

Мищенко Александр Николаевич

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

3.1.9. Хирургия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

**Цеймах Александр Евгеньевич**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор

**Комкова Татьяна Борисовна**

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии, заведующий кафедрой)

доктор медицинских наук, профессор

**Алипов Владимир Владимирович**

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, заведующий кафедрой)

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.03, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; тел. 8 (383) 222-68-35; <https://new.ngmu.ru/dissers/get-file/5431>)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

**Алексей Станиславович Полякевич**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность избранной темы**

Обструктивная желтуха представляет собой серьезную проблему современной гепатопанкреатобилиарной хирургии. Это грозное осложнение, встречающееся у каждого пятого пациента с острыми и хроническими заболеваниями органов гепатопанкреатобилиарной зоны, опасно 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. 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. 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.

### **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. 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. Ведущим направлением миниинвазивной декомпрессионной хирургии желчевыводящих протоков являются стенты из современных материалов, способствующие долговременному декомпрессивному эффекту, и операции по методике «рандеву», в том числе с ультразвуковым

эндоскопическим контролем, особенно при локализации опухоли в области большого дуоденального сосочка. 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. Однако вследствие редкости данной патологии большинство этих исследований велись на малом наборе пациентов, и только исследование Ortner et al. 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. 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.

### **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 сосудистотромбоцитарного 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).

## **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 транслюминальной 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.

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 111 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, 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.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Хирургическое лечение больных механической желтухой с применением транслюминальной фотохромотерапии**

Проспективный 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. Проведенный интергрупповой статистический анализ подтвердил отсутствие достоверных девиаций и значимых различий между анализируемыми когортами по ключевым демографическим критериям – полу и возрасту. Проведенный интергрупповой сопоставительный анализ подтвердил высокую гомогенность и сопоставимость исследуемых выборок по параметрам распространенности первичного онкопроцесса. Проведенный

межгрупповой статистический анализ подтвердил высокую гомогенность и сопоставимость исследуемых подгрупп по характеру и частоте развития осложнений основного онкопроцесса. 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 ( $p < 0,05$ ). 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. Межгрупповой анализ оперативных вмешательств не выявил статистически значимых различий (Таблица 1). Через сутки после операции у всех больных брались контрольные лабораторные анализы. 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. 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.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика оперативных вмешательств у больных ЗНОЖП, осложненных механической желтухой

| Название операции                                                                 | Группы больных              |      |                              |      | р     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------|------------------------------|------|-------|
|                                                                                   | основная группа<br>(n – 11) |      | группа сравнения<br>(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 |

### **Хирургическое лечение механической желтухи с применением транслюминальной фотохромотерапии**

Как в основной группе через 24 часа после ФХТ (Таблица 2), так и в группе сравнения через сутки после хирургического лечения (Таблица 3) были взяты контрольные анализы. Выявлено статистически значимое уменьшение лабораторных маркеров билирубинемии, цитолиза, холестаза в обеих группах, при этом в основной группе за счет использования ФХТ отмечено статистически подтвержденное снижение концентрации ключевого медиатора протеолиза и опухолевой инвазии – фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ; при достижении статистической мощности критерия 80,1 %).

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 внутривитального 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 4, Рисунок 1).

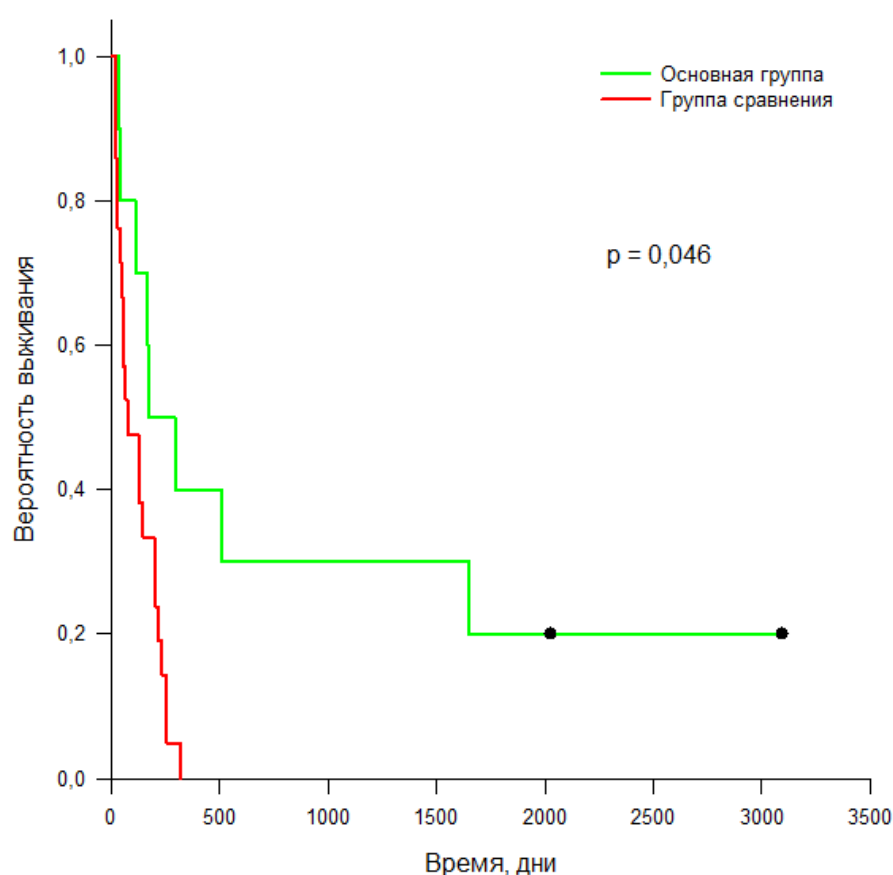


Рисунок 1 – Сравнение кривых выживаемости пациентов с ЗНОЖП, осложненных обструктивной желтухой, после паллиативного лечения, включавшего ФХТ (основная группа) и без нее (группа сравнения)

Таблица 2 – Сравнительная характеристика показателей воспаления, билирубинемии, печеночных ферментов, холестаза, гемостаза и протеолиза до и после ФХТ

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

Продолжение Таблицы 2

| Показатель                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Группа<br>контроля |      | Период взятия у основной группы |       |       |                           |       |       | p <sub>1</sub> | p <sub>2</sub> | p <sub>3</sub> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------|---------------------------------|-------|-------|---------------------------|-------|-------|----------------|----------------|----------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                    |      | 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<br>(298,7; 1 013,5)       | 717,6 | 488,8 | 489,1<br>(241,0; 1 223,0) | 644,9 | 516,7 | 0,597          | < 0,001        | < 0,001        |
| Фибриноген                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2,5                | 0,8  | 3,4<br>(3,1; 4,0)               | 3,4   | 0,6   | 4,0<br>(3,4; 4,1)         | 3,8   | 0,5   | 0,426          | < 0,001        | < 0,001        |
| ММР-9, нг/мл                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 56,2               | 25,1 | 5,2<br>(2,4; 11,9)              | 7,286 | 6,374 | 6,8<br>(4,9; 22,6)        | 11,9  | 12,1  | 0,134          | < 0,001        | < 0,001        |
| TNF-α, пг/мл                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 3                  | 3,7  | 35,3<br>(12,5; 78,7)            | 43,5  | 33,9  | 10,8<br>(9,7; 55,7)       | 28,3  | 26,1  | 0,041          | < 0,001        | < 0,001        |
| TF, пг/мл                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 144,5              | 52,2 | 12,1<br>(7,7; 17,5)             | 12,6  | 6,8   | 8,3<br>(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<br>(5,7; 7,5)         | 6,7   | 1,6   | 0,148          | < 0,001        | < 0,001        |
| ТРА, нг/мл                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 4,8                | 1,3  | 14,2<br>(7,1; 33,3)             | 22,8  | 24,6  | 12,8<br>(9,8; 48,6)       | 40,7  | 64,8  | 0,945          | < 0,001        | < 0,001        |
| РАI-1, нг/мл                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 3,4                | 4,1  | 63,9<br>(21,0; 156,09)          | 85,9  | 73,2  | 76,2<br>(20,5; 158,3)     | 85,5  | 65,3  | 0,971          | < 0,001        | < 0,001        |
| Примечание: p <sub>1</sub> – статистическая значимость различий за сутки до и после ФХТ, p <sub>2</sub> – статистическая значимость различий между контролем и значениями за сутки до ФХТ, p <sub>3</sub> – статистическая значимость различий между контролем и значениями через сутки после ФХТ. |                    |      |                                 |       |       |                           |       |       |                |                |                |

Таблица 3 – Сравнительная характеристика показателей билирубинемии, печеночных ферментов, холестаза до и после хирургического лечения в группе сравнения

| Показатель                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Группа<br>контроля |      | Период взятия у группы сравнения |         |       |                            |       |       | p <sub>1</sub> | p <sub>2</sub> | p <sub>3</sub> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------|----------------------------------|---------|-------|----------------------------|-------|-------|----------------|----------------|----------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                    |      | 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<br>(10,0; 109,0)           | 251,5   | 180,9 | 79,0<br>(36,3; 124,0)      | 99,8  | 90,5  | < 0,001        | < 0,001        | < 0,001        |
| Непрямой билирубин,<br>$\mu\text{моль/л}$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 10                 | 5    | 37,0<br>(13,5; 123,5)            | 84,7    | 101,8 | 17,0<br>(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<br>(72,3; 237,8)           | 167,5   | 123,3 | 45,5<br>(17,0; 90,0)       | 71,4  | 74,9  | 0,001          | < 0,001        | < 0,001        |
| АСТ, Ед/л                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 24,1               | 0,5  | 103,5<br>(45,0; 137,0)           | 116,6   | 93,7  | 49,0<br>(31,5; 74,5)       | 55,7  | 35,9  | 0,002          | < 0,001        | < 0,001        |
| АЛТ, Ед/л                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 18,1               | 0,5  | 98,5<br>(68,8; 194,0)            | 136,7   | 103,6 | 56,0<br>(38,5; 79,0)       | 64,5  | 37,9  | < 0,001        | < 0,001        | < 0,001        |
| Щелочная фосфатаза, Ед/л                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 118,5              | 55,8 | 834,5<br>(517,3; 1 043,5)        | 1 065,9 | 992,9 | 496,0<br>(287,0; 699,0)    | 620,3 | 499,4 | 0,014          | < 0,001        | < 0,001        |
| Примечание: p <sub>1</sub> – статистическая значимость различий за сутки до и после хирургического лечения, p <sub>2</sub> – статистическая значимость различий между контролем и значениями за сутки до хирургического лечения, p <sub>3</sub> – статистическая значимость различий между контролем и значениями через сутки после хирургического лечения. |                    |      |                                  |         |       |                            |       |       |                |                |                |

В послеоперационном периоде между группами не было выявлено статистически значимых различий по осложнениям хирургического лечения, в том числе по классификации по Clavien – Dindo.

Таблица 4 – Сравнительная характеристика пятилетней выживаемости у больных ЗНОЖП, осложненных механической желтухой

| Группа    | Медиана выживания, дни                | 95 % доверительный интервал | Р     |
|-----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------|
|           | Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ) |                             |       |
| 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                  |       |

Для верификации изолированного и сочетанного вклада биомаркеров эндогенного протеолиза и выраженности пигментного обмена в прогноз заболевания выполнен многофакторный линейный регрессионный анализ (Таблица 5). Выявлено статистически значимое влияние уровня TNF- $\alpha$  до лечения в составе модели с тканевым активатором плазминогена, его ингибитором и уровнем билирубинемии до лечения.

Таблица 5 – Модель множественного линейного регрессионного анализа для оценки влияния значения TNF- $\alpha$ , 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                                                                                                                                                                                        | $B \pm \sigma$           | Р         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------|
| Константа                                                                                                                                                                                         | $2\,003,485 \pm 393,260$ | $< 0,001$ |
| TNF- $\alpha$                                                                                                                                                                                     | $-17,074 \pm 5,659$      | 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 = $2003,485 - (17,074 * \text{Показатель TNF-}\alpha) - (3,940 * \text{Показатель TPA}) - (3,525 * \text{Показатель PAI-1}) - (1,260 * \text{Показатель общего билирубина})$ |                          |           |
| $R = 0,777;$ $R^2 = 0,603;$ $F = 4,185;$ $p = 0,027$                                                                                                                                              |                          |           |

#### **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. Сравнительный возрастной анализ продемонстрировал определенную неоднородность исследуемых совокупностей. 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. 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 6).

Таблица 6 – 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<br>интервал | p <sub>1</sub> | p <sub>2</sub> | p <sub>3</sub> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|----------------|----------------|----------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                        | Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ) |                                |                |                |                |
| 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 <sub>1</sub> – статистическая значимость различий между первой и третьей группой, p <sub>2</sub> – статистическая значимость различий между второй и третьей группой, p <sub>3</sub> – статистическая значимость различий между первой и второй группой. |                                       |                                |                |                |                |

При сравнении кривых выживаемости (Рисунок 2) 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.

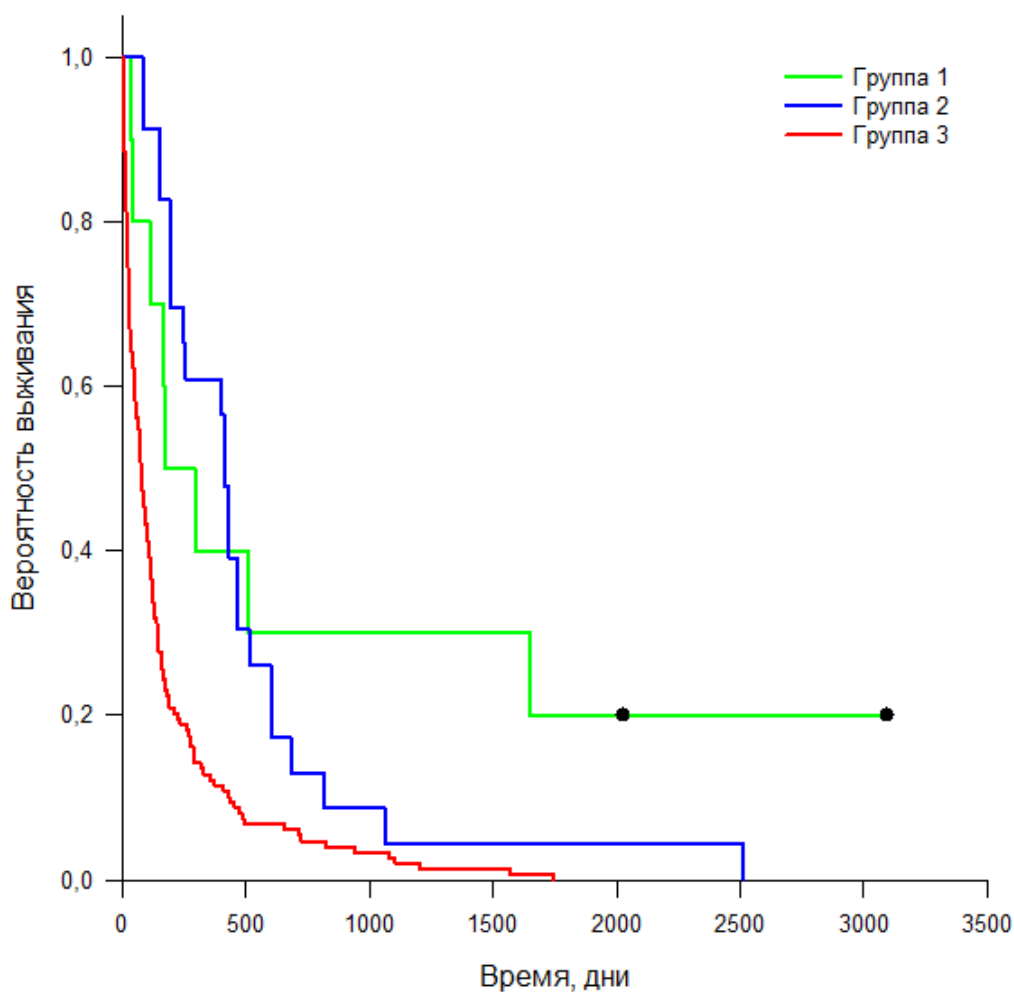


Рисунок 2 – Сравнение кривых выживаемости пациентов со ЗНОЖП после паллиативного хирургического лечения, включавшего ФХТ (первая группа), химиотерапию (вторая группа) и без комбинированного лечения (третья группа)

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, интеграция внутривенной ФХТ в алгоритмы паллиативной хирургической помощи пациентам со злокачественными новообразованиями билиарного тракта обеспечила адекватное восстановление пассажа желчи, купированию клинических проявлений и лабораторных маркеров подпеченочной желтухи замедлению роста опухоли за счет уменьшения концентрации фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ) – ключевого медиатора системной воспалительной реакции, неоангиогенеза и опухолевой инвазии, что в итоге позволило увеличить продолжительность жизни больных более чем на три месяца. Ключевым терапевтическим преимуществом фотодинамического воздействия выступает контролируемый профиль безопасности и минимальная системная токсичность, что позиционирует данную

технологии как приоритетный метод выбора у соматически отягощенных пациентов с абсолютными противопоказаниями к цитостатическим режимам.

## **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- $\alpha$  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.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Паллиативное хирургическое лечение с применением фотодинамической терапии больных со злокачественными новообразованиями желчевыводящей системы, осложненными обструктивной желтухой / А. Е. Цеймах, **А. Н. Мищенко**, В. А. Куртуков, Я. Н. Шойхет // **Biomedical Photonics**. – 2023. – Т. 12, № 2. – С. 4–10.
2. Эффективность паллиативной фотодинамической терапии нерезектабельных злокачественных новообразований желчевыводящей системы. Систематический обзор и метаанализ / А. Е. Цеймах, **А. Н. Мищенко**, В. А. Куртуков [и др.] // **Biomedical Photonics**. – 2024. – Т. 13, № 2. – С. 34–42.
3. Химиотерапия неоперабельного рака желчевыводящих протоков. Обзор / А. Е. Цеймах, **А. Н. Мищенко**, Я. Н. Шойхет, Н. К. Бедян // **Бюллетень медицинской науки**. – 2024. – № 1(33). – С. 121–127.
4. Цеймах, А. Е. Выживаемость при таргетной химиотерапии нерезектабельных злокачественных новообразований желчевыводящей системы (систематический обзор и метаанализ) / А. Е. Цеймах, **А. Н. Мищенко**, Я. Н. Шойхет // **Анналы хирургической гепатологии**. – 2024. – Т. 29, № 3. – С. 124–132.
5. Клинический случай проведения паллиативной транслюминальной фотодинамической терапии нерезектабельной холангиокарциномы / А. Е. Цеймах, **А. Н. Мищенко**, Я. Н. Шойхет, И. В. Кулешова // **Бюллетень медицинской науки**. – 2024. – № 2 (34). – С. 116–122.
6. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024620488** Российская Федерация. 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 : № 2024620136 : заявл. 18.01.2024 : опубл. 31.01.2024 / **Мищенко А. Н.**, Цеймах А. Е. ; правообладатели **Мищенко Александр Николаевич**, Цеймах Александр Евгеньевич. – 56 КБ.
7. Клинический случай ликвидации рецидива механической желтухи при нерезектабельной опухоли Клацкина с применением паллиативной транслюминальной фотодинамической терапии / А. Е. Цеймах, **А. Н. Мищенко**, Я. Н. Шойхет, И. В. Кулешова // **Бюллетень медицинской науки**. – 2025. – № 4(37). – С. 130–135.
8. Возможности курсовой фотодинамической терапии при паллиативном стентировании у пациентов со злокачественными новообразованиями желчевыводящих протоков / А. Е. Цеймах, Я. Н. Шойхет, Н. К. Бедян [и др., в том числе **А. Н. Мищенко**] //

**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- $\alpha$ | фактор некроза опухоли альфа                            |
| ХСН           | хроническая сердечная недостаточность                   |
| ЧЧХС          | чрескожная чреспеченочная холангиостомия                |
| ЭКГ           | электрокардиография                                     |
| Эндо-УЗИ      | эндоскопическое ультразвуковое исследование             |
| ЭПСТ          | эндоскопическая папиллосфинктеротомия                   |
| ДРОС-катетер  | катетер для прямой пероральной холангиоскопии           |