с ФХТ зафиксирована значимо более высокая концентрация пациентов с эссенциальной гипертензией, ассоциированной с ХСН, а также лиц, страдающих ишемической болезнью сердца в форме стенокардии напряжения, по сравнению с показателями группы клинического контроля ($p < 0,05$); Таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний у больных с ЗНОЖП, осложненных механической желтухой

Сопутствующее заболевание	Группы больных				р
	основная группа (n – 11)		группа сравнения (n – 35)		
	абс.	%	абс.	%	
Сахарный диабет	3	27,3	7	20,0	0,927
Гипертоническая болезнь, в том числе	9	81,8	24	68,6	0,642
с ХСН	5	45,5	4	11,4	0,040
с предшествующим ОНМК	0	0	1	2,9	0,545
Стенокардия напряжения, в том числе	5	45,5	3	8,6	0,018
с ПИКС	3	27,3	2	5,7	0,147
Хроническая анемия	2	18,2	11	31,4	0,642
Внебольничная пневмония	0	0	1	2,9	0,545
Мерцательная аритмия	0	0	3	8,6	0,759

Уровень билирубинемии в обеих группах у большинства пациентов до операции соответствовал механической желтухе тяжелой степени тяжести по классификации Гальперина и соавторов [4], между основной группой и группой

сравнения различий не было, между группой контроля и обеими группами были статистически значимые различия.

Уровень маркеров цитолиза до операции в обеих группах у большинства пациентов соответствовал умеренному и выраженному цитолизу [3], между основной группой и группой сравнения различий не было, между группой контроля и обеими группами были статистически значимые различия.

Уровень маркера холестаза в обеих группах был сопоставим и статистически значимо отличался от группы контроля.

Таким образом, сравнительный анализ значений маркеров билирубинемии, цитолиза и холестаза в обеих группах до лечения показал отсутствие статистически значимых различий между группами и статистически значимые различия между обеими группами и группой контроля по всем маркерам (Таблица 3.5)

В основной группе в хирургическом лечении наиболее часто применялись односторонние (50,0 %) и двусторонние (20,0 %) ЧЧХС, НВД (50,0 %). В группе сравнения так же наиболее часто применялись односторонние (65,7 %) и двусторонние (17,1 %) ЧЧХС, НВД (25,7 %). В группе сравнения было проведено 2 условно радикальных ПДР (5,7 %).

Таблица 3.5 – Сравнительная характеристика показателей билирубинемии, печеночных ферментов, холестаза у больных ЗНОЖП, осложненных механической желтухой, до лечения

Показатель	Группа контроля		Группы больных						p_1	p_2	p_3
			основная группа (n – 11)			группа сравнения (n – 35)					
	M	SD	Me (Q1; Q3)	M	SD	Me (Q1; Q3)	M	SD			
Общий билирубин, μмоль/л	15,1	8,6	139,0 (53,5; 265,9)	187,3	166,9	234,0 (10,0; 370,0)	251,5	180,9	0,236	< 0,001	< 0,001
Непрямой билирубин, μмоль/л	10	5	58,4 (9,5; 123,0)	74,9	82,3	37,0 (13,5; 123,5)	84,7	101,8	0,673	< 0,001	< 0,001
Прямой билирубин, μмоль/л	5,1	2,6	113,0 (30,7; 169,9)	112,3	91,9	148,5 (72,3; 237,8)	167,5	123,3	0,180	< 0,001	< 0,001
АСТ, Ед/л	24,1	0,5	67,0 (47,5; 159,1)	117,5	118,0	103,5 (45,0; 137,0)	116,6	93,7	0,813	< 0,001	< 0,001
АЛТ, Ед/л	18,1	0,5	90,4 (50,3; 216,9)	173,1	203,6	98,5 (68,8; 194,0)	136,7	103,6	0,781	< 0,001	< 0,001
Щелочная фосфатаза, Ед/л	118,5	55,8	592,0 (298,7; 1 013,5)	717,6	488,8	834,5 (517,3; 1 043,5)	1 065,9	992,9	0,339	< 0,001	< 0,001
Примечание: p_1 – статистическая значимость различий между основной группой и группой сравнения, p_2 – статистическая значимость различий между контролем и основной группой, p_3 – статистическая значимость различий между контролем и группой сравнения.											

При сравнении двух групп по характеру хирургического лечения статистически значимых различий выявлено не было.

Таблица 3.6 – Сравнительная характеристика оперативных вмешательств у больных ЗНОЖП, осложненных механической желтухой

Название операции	Группы больных				р
	основная группа (n – 11)		группа сравнения (n – 35)		
	абс.	%	абс.	%	
Одностороннее наружное транскутанное чреспеченочное дренирование желчных протоков	5	45,5	23	65,7	0,398
Двустороннее наружное транскутанное чреспеченочное дренирование желчных протоков	2	18,2	6	17,1	0,709
Наружно-внутренняя транскутанная чреспеченочная холангиостомия	5	45,5	9	25,7	0,386
Антеградное стентирование общего желчного протока	2	18,2	2	5,7	0,504
Ретрорадное стентирование общего желчного протока	2	18,2	3	8,6	0,738
Холецистостомия	2	18,2	0	0	0,083
ЭПСТ	2	18,2	5	14,3	0,866
ГЕА	2	18,2	0	0	0,083
Дренирование общего желчного протока по Вишневскому	1	9,1	0	0	0,536
Дренирование общего желчного протока по Керу	0	0,0	2	5,7	0,969
Условно радикальная ПДР	0	0,0	2	5,7	0,969

Через сутки после операции у всех больных брались контрольные лабораторные анализы (Таблица 3.7).

До выполнения декомпрессионного вмешательства сывороточная концентрация общего билирубина в обеих когортах проспективного наблюдения у преобладающего большинства больных соответствовала легкой степени тяжести билиарной обструкции согласно классификационным критериям Э. И. Гальперина

с соавторами [4]. При этом в основной группе исходный уровень пигментного обмена был достоверно ниже преимущественно за счет его конъюгированной (прямой) фракции. Межгрупповое сопоставление выявило наличие статистически подтвержденных девиаций между показателями соматически здоровых лиц (группы контроля) и данными обеих анализируемых групп пациентов. В раннем послеоперационном периоде выраженность синдрома цитолиза у большинства обследованных соответствовала референтным значениям либо умеренной степени активности клеточной деструкции печеночной паренхимы [3]. Дифференциальный анализ активности аминотрансфераз не зафиксировал значимых различий между основной когортой и группой сравнения, в то время как при сопоставлении данных показателей с результатами группы контроля определялась высокая степень статистической достоверности различий. Аналогичная закономерность обнаружена при оценке сывороточных маркеров холестатического синдрома: их уровни в обеих группах пациентов оказались репрезентативно сопоставимы между собой, но при этом статистически значимо превышали показатели здоровых лиц.

Резюмируя клинико-демографические и лабораторные характеристики, можно констатировать, что сформированные когорты больных были полностью сопоставимы по возрастному и гендерному составу, стадированию онкологического процесса, а также по характеру манифестации осложнений основного заболевания. Вместе с тем основная группа с ФХТ отличалась более тяжелым сопутствующим коморбидным фоном. Кроме того, в данной когорте у двух пациентов лечебная программа имела вынужденные тактические особенности – формирование гепатикоеюноанастомоза (ГЕА) и наложение разгрузочной холецистостомы, что не практиковалось в группе сравнения.

Таблица 3.7 – Сравнительная характеристика показателей билирубинемии, печеночных ферментов, холестаза у больных ЗНОЖП, осложненных механической желтухой, через сутки после хирургического лечения

Показатель	Группа контроля		Группы больных						p ₁	p ₂	p ₃
			основная группа (n – 11)			группа сравнения (n – 35)					
	М	SD	Me (Q1; Q3)	М	SD	Me (Q1; Q3)	М	SD			
Общий билирубин, $\mu\text{моль/л}$	15,1	8,6	31,4 (11,6; 37,7)	31,9	28,4	79,0 (36,3; 124,0)	99,8	90,5	0,002	< 0,001	< 0,001
Непрямой билирубин, $\mu\text{моль/л}$	10	5	11,2 (7,8; 27,5)	18,5	18,2	17,0 (8,0; 33,0)	24,2	22,5	0,542	< 0,001	< 0,001
Прямой билирубин, $\mu\text{моль/л}$	5,1	2,6	9,2 (4,6; 21,0)	15,3	14,2	45,5 (17,0; 90,0)	71,4	74,9	0,003	< 0,001	< 0,001
АСТ, Ед/л	24,1	0,5	32,0 (19,3; 57,9)	55,3	51,4	49,0 (31,5; 74,5)	55,7	35,9	0,408	< 0,001	< 0,001
АЛТ, Ед/л	18,1	0,5	43,0 (17,9; 79,3)	64,6	70,1	56,0 (38,5; 79,0)	64,5	37,9	0,378	< 0,001	< 0,001
Щелочная фосфатаза, Ед/л	118,5	55,8	489,1 (241,0; 1 223,0)	644,9	516,7	496,0 (287,0; 699,0)	620,3	499,4	0,905	< 0,001	< 0,001

Примечание: p₁ – статистическая значимость различий между основной группой и группой сравнения, p₂ – статистическая значимость различий между контролем и основной группой, p₃ – статистическая значимость различий между контролем и группой сравнения.

3.2 Хирургическое лечение механической желтухи с применением транслюминальной фотохромотерапии

У всех пациентов основной группы после паллиативного хирургического лечения проводилось ФХТ. Первичный этап включал проведение сеанса спектрально-флуоресцентной фотодинамической диагностики, выполняемой на лазерной электронно-спектральной установке «Биоспек» (производства компании «Новые Хирургические Технологии», РФ). Локальное и системное лазерное воздействие осуществлялось посредством программного специализированного двухволнового лазерного комплекса «ЛАМИ-Гелиос» (ООО «Новые хирургические технологии», РФ; зарегистрированного по ТУ 9444-001-53807582-2010). Роль таргетного фотосенсибилизирующего агента выполнял фармпрепарат «Фотодитазин» (ООО «БЕТА-ГРАНД», РФ).

Этап системного облучения организовывался через периферический венозный доступ (в кубитальную вену) синхронно с внутривенной инфузией фотосенсибилизатора, дозируемого из расчета 1–1,4 мг на килограмм массы тела пациента. Данная манипуляция проводилась с использованием специализированного аппарата для внутривенного лазерного облучения крови монохроматическим световым потоком (длина волны 662–665 нм) при мощности излучения 0,7 Вт, плотности мощности 0,22 Вт/см² и суммарной экспозиционной дозе в интервале 1 200–1 400 Дж/см².

Локальная транслюминальная ФХТ выполнялся по прошествии 5 часов после завершения системного этапа. Воздействие монохроматическим светом с фиксированной длиной волны 662 нм и экспозиционной дозой 220 Дж/см² генерировалось вышеупомянутым программным двухволновым лазерным комплексом при аналогичных физических параметрах (выходная мощность – 0,7 Вт, плотность мощности – 0,22 Вт/см²) (Патент № 2704474 от 28.10.2019).

Инструментальный доступ для внутрипротокового лазерного воздействия формировался по многокомпонентной схеме. Первоначально под ультразвуковым наведением осуществляли чрескожное чреспеченочное наружное дренирование билиарных путей. Далее в просвет общего желчного протока заводили

металлический проводник, который антеградно низводили в полость двенадцатиперстной кишки. По установленному направляющему элементу выполняли канюляцию большого дуоденального сосочка и эндоскопическую папиллосфинктеротомию. Следующим шагом по проводнику осуществляли баллонную дилатацию интрамурального сегмента холедоха с последующим заведением и жесткой фиксацией специализированного катетера DPOC баллонным обтуратором в зоне слияния долевых желчных протоков (зоне бифуркации), по которому заводили трансназальный гастроскоп. Непосредственно транслюминальное лазерное воздействие производилось под непрерывным прямым видеоэндоскопическим визуальным контролем через трансназальный гастроскоп (Рисунок 3.1). В случае отсутствия возможности ретроградного доступа к протокам вследствие наличия у пациента билиодигестивного анастомоза, локальную ФХТ проводили через антеградный доступ под рентгенологическим контролем. В послеоперационном периоде пациент соблюдал светозащитный режим в течение суток.

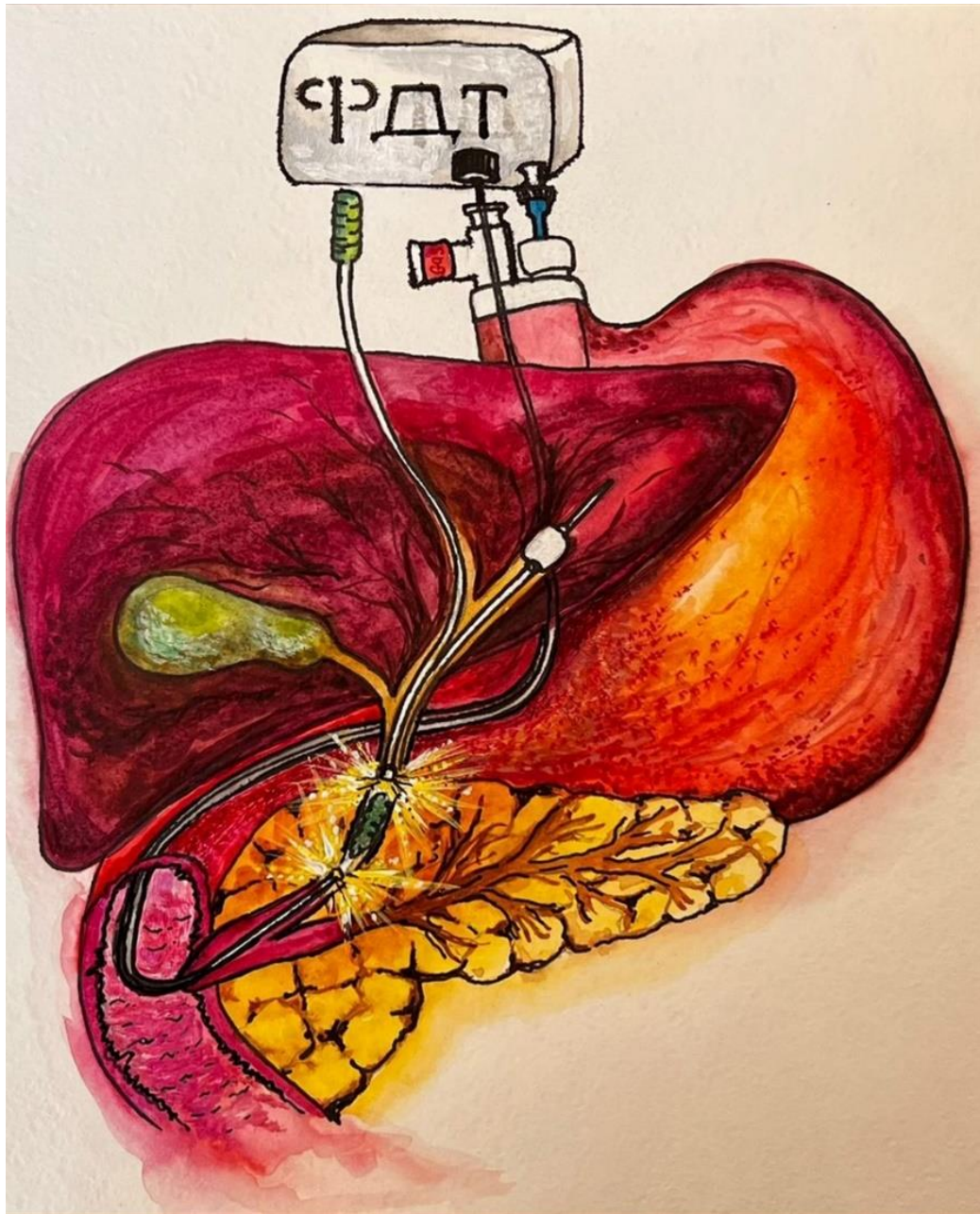


Рисунок 3.1 – Схема проведения локальной фотохромотерапии

В качестве клинической иллюстрации эффективности разработанного подхода приводим следующее репрезентативное наблюдение.

Пациент Ч., 75 лет, экстренно госпитализирован в хирургический стационар с развернутой симптоматикой обтурационного холестаза. Комплексная уточняющая диагностика включала мультиспиральную компьютерную томографию органов брюшной полости (Рисунок 3.3), а также прямую антеградную холангиографию (Рисунок 3.2), сопряженную с выполнением

щипцовой (браш-) биопсии опухолевого очага. На основании полученных данных верифицирован и патоморфологически доказан следующий диагноз: «Рак слизистой оболочки гепатикохоледоха (аденокарцинома), IV стадия, T3N × M1. Вторичное метастатическое поражение (MTS) S5 сегмента печени. Осложнение: Механическая желтуха». В рамках оказания неотложной помощи на первом этапе под ультразвуковой навигацией реализовано чрескожное чреспеченочное наружное дренирование билиарного тракта.

С целью формирования антеградно-ретроградного интервенционного доступа в просвет общего желчного протока ввели металлический проводник с его последующим низведением в полость двенадцатиперстной кишки. Опираясь на установленный направляющий элемент, выполнили транспапиллярную канюляцию большого дуоденального сосочка и эндоскопическую папиллосфинктеротомию. Далее по проводниковому треку произвели баллонную дилатацию интрамуральной части холедоха, обеспечившую условия для жесткой фиксации специализированного ДРОС-катетера, обтурирующий баллон которого расправили в проекции конфлюенса. Через внутренний канал позиционированного катетера непосредственно в желчевыводящие пути ввели трансназальный гастроскоп. Сеанс паллиативной транслуминальной ФХТ осуществлялся под непрерывным визуальным эндоскопическим контролем (Рисунок 3.4).

Течение раннего послеоперационного периода отличалось гладким характером, нежелательных явлений зафиксировано не было. В ходе динамической повторной видеохоледохоскопии отмечена выраженная положительная динамика в виде локальной регрессии опухолевого конгломерата и значимого расширения внутреннего диаметра холедоха (Рисунок 3.5). Согласно результатам контрольного рентген-контрастного исследования, проходимость общего желчного протока полностью восстановлена (Рисунок 3.6). Клинические проявления билиарной гипертензии полностью разрешились. Динамические сдвиги показателей пигментного обмена (билирубинемии) на этапах от момента поступления больного до его выписки из стационара наглядно отражены на Рисунке 3.7.



ЧЧХС. Наружный дренаж



Рак холедоха

Рисунок 3.2 – Антеградная холангиография пациента Ч., 75 лет, при поступлении

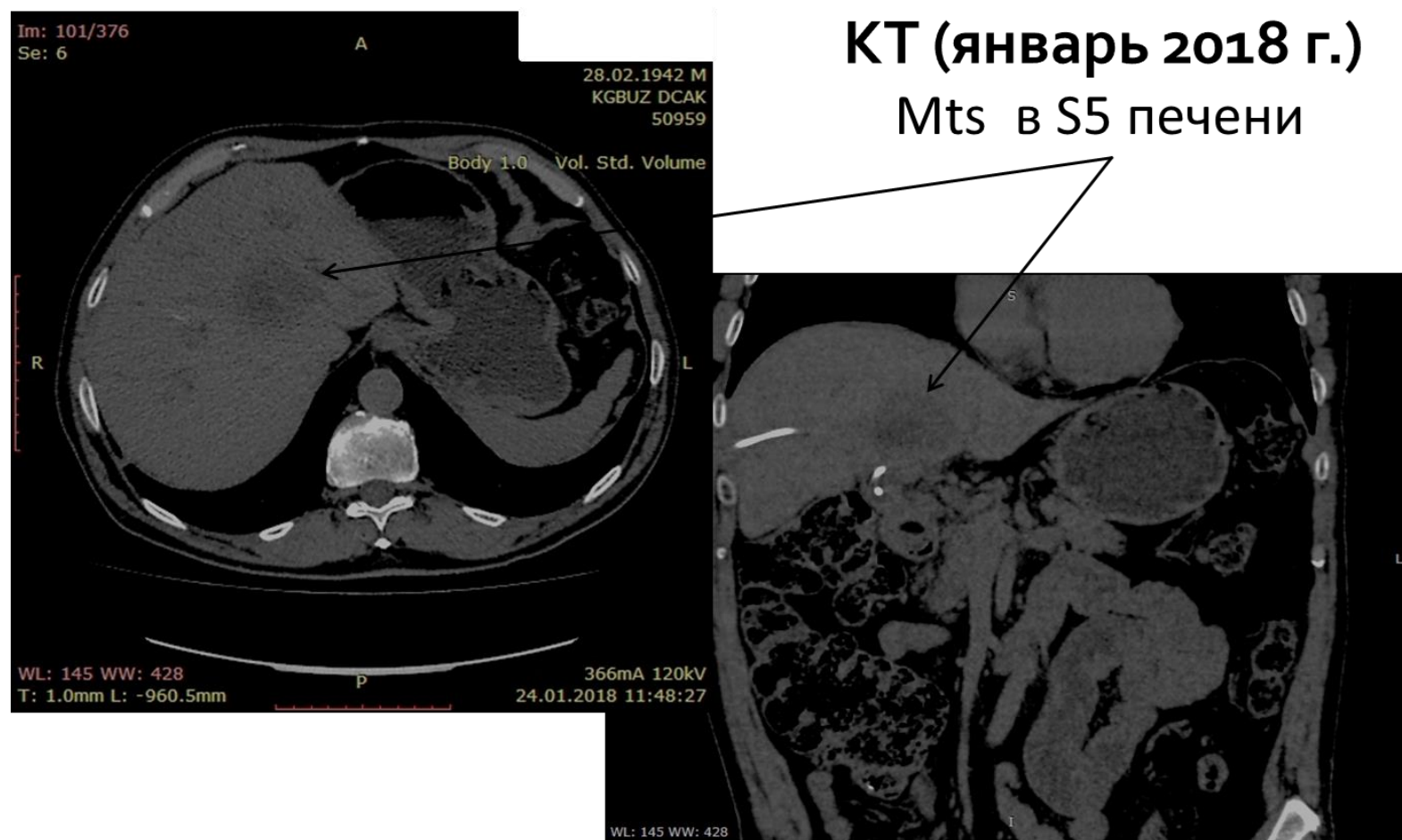


Рисунок 3.3 – МСКТ ОБП пациента Ч, 75 лет, до проведения системной и локальной ФХТ



Рисунок 3.4 – Транслюминальная ФХТ пациента Ч., 75 лет, под видеоэндоскопическим контролем.

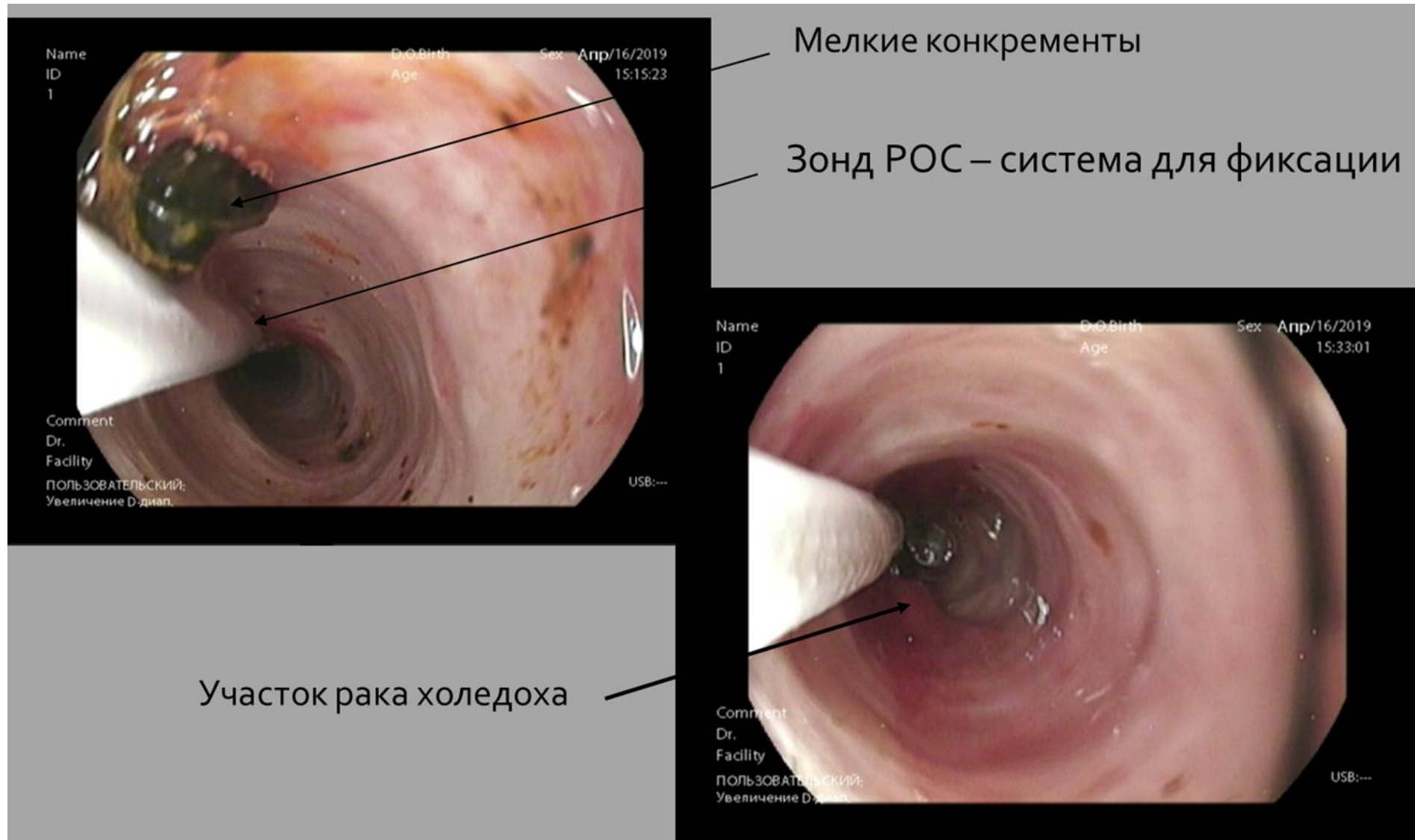


Рисунок 3.5 – Холангиоскопия пациента Ч, 75 лет, после проведения транслюминальной ФХТ

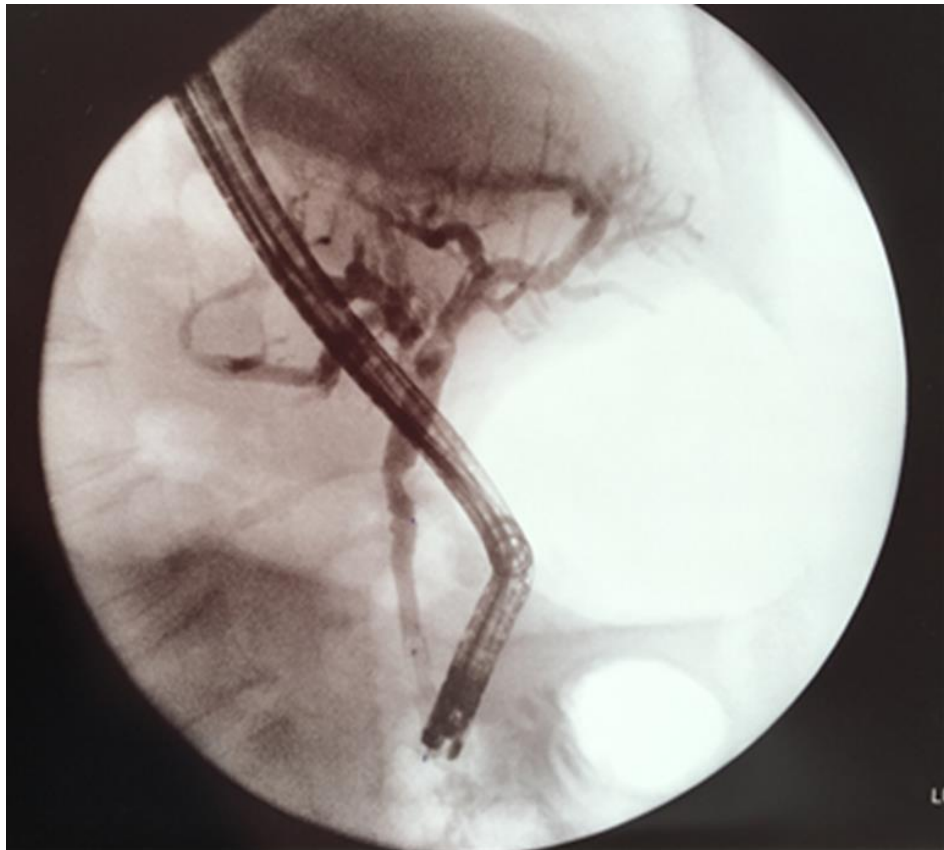


Рисунок 3.6 – Антеградная холангиография пациента Ч., 75 лет, после проведения транслюминальной ФХТ

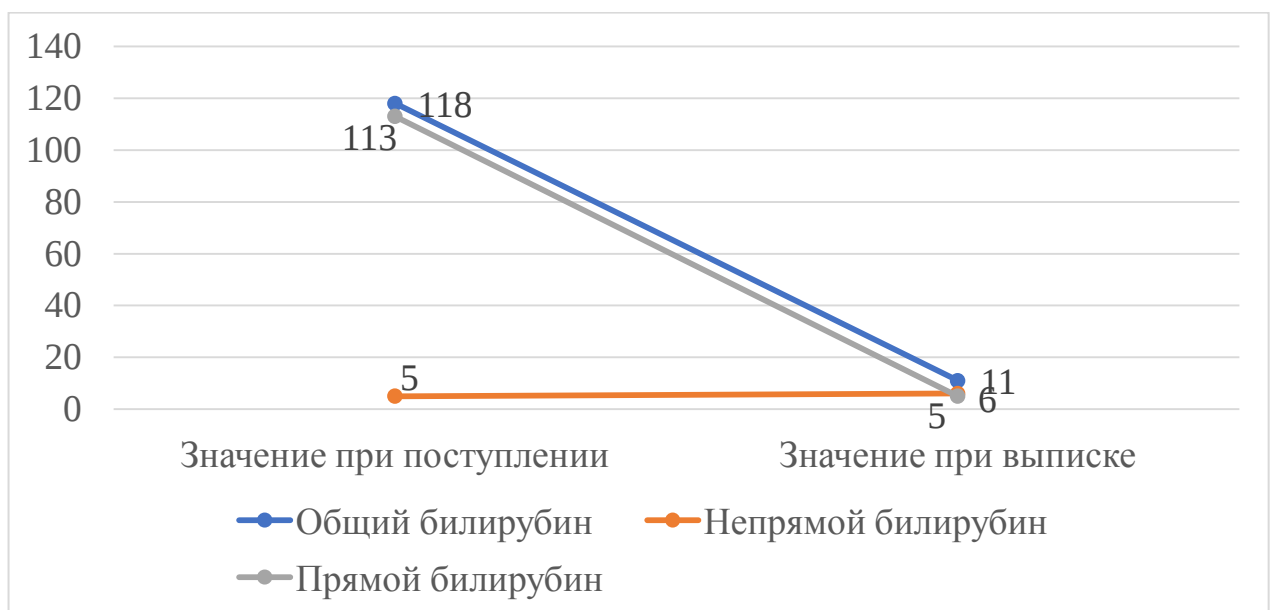


Рисунок 3.7 – Динамика маркеров билирубинемии, μмоль/л, пациента Ч., 75 лет, при поступлении и при выписке

Динамика маркеров цитолиза и холестаза при поступлении и при выписке после оперативного лечения показана на Рисунке 3.8.

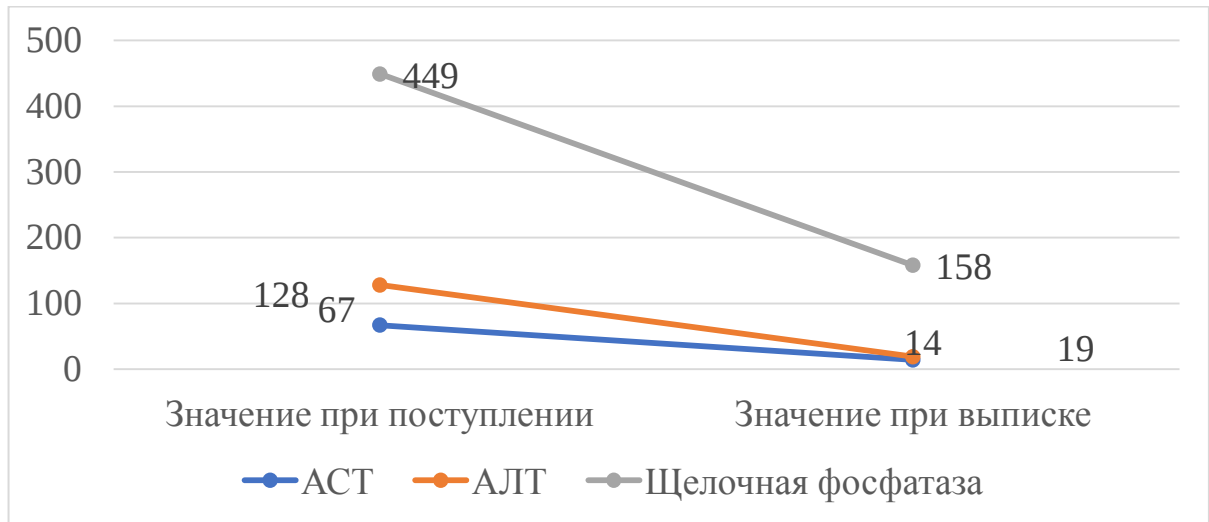


Рисунок 3.8 – Динамика маркеров цитолиза и холестаза, Ед/л, пациента Г. при поступлении и при выписке

После завершения стационарного этапа пациент был выписан под амбулаторное наблюдение онколога с рекомендацией выполнения повторного сеанса локального лазерного воздействия в интервале от 1 до 6 месяцев. В рамках последующего диспансерного ведения больному успешно реализовано семь аналогичных циклов эндобилиарной ФХТ. Общая продолжительность жизни с даты верификации окончательного клинического диагноза составила 4 года, 6 месяцев и 6 суток, после чего была констатирована смерть пациента.

В основной когорте с ФХТ лабораторный мониторинг, аккумулировавший оценку сывороточных маркеров системного воспалительного ответа, пигментного обмена, выраженности цитолитического и холестатического синдромов, параметров плазменного гемостаза и протеолитической активности, осуществлялся за 24 часа до проведения сеанса ФХТ и через сутки после ее окончания. У пациентов группы сравнения аналогичный контроль биохимических показателей (билирубинемии, цитолиза и холестаза) выполнялся накануне и через 24 часа после паллиативного оперативного вмешательства. Сопоставительный

анализ лабораторных параметров в основной группе продемонстрировал выраженную положительную динамику после сеанса ФХТ. Зафиксировано достоверное падение уровня общего билирубина сыворотки (при $p = 0,01$ и статистической мощности исследования 91,6 %), активности индикаторных печеночных ферментов и маркеров холестаза. Кроме того, отмечено статистически подтвержденное снижение концентрации ключевого медиатора протеолиза и опухолевой инвазии – фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α ; при достижении статистической мощности критерия 80,1 %) (Таблица 3.8). В свою очередь, в группе клинического контроля через 24 часа после выполнения традиционной хирургической декомпрессии также определялась значимая редукция показателей пигментного обмена, холестатического синдрома и плазменной активности трансаминаз (Таблица 3.9).

Таблица 3.8 – Сравнительная характеристика показателей воспаления, билирубинемии, печеночных ферментов, холестаза, гемостаза и протеолиза до и после ФХТ

Показатель	Группа контроля		Период взятия у основной группы						p ₁	p ₂	p ₃
			за сутки до ФХТ			через сутки после ФХТ					
	М	SD	Me (Q1; Q3)	М	SD	Me (Q1; Q3)	М	SD			
Лейкоциты крови, 10 ⁹ /л	6,93	1,82	9,3 (6,1; 11,7)	8,9	2,9	8,7 (6,8; 10,9)	8,6	2,6	0,757	> 0,05	< 0,05
Гемоглобин, г/л	153,4	10,2	130,0 (112,0; 139,5)	126,1	18,0	123,5 (107,0; 142,0)	122,0	21,0	0,637	< 0,001	<0 ,001
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	256	54,7	203,0 (177,8; 332,3)	268,9	153,3	265,5 (211,0; 280,0)	275,1	100,9	0,915	> 0,1	> 0,05
Общий билирубин, μмоль/л	15,1	8,6	139,0 (53,5; 265,9)	187,3	166,9	31,4 (11,6; 37,7)	31,9	28,4	0,010	< 0,001	< 0,001
Непрямой билирубин, μмоль/л	10	5	58,4 (9,5; 123,0)	74,9	82,3	11,2 (7,8; 27,5)	18,5	18,2	0,205	< 0,001	< 0,001
Прямой билирубин, μмоль/л	5,1	2,6	113,0 (30,7;169,9)	112,3	91,9	9,2 (4,6; 21,0)	15,3	14,2	0,008	< 0,001	< 0,001
АСТ, Ед/л	24,1	0,5	67,0 (47,5; 159,1)	117,5	118,0	32,0 (19,3; 57,9)	55,3	51,4	0,005	< 0,001	< 0,001
АЛТ, Ед/л	18,1	0,5	90,4 (50,3; 216,9)	173,1	203,6	43,0 (17,9; 79,3)	64,6	70,1	< 0,00 1	< 0,001	< 0,001

Продолжение Таблицы 3.8

Показатель	Группа контроля		Период взятия у основной группы						p ₁	p ₂	p ₃
			за сутки до ФХТ			через сутки после ФХТ					
	М	SD	Me (Q1; Q3)	М	SD	Me (Q1; Q3)	М	SD			
Щелочная фосфатаза, Ед/л	118,5	55,8	592,0 (298,7; 1 013,5)	717,6	488,8	489,1 (241,0; 1 223,0)	644,9	516,7	0,597	< 0,001	< 0,001
Фибриноген	2,5	0,8	3,4 (3,1; 4,0)	3,4	0,6	4,0 (3,4; 4,1)	3,8	0,5	0,426	< 0,001	< 0,001
ММР-9, нг/мл	56,2	25,1	5,2 (2,4; 11,9)	7,286	6,374	6,8 (4,9; 22,6)	11,9	12,1	0,134	< 0,001	< 0,001
TNF-α, пг/мл	3	3,7	35,3 (12,5; 78,7)	43,5	33,9	10,8 (9,7; 55,7)	28,3	26,1	0,041	< 0,001	< 0,001
TF, пг/мл	144,5	52,2	12,1 (7,7; 17,5)	12,6	6,8	8,3 (4,7; 14,7)	9,1	5,6	0,143	< 0,01	< 0,001
TFPI, нг/мл	71,4	34,7	5,4 (1,7; 8,7)	5,1	3,7	6,4 (5,7; 7,5)	6,7	1,6	0,148	< 0,001	< 0,001
ТРА, нг/мл	4,8	1,3	14,2 (7,1; 33,3)	22,8	24,6	12,8 (9,8; 48,6)	40,7	64,8	0,945	< 0,001	< 0,001
РАI-1, нг/мл	3,4	4,1	63,9 (21,0; 156,09)	85,9	73,2	76,2 (20,5; 158,3)	85,5	65,3	0,971	< 0,001	< 0,001

Примечание: p₁ – статистическая значимость различий за сутки до и после ФХТ, p₂ – статистическая значимость различий между контролем и значениями за сутки до ФХТ, p₃ – статистическая значимость различий между контролем и значениями через сутки после ФХТ.

Таблица 3.9 – Сравнительная характеристика показателей билирубинемии, печеночных ферментов, холестаза до и после хирургического лечения в группе сравнения

Показатель	Группа контроля		Период взятия у группы сравнения						p ₁	p ₂	p ₃
			за сутки до операции			через сутки после операции					
	М	SD	Me (Q1; Q3)	М	SD	Me (Q1; Q3)	М	SD			
Общий билирубин, $\mu\text{моль/л}$	15,1	8,6	234,0 (10,0; 109,0)	251,5	180,9	79,0 (36,3; 124,0)	99,8	90,5	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Непрямой билирубин, $\mu\text{моль/л}$	10	5	37,0 (13,5; 123,5)	84,7	101,8	17,0 (8,0; 33,0)	24,2	22,5	0,002	< 0,001	< 0,001
Прямой билирубин, $\mu\text{моль/л}$	5,1	2,6	148,5 (72,3; 237,8)	167,5	123,3	45,5 (17,0; 90,0)	71,4	74,9	0,001	< 0,001	< 0,001
АСТ, Ед/л	24,1	0,5	103,5 (45,0; 137,0)	116,6	93,7	49,0 (31,5; 74,5)	55,7	35,9	0,002	< 0,001	< 0,001
АЛТ, Ед/л	18,1	0,5	98,5 (68,8; 194,0)	136,7	103,6	56,0 (38,5; 79,0)	64,5	37,9	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Щелочная фосфатаза, Ед/л	118,5	55,8	834,5 (517,3; 1 043,5)	1 065,9	992,9	496,0 (287,0; 699,0)	620,3	499,4	0,014	< 0,001	< 0,001

Примечание: p₁ – статистическая значимость различий за сутки до и после хирургического лечения, p₂ – статистическая значимость различий между контролем и значениями за сутки до хирургического лечения, p₃ – статистическая значимость различий между контролем и значениями через сутки после хирургического лечения.

В структуре нежелательных явлений раннего послеоперационного периода у 1 больного (10,0 %) из основной когорты зафиксировано развитие острой геморрагической анемии, индуцированной выполнением чрескожного чреспеченочного монолобарного дренирования билиарных путей. Необходимо подчеркнуть, что непосредственных осложнений, патогенетически сопряженных с проведением сеансов внутривисцеральной ФХТ, у пациентов данной группы отмечено не было. Структура послеоперационных осложнений в группе сравнения характеризовалась большей гетерогенностью. Несостоятельность фиксации и выпадение чрескожного чреспеченочного дренажа с последующей манифестацией желчного перитонита верифицированы у 2 пациентов (5,7 %). Постманипуляционный анемический синдром вследствие острого кровотечения после аналогичного монолобарного антеградного дренирования развился в 1 клинической ситуации (2,9 %). Еще у 1 больного (2,9 %) документировано смещение (дислокация) дренажной трубки, не повлекшее за собой затекания желчи в свободную брюшную полость. Кроме того, в 1 случае (2,9 %) выполнение эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) осложнилось формированием флегмоны забрюшинного пространства. Результаты межгруппового анализа продемонстрировали высокую гомогенность и репрезентативную сопоставимость обеих подгрупп по общей частоте и характеру возникших послеоперационных осложнений (Таблица 3.10). Данный вывод полностью подтверждается при стратификации тяжести нежелательных явлений в соответствии с критериями международной классификации Clavien – Dindo (Таблица 3.11).

Таблица 3.10 – Сравнительная характеристика осложнений оперативных вмешательств у больных ЗНОЖП, осложненных механической желтухой

Название осложнения	Группы больных				p
	основная группа (n – 11)		группа сравнения (n – 35)		
	абс.	%	абс.	%	
Острая постгеморрагическая анемия	1	9,1	1	2,9	0,975
Дислокация дренажа	0	0	1	2,9	0,545
Выпадение ЧЧХС с развитием перитонита	0	0	2	5,7	0,969
Флегмона забрюшинного пространства	0	0	1	2,9	0,545

Таблица 3.11 – Сравнительная характеристика осложнений оперативных вмешательств у больных ЗНОЖП, осложненных механической желтухой, стратифицированных по классификации Clavien – Dindo [55]

Класс	Группы больных				p
	основная группа (n – 11)		группа сравнения (n – 35)		
	абс.	%	абс.	%	
IIIa	1	9,1	2	5,7	0,763
IVa	0	0	2	5,7	0,969
IVb	0	0	1	2,9	0,545

С целью нивелирования исходной клинической неоднородности и устранения конфаундинг-эффекта со стороны таких значимых предикторов, как сопутствующая хроническая сердечная недостаточность и стабильная стенокардия напряжения, выполнена математическая стандартизация сравниваемых выборок. На основе выровненных когорт реализован анализ показателей пятилетней кумулятивной выживаемости пациентов со ЗНОЖП, осложненными подпеченочной желтухой. При интергрупповом сопоставлении графических трендов (кривых выживаемости) верифицировано статистически достоверное преимущество основной группы над группой сравнения. Применение внутрипротокового лазерного воздействия позволило достичь значимого прироста

продолжительности жизни больных: среднее значение (медиана) выживаемости в основной когорте превысило аналогичный параметр группы сравнения более чем на три месяца ($p = 0,046$; Таблица 3.12; Рисунок 3.9).

Таблица 3.12 – Сравнительная характеристика пятилетней выживаемости у больных ЗНОЖП, осложненных механической желтухой

Группа	Медиана выживания, дни	95 % доверительный интервал	P
	Me (Q_1 ; Q_3)		
Основная	170,0 (1 648,0; 113,0)	25,2–365,2	0,046
Сравнения	75,0 (204,0; 39,0)	34,2–184,2	

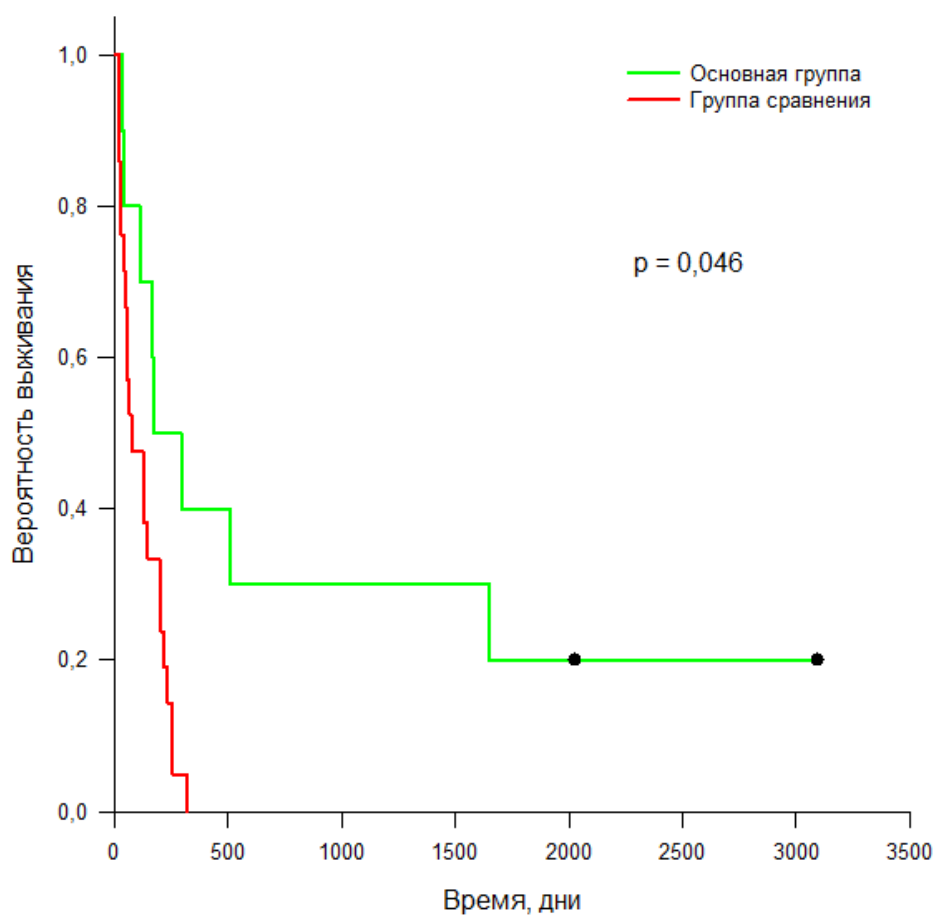


Рисунок 3.9 – Сравнение кривых выживаемости пациентов с ЗНОЖП, осложненных обструктивной желтухой, после паллиативного лечения, включавшего ФХТ (основная группа) и без нее (группа сравнения)

Для верификации изолированного и сочетанного вклада биомаркеров эндогенного протеолиза и выраженности пигментного обмена в прогноз заболевания выполнен многофакторный линейный регрессионный анализ. Согласно построенной математической модели, до начала терапевтического воздействия фиксируется устойчивая и статистически достоверная причинно-следственная взаимосвязь между продолжительностью жизни лиц со ЗНОЖП и исходными плазменными концентрациями общего билирубина, фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), а также регуляторных протеинов фибринолитической системы – TPA и PAI-1 (Таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Модель множественного линейного регрессионного анализа для оценки влияния значения TNF- α , TPA и PAI-1, общего билирубина до лечения на медиану выживаемости у пациентов со злокачественными новообразованиями желчевыводящих протоков, осложненными механической желтухой, которым не показано радикальное хирургическое лечение

Показатель	$B \pm \sigma$	P
Константа	$2\,003,485 \pm 393,260$	$< 0,001$
TNF- α	$-17,074 \pm 5,659$	0,012
TPA	$-3,940 \pm 3,436$	0,276
PAI-1	$-3,525 \pm 2,721$	0,222
Общий билирубин	$-1,260 \pm 1,021$	0,243
Медиана выживаемости = $2003,485 - (17,074 * \text{Показатель TNF-}\alpha) - (3,940 * \text{Показатель TPA}) - (3,525 * \text{Показатель PAI-1}) - (1,260 * \text{Показатель общего билирубина})$		
$R = 0,777;$ $R^2 = 0,603;$ $F = 4,185;$ $p = 0,027$		

Выявлено статистически значимое влияние уровня TNF- α до лечения в составе модели с тканевым активатором плазминогена, его ингибитором и уровнем билирубинемии до лечения.

Резюме

Паллиативное хирургическое лечение с применением ФХТ больных с ЗНОЖП позволило нормализовать отток желчи, что способствовало ликвидации клинико-лабораторных признаков механической желтухи, в том числе статистически значимо большему чем в группе сравнения снижению билирубинемии, привело к статистически значимому снижению маркера протеолиза, опухолевой инвазии и неоангиогенеза TNF- α . Выявлена статистически значимая причинно-следственная связь между значениями TNF- α , ТРА и PAI-1, общего билирубина и медианой пятилетнего выживания у пациентов со ЗНОЖП, осложненными механической желтухой. Статистически значимое воздействие ФХТ на уровень TNF- α привело к увеличению выживаемости после паллиативного хирургического лечения с использованием ФХТ более чем на три месяца, наряду с высокой безопасностью и низкой токсичностью, имеющими существенное значение для пациентов, которым не показано радикальное хирургическое лечение как вследствие запущенной стадии, так и вследствие полиорганных недостаточностей систем органов.

ГЛАВА 4 КОМБИНИРОВАННОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПРОТОКОВ

Ретроспективный этап научно-исследовательской программы, направленный на верификацию терапевтической эффективности различных подходов к паллиативной хирургической помощи, базировался на анализе данных 179 пациентов с ЗНОЖП. В зависимости от характера адьювантного воздействия весь массив клинических наблюдений был распределен по трем сопоставимым когортам. Первую подгруппу составили 11 человек с морфологически подтвержденной онкопатологией, в комплексный алгоритм ведения которых интегрировалась ФХТ. Во вторую когорту вошли 15 пациентов с гистологически верифицированным процессом, получавших комбинированное лечение, сочетавшее хирургическую декомпрессию и курсы системной паллиативной полихимиотерапии на основе схем гемцитабин/цисплатин, гемцитабин/оксалиплатин либо гемцитабин/капецитабин. Третью, наиболее репрезентативную выборку сформировали 153 больных, у которых пособие ограничивалось изолированным паллиативным оперативным вмешательством без привлечения дополнительных консервативных или фотодинамических методов. Структурированные сведения о гендерно-возрастном составе и стадировании онкопроцесса у включенных в исследование лиц аккумулированы в Таблице 4.1.

Сравнительный возрастной анализ продемонстрировал определенную неоднородность исследуемых совокупностей. Так, среди пациентов первой группы доля лиц моложе 60 лет составила 18,2 % (2 человека), в то время как интервал от 60 до 69 лет и категорию 70 лет и старше представляли 45,5 % (5 больных) и 36,4 % (4 больных) соответственно. Во второй когорте зафиксировано преобладание более молодых пациентов: удельный вес лиц до 60 лет достиг 40,0 % (6 наблюдений), показатель в возрастном диапазоне 60–69 лет составил 53,3 % (8 человек), тогда как на геронтологическую группу (семидесяти

лет и старше) пришелся лишь 1 случай (6,7 %). В свою очередь, третья группа характеризовалась существенным сдвигом в сторону пожилого и старческого возраста. Число пациентов моложе 60 лет в данной подгруппе ограничилось 31 человеком (20,3 %), доля больных в возрасте от 60 до 69 лет составила 22,2 % (34 наблюдения), в то время как большинство включенных в данную когорту лиц – 81 пациент (52,9 %) – находились в возрасте 70 лет и старше. В первой группе было 9 (81,8 %) мужчин и 2 (18,2 %) женщин. Во второй группе было 7 (46,7 %) мужчин и 8 (53,3 %) женщин. В третьей группе было 73 (47,8 %) мужчины и 80 (52,2 %) женщин.

По результатам интергруппового сопоставления демографических параметров установлены определенные межкогортные различия. Так, в первой группе зарегистрировано статистически подтвержденное преобладание лиц в возрастном диапазоне 60–69 лет по сравнению с аналогичным показателем третьей группы; кроме того, первая группа характеризовалась достоверно более высокой долей пациентов мужского пола по сравнению с контролем. Во второй когорте зафиксирована значимо меньшая репрезентативность пациентов геронтологической категории (семидесяти лет и старше) в сопоставлении с третьей группой. При этом между первой и второй группами клинического наблюдения детекции статистически значимых девиаций по гендерно-возрастным характеристикам не выявлено. В нозологической структуре всех сформированных подгрупп большинство больных с дистальной и проксимальной холангиокарциномой, а также с аденокарциномой большого дуоденального сосочка имели местнораспространенный или генерализованный опухолевый процесс, что соответствовало стадиям IIIa и IV согласно международной классификации TNM [1]. Анализ встречаемости рака желчного пузыря продемонстрировал гетерогенность выборки: в первой группе пациенты с данной нозологией полностью отсутствовали, во второй когорте верифицировано 4 случая (26,7 %) стадии IIIa и 3 наблюдения (20,0 %) стадии IV, тогда как в третьей группе указанная патология была диагностирована у 12 больных (7,8 %) со стадией IIIa и у 36 пациентов (23,5 %) с терминальной IV стадией заболевания.

Таблица 4.1 – Сравнительная характеристика возраста, пола и стадии основного заболевания у больных с ЗНОЖП

Показатель	Группы больных						p ₁	p ₂	p ₃
	первая группа (n – 11)		вторая группа (n – 15)		третья группа (n – 153)				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Возраст до 60 лет	2	18,2	6	40,0	31	20,3	0,825	0,079	0,447
Возраст от 60 до 70 лет	5	45,5	8	53,3	34	22,2	0,165	0,008	0,997
Возраст 70 лет и больше	4	36,4	1	6,7	81	52,9	0,456	< 0,001	0,163
Мужской пол	9	81,8	7	46,7	73	47,8	0,062	0,714	0,159
Женский пол	2	18,2	8	53,3	80	52,2	0,062	0,941	0,159
Локализация злокачественного новообразования									
Дистальная холангиокарцинома, в том числе	2	18,2	5	33,3	47	30,7	0,593	0,835	0,682
Па стадии по классификации TNM (8 редакция)	0	0,0	0	0,0	2	1,3	0,296	0,657	1,0
Пб стадии по классификации TNM (8 редакция)	0	0,0	0	0,0	5	3,3	0,771	0,475	1,0
Пга стадии по классификации TNM (8 редакция)	1	9,1	3	20,0	25	16,3	0,838	0,713	0,833
IV стадии по классификации TNM (8 редакция)	1	9,1	2	13,3	15	9,8	0,652	0,668	0,772
Проксимальная холангиокарцинома, в том числе	5	45,5	2	13,3	40	26,1	0,297	0,274	0,167
Ia стадии по классификации TNM (8 редакция)	0	0,0	0	0,0	1	0,7	0,097	0,745	1,0
II стадии по классификации TNM (8 редакция)	0	0,0	0	0,0	1	0,7	0,097	0,745	1,0
IIIa стадии по классификации TNM (8 редакция)	2	18,2	1	6,7	19	12,4	0,929	0,515	0,775
IV стадии по классификации TNM (8 редакция)	3	27,3	1	6,7	19	12,4	0,346	0,515	0,375

Продолжение Таблицы 4.1

[illegible]

Сравнительный анализ распределения больных по стадиям онкопроцесса подтвердил репрезентативную сопоставимость всех сформированных групп, за единственным исключением, касающимся верификации неоплазий желчного пузыря. В первой когорте с ФХТ пациенты с данной локализацией не регистрировались, что обусловлено непреодолимыми топографо-анатомическими и техническими ограничениями для обеспечения адекватного контактного лазерного воздействия на первичный очаг. Напротив, во второй группе комбинированного лечения частота встречаемости рака желчного пузыря была статистически достоверно выше по сравнению с показателями остальных двух сопоставляемых выборок.

Была проведена стандартизация второй и третьей группы по возрасту и стадии новообразования желчного пузыря по классификации TNM, после чего была проанализирована пятилетняя выживаемость попарно во всех группах (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Сравнительная характеристика пятилетней выживаемости у больных ЗНОЖП после паллиативного хирургического лечения, включавшего ФХТ (первая группа), химиотерапию (вторая группа) и без комбинированного лечения (третья группа)

Группа	Медиана выживания, дни	95 % доверительный интервал	p ₁	p ₂	p ₃
	Me (Q ₁ ; Q ₃)				
Первая	170,0 (1 648,0; 113,0)	25,2–365,2	0,027	< 0,001	0,609
Вторая	411,0 (602,0; 96,0)	19,8–372,3			
Третья	74,0 (158,0;24,0)	55,6; 92,4			
Примечание: p ₁ – статистическая значимость различий между первой и третьей группой, p ₂ – статистическая значимость различий между второй и третьей группой, p ₃ – статистическая значимость различий между первой и второй группой.					

При сравнении кривых выживаемости (Рисунок 4.1) выявлена статистически значимо большая медиана выживаемости в первой группе более чем на три месяца (p = 0,027) и во второй группе на 11 месяцев (p < 0,001) по

сравнению с третьей выборкой. При этом не выявлена статистически значимая разница между первой и второй группами.

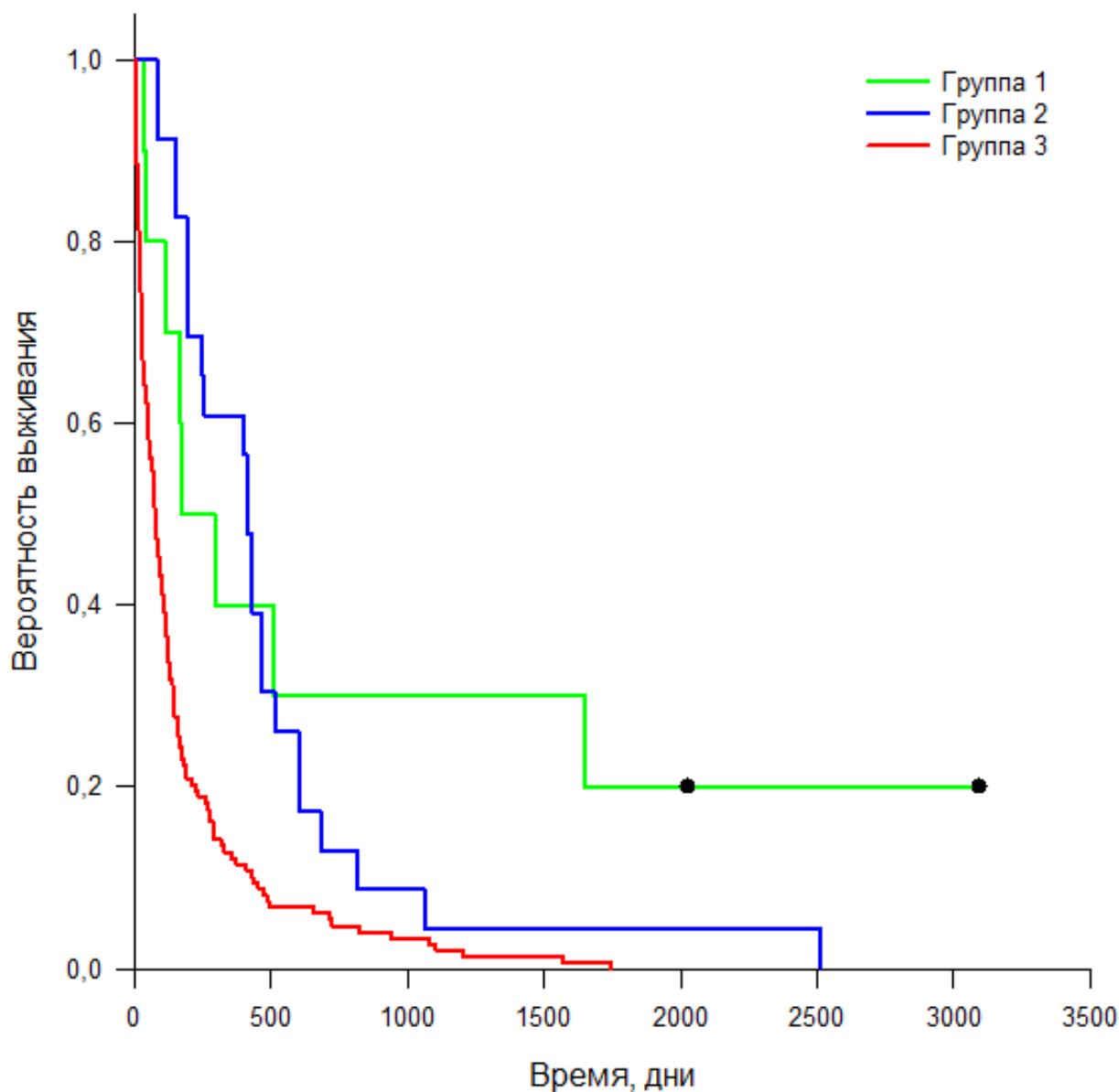


Рисунок 4.1 – Сравнение кривых выживаемости пациентов со ЗНОЖП после паллиативного хирургического лечения, включавшего ФХТ (первая группа), химиотерапию (вторая группа) и без комбинированного лечения (третья группа)

Таким образом, паллиативная транслюминальная фотохромотерапия может быть вариантом выбора у пациентов, у которых имеются противопоказания для химиотерапевтического лечения, позволяя увеличить выживаемость пациентов

более чем на три месяца. Однако основным недостатком паллиативной транслюминальной ФХТ является отсутствие возможности ее применения у пациентов со злокачественными новообразованиями желчного пузыря из-за отсутствия таргетного доступа к опухоли.

Резюме

Паллиативное хирургическое лечение с применением транслюминальной ФХТ позволило увеличить выживаемость более чем на три месяца, при этом не было статистически значимой разницы между группами, где применялась паллиативная химиотерапия и транслюминальная ФХТ. Основным преимуществом ФХТ является высокая безопасность и низкая токсичность метода, делающая ее вариантом выбора у пациентов, у которых имеются противопоказания к химиотерапии. Однако основным недостатком, ограничивающим ее применение у пациентов со злокачественными новообразованиями желчевыводящих протоков, является невозможность ее применения у пациентов со злокачественным новообразованием желчного пузыря вследствие отсутствия технической возможности таргетного доступа к опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема паллиативного комплексного хирургического лечения механической желтухи, вызванной ЗНОЖП, является актуальной проблемой современной хирургии, сочетающей в себе как трудности, связанные с отсутствием эффективных и малотоксичных схем химиотерапии, способных довести общую продолжительность жизни пациентов до года, так и трудности при миниинвазивной декомпрессии желчевыводящих протоков. Недостатками наружного и наружно-внутреннего дренирования являются постоянное наличие дренажа и сопутствующие этому снижение качества жизни и потенциальные риски инфицирования, в то время как недостатками эндобилиарного стентирования являются высокие риски окклюзии стента. В обоих случаях ключевой проблемой становится продолженный рост опухоли. Как проблемы консервативного химиотерапевтического лечения, так и рецидивы билиарной гипертензии вследствие продолженного роста опухоли делают актуальным поиск нового метода, сочетающего в себе локальный цитотоксический эффект, позволяющий увеличить просвет желчных протоков, и низкую токсичность. Таким перспективным методом является высокоточная таргетная транслуминальная локальная ФХТ.

Было проведено два открытых нерандомизированных сравнительных исследования: проспективное исследование эффективности влияния транслуминальной ФХТ на выживаемость пациентов с механической желтухой, обусловленной ЗНОЖП, и ретроспективное исследование эффективности влияния комбинированного хирургического лечения на выживаемость пациентов с механической желтухой, обусловленной ЗНОЖП на материале 179 больных, проходивших комплексное лечение в период с 2017 по 2024 гг.

Базовая консервативная терапия у всех включенных в исследование больных носила комплексный характер и была сфокусирована на купировании синдрома билиарной гипертензии. Протокол консервативного сопровождения аккумулировал адекватную инфузионную поддержку, назначение

гепатопротекторов, анальгезирующую и превентивную антибактериальную терапию, а также применение ингибиторов протонной помпы. Программа интервенционного лечения предусматривала выполнение различных вариантов декомпрессионных хирургических вмешательств на желчевыводящих путях, после успешного завершения которых пациенты маршрутизировались на консультативный прием к онкологу для определения дальнейшей тактики специализированного противоопухолевого воздействия.

Для прецизионного мониторинга частоты возникновения ранних послеоперационных нежелательных явлений и анализа кумулятивной выживаемости в зависимости от применения транслюминальной ФХТ было сформировано проспективное контролируемое исследование. В него вошли 46 пациентов с подпеченочной желтухой, вызванной злокачественными новообразованиями желчевыводящих протоков, которым на первом этапе выполнялось малоинвазивное антеградное или ретроградное дренирование билиарного тракта в период с 2017 по 2024 гг. После дачи информированного согласия на проведение внутрипротоковой ФХТ в рамках паллиативного хирургического пособия была выделена основная группа, численность которой составила 11 человек (23,9 % от проспективной выборки). Контрольную группу сформировали остальные 35 пациентов, чей алгоритм паллиативного интервенционного лечения не включал использование фотодинамических методов.

Интеграция внутрипротоковой ФХТ в алгоритмы паллиативной хирургической помощи пациентам со злокачественными новообразованиями билиарного тракта обеспечила адекватное восстановление пассажа желчи. Это способствовало эффективному купированию клинических проявлений и лабораторных маркеров подпеченочной желтухи. В частности, в основной когорте зарегистрирована более выраженное и достоверное уменьшение показателей общего билирубина сыворотки по сравнению с результатами группы контроля. Наряду с этим, фотодинамическое воздействие индуцировало статистически подтвержденное падение концентрации фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) –

ключевого медиатора системной воспалительной реакции, неоангиогенеза и опухолевой инвазии.

Статистический анализ выявил устойчивые причинно-следственные взаимосвязи между сывороточными уровнями TNF- α , маркерами тромбинемии и фибринолиза (TPA, PAI-1), концентрацией общего билирубина и медианой долгосрочной пятилетней выживаемости больных с ЗНОЖП. Достоверный супрессивный эффект ФХТ в отношении экспрессии TNF- α конвертировался в клинически значимое пролонгирование жизни пациентов – прирост медианы выживаемости после комбинированного паллиативного вмешательства превысил три месяца. Данное терапевтическое преимущество сочеталось с контролируемым профилем безопасности и минимальной токсичностью метода. Обозначенные характеристики имеют критически важное значение для инкурабельной когорты больных, которым проведение радикального оперативного вмешательства абсолютно противопоказано как ввиду манифестации запущенных стадий онкопроцесса, так и по причине декомпенсированной полиорганной дисфункции.

С целью оценки эффективности влияния комбинированного паллиативного хирургического лечения на выживаемость пациентов с механической желтухой, обусловленной ЗНОЖП, в сравнительное ретроспективное исследование выживаемости включено 179 пациентов со злокачественными новообразованиями желчевыводящих протоков.

В зависимости от характера реализованного междисциплинарного пособия весь массив клинических наблюдений был распределен по трем сопоставимым когортам. Первую подгруппу составили 11 человек с морфологически подтвержденной онкопатологией, в программу ведения которых интегрировалось паллиативное оперативное вмешательство в сочетании с курсом ФХТ. Во вторую когорту вошли 15 пациентов с гистологически верифицированным процессом, получавших комбинированное лечение, включавшее хирургическую декомпрессию и системную цитостатическую химиотерапию. Третью, выборку сформировали 153 больных, у которых схема терапии ограничивалась изолированной хирургической декомпрессией без привлечения адъювантных

методов (ФХТ или химиотерапевтического воздействия).

Интеграция транслюминальной ФХТ в алгоритмы паллиативной хирургической помощи позволила пролонгировать продолжительность жизни больных более чем на три месяца. При этом в ходе межгруппового анализа не зафиксировано статистически достоверных девиаций в показателях кумулятивной выживаемости между когортами, где применялась системная химиотерапия или локальная ФХТ. Ключевым терапевтическим преимуществом фотодинамического воздействия выступает контролируемый профиль безопасности и минимальная системная токсичность, что позиционирует данную технологию как приоритетный метод выбора у соматически ослабленных пациентов с абсолютными противопоказаниями к цитостатическим режимам. Тем не менее главным лимитирующим фактором, ограничивающим рутинное внедрение ФХТ при онкопатологии билиарного тракта, признана невозможность ее экстраполяции на случаи злокачественных новообразований желчного пузыря, что продиктовано объективными анатомо-техническими препятствиями для обеспечения селективного таргетного доступа к первичному опухолевому очагу.

Таким образом, поставленные в диссертационном исследовании задачи были решены. Внедрен способ проведения транслюминальной фотохромотерапии злокачественных новообразований желчевыводящих протоков. Определены показатели протеолиза и воспаления, влияющие на выживаемость у пациентов со злокачественными новообразованиями желчевыводящих протоков. Проанализированы результаты пятилетней выживаемости и летальности пациентов, которым проводилось паллиативное хирургическое лечение с применением транслюминальной ФХТ, комбинированное паллиативное хирургическое лечение и паллиативное хирургическое лечение без дополнительных методов. Выявлено восстановление просвета желчного протока благодаря транслюминальной фотохромотерапии при холедохоскопии и статистически значимое увеличение выживаемости и влияние транслюминальной фотохромотерапии на маркеры опухолевой инвазии и прогностические факторы, влияющие на пятилетнюю выживаемость при низкой токсичности метода,

делающей транслюминальную фотохромотерапию методом выбора у пациентов со злокачественными новообразованиями желчевыводящих протоков за исключением рака желчного пузыря, которым не показано радикальное хирургическое лечение и у которых имеются противопоказания к химиотерапевтическому лечению.

ВЫВОДЫ

1. Паллиативное хирургическое лечение больных механической желтухой, обусловленной злокачественными новообразованиями желчевыводящих протоков, с применением транслюминальной фотохромотерапии позволяет восстановить просвет желчевыводящих протоков, снизить уровень билирубинемии более чем в пять раз ($p = 0,01$, мощность 91,6 %).

2. Паллиативное хирургическое лечение больных механической желтухой, обусловленной злокачественными новообразованиями желчевыводящих протоков, с применением транслюминальной фотохромотерапии позволяет замедлить инвазивный рост опухоли, уменьшить уровень ФНО- α более чем в три раза ($p = 0,041$, мощность 80,1 %).

3. Паллиативное хирургическое лечение больных механической желтухой, обусловленной злокачественными новообразованиями желчевыводящих протоков, с применением транслюминальной фотохромотерапии позволяет увеличить выживаемость больных, которым не показано радикальное оперативное лечение или химиотерапевтическое лечение, более чем на три месяца ($p = 0,046$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных злокачественными новообразованиями желчевыводящих протоков, которым не показано радикальное оперативное лечение и у которых имеются противопоказания к химиотерапии, включая пациентов с IV стадией заболевания, осложненными механической желтухой, следует ограничиться паллиативным вмешательством с применением транслюминальной фотохромотерапии, позволяющей восстановить просвет желчевыводящих протоков, увеличить выживаемость больных.

2. Критерием эффективности паллиативного лечения с применением транслюминальной фотохромотерапии при злокачественных новообразованиях желчевыводящих протоков, осложненных механической желтухой, является отсутствие послеоперационных осложнений, восстановление просвета желчевыводящих протоков при антеградной и ретроградной эндоскопической холангиографии, видеоэндоскопической холедохоскопии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Необходима разработка схемы паллиативного курсового применения транслюминальной фотохромотерапии у пациентов со злокачественными новообразованиями желчевыводящих протоков. Требуется разработка модификации транслюминальной фотохромотерапии, эффективной при злокачественных новообразованиях желчного пузыря за счет таргетного подведения лазера к опухоли. Требуют дальнейшего изучения влияние фотохромотерапии на механизмы сопряжения окислительного стресса, гемостаза, протеиназно-ингибиторного дисбаланса и ангиогенеза злокачественных новообразований, что позволило бы оценить риски тромботических осложнений в раннем и отдаленном послеоперационных периодах.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
БДС	большой дуоденальный сосочек
ГЕА	гепатикоеюноанастомоз
ДПК	двенадцатиперстная кишка
Ед	единица действия
ЗНОЖП	злокачественное новообразование желчевыводящих протоков
ИБС	ишемическая болезнь сердца
НВД	наружно-внутреннее дренирование
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
ОБП	органов брюшной полости
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ПДР	гастропанкреатодуоденальная резекция
ПИКС	постинфарктный кардиосклероз
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФГДС	фиброгастродуоденоскопия
ФХТ	фотохромотерапия
ФС	фотосенсибилизатор
ФНО- α	фактор некроза опухоли альфа
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧЧХС	чрескожная чреспеченочная холангиостомия
ЭКГ	электрокардиография
Эндо-УЗИ	эндоскопическое ультразвуковое исследование
ЭПСТ	эндоскопическая папиллосфинктеротомия
ПРОС-катетер	катетер для прямой пероральной холангиоскопии

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

Фотохромотерапия – применительно к тематике исследования под фотохромотерапией понималось комбинированное двухэтапное воздействие, где на первом этапе системной фотохромотерапии применялось воздействие когерентного лазерного излучения длиной волны 662–665 нм светодиодным источником света специализированного аппарата для внутривенного облучения крови надвенно на фотосенсибилизатор, который вводился пациенту внутривенно, а затем на втором этапе локальной фотохромотерапии проводилось световое воздействие когерентным лазерным излучением длиной волны 662 нм кварцевым цилиндрическим диффузором при видеоэндоскопическом визуальном контроле с применением светодиодного источника света эндоскопа.

Злокачественные новообразования желчевыводящих протоков – применительно к тематике исследования под злокачественными новообразованиями желчевыводящих протоков понимались злокачественные новообразования органов и структур, входящих единый внепеченочный желчевыводящий аппарат, в частности правый и левый печеночный протоки, общий печеночный проток, пузырный проток, желчный пузырь, общий желчный проток, большой дуоденальный сосочек [3].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барыков, В. Н. Диагностика, предоперационная подготовка и хирургическое лечение опухолей панкреатодуоденальной области (клинико-экспериментальное исследование) : автореферат ... д-ра мед. наук / Барыков В. Н. – Челябинск, 2002. – 41 с.
2. Охотников, О. И. Антеградные эндобилиарные вмешательства при синдроме механической желтухи / О. И. Охотников, С. Н. Григорьев, М. В. Яковлева // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т. 16, № 3. – С. 44–49. – EDN ODWDLV.
3. Брайерли, Дж. Д. TNM: Классификация злокачественных опухолей / Дж. Д. Брайерли, М. К. Господарович, К. Виттекинд : пер. с англ. – Москва : Логосфера, 2018. – 344 с.
4. Быков, М. И. Пероральная холангиоскопия в диагностике и лечении стриктур желчевыводящих путей / М. И. Быков, А. Е. Мнацаканян, А. А. Таран // Инновационная медицина Кубани. – 2023. – Т. 8, № 1. – С. 79–88.
5. Вялов, С. С. Синдром цитолиза в гастроэнтерологии: тактика ведения пациентов в общей практике / С. С. Вялов // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2013. – № 1. – С. М42–48.
6. Гальперин, Э. И. Классификация тяжести механической желтухи / Э. И. Гальперин, О. Н. Момунова // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2014. – № 1. – С. 5–9.
7. Гальперин, Э. И. Особенности симптоматики и хирургического лечения разного типа рубцовых стриктур желчных протоков / Э. И. Гальперин, А. Ю. Чевокин, Т. Г. Дюжева // Анналы хирургической гепатологии. – 2017. – Т. 22, № 3. – С. 19–28.
8. Гемобилия при чрескожной чреспеченочной холангиостомии / О. И. Охотников, М. В. Яковлева, С. Н. Григорьев [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2020. – Т. 25, № 1. – С. 56–61.

9. Диагностические и терапевтические аспекты лечения больных с синдромом механической желтухи: по следам Российского консенсуса / И. Е. Хатьков, Р. Г. Аванесян, Г. Г. Ахаладзе [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 2. – С. 138–144.
10. Дифференцированный подход к применению минимально инвазивных методов лечения опухолевой механической желтухи / Э. И. Гальперин, Г. Г. Ахаладзе, П. С. Ветшев, Т. Г. Дюжева // Анналы хирургической гепатологии. – 2019. – Т. 24, № 2. – С. 10–24.
11. Инфекционные осложнения при различных вариантах чрескожного наружно-внутреннего билиарного дренирования при механической желтухе опухолевого генеза / О. И. Охотников, М. В. Яковлева, С. Н. Григорьев [и др.] // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2021. – Т. 4, № 2. – С. 51–59.
12. Мерабишвили В. М. Состояние онкологической помощи в России: эпидемиология и выживаемость больных злокачественными новообразованиями (однолетняя и пятилетняя) по всем локализациям опухолей. Влияние пандемии коронавируса (популяционное исследование) / Злокачественные опухоли. – 2023. – № 13(3s1). – С. 85–96.
13. Клинический случай проведения паллиативной транслюминальной фотохромотерапии нерезектабельной холангиокарциномы / А. Н. Мищенко, А. Е. Цеймах, Я. Н. Шойхет, И. В. Кулешова // Бюллетень медицинской науки. – 2024. – № 2 (34). – С. 116–122.
14. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России». Рак желчевыводящей системы. Клинические рекомендации. – 2024. – 80 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/495_2 (Ссылка активна на 29.08.2025). – Текст : электронный.
15. Острый холангит GRADE II-III – взгляд интервенционного радиолога / О. И. Охотников, М. В. Яковлева, Н. И. Шевченко [и др.] // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н. В. Склифосовского. – 2024. – Т. 13, № 1. – С. 123–127.

16. Паллиативное хирургическое лечение с применением фотохромотерапии больных со злокачественными новообразованиями желчевыводящей системы, осложненными обструктивной желтухой / А. Н. Мищенко, А. Е. Цеймах, В. А. Куртуков, Я. Н. Шойхет // Biomedical Photonics. – 2023. – Т. 12, № 2. – С. 4–10.

17. Панкреатодуоденальная резекция – результаты и перспективы (двухцентровое исследование) / В. А. Солодкий, А. Г. Кригер, Д. С. Горин [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2023. – № 5. – С. 13–21.

18. Панкреатодуоденальная резекция с резекцией верхней брыжеечной вены без сосудистой реконструкции / Г. Г. Ахаладзе, С. В. Гончаров, И. Д. Лагкуева [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2022. – Т. 27, № 3. – С. 63–67.

19. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сабин; под ред. В. П. Леонова. – 4-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 232 с.

20. Регенеративное действие тканеинженерных конструкций на основе волокнисто-проницаемого никелида титана / О. В. Кокорев, Г. Ц. Дамбаев, Е. С. Марченко [и др.] // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2022. – Т. 25, № 2(81). – С. 25–37.

21. Рентгенэндоваскулярная хирургия : Национальное Руководство. В 4 томах / С. А. Абугов, Б. Г. Алекян, К. Н. Бабичев [и др.] ; под ред. Б. Г. Алекяна. Том 3. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2017. – 600 с.

22. Российский консенсус по актуальным вопросам диагностики и лечения синдрома механической желтухи / И. Е. Хатьков, Р. Г. Аванесян, Г. Г. Ахаладзе [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2020. – № 6. – С. 5–17.

23. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности / А. П. Момот, Л. П. Цывкина, И. А. Тараненко [и др.] – Москва : Знание-М, 2022. – 146 с.

24. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой – М. : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2024. – 262 с.

25. Спорные вопросы стентирования желчных протоков при проксимальном опухолевом билиарном блоке / Ю. В. Кулезнева, О. В. Мелехина, А. Б. Мусатов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 79–88.

26. Химиотерапия неоперабельного рака желчевыводящих протоков / А. Н. Мищенко, А. Е. Цеймах, Я. Н. Шойхет, Н. К. Бедян // Бюллетень медицинской науки. – 2024. – № 1 (33). – С. 121–127.

27. Цеймах, А. Е. Миниинвазивное хирургическое лечение больных механической желтухой : специальность 3.1.9 «Хирургия» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Цеймах Александр Евгеньевич ; Алтайский государственный медицинский университет. – Новосибирск, 2024. – 222 с. – Текст : непосредственный.

28. Эффективность паллиативной фотохромотерапии нерезектабельных злокачественных новообразований желчевыводящей системы. Систематический обзор и мета-анализ / А. Н. Мищенко, А. Е. Цеймах, В. А. Куртуков, Я. Н. Шойхет // Biomedical Photonics. – 2024. – № 13(2). – С. 34–42.

29. Ablation Therapy of the Biliary Tree: Status and Comprehensive Review / M. Kim, D. Parekh, M. Kahaleh // J Clin Gastroenterol. – 2024. – № 58 (4). – P. 317–323.

30. A phase III study of futibatinib (TAS-120) versus gemcitabine-cisplatin (gem-cis) chemotherapy as first-line (1L) treatment for patients (pts) with advanced (adv) cholangiocarcinoma (CCA) harboring fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) gene rearrangements (FOENIX-CCA3) / M. J. Borad, J. A. Bridgewater, C. Morizane [et al.] // J Clin Oncol. – 2020. – № 38(4). – P. TPS600.

31. A population-based retrospective study of biliary tract cancers in Alberta, Canada / C. Beaulieu, A. Lui, D. Yusuf [et al.] // Curr Oncol. – 2021. – № 28(1). – P. 417–427.

32. A retrospective study of patient-tailored FOLFIRINOX as a first-line chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer / A. Ulusakarya, A. Karaboué, O. Ciacio [et al.] // BMC Cancer. – 2020. – № 20 (1). – P. 515.
33. A review of systemic therapy in biliary tract carcinoma / H. Jansen, U. F. Pape, N. Utku // J Gastrointest Oncol. – 2020. – № 11 (4). – P. 770–789.
34. A Systematised Literature Review of Real-World Treatment Patterns and Outcomes in Unresectable Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer / V. Peirce, M. Paskow, L. Qin [et al.] // Target Oncol. – 2023. – № 18 (6). – P. 837–852.
35. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for biliary tract cancer: a review of randomized controlled trials / K. Nakachi, N. Gotohda, E. Hatano [et al.] // Jpn J Clin Oncol. – 2023. – № 53 (11). – P. 1019–1026.
36. Adjuvant therapy for resected biliary tract cancer: ASCO clinical practice guideline / R. T. Shroff, E. B. Kennedy, M. Bachini [et al.] // J Clin Oncol. – 2019. – № 37 (12). – P. 1015–1027.
37. ALPPS for locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: did aggressive surgery lead to the oncological benefit? An international multi-center study / J. Li, M. Moustafa, M. Linecker [et al.] // Ann Surg Oncol. – 2020. – № 27(5). – P. 1372–1384.
38. Aromataris E. JBI Manual for Evidence Synthesis / E. Aromataris, C. Lockwood, K. Porritt [et al.]. – Text : electronic. / JBI. – 2024. – URL: <https://synthesismanual.jbi.global/> (date of the application : 03.08.2024).
39. Biliary tract cancer / Z. Zamani, S. Fatima. – Text : electronic. – Treasure Island : Stat Pearls, 2021. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560550/> (date of the application : 03.08.2024).
40. Biliary tract cancer: current challenges and future prospects / M. Ghidini, C. Pizzo, A. Botticelli [et al.] // Cells. – 2019. – № 11. – P. 379–388.
41. Biliary tract cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up / A. Vogel, J. Bridgewater, J. Edeline [et al.] // Ann Oncol. – 2023. – № 34(2). – P. 127–140.

42. Case Report: Camrelizumab combined with gemcitabine and oxaliplatin in the treatment of advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a case report and literature review / Z. Zhang, X. Wang, H. Li [et al.] // J Cancer Res Ther. – 2023. – № 14. – P. 1230261.
43. Cholangiocarcinoma and gallbladder cancer. / Alberta Health Services. – Text : electronic – Alberta Health Services, 2023. – URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi010-biliary.pdf> / (date of the application : 03.08.2024).
44. Cholangiocarcinoma: the quest for a second-line systemic treatment / A. Vienot, C. Neuzillet // Transl Cancer Res. – 2019. – № 8 (3). – P. 275–288.
45. Circular RNA in cholangiocarcinoma: A systematic review and bibliometric analysis / Z. Zhou, C. Chen, B. Han [et al.] // Pathol Res Pract. – 2023. – № 249. – P. 154755.
46. Clinical benefit of maintenance therapy for advanced biliary tract cancer patients showing no progression after first-line gemcitabine plus cisplatin / J. Hyung, B. Kim, C. Yoo // Cancer Res Treat. – 2019. – № 51 (3). – P. 901–909.
47. Combined photodynamic therapy with systemic chemotherapy for unresectable cholangiocarcinoma / M. A. Gonzalez-Carmona, M. Bolch, C. Jansen [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. – 2019. – № 49 (4). – P. 437–447.
48. Comparison of different first-line systemic therapies in advanced biliary tract cancer based on updated random controlled trials: a systematic review and network meta-analysis / L. Feng, Y. Wang, H. Xu, F. Yi // Biomed Res Int. – 2022. – № 2022. – P. 1720696.
49. Consensus report from the Miami Liver Proton Therapy Conference / M. D. Chuong, A. Kaiser, F. Khan // Front Oncol. – 2019. – № 9. – P. 457.
50. Conventional and drug-eluting beads transarterial chemoembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and pooled analysis / M. He, N. Jiang, X. Yin [et al.] // J Cancer Res Clin Oncol. – 2023. – № 149 (1). – P. 531–540.

51. Corrections to: Combination of TACE and Lenvatinib as a promising option for downstaging to surgery of initially unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma / P. Yuan, J. Song, F. Wang [et al.] // Invest New Drugs. – 2023. – № 41 (2). – P. 182.
52. Current biologics for treatment of biliary tract cancers / D. Y. Zhao, K. H. Lim [et al.] // J Gastrointest Oncol. – 2017. – № 8 (3). – P. 430–440.
53. Current interventional options for palliative care for patients with advanced-stage cholangiocarcinoma / M. Makki, M. Bentaleb, M. Abdulrahman [et al.] // World J Clin Oncol. – 2024. – № 15 (3). – P. 381–390.
54. Current Updates on Diagnosis and Management of Cholangiocarcinoma: from Surgery to Targeted Therapy / H. Surya, M. Abdullah, E. J. Nelwan [et al.] // Acta Med Indones. – 2023. – № 55 (3). – P. 361–370.
55. Development and validation of a risk prediction model for acute kidney injury in patients with malignant obstructive jaundice: a retrospective matched cohort study / P. Ju, Z. Li, Y. Zhu, C. Zou // Ren Fail. – 2025. – № 47(1). – P. 2570813.
56. Dindo, D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P. A. Clavien // Annals of Surgery. – 2004. – № 240 (2). – P. 205–213.
57. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer / D. Y. Oh, H. A. Ruth, S. Qin [et al.] // NEJM Evid. – 2022. – № 1 (8). – P. EVIDoA2200015.
58. Durvalumab: A Review in Advanced Biliary Tract Cancer / S. Fung, Y. Y. Syed // Target Oncol. – 2023. – № 18(6). – P. 965–972. doi: 10.3390/cells12162098.
59. Dynamics of soluble programmed death-ligand 1 (sPDL1) during chemotherapy and its prognostic implications in cancer patients: biomarker development in immuno-oncology / H. Ha, J. H. Bang, A. R. Nam [et al.] // Cancer Res Treat. – 2019. – № 51 (2). – P. 832–840.

60. Eastern Canadian Gastrointestinal Cancer Consensus Conference 2019 / J. Gotfrit, R. Goodwin, T. Asmis [et al.] // *Curr Onco.* – 2021. – № 28 (3). – P. 1988–2006.
61. Efficacy and safety of first-line chemotherapies for patients with advanced biliary tract carcinoma: a systematic review and network meta-analysis / Y. Jiang, Z. Zeng, J. Zeng [et al.] // *Front Oncol.* – 2021. – № 11. – P. 736113.
62. Efficacy and safety of first-line targeted treatment and immunotherapy for patients with biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis / X. Yan, H. Zou, Y. Lai [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2022. – № 15 (1). – P. 39.
63. Efficacy and safety of photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: A meta-analysis / Y. Lu, L. Liu, J. C. Wu [et al.] // *Clinics and research in hepatology and gastroenterology.* – 2015. – № 39 (6). – P. 718–724.
64. Endoscopic application of photodynamic therapy for cholangiocarcinoma / A. Rumalla, T. H. Baron, K. K. Wang [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2001. – № 53 (4). – P. 500–504.
65. Endoscopic Ultrasound-Guided vs Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography-Guided Biliary Drainage as Primary Approach to Malignant Distal Biliary Obstruction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / H. Gopakumar, R. R. Singh, V. Revanur [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2024. – № 119 (8). – P. 1607–1615.
66. FIGHT-302: first-line pemigatinib vs gemcitabine plus cisplatin for advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 rearrangements / T. S. Bekaii-Saab, J. W. Valle, E. Van Cutsem [et al.] // *Future Oncol.* – 2020. – № 16(30). – P. 2385–2399.
67. Final overall survival efficacy results of Ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with IDH1 mutation: The phase 3 randomized clinical ClarIDHy trial / A. X. Zhu, T. Macarulla, M. M. Javle [et al.] // *JAMA Oncol.* – 2021. – № 7 (11). – P. 1669–1677.
68. Fitzgerald, F. Photodynamic Therapy (PDT): Principles, Mechanisms and Applications / ed. By F. Fitzgerald – New York : Nova Biomedical, 2017. – 223 c.

69. Fluoropyrimidine single agent or doublet chemotherapy as second line treatment in advanced biliary tract cancer / C. Neuzillet, A. Casadei-Gardini, B. Briau [et al.] // *Int J Cancer*. – 2020. – № 147 (11). – P. 3177–3188.

70. Gemcitabine plus cisplatin chemotherapy prolongs the survival in advanced hilar cholangiocarcinoma: a large multicenter study / D. W. Shin, M. J. Kim, J. C. Lee [et al.] // *Am J Clin Oncol*. – 2020. – № 43 (6). – P. 422–427.

71. Hepatic arterial infusion pump chemotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis / J. J. Holster, M. El Hassnaoui, S. Franssen [et al.] // *Ann Surg Oncol*. – 2022. – № 29 (9). – P. 5528–5538.

72. Integrating Etiological Insights With Machine Learning for Precision Diagnosis of Obstructive Jaundice: Findings From a High-Volume Center / N. Wen, Y. Wang, X. Xiong [et al.] // *Clin Transl Gastroenterol*. – 2025. – № 16(8): e00849.

73. Infigratinib (BGJ398) in previously treated patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: mature results from a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study / M. Javle, S. Roychowdhury, R. K. Kelley [et al.] // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. – 2021. – № 6 (10). – P. 803–815.

74. International recommendations for personalised selective internal radiation therapy of primary and metastatic liver diseases with yttrium-90 resin microspheres / H. Levillain, O. Bagni, C. M. Deroose [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2021. – № 48(5). – P. 1570–1584.

75. Interplay between the Human Microbiome and Biliary Tract Cancer: Implications for Pathogenesis and Therapy / C. Ye, C. Dong, Y. Lin [et al.] // *Microorganisms*. – 2023. – № 11 (10). – P. 2598.

76. Interventional Treatment Strategies in Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Perspectives for Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma / T. A. Auer, F. Colletini, L. Segger [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2023. – № 15(9). – P. 2655.

77. Intrahepatic cholangiocarcinoma: a dose threshold evaluation in those undergoing transarterial radioembolization / S. Young, P. Torkian, S. Flanagan [et al.] // *J Gastrointest Oncol*. – 2023. – № 14 (5). – P. 2202–2211.

78. Irreversible electroporation for hepatic tumors: protocol standardization using the modified Delphi technique / A. Rumalla, T. H. Baron, K. K. Wang [et al.] // *J Vasc Interv Radiol.* – 2020. – № 31 (11). – P. 1765–1771.
79. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study / G. K. Abou-Alfa, T. Macarulla, M. M. Javle [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2020. – № 21(6). – P. 796–807.
80. Lacking Immunotherapy Biomarkers for Biliary Tract Cancer: A Comprehensive Systematic Literature Review and Meta-Analysis / G. Frega, F. P. Cossio, J. M. Banales [et al.] // *Cells.* – 2023. – № 12(16). – P. 2098.
81. Locoregional Therapy for Intrahepatic Cholangiocarcinoma / M. Owen, M. S. Makary, E. W. Beal [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2023. – № 15 (8). – P. 2384.
82. Long Term Survival Following DeltaRex-G/DeltaVax Tumor- Targeted Gene Therapy for Advanced Chemotherapy -Resistant Malignancies: An Academic Milestone / S. Liu, S. P. Chawla, H. Bruckner [et al.] // *Clin Oncol.* – 2021. – № 6. – P. 1807.
83. Long-Term Results of ERCP- or PTCS-Directed Photodynamic Therapy for Unresectable Hilar Cholangiocarcinoma / Z. Li, X. Jiang, H. Xiao [et al.] // *Surg Endosc.* – 2021. – № 35(10). – P. 5655–5664.
84. Management of primary hepatic malignancies during the COVID-19 pandemic: recommendations for risk mitigation from a multidisciplinary perspective / K. Baria, S. Apisarnthanarax, G. M. O'Kane [et al.] // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – № 5(8). – P. 765–775.
85. Maximizing survival in hilar cholangiocarcinoma patients using multi-modality therapy: photodynamic therapy (pdt) with stenting, chemotherapy, and radiation / H. Haider, C. G. Chapman, U. D. Siddiqui // *Gastrointestinal Endoscopy.* – 2020. – № 91 (6). – P. 1–5.
86. Multimodal treatment with endoscopic ablation and systemic therapy for cholangiocarcinoma / Z. Nabi, M. Żorniak, D. N. Reddy // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2024. – № 68. – P. 101893.

87. New Era of Immune-Based Therapy in Intrahepatic Cholangiocarcinoma / E. Kawamura, T. Matsubara, N. Kawada // *Cancers (Basel)*. – 2023. – № 15 (15). – P. 3993.
88. Nodular hepatocellular carcinoma / L. S. Antipina, G. Ts. Dambaev, D. V. Vasilchenko [et al.] // *Annals of HPB Surgery*. – 2023. – Vol. 28, No. 4. – P. 88–92.
89. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy / T. Zoepf, R. Jakobs, J. C. Arnold [et al.] // *Am J Gastroenterol*. – 2005. – № 100 (11). – P. 2426–2430.
90. Pandey, R. K. *Handbook of Photodynamic Therapy: Updates on Recent Applications of Porphyrin-Based Compounds* / R. K. Pandey, T. J. Dougherty, D. Kessel. – (1st. ed.). World Scientific Publishing Co., Inc., USA., 2016. – 564 p.
91. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / R. K. Kelley, M. Ueno, C. Yoo [et al.] // *Lancet*. – 2023. – № 401(10391). – P. 1853–1865.
92. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study / G. K. Abou-Alfa, V. Sahai, A. Hollebecque [et al.] // *Lancet Oncol*. – 2020. – № 21(5). – P. 671–684.
93. Percutaneous self-expanding metal stents versus endoscopic polyethylene endoprotheses for treating malignant biliary obstruction: randomized clinical trial / V. Piñol, A. Castells, J. M. Bordas [et al.] // *Radiology*. – 2002. – № 225. – P. 27–34.
94. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study / M. Javle, M. J. Borad, N. S. Azad [et al.] // *Lancet Oncol*. – 2021. – № 22 (9). – P. 1290–1300.
95. Phase II study of photodynamic therapy and metal stent as palliative treatment for nonresectable hilar cholangiocarcinoma / F. L. Dumoulin, T. Gerhardt, S. Fuchs [et al.] // *Gastrointest Endosc*. – 2003. – № 57 (7). – P. 860–867.

96. Photodynamic therapy combined with systemic chemotherapy for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis / E. P. Maswikiti, H. Chen // Photodiagnosis Photodyn Ther. – 2023. – № 2 (41). – P. 103318.

97. Photodynamic therapy in patients with non-resectable hilar cholangiocarcinoma: 5-year follow-up of a prospective phase II study / M. Wiedmann, F. Berr, I. Schiefke // Gastrointest Endosc. – 2004. – № 60 (1). – P. 68–75.

98. Photodynamic therapy to treat tumors of the extrahepatic biliary ducts. A case report / J. S. Jr. McCaughan, B. F. Mertens, C. Cho [et al.] // Arch Surg. – 1991. – № 126 (1). – P. 111–113.

99. PHOTOSTENT-02: Porfimer Sodium Photodynamic Therapy Plus Stenting Versus Stenting Alone in Patients With Locally Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer / S. P. Pereira, M. Jitlal, M. Duggan [et al.] // ESMO Open. – 2018. – № 3 (5). – P. e000379.

100. Plain language summary of the TOPAZ-1 study: durvalumab and chemotherapy for advanced biliary tract cancer / D. Y. Oh, H. A. Ruth, S. Qin [et al.] // Future Oncol. – 2023. – № 19 (34). – P. 2277–2289.

101. Poor prognosis of advanced cholangiocarcinoma: real-world data from a tertiary referral center / C. Koch, C. Franzke, W. O. Bechstein [et al.] // Digestion. – 2020. – № 101(4). – P. 458–465.

102. Prospective study of the effectiveness of percutaneous transhepatic photodynamic therapy for advanced bile duct cancer and the role of intraductal ultrasonography in response assessment / C. S. Shim, Y. K. Cheon, S. W. Cha [et al.] // Liver Int. – 2005. – № 37 (5). – P. 425–433.

103. Quality of life and symptom management in advanced biliary tract cancers / L. A. Hunter, H. P. Soares // Cancers (Basel). – 2021. – № 13 (20). – P. 5074.

104. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice / A. G. Speer, P. B. Cotton, R. C. Russell [et al.] // Lancet. – 1987. – № 2. – P. 57–62.

105. Real-Life Experience in the Treatment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma by 90Y Radioembolization: A Multicenter Retrospective Study / B. M. Schaarschmidt, R. Kloeckner, T. Dertnig [et al.] // J Nucl Med. – 2023. – № 64 (4). – P. 529–535

106. Real-world efficacy and safety of nab-paclitaxel plus gemcitabine-cisplatin in patients with advanced biliary tract cancers: a multicenter retrospective analysis / J. Cheon, C. K. Lee, Y. B. Sang [et al.] // Ther Adv Med Oncol. – 2021. – № 7 (13). – P. 17588359211035983.

107. Retrospective analysis of survival benefits of chemotherapy for metastatic or non-resectable intrahepatic cholangiocarcinoma / N. Wiazzane, B. Chauffert, F. Ghiringhelli // Clin Res Hepatol Gastroenterol. – 2013. – № 37 (6). – P. 614–618.

108. Risk stratification in advanced biliary tract cancer: validation of the A.L.A.N. score / L. Müller, A. Mähringer-Kunz, F. Jungmann [et al.] // J Oncol. – 2020. – № 2020. – P. 6180613.

109. Second-line chemotherapy in biliary tract cancer: outcome and prognostic factors / N. Schweitzer, M. M. Kirstein, A. M. Kratzel [et al.] // Liver Int. – 2019. – № 39 (5). – P. 914–923

110. Second-line treatments in advanced biliary tract cancer: systematic literature review of efficacy, effectiveness and safety / Z. S. Khankhel, S. Goring, S. Bobiak [et al.] // Future Oncol. – 2022. – № 18(18). – P. 2321–2338.

111. Shah, R. Cholestatic Jaundice / R. Shah, S. John. – Text : electronic. – StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2022. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482279/?report=printable> (date of the application : 03.08.2024)

112. Significant response to transarterial chemoembolization combined with PD-1 inhibitor and apatinib for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: A case report and literature review / H. Zhang, C. Han, X. Zheng [et al.] // J Cancer Res Ther. – 2023. – № 19 (4). – P. 1055–1060.

113. Squamous cell carcinoma of the cystic duct: A case report and literature review / H. J. Wang, J. J. Lu, L. F. Hao [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2023. – № 102 (41). – P. e35430.

114. Success of Photodynamic Therapy in Palliating Patients With Nonresectable Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis / H. Moole, H. Tathireddy, S. Dharmapuri [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2017. – № 23 (7). – P. 1278–1288.

115. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study / M. E. Ortner, K. Caca, F. Berr [et al.] // *Gastroenterology.* – 2003. – № 125 (5). – P. 1355–1363.

116. Survival improvement and prognostic factors in recent management of extrahepatic cholangiocarcinoma: a single-center study / J. W. Choe, H. J. Kim, J. S. Kim // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2020. – № 19 (2). – P. 153–156.

117. Targeting ERBB2/HER2 genetic alterations: an expanding therapeutic opportunity in gastrointestinal cancers / B. Zheng–Lin, R. P. Graham, T. S. Bekaii–Saab [et al.] // *Chin Clin Oncol.* – 2023. – № 12 (5). – P. 55.

118. The A.L.A.N. score identifies prognostic classes in advanced biliary cancer patients receiving first–line chemotherapy / M. Salati, F. Caputo, D. Cunningham [et al.] // *Eur J Cancer.* – 2019. – № 117. – P. 84–90.

119. The Arising Role of Extracellular Vesicles in Cholangiocarcinoma: A Rundown of the Current Knowledge Regarding Diagnostic and Therapeutic Approaches / E. M. Trifylli, A. G. Kriebardis, E. Koustas [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2023. – № 24 (21). – P. 15563.

120. Therapeutic outcomes and prognostic factors in unresectable gallbladder cancer treated with gemcitabine plus cisplatin / M. S. You, J. K. Ryu, Y. H. Choi [et al.] // *BMC Cancer.* – 2019. – № 19 (1). – P. 10.

121. Three year results of Blessed: Expanded access for DeltaRex-G for an intermediate size population with advanced pancreatic cancer and sarcoma (NCT04091295) and individual patient use of DeltaRex-G for solid malignancies / S. P. Chawla, S. Wong, D. Quon [et al.] // *Front. Mol. Med.* – 2022. – № 2. – P. 1092286.

122. Transarterial chemoembolization plus lenvatinib with or without a PD-1 inhibitor for advanced and metastatic intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective

real-world study / Z. Ning, L. Xie, X. Yan [et al.] // Br J Radiol. – 2023. – № 96 (1150). – P. 20230079.

123. Treatment of Ampullary Adenocarcinoma / D. W. Shin // Korean J Gastroenterol. – 2023. – № 82 (4). – P. 159–170.

124. Treatment strategies and drug resistance mechanisms in adenocarcinoma of different organs / P. Xing, S. Wang, Y. Cao [et al.] // Drug Resist Updat. – 2023. – № 71. – P. 101002.

125. US Food and Drug Administration. FDA D.I.S.C.O. Burst Edition: FDA approval of Imfinzi (durvalumab) for adult patients with locally advanced or metastatic biliary tract cancer / Alberta Health Services. – Text : electronic. – US Food and Drug Administration, 2022. – URL: [https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-disco-burst-edition-fda-approval-imfinzi-durvalumab-adult-patients-locally-advanced-or#:~:text=On %20September %202022 %2C %20FDA,or %20metastatic %20biliary %20tract %20cancer. \(date of the application: 03.08.2024\).](https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-disco-burst-edition-fda-approval-imfinzi-durvalumab-adult-patients-locally-advanced-or#:~:text=On%20September%202022%20FDA,or%20metastatic%20biliary%20tract%20cancer.(date%20of%20the%20application%3A03.08.2024).)

126. Will Endoscopic-Ultrasound-Guided Choledocoduodenostomy with Electrocautery-Enhanced Lumen-Apposing Metal Stent Placement Replace Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography When Treating Distal Malignant Biliary Obstructions? / T. Guilmoteau, J. Albouys, A. Taibi [et al.] // J Vasc Interv Radiol. – 2024. – № 60 (2). – P. 220.

127. Worldwide incidence and mortality of biliary tract cancer / K. Baria, E. N. De Toni, B. Yu [et al.] // Gastro Hep Adv. – 2022. – № 1(4). – P. 618–626.

128. Yttrium-90 transarterial radioembolization for chemotherapy-refractory intrahepatic cholangiocarcinoma: a prospective, observational Study / J. White, G. Carolan-Rees, M. Dale [et al.] // J Vasc Interv Radiol. – 2019. – № 30 (8). – P. 1185–1192.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 2.1 – Дизайн исследования.	С. 39
2.	Рисунок 3.1 – Схема проведения локальной фотохромотерапии.	С. 60
3.	Рисунок 3.2 – Антеградная холангиография пациента Ч., 75 лет, при поступлении.	С. 62
4.	Рисунок 3.3 – МСКТ ОБП пациента Ч, 75 лет, до проведения системной и локальной ФХТ.	С. 63
5.	Рисунок 3.4 – Транслюминальная ФХТ пациента Ч., 75 лет, под видеоэндоскопическим контролем.	С. 64
6.	Рисунок 3.5 – МСКТ ОБП пациента Ч, 75 лет, до проведения системной и локальной ФХТ.	С. 65
7.	Рисунок 3.6 – Антеградная холангиография пациента Ч., 75 лет, после проведения транслюминальной ФХТ.	С. 66
8.	Рисунок 3.7 – Динамика маркеров билирубинемии, $\mu\text{моль/л}$, пациента Ч., 75 лет, при поступлении и при выписке.	С. 66
9.	Рисунок 3.8 – Динамика маркеров цитолиза и холестаза, Ед/л, пациента Г. при поступлении и при выписке.	С. 67
10.	Рисунок 3.9 – Сравнение кривых выживаемости пациентов с ЗНОЖП, осложненных обструктивной желтухой, после паллиативного лечения, включавшего ФХТ (основная группа) и без нее (группа сравнения).	С. 74
11.	Рисунок 4.1 – Сравнение кривых выживаемости пациентов со ЗНОЖП после паллиативного хирургического лечения, включавшего ФХТ (первая группа), химиотерапию (вторая группа) и без комбинированного лечения (третья группа)	С. 82
12.	Таблица 2.1 – Значения показателей воспаления, билирубинемии, печеночных ферментов, холестаза, гемостаза и протеолиза группы контроля.	С. 40
13.	Таблица 3.1 – Сравнительная характеристика возраста и пола у	

	больных с ЗНОЖП, осложненных механической желтухой.	С. 48
14.	Таблица 3.2 – Сравнительная характеристика стадии ЗНОЖП.	С. 49
15.	Таблица 3.3 – Сравнительная характеристика осложнений основного заболевания у больных с ЗНОЖП.	С. 51
16.	Таблица 3.4 – Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний у больных с ЗНОЖП, осложненных механической желтухой.	С. 52
17.	Таблица 3.5 – Сравнительная характеристика показателей билирубинемии, печеночных ферментов, холестаза у больных ЗНОЖП, осложненных механической желтухой, до лечения.	С. 54
18.	Таблица 3.6 – Сравнительная характеристика оперативных вмешательств у больных ЗНОЖП, осложненных механической желтухой.	С. 55
19.	Таблица 3.7 – Сравнительная характеристика показателей билирубинемии, печеночных ферментов, холестаза у больных ЗНОЖП, осложненных механической желтухой, через сутки после хирургического лечения.	С. 57
20.	Таблица 3.8 – Сравнительная характеристика показателей воспаления, билирубинемии, печеночных ферментов, холестаза, гемостаза и протеолиза до и после ФХТ.	С. 69
21.	Таблица 3.9 – Сравнительная характеристика показателей билирубинемии, печеночных ферментов, холестаза до и после хирургического лечения в группе сравнения.	С. 71
22.	Таблица 3.10 – Сравнительная характеристика осложнений оперативных вмешательств у больных ЗНОЖП, осложненных механической желтухой.	С. 73
23.	Таблица 3.11 – Сравнительная характеристика осложнений оперативных вмешательств у больных ЗНОЖП, осложненных механической желтухой, стратифицированных по классификации Clavien – Dindo.	С. 73

24. Таблица 3.12 – Сравнительная характеристика пятилетней выживаемости у больных ЗНОЖП, осложненных механической желтухой. С. 74
25. Таблица 3.13 – Модель множественного линейного регрессионного анализа для оценки влияния значения TNF- α , TPA и PAI-1, общего билирубина до лечения на медиану выживаемости у пациентов со злокачественными новообразованиями желчевыводящих протоков, осложненными механической желтухой, которым не показано радикальное хирургическое лечение. С. 75
26. Таблица 4.1 – Сравнительная характеристика возраста, пола и стадии основного заболевания у больных с ЗНОЖП. С. 79
27. Таблица 4.2 – Сравнительная характеристика пятилетней выживаемости у больных ЗНОЖП после паллиативного хирургического лечения, включавшего ФХТ (первая группа), химиотерапию (вторая группа) и без комбинированного лечения (третья группа) С. 81

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024620488

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2024620488

«Результаты лабораторных методов исследования маркеров билирубинемии, цитолиза, холестаза, плазменного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, протеолиза, фибринолиза и опухолевой инвазии у больных злокачественными новообразованиями гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненными механической желтухой, при использовании фотодинамической терапии»

Правообладатели: **Мищенко Александр Николаевич (RU), Цеймах Александр Евгеньевич (RU)**

Авторы: **Мищенко Александр Николаевич (RU), Цеймах Александр Евгеньевич (RU)**



Заявка № 2024620136

Дата поступления 18 января 2024 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных 31 января 2024 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов