

Желчные пути

DOI: 10.16931/1995-5464.2017171-81

Внутрипротоковая видеофлюоресцентная диагностика и комбинированное минимально инвазивное лечение холангиоцеллюлярного рака, осложненного механической желтухой: первый опыт в России

Ширяев А.А.¹, Мусаев Г.Х.^{1,2}, Лощенов М.В.⁴, Бородин А.В.⁴,
Левкин В.В.², Охотникова Н.Л.³, Волков В.В.⁴, Лощенов В.Б.⁴,
Макаров В.И.⁴, Ветшев С.П.², Булгин Д.В.⁵

¹ Университетская клиническая больница №1, клиника факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко,

² кафедра факультетской хирургии №1 лечебного факультета, ³ эндоскопическое отделение
Университетской клинической больницы №1, ФГБОУ ВО Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ; 119991, Москва, ул. Большая Пироговская,
д. 2, стр. 4, Российская Федерация

⁴ Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН; 119991, Москва, ул. Вавилова, д. 38, Российская
Федерация

⁵ Центр регенеративной медицины ME-DENT; 52210, Ровинь, ул. Истарска, д. 18, Республика Хорватия

Цель: совершенствование диагностики и улучшение результатов лечения больных нерезектабельным холангиоцеллюлярным раком.

Материал и методы. Представлен опыт диагностики и лечения 14 больных. Для диагностики разработан видеофлюоресцентный модуль. Впервые в России получено видеофлюоресцентное изображение опухоли желчных протоков и определено накопление фотосенсибилизатора в ней. У 12 пациентов диагноз подтвержден морфологически. Пациентам с нерезектабельным холангиоцеллюлярным раком выполняли чрескожное дренирование протоков под контролем УЗИ и рентгенотелевидения. После уменьшения желтухи осуществляли видеофлюоресцентную диагностику и фотодинамическую терапию опухолевой стриктуры, устанавливали стент. Фотодинамическую терапию проводили с использованием оптоволоконной системы, при необходимости применяли управляемый баллонный катетер на дистальном сегменте, позволяющий расправить стриктуру и равномерно провести ее облучение на всем протяжении. После фотодинамической терапии в зону опухолевой стриктуры устанавливали нитиноловый стент. В качестве фотосенсибилизаторов использовали препараты Фотосенс, Радахлорин и Фотолон.

Результаты. Во всех наблюдениях получено видеофлюоресцентное изображение опухоли желчных протоков и определено накопление фотосенсибилизатора. Морфологически холангиоцеллюлярный рак подтвержден у 12 пациентов. Эффективность лечения при нерезектабельном холангиоцеллюлярном раке оценивали по продолжительности жизни. Один пациент прожил 21 мес, трое больных прожили 11, 13 и 17 мес. Пятеро больных находятся под динамическим наблюдением: двое – 12 и 18 мес, трое – от 3 мес до полугода. Пятеро больных умерли в течение 3 ± 1 мес после лечения и изначально имели множество отдаленных метастазов.

Заключение. Видеофлюоресцентная диагностика холангиоцеллюлярного рака с высокой вероятностью позволяет судить о злокачественном характере поражения желчных протоков. Стентирование желчных протоков в сочетании с фотодинамической терапией позволяет наладить постоянное желчеотведение, а также провести противоопухолевую терапию, что значительно улучшает результаты лечения.

Ключевые слова: печень, желчные протоки, холангиоцеллюлярный рак, холангиостомия, видеофлюоресцентная диагностика, фотодинамическая терапия, стентирование.

Combined Minimally Invasive Treatment of Cholangiocellular Cancer Complicated by Obstructive Jaundice. Intraductal Videofluorescent Diagnostics – the First Experience in Russia

Shiryayev A.A.¹, Musaev G.Kh.^{1,2}, Loshchenov M.V.⁴, Borodkin A.V.⁴,
Levkin V.V.², Okhotnikova N.L.³, Volkov V.V.⁴, Loshchenov V.B.⁴,
Makarov V.I.⁴, Vetshev S.P.², Bulgin D.V.⁵

¹ N.N. Burdenko Clinic of Faculty Surgery, ² Department of Faculty Surgery №1 of Medical Faculty,

³ Endoscopic Department of the University's Clinical Hospital №1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 2, bld. 4, office 106, Bolshaya Pirogovskaya, Moscow, 119991, Russian Federation

⁴ A.M. Prokhorov Institute of General Physics of RAS; 38, Vavilova str., Moscow, 119991, Russian Federation

⁵ ME-DENT Center of Regenerative Medicine; d. 18, ul. Istarska, Rovinj, 52210, Croatia

Aim. To improve the diagnostic and treatment approaches for patients with unresectable liver cholangiocarcinoma.

Material and Methods. Diagnosis and treatment of 14 patients are presented. Videofluorescent module was developed for diagnostics. For the first time in Russia we received videofluorescent image of bile ducts tumors and determined the accumulation of photosensitizers. In 12 patients the diagnosis was morphologically confirmed. Patients with unresectable cholangiocellular cancer underwent US- and X-ray-assisted percutaneous drainage of bile ducts. Videofluorescent diagnostics, photodynamic therapy of tumoral stricture and stent deployment were made after release of jaundice. Photodynamic therapy was performed using a fiber-optic system. Controlled balloon catheter on the distal segment was used if it was necessary to dilate the stricture and for uniform irradiation. Nitinol stent was deployed after photodynamic therapy. Photosens, Radachlorin and Photolon photosensitizers were used.

Results. We acquired videofluorescence image of the tumor and determined the accumulation of photosensitizer in all patients. Cholangiocellular cancer was morphologically confirmed in 12 patients. The effectiveness of unresectable cholangiocellular cancer management was evaluated by survival. One patient was alive for 21 months, 3 patients – for 11, 13 and 17 months respectively. Five patients are under dynamic observation: two – for 12 and 18 months, three – from 3 to 6 months. Five patients died within 3 ± 1 months after treatment and initially had a lot of distant metastases.

Conclusion. Videofluorescent diagnosis of cholangiocellular cancer determines the malignant nature of biliary lesion with high probability. Biliary stenting combined with photodynamic therapy allows us to establish a regular biliary passage and antineoplastic treatment that is associated with better results.

Key words: liver, bile ducts, cholangiocellular carcinoma, cholangiostomy, videofluorescent diagnostics, photodynamic therapy, stenting.

Ширяев Артем Анатольевич – канд. мед. наук, хирург, Университетская клиническая больница №1, клиника факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко, ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. **Мусаев Газиав Хадисович** – доктор мед. наук, профессор, Университетская клиническая больница №1, Клиника факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко, кафедра факультетской хирургии №1 лечебного факультета, ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. **Лощенов Максим Викторович** – канд. физ.-мат. наук, старший научный сотрудник Института общей физики РАН им. А.М. Прохорова. **Бородин Александр Владимирович** – инженер Института общей физики РАН им. А.М. Прохорова. **Левкин Владимир Вениаминович** – доктор мед. наук, профессор Клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко. **Охотникова Наталья Львовна** – канд. мед. наук, эндоскопист эндоскопического отделения Университетской клинической больницы №1, ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. **Волков Владимир Владимирович** – канд. хим. наук, старший научный сотрудник Института общей физики РАН им. А.М. Прохорова. **Лощенов Виктор Борисович** – доктор физ.-мат. наук, профессор, заведующий лабораторией ЗАО “Биоспек” Института общей физики РАН им. А.М. Прохорова. **Макаров Владимир Иванович** – младший научный сотрудник Института общей физики РАН им. А.М. Прохорова. **Ветшев Сергей Петрович** – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии №1 лечебного факультета, ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. **Булгин Дмитрий Викторович** – канд. мед. наук, заместитель директора по научной работе центра регенеративной медицины ME-DENT.

Для корреспонденции: Ширяев Артем Анатольевич – 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, каб. 106, Российская Федерация. Тел.: 8-916-882-44-18. E-mail: artemdoc@mail.ru

Shiryaev Artem Anatolyevich – Cand. of Med. Sci., Surgeon, N.N. Burdenko Clinic of Faculty Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. **Musaev Gaziav Khadisovich** – Doct. of Med. Sci., Professor, University's Clinical Hospital №1, N.N. Burdenko Clinic of Faculty Surgery, Department of Faculty Surgery №1 of Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. **Loshchenov Maxim Viktorovich** – Cand. of Phys.-Math. Sci., Senior Researcher of the A.M. Prokhorov Institute of General Physics of RAS. **Borodkin Alexander Vladimirovich** – Ingeneer of the A.M. Prokhorov Institute of General Physics of RAS. **Levkin Vladimir Veniaminovich** – Doct. of Med. Sci., Professor, N.N. Burdenko Clinic of Faculty Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. **Okhotnikova Natalia L'vovna** – Cand. of Med. Sci., Endoscopist, University's Clinical Hospital №1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. **Volkov Vladimir Vladimirovich** – Cand. of Chem. Sci., Senior Researcher of the A.M. Prokhorov Institute of General Physics of RAS. **Loshchenov Victor Borisovich** – Doct. of Phys.-Mat. Sci., Professor, Head of ZAO “Biospek” Laboratory, A.M. Prokhorov Institute of General Physics of RAS. **Makarov Vladimir Ivanovich** – Junior Researcher of the A.M. Prokhorov Institute of General Physics of RAS. **Vetshev Sergey Petrovich** – Cand. of Med. Sci., Associate Professor, Department of Faculty Surgery №1 of Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. **Bulgin Dmitry Viktorovich** – Cand. of Med. Sci., Deputy Director for Science in ME-DENT Center of Regenerative Medicine.

For correspondence: Shiryaev Artem Anatolyevich – office 106, bld. 4, 2 Bolshaya Pirogovskaya, Moscow, 119991, Russian Federation. Phone: +7-916-882-44-18. E-mail: artemdoc@mail.ru

● Введение

Рак желчных протоков — редкое новообразование, характеризующееся поздним метастазированием, медленным ростом и сопровождающееся плохим прогнозом [1, 2]. Известно, что радикальная операция возможна у 20% больных. При этом на резектабельность опухоли влияют ее локализация и распространенность, инвазия в сосуды ворот печени, гнойный холангит, билиарный цирроз и т.д. [3]. Кроме того, нередко одной из причин невозможности радикальной операции у больных механической желтухой при резектабельном холангиоцеллюлярном раке (ХЦР) является пожилой возраст пациентов, а также сопутствующие заболевания. Чаще же всего эти факторы сочетаются [4, 5].

При радикальном хирургическом лечении пятилетняя выживаемость составляет 20–40% [4]. При нерезектабельной опухоли продолжительность жизни не превышает 4–6 мес [4, 5]. Эти сроки еще значительно сокращаются при развитии желтухи. Причиной тому является распространение опухолевого процесса вдоль желчных протоков, приводящее к их непроходимости, быстрому присоединению холангита и в конечном итоге фатальной печеночной недостаточности. К сожалению, следует отметить, что большинство больных ХЦР умирают в течение первого года после установления диагноза [6, 7].

Механическая желтуха зачастую является первым симптомом, который приводит пациента в стационар и, как уже было отмечено, значительно усугубляет течение заболевания [1, 8]. К сожалению, появление механической желтухи, как правило, свидетельствует о поздней стадии заболевания, когда успешное радикальное лечение маловероятно [9].

Инструментальная и лабораторная диагностика непосредственно механической желтухи как следствия ХЦР не составляет особого труда. В то же время диагностика ХЦР, а тем более его морфологическая верификация могут представлять определенные сложности. Нередко диагноз подтверждают лишь во время радикальной операции или только при гистологическом исследовании удаленной опухоли [10–12]. Для диагностики ХЦР применяют целый ряд неинвазивных и инвазивных методов. К последним относят ЭРХПГ и ЧЧХГ. Методы позволяют не только точно установить локализацию и протяженность обструкции, но и выполнить дренирование желчных протоков, а также взять материал для морфологического исследования. Разрабатываются и другие методы диагностики, в частности флюоресцентные. В.Р. Кирп и соавт. использовали метод флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) для определения рака желчных протоков как в биопсийном материале, так и в аспирате желчи. Исследователи пришли к выводу, что

метод более чувствителен в подтверждении злокачественного характера билиарных стриктур, нежели традиционные [13].

Существуют сообщения об успешных результатах лечения пациентов с механической желтухой, обусловленной ХЦР, однако проблеме лечения этой категории больных нельзя считать полностью решенной [14].

При развитии механической желтухи в первую очередь необходимо наладить желчеотведение [6–8, 10, 14, 15]. Для этого применяют различные способы дренирования желчных протоков. Выбор способа зависит от локализации опухоли, технических возможностей лечебного учреждения и квалификации сотрудников. В одних учреждениях предпочтение отдают чрескожному антеградному желчеотведению, в других — ретроградному эндоскопическому [5–7, 16, 17]. Ниже приведены наиболее распространенные способы миниинвазивного чрескожного желчеотведения под контролем УЗИ и рентгеноскопии [5–7, 10, 14, 16].

Чрескожная наружная холангиостомия, при которой дистальный сегмент дренажа фиксируют в желчных протоках, как правило, над стриктурой или в просвете желчного пузыря, позволяет проводить адекватную санацию желчных протоков. Метод используют в качестве первого этапа лечения при планировании радикальной операции или стентировании желчных протоков, а также у больных в терминальной стадии заболевания как окончательный вариант лечения.

При чрескожной наружновнутренней холангиостомии конечный сегмент дренажа располагают в кишке, а перфорирующие отверстия — выше и ниже области стриктуры желчного протока. Способ позволяет наладить отведение желчи в двенадцатиперстную кишку, но при этом увеличивается вероятность развития холангита.

Стентирование желчных протоков является наилучшим с точки зрения качества жизни пациента методом ввиду отсутствия внешней части дренажа на брюшной стенке. Единственным минусом технологии является высокая стоимость расходных материалов.

Выбор варианта чрескожного дренирования желчных протоков как окончательного метода лечения зависит от нескольких факторов. Прежде всего это локализация опухоли, а также ожидаемая продолжительность жизни больного. Если ожидаемая продолжительность жизни составляет 3–4 мес и более, предпочтение следует отдавать стентированию [8, 18].

Хотя миниинвазивные методы достаточно хорошо себя зарекомендовали в клинической практике при ХЦР, сохраняются некоторые проблемы, требующие решения. До конца не отработана техника чрескожных вмешательств при ХЦР труднодоступных локализаций, к кото-

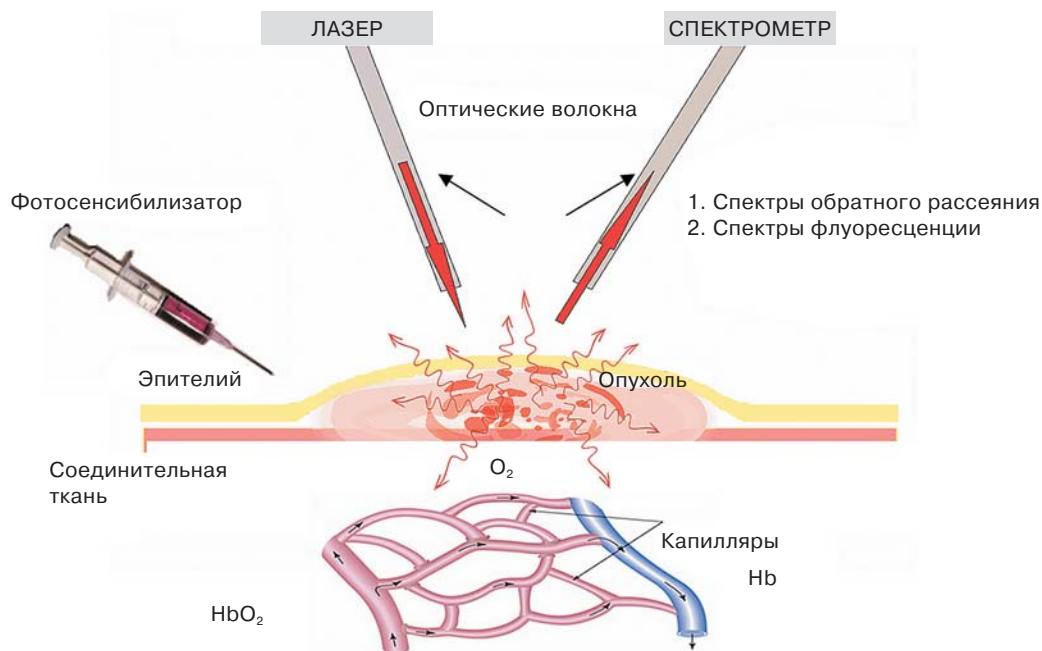


Рис. 1. Принцип флуоресцентной диагностики.

рым прежде всего относится рак желчных протоков с переходом на долевые и сегментарные протоки (опухоль Клацкина). Значительные трудности представляет морфологическая верификация ХЦР, часто вне зависимости от его локализации. Более того, при высокой локализации опухоли морфологическое подтверждение возможно лишь у небольшой доли больных. Также большой проблемой является прорастание опухоли непокрытого стента, вплоть до его полной обтурации, или распространение опухолевой инфильтрации за ранее установленный стент [8, 11, 13, 19].

Цель работы — совершенствование диагностики и лечения нерезектабельного рака желчных протоков с использованием флуоресцентной диагностики (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ).

● Материал и методы

Представленное сочетание методов диагностики и лечения применено 14 пациентам с ХЦР. Средний возраст больных — 67 ± 12 лет. Мужчин было 8, женщин — 6. Поражение общего печечного протока (ОПП) выявлено у 7 пациентов, нодулярная карцинома с поражением ОПП с переходом на бифуркацию долевых протоков — у 5. У 2 больных выявлена опухоль проксимального отдела общего желчного протока (ОЖП), у одного из них — с переходом на пузырный проток. При этом у половины больных выявлены отдаленные метастазы в регионарные лимфоузлы, печень, легкие. Радикальная операция не выполнена по причине распространенности процесса (множественные метастазы) или функционального состояния больного (преклонный возраст, сопутствующие заболевания).

Ретроспективную группу сравнения составили 38 больных ХЦР, подвергнутых лечению в Клинике с 1996 г., которым выполняли дренирование и (или) стентирование желчных протоков без ФДТ. Мужчин было 23, женщин — 15, средний возраст — 64 ± 7 лет. Всем больным осуществлено стентирование желчных протоков в качестве окончательного варианта лечения.

ФД и ФДТ опухолей желчных протоков основаны на способности опухолевой ткани избирательно накапливать фотосенсибилизирующий препарат по сравнению с окружающими здоровыми тканями (рис. 1). Метод состоит из следующих этапов:

1. Чрескожное чреспеченочное желчеотведение под контролем УЗИ и рентгентелевидения.
2. Спектральная и чресфистульная эндовидеофлуоресцентная диагностика с прицельной биопсией.
3. ФДТ опухоли.
4. Стентирование желчных протоков.

Двенадцати пациентам с опухолевой стриктурой диаметром 1–2 мм выполнено наружновнутреннее желчеотведение, пятерым из них — билобарное, поскольку опухоль распространялась на долевые протоки. Двум больным установили наружную холангиостому вследствие стриктуры с полным блоком.

Флуоресцентную диагностику проводили через установленный в желчные протоки интродюсер 9 Fr (3 мм) при помощи видеофлуоресцентного модуля для эндоскопии и миниинвазивной хирургии (ЗАО “Биоспек”) и гибкого оптического эндоскопа Karl Storz 2,8 мм (рис. 2, 3). Модуль вводили через интродюсер и далее в желчные протоки. Осматривали стенки прото-

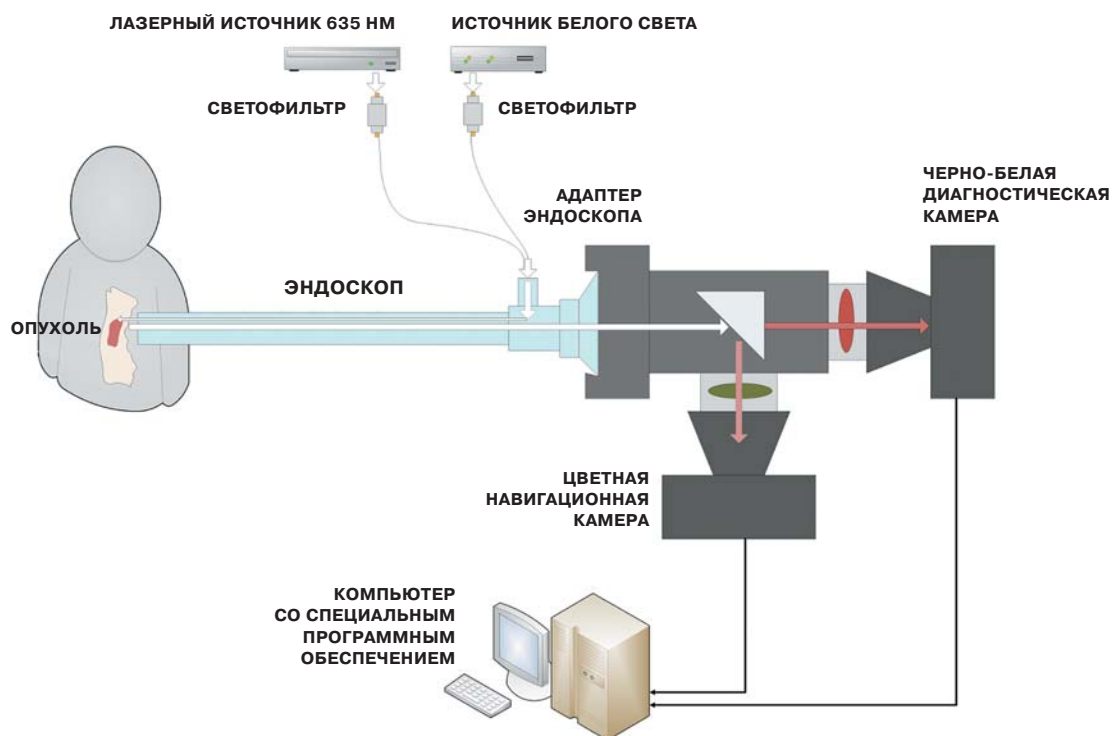


Рис. 2. Видеофлуоресцентный модуль.



Рис. 3. Интраоперационное фото. Этап чресфистульной эндовидеоскопии.

ков в обычном и флуоресцентном изображении. При помощи модуля получали видеофлуоресцентное изображение опухоли (рис. 4), при этом на экране монитора присутствовала интерактивная метка-мишень, которая при наведении на различные участки видеофлуоресцентного изображения демонстрировала уровень накопления фотосенсибилизатора в тканях. Средняя мощность лазерного излучения для флуоресцентной диагностики составила 2 мВт, плотность энергии локального лазерного излучения не превышала 1 Дж/см². Локальную (контактную) спектроскопию выполняли за счет облучения зоны интереса излучением невысокой интенсивности специфической длины волны при помощи лазерно-волоконного спектрального анализа (Lesa-6, ЗАО "Биоспек", длина волны 633 нм). Локальную

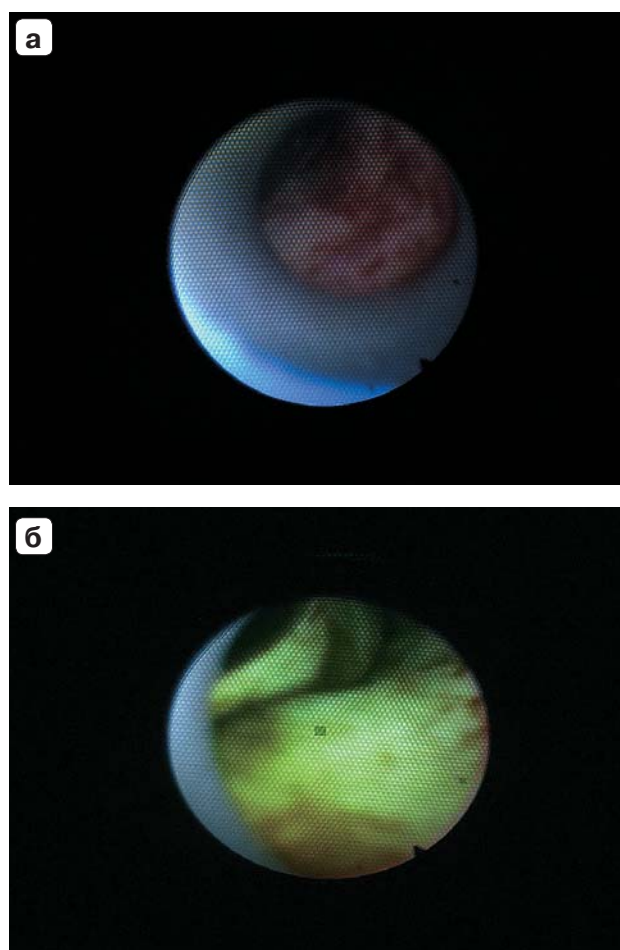


Рис. 4. Эндофото. Чрескожная флуоресцентная диагностика: а – нативное изображение опухоли; б – флуоресцентное изображение опухоли (зеленый цвет).



Рис. 5. Интраоперационное фото. Этап ФДТ опухоли желчного протока.

спектроскопию осуществляли гибким зондом (Lesa-6), проводимым через канал интродьюсера под рентгеноскопическим контролем. Биопсию из подозрительных на опухоль тканей проводили эндоскопическими щипцами через биопсийный канал эндоскопа.

В качестве фотосенсибилизатора применяли Фотосенс (3 пациента), который внутривенно вводили за 24 ч до процедуры в дозе 5 мг/кг, либо препараты хлоринового ряда — Радахлорин (7 больных) или Фотолон (4 пациента) в дозе 1,0 мг/кг внутривенно за 3–5 ч до операции. После флуоресцентной диагностики осуществляли сеанс ФДТ.

ФДТ — хорошо известный локорегионарный метод лечения различных заболеваний и прежде всего злокачественных опухолей. Фотосенсибилизатор, селективно накапливающийся в клетках опухоли, активируется локальным облучением светом с длиной волны, соответствующей пику поглощения препарата. При этом возникает фотохимическая реакция, вызывающая образование синглетного кислорода, который воздействует на опухолевые клетки и вызывает их гибель. Кроме того, помимо прямого фототоксического воздействия на опухолевые клетки важную роль в механизме деструкции имеет нарушение кровоснабжения опухоли за счет микротромбоза и повреждения эндотелия питающих опухоль сосудов. На сосудистый механизм приходится до 60% противоопухолевого действия ФДТ. Наряду с этим ФДТ стимулирует иммунные реакции организма против опухоли за счет активации лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов в подвергнутой ФДТ ткани опухоли (что само по себе приводит к замедлению роста опухоли), а также за счет действия цитокинов (интерлейкина 6 и интерлейкина 10, фактора некроза опухоли), ответственных за противоопухолевый эффект ФДТ.

Фотодинамическую терапию проводили после видеофлуоресцентной диагностики (рис. 5). Для этого в просвет желчных протоков проводили

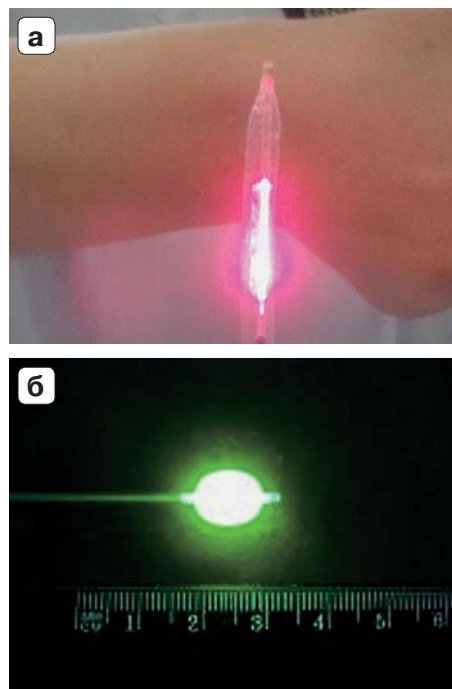


Рис. 6. Оптоволоконная система доставки лазерного излучения: а — световод с цилиндрическим рассеивателем; б — световод с баллонным рассеивателем.

оптоволоконную систему с цилиндрическим облучателем на дистальном сегменте длиной 15 мм (ЗАО “Биоспек”). Облучатель проводили через страховочный дренаж 6 F (2 мм), дистальный конец которого устанавливали в центре стриктуры под рентгеноскопическим контролем. С периодичностью 2–3 мин удаляли оптическое волокно с целью профилактики его возможного контакта с окружающими тканями (пригорания). Таким способом лечению подвергли 11 пациентов. Троем больным ФДТ выполнена через двухканальный баллонный катетер, разработанный также совместно с ЗАО “Биоспек”. Один просвет — основной для проведения манипуляций, второй — для расправления баллона на дистальном сегменте катетера. Через основной канал проводили гибкий оптоволоконный световод с цилиндрическим облучателем на дистальном сегменте. При этом облучатель устанавливали по заранее выполненным измерениям, в области баллонной части катетера. Расправляли баллон введением через второй канал катетера раствора липофундина. Размер баллонной части катетера — 1–4 см. Мощность лазерной системы излучения ЛФТ-675-01-БИОСПЕК с длиной волны 670 нм (активная для всех применяемых фотосенсибилизаторов) составила 1,5 Вт, что позволило получить плотность мощности излучения порядка 200 мВт/см². Продолжительность процедуры составила 12 ± 2 мин (рис. 6). Все больные соблюдали световой режим после введения фотосенсибилизаторов для исключения фотодерматоза.

Эндопротезирование желчных протоков как завершающий этап лечения больных нерезектабельным ХЦР выполняли сразу же после сеанса ФДТ. Способ стентирования хорошо описан в литературе. Стент устанавливали в область стриктуры, края его фиксировали с отступом на 1–2 см от края опухоли. Размеры стентов подбирали индивидуально в зависимости от локализации и протяженности стриктуры. У большинства больных ($n = 9$) применяли покрытые саморасширяющиеся нитиноловые стенты длиной 4–10 см и диаметром 8–10 мм. При распространении опухоли на конfluence долевых протоков и (или) один из долевых протоков стентирование осуществляли непокрытым стентом длиной 4–6 см и диаметром 8 мм ($n = 5$). Трём больным выполнили процедуру “стент в стент” с формированием бифуркации долевых протоков.

● Результаты и обсуждение

Морфологически верифицировать диагноз ХЦР удалось у 12 пациентов. В 2 наблюдениях при опухоли Клацкина было технически невозможно взять биопсийный материал. С трудностями биопсии опухоли этой локализации сталкивались и другие авторы [11, 13]. Все 12 пациентов хорошо перенесли процедуру, осложнений не было. У 2 пациентов на первые сутки отмечен холангит, который устранили декомпрессией желчных протоков и инфузионной терапией. При соблюдении светового режима (ограничение прямого солнечного и комнатного света) фототоксических реакций не отмечено.

Эффективность лечения оценивали по продолжительности жизни больных. У пациентов, подвергнутых ФДТ, первоначальные результаты обнадеживающие. Наибольшая продолжительность жизни (21 мес) отмечена у 1 пациента. Трое больных прожили 11, 13 и 17 мес. Пятеро больных остаются под динамическим наблюдением: двое — в течение 12 и 18 мес, трое — от 3 мес до полугода. Средняя продолжительность жизни пациентов составила 8,5 мес, но следует ожидать ее увеличения, поскольку 5 из 14 больных живы. Пятеро больных умерли в течение 3 ± 1 мес после проведенного лечения и изначально имели множество отдаленных метастазов. В группе сравнения средняя продолжительность жизни не превышала среднестатистические данные литературы и составила 5 ± 3 мес.

Двенадцати пациентам удалось сразу выполнить наружновнутреннее желчеотведение и после проведения ФД и ФДТ выполнить стентирование стриктуры. У двух пациентов во время фистулографии выявлен полный блок контрастирования ОПП. Многочисленные попытки провести проводник и (или) получить контрастирование протока дистальнее стриктуры были безуспешны. Этим пациентам установлена

наружная холангиостома; после стабилизации состояния проводили ФД и ФДТ. На третий день после ФДТ и декомпрессии желчных протоков при фистулографии у этих пациентов отмечена частичная реканализация протока. Контрастный препарат свободно поступал в двенадцатиперстную кишку. Повторно проведена ФДТ для облучения опухолевой стриктуры на всем протяжении, установлен стент. К сожалению, ввиду распространенности опухолевого процесса и отдаленных метастазов продолжительность жизни этих больных была невелика и составила 2 и 4 мес. Однако эти клинические наблюдения наглядно продемонстрировали эффективность ФДТ при ХЦР, позволяющей добиться реканализации опухоли. Трём пациентам с механической желтухой (общий билирубин 100–150 мкмоль/л) желчеотведение, ФД, ФДТ и стентирование выполнены последовательно одним этапом. Безусловно, желчеотведение и многокомпонентное лечение (инфузионную терапию, стимуляцию диуреза, устранение полиорганной недостаточности и т.д.) следует проводить с момента госпитализации больного. Тем не менее механическая желтуха не является противопоказанием к ФД и ФДТ в отличие от химиотерапии [20].

Фотосенсибилизаторы Фотосенс, Радахлорин и Фотолон применяли как для диагностики, так и для лечения. Все эти препараты можно использовать для однократной и курсовой ФДТ [21]. Преимущество препаратов хлоринового ряда (Радахлорин и Фотолон) обусловлено быстрым периодом выведения из организма (48 ч) и небольшим сроком соблюдения светового режима пациентами. Однако после введения этих препаратов возможно выполнить один сеанс ФД и ФДТ. Фотосенс обладает способностью продолжительно задерживаться в тканях — до 30% от максимальных значений определяется в течение недели после внутривенного введения. Это позволяет провести до 5–7 сеансов облучения с коррекцией дозы лазерного облучения [21]. В дальнейшем концентрация препарата медленно уменьшается, в следовых количествах (0,1 мкг/мл и менее) он обнаруживается до 14-й недели после введения. Продолжительный период выведения препарата обуславливает его фототоксичность и требует длительного соблюдения светового режима.

Диагностика опухоли желчных протоков видеофлюоресцентным модулем для эндоскопии и миниинвазивной хирургии основана на преимущественном накоплении фотосенсибилизатора в злокачественных новообразованиях по сравнению со здоровыми тканями. Флюоресценция позволяет визуально определить границы опухолевого поражения [22–26]. Похожие исследования проводились в различных учреждениях [19, 22, 25, 27].

У всех пациентов получено видеофлюоресцентное изображение опухоли желчных протоков. При этом тотчас же проводили измерение уровня накопления фотосенсибилизатора в зонах интереса, что дает возможность предположить характер поражения уже на этапе осмотра опухоли.

До настоящего времени было принято считать, что визуальное определение флюоресценции не позволяет количественно оценить степень накопления тканями фотосенсибилизатора. Для этой цели применяют локальную спектроскопию, при которой регистрируют спектр флюоресценции диагностическим катетером диаметром до 2–3 мм с определенного фокуса поверхности [21, 26]. Всем пациентам проведена контрольная локальная флюоресцентная спектроскопия, при которой подтверждали выявленный при видеофлюоресцентном исследовании уровень накопления фотосенсибилизатора по сравнению с нормальными тканями. Разница в объеме накопления фотосенсибилизатора опухолью превышала 2 раза и более по сравнению с нормальной тканью.

Следует отметить, что для удобства диагностики эндоскоп следует проводить через двухканальный интродьюсер. Это позволяет одновременно с исследованием промывать желчные протоки от поступающей в поле зрения желчи и крови, которые могут давать ложную флюоресценцию или, наоборот, экранировать лазерное излучение.

Основной причиной рецидива желтухи после стентирования считаем врастание опухоли в непокрытый стент, обструкцию его и распространение опухолевой инфильтрации за его пределы. Такого же мнения придерживаются другие авторы [12, 13, 28, 29]. Поэтому для улучшения качества жизни пациентов крайне важно наладить продолжительную проходимость протоков [11]. Для предотвращения прогрессирования заболевания применяют как различные способы loco-регионарного воздействия, в частности внутрипротоковую лучевую и фотодинамическую терапию, так и химиотерапию [11, 19, 27, 28, 30]. Оба метода используют в онкологической практике, поскольку они применимы практически при любом виде опухолей, особенно в тех ситуациях, когда химиотерапия малоэффективна [21, 28]. К сожалению, необходимость подведения больших доз радиоактивного излучения несет потенциальный риск развития осложнений, повреждения окружающих тканей и органов как во время лечения, так и в отдаленном периоде [2]. Химиотерапия как самостоятельный метод лечения ХЦР малоэффективна, частота частичного ответа не превышает 20–30% [2, 23, 31]. Кроме того, желтуха, печеночная недостаточность, сопутствующий холангит за-

трудняют ее применение у этой категории больных в отличие от ФДТ.

Что касается технологии проведения ФДТ, то для этого можно использовать гибкий оптоволоконный световод с цилиндрическим облучателем на дистальном сегменте, выведенный из дренажного канала в области стриктуры. Недостатком ее является риск повреждения дистального сегмента световода, а также пригорание его при контакте с тканями. Этих трудностей можно избежать при использовании баллонного катетера, дистальную часть которого расширяют в протоке разведенным в 20 раз раствором липофундина для более равномерного воздействия на опухоль. Липофундин за счет белого цвета является хорошим рассеивателем; ввиду вязкости вводить его через узкий канал для дилатации баллона трудно, поэтому его разводили в 20 раз (разведение подобрано опытным путем). Световод с цилиндрическим облучателем при этом располагали на уровне раздутого баллона, который расправлялся в области стриктуры, позволяя равномерно рассеивать излучение. В этой ситуации световолокно располагали в основном канале катетера и оно было полностью защищено от излома и пригорания, что позволяет непрерывно проводить ФДТ.

Для поддержания нормального пассажа желчи по протокам лечение завершали их стентированием. Стентирование — единственный вариант желчеотведения, позволяющий обеспечить адекватный пассаж желчи и улучшить качество жизни больных, избавляя их от ежедневного рутинного ухода за дренажом. Большинству пациентов ($n = 9$) установлен покрытый саморасширяющийся нитиновый стент. Пятерым больным с поражением в области бифуркации долевых протоков и (или) переходом на один долевой проток выполняли стентирование непокрытым стентом. Делали это по причине того, что билиарная система состоит не из изолированных сегментов и только непокрытый нитиновый стент позволяет достигнуть адекватного оттока желчи, особенно при поражении области конfluence долевых протоков. Тем не менее известно, что непокрытый стент способен быстро прорасти опухолью, вследствие чего развивается механическая желтуха, требующая повторного желчеотведения [11, 32].

Одному из 14 больных был установлен непокрытый нитиновый стент в область стриктуры проксимального отдела ОЖП, проведена ФДТ. Через 9 мес после операции отмечены признаки желчной гипертензии, которые были связаны с распространением опухолевой инфильтрации выше стента с образованием стриктуры ОПП. Выполнено желчеотведение; при фистулографии установлено, что просвет стента проходим для контрастного препарата. Больному выполнен

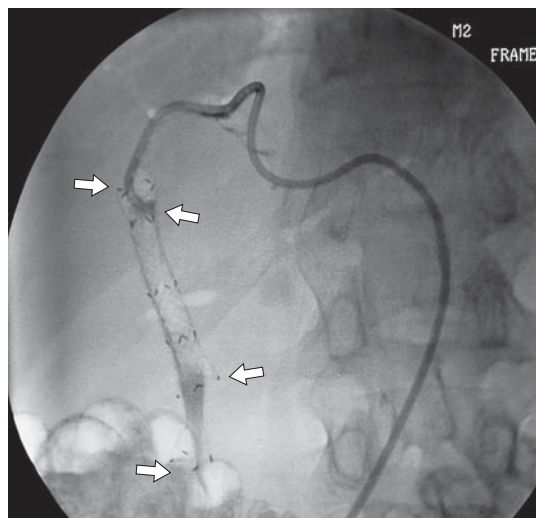


Рис. 7. Фистулохолангиограмма. Стентирование “стент в стент”. Стрелками указаны края стентов.

повторный курс ФДТ с последующим рестентированием “стент в стент” (рис. 7). После лечения пациент прожил еще 12 мес, сохраняя трудовую и социальную активность.

● Заключение

Сочетанное применение минимально инвазивных технологий — различных вариантов желчеотведения, флуоресцентной диагностики, фотодинамической терапии и стентирования желчных протоков — в лечении больных нерезектабельным ХЦР, осложненным механической желтухой, позволяет достигнуть положительного клинического эффекта и в некоторых ситуациях значительно увеличивает продолжительность и качество жизни больных. Чресфистульная эндовидеофлуоресцентная диагностика позволяет достоверно определить преимущественное накопление фотосенсибилизатора опухолевой тканью. В ряде клинических наблюдений это является единственно возможным объективным методом диагностики злокачественного поражения. Следует, впрочем, отметить, что это первые результаты, хотя и достаточно обнадеживающие. И если различные способы желчеотведения у больных незектабельным ХЦР в значительной мере отработаны, то спектральная, видеофлуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия требуют совершенствования и дальнейшего накопления клинического опыта.

● Список литературы

- Ветшев П.С. Диагностический подход при обтурационной желтухе. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999; 6: 18–24.
- Чистяков С.С. Онкология для практикующих врачей. М.: Товарищество научных изданий КМК, 2009. 634 с.
- Майстренко Н.А., Шейко С.Б., Алентьев А.В., Азимов Ф.Х. Холангиоцеллюлярный рак (особенности диагностики и лечения). Практическая онкология. 2008; 9 (4): 229–236.
- Isayama H., Tsujino T., Nakai Y., Sasaki T., Nakagawa K., Yamashita H., Aoki T., Koike K. Clinical benefit of radiation therapy and metallic stenting for unresectable hilar cholangiocarcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18 (19): 2364–2370. DOI: 10.3748/wjg.v18.i19.2364.
- Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Ветшев П.С., Маады А.С., Алексеев К.И., Осипов А.С., Васильев И.В., Тюрбеков Б.Ц. Применение саморасширяющихся нитиноловых стентов при механической желтухе опухолевого генеза. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2014; 9 (2): 30–34.
- Hucl T. Malignant biliary obstruction. *Cas. Lek. Cesk.* 2016; 155 (1): 30–37.
- Khan S.A., Thomas H.C., Davidson B.R., Taylor-Robinson S.D. Cholangiocarcinoma. *Lancet.* 2005; 366 (9493): 1303–1305. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67530-7.
- Bakhru M., Tekola B., Kahaleh M. Endoscopic palliation for pancreatic cancer. *Cancers (Basel).* 2011; 3 (2): 1947–1956. DOI: 10.3390/cancers3021947.
- Lee T.Y., Cheon Y.K., Shim C.S. Current status of photodynamic therapy for bile duct cancer. *Clin. Endosc.* 2013; 46 (1): 38–44. DOI: 10.5946/ce.2013.46.1.38.
- Quyn A.J., Ziyaie D., Polignano F.M., Tait I.S. Photodynamic therapy is associated with an improvement in survival in patients with irresectable hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2009; 11 (7): 570–577. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2009.00102.x.
- Tan Y., Zhu J.Y., Qiu B.A., Xia N.X., Wang J.H. Percutaneous biliary stenting combined with radiotherapy as a treatment for unresectable hilar cholangiocarcinoma. *Oncol. Lett.* 2015; 10 (4): 2537–2542. DOI: 10.3892/ol.2015.3589.
- Kose F., Oguzkurt L., Besen A., Sumbul T., Sezer A., Karadeniz C., Disel U., Mertsoylu H., Ozyilkan O. Effectiveness of percutaneous metal stent placement in cholangiocarcinoma patients with midterm follow-up: Single center experience. *Eur. J. Radiol.* 2012; 81 (8): 1724–1727. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.04.056.
- Kipp B.R., Stadheim L.M., Halling S.A., Pochron N.L., Harmsen S., Nagorney D.M., Sebo T.J., Therneau T.M., Gores G.J., de Groen P.C., Baron T.H., Levy M.J., Halling K.C., Roberts L.R. A comparison of routine cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of malignant bile duct strictures. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99 (9): 1675–1681. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.30281.x.
- Кулезнева Ю.В., Бруслик С.В., Мусаев Г.Х., Израилов Р.Е., Кириллова М.С. Антеградные методы декомпрессии желчных протоков: эволюция и спорные вопросы. Анналы хирургической гепатологии. 2011; 16 (3): 35–43.
- Вишневский В.А., Тарасюк Т.И. Диагностика и хирургическое лечение рака проксимальных печеночных протоков (опухолей Клатскина). Практическая онкология. 2004; 5 (2): 126–134.
- Руководство по хирургии желчных путей; Под ред. Гальперина Э.И., Ветшева П.С. 2-е изд. М.: Видар-М, 2009. 568 с.
- Охотников О.И., Григорьев С.Н., Яковлева М.В. Антеградные эндобилиарные вмешательства при синдроме механической желтухи. Анналы хирургической гепатологии. 2011; 16 (3): 44–49.

18. Jaganmohan S., Lee J.H. Self-expandable metal stents in malignant biliary obstruction. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 6 (1): 105–114. DOI: 10.1586/egh.11.95.
19. Лобаков А.И., Странадко Е.Ф., Мокин М.В., Круглов Е.Е., Денисов В.А., Сачечелашвили Г.Л., Захаров Ю.И., Лаврова Н.Н. Возможности фотодинамической терапии в лечении рака большого дуоденального сосочка. *Анналы хирургической гепатологии.* 2005; 10 (1): 86–89.
20. Höblinger A., Gerhardt T., Gonzalez-Carmona M.A., Hüneburg R., Sauerbruch T., Schmitz V. Feasibility and safety of long-term photodynamic therapy (PDT) in the palliative treatment of patients with hilar cholangiocarcinoma. *Eur. J. Med. Res.* 2011; 16 (9): 391–395. DOI: 10.1186/2047-783X-16-9-391.
21. Чиссов В.И., Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в клинической онкологии. М.: Триумф, 2012. 272 с.
22. Kniebühler G., Pongratz T., Betz C.S., Göke B., Sroka R., Stepp H., Schirra J. Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma using low dose mTHPC (Foscan®). *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2013; 10 (3): 220–228. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2012.12.005.
23. Wentrup R., Winkelmann N., Mitroshkin A., Prager M., Voderholzer W., Schachschal G., Jürgensen C., Büning C. Photodynamic therapy plus chemotherapy compared with photodynamic therapy alone in hilar nonresectable cholangiocarcinoma. *Gut Liver.* 2016; 10 (3): 470–475. DOI: 10.5009/gnl15175.
24. Levkin V., Gagarina N., Kharnas S., Musaev G., Shiryayev A., Bulgin D. Modern technologies for timely detection and differential diagnosis of gastric cancer, new aspects in molecular and cellular mechanisms of human carcinogenesis. ISBN 978-953-51-2253-1, Published: March 2, 2016. DOI: 10.5772/62540.
25. Chen Y.J., Jiang H.T., Cao J.Y. Influence of photodynamic therapy on apoptosis and invasion of human cholangiocarcinoma QBC939 cell line. *Chin. Med. Sci. J.* 2015; 30 (4): 252–259. PMID: 26960307.
26. Цыб А.Ф., Каплан М.А., Романенко Ю.С., Попучиев В.В. Клинические аспекты фотодинамической терапии. Калуга: Изд-во научной литературы Н.Ф. Бочкаревой, 2009. 204 с.
27. Ortner M.E., Caca K., Berr F., Liebetruht J., Mansmann U., Huster D., Voderholzer W., Schachschal G., Mössner J., Lochs H. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology.* 2003; 125 (5): 1355–1363. PMID: 14598251.
28. Макаров Е.С., Нечушкин М.И., Долгушин Б.И., Файнштейн И.А. Внутривисцеральная лучевая терапия местнораспространенного рака внепеченочных желчных протоков. *Анналы хирургической гепатологии.* 2006; 11 (1): 45–53.
29. Tapping C.R., Byass O.R., Cast J.E. Percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) with or without stenting-complications, re-stent rate and a new risk stratification score. *Eur. Radiol.* 2011; 21 (9): 1948–1955. DOI: 10.1007/s00330-011-2121-7.
30. Сергеева О.Н., Долгушин Б.И., Кукушкин А.В., Панов В.О., Решетников А.В. Первый опыт внутрипротоковой фотодинамической терапии в лечении больных опухолями Клатскина. XVI Международный конгресс хирургов-гепатологов стран СНГ “Актуальные проблемы хирургической гепатологии”. Тезисы докладов. г. Екатеринбург, 16–18 сентября 2009 г. С. 35.
31. Belina F. Hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor) – current treatment options. *Rozhl. Chir.* 2013; 92 (1): 4–15. PMID: 23578293.
32. Rerknimitr R., Angsuwatcharakon P., Ratanachuek T., Khor C.J., Ponnudurai R., Moon J.H., Seo D.W., Pantongrag-Brown L., Sangchan A., Pisespongsa P., Akaraviputh T., Reddy N.D., Maydeo A., Itoi T., Pausawasdi N., Punamiya S., Attasaranya S., Devereaux B., Ramchandani M., Goh K.L. Asia-Pacific Working Group on Hepatobiliary Cancers. Asia-Pacific consensus recommendations for endoscopic and interventional management of hilar cholangiocarcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 28 (4): 593–607. DOI: 10.1111/jgh.12128.

References

1. Vetshev P.S. The diagnostic approach to obstructive jaundice. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 1999; 6: 18–24. (In Russian)
2. Chistyakov S.S. *Onkologiya dlya praktikuyushchikh vrachey* [Oncology for practicing physicians]. Moscow: Partnership of scientific publications KMK, 2009. 634 p. (In Russian)
3. Maistrenko N.A., Sheiko S.B., Alentiev A.V., Azimov F.H. Cholangiocellular cancer (diagnostics and treatment). *Prakticheskaya onkologiya.* 2008; 9 (4): 229–236. (In Russian)
4. Isayama H., Tsujino T., Nakai Y., Sasaki T., Nakagawa K., Yamashita H., Aoki T., Koike K. Clinical benefit of radiation therapy and metallic stenting for unresectable hilar cholangiocarcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18 (19): 2364–2370. DOI: 10.3748/wjg.v18.i19.2364.
5. Shevchenko Y.L., Karpov O.E., Vetshev P.S., Maadi A.S., Alekseev K.I., Osipov A.S., Vasiliev I.V., Tyurbeyev B.Ts. Application self-expanding nitinol stents in obstructive tumor genesis of icterus. *Vestnik Natsionalnogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova.* 2014; 9 (2): 30–34. (In Russian)
6. Hucl T. Malignant biliary obstruction. *Cas. Lek. Cesk.* 2016; 155 (1): 30–37.
7. Khan S.A., Thomas H.C., Davidson B.R., Taylor-Robinson S.D. Cholangiocarcinoma. *Lancet.* 2005; 366 (9493): 1303–1305. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67530-7.
8. Bakhru M., Tekola B., Kahaleh M. Endoscopic palliation for pancreatic cancer. *Cancers (Basel).* 2011; 3 (2): 1947–1956. DOI: 10.3390/cancers3021947.
9. Lee T.Y., Cheon Y.K., Shim C.S. Current status of photodynamic therapy for bile duct cancer. *Clin. Endosc.* 2013; 46 (1): 38–44. DOI: 10.5946/ce.2013.46.1.38.
10. Quyn A.J., Ziyaie D., Polignano F.M., Tait I.S. Photodynamic therapy is associated with an improvement in survival in patients with irresectable hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2009; 11 (7): 570–577. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2009.00102.x.
11. Tan Y., Zhu J.Y., Qiu B.A., Xia N.X., Wang J.H. Percutaneous biliary stenting combined with radiotherapy as a treatment for unresectable hilar cholangiocarcinoma. *Oncol. Lett.* 2015; 10 (4): 2537–2542. DOI: 10.3892/ol.2015.3589.
12. Kose F., Oguzkurt L., Besen A., Sumbul T., Sezer A., Karadeniz C., Disel U., Mertsoylu H., Ozyilkan O. Effectiveness of percutaneous metal stent placement in cholangiocarcinoma patients with midterm follow-up: Single center experience. *Eur. J. Radiol.* 2012; 81 (8): 1724–1727. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.04.056.
13. Kipp B.R., Stadheim L.M., Halling S.A., Pochron N.L., Harmsen S., Nagorney D.M., Sebo T.J., Therneau T.M., Gores G.J., de Groen P.C., Baron T.H., Levy M.J., Halling K.C., Roberts L.R. A comparison of routine cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of malignant bile duct strictures. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99 (9): 1675–1681. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.30281.x.
14. Kulezneva Yu.V., Bruslik S.V., Musaev G.H., Israilov R.E., Kirillova M.S. Percutaneous modalities of biliary decompression: development and disputable items development and disputable

- items. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2011; 16 (3): 35–43. (In Russian)
15. Vishnevskiy V.A., Tarasyuk I.T. Diagnosis and surgical treatment of cancer of the proximal hepatic ducts (tumors Klatskin). *Prakticheskaya onkologiya*. 2004; 5 (2): 126–134. (In Russian)
16. *Rukovodstvo po khirurgii zhelchnykh putej (rukovodstvo dlya vrachej)* [Guidelines for biliary surgery (a management for doctors)]. 2-e izd. Ed. by Galperin E.I., Vetshev P.S. Moscow: Vidar-M, 2009. 568 p. (In Russian)
17. Okhotnikov O.I., Grigoriev S.N., Yakovleva M.V. Percutaneous endobiliary interventions in obstructive jaundice syndrome. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2011; 16 (3): 44–49. (In Russian)
18. Jaganmohan S., Lee J.H. Self-expandable metal stents in malignant biliary obstruction. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2012; 6 (1): 105–114. DOI: 10.1586/egh.11.95.
19. Lobakov A.I., Stranadko E.F., Mokin M.V., Kruglov E.E., Denisov V.A., Sachechelashvili G.L., Zakharov Yu.I., Lavrova N.N. Possibilities of photodynamic therapy in the treatment of cancer of major duodenal papilla. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2005; 10 (1): 86–89. (In Russian)
20. Höblinger A., Gerhardt T., Gonzalez-Carmona M.A., Hüneburg R., Sauerbruch T., Schmitz V. Feasibility and safety of long-term photodynamic therapy (PDT) in the palliative treatment of patients with hilar cholangiocarcinoma. *Eur. J. Med. Res*. 2011; 16 (9): 391–395. DOI: 10.1186/2047-783X-16-9-391.
21. Chissov V.I., Filonenko E.V. *Flyuorescentnaya diagnostika i fotodinamicheskaya terapiya v klinicheskoy onkologii* [Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy in clinical oncology]. Moscow: Triumf, 2012. 272 p. (In Russian)
22. Kniebühler G., Pongratz T., Betz C.S., Göke B., Sroka R., Stepp H., Schirra J. Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma using low dose mTHPC (Foscan®). *Photodiagnosis Photodyn. Ther*. 2013; 10 (3): 220–228. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2012.12.005.
23. Wentrup R., Winkelmann N., Mitroshkin A., Prager M., Voderholzer W., Schachschal G., Jürgensen C., Büning C. Photodynamic therapy plus chemotherapy compared with photodynamic therapy alone in hilar nonresectable cholangiocarcinoma. *Gut Liver*. 2016; 10 (3): 470–475. DOI: 10.5009/gnl15175.
24. Levkin V., Gagarina N., Kharnas S., Musaev G., Shiryayev A., Bulgin D. Modern technologies for timely detection and differential diagnosis of gastric cancer, new aspects in molecular and cellular mechanisms of human carcinogenesis. *ISBN 978-953-51-2253-1, Published: March 2, 2016*. DOI: 10.5772/62540.
25. Chen Y.J., Jiang H.T., Cao J.Y. Influence of photodynamic therapy on apoptosis and invasion of human cholangiocarcinoma QBC939 cell line. *Chin. Med. Sci. J*. 2015; 30 (4): 252–259. PMID: 26960307.
26. Tsyb A.F., Kaplan M.A., Romanenko Yu.S., Popuchiyev V.V. *Klinicheskiye aspekty fotodinamicheskoy terapii* [Clinical aspects of photodynamic therapy]. Kaluga: Publishing of scientific literature N.F. Bochkareva, 2009. 204 p. (In Russian)
27. Ortner M.E., Caca K., Berr F., Liebetruht J., Mössner J., Lochs H. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology*. 2003; 125 (5): 1355–1363. PMID: 14598251.
28. Makarov E.S., Nechushkin M.I., Dolgushin B.I., Fainstein I.A. Intraluminal radiotherapy of the locally spread cancer of the extrahepatic bile ducts. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2006; 11 (1): 45–53. (In Russian)
29. Tapping C.R., Byass O.R., Cast J.E. Percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) with or without stenting-complications, re-stent rate and a new risk stratification score. *Eur. Radiol*. 2011; 21 (9): 1948–1955. DOI: 10.1007/s00330-011-2121-7.
30. Sergeeva O.N., Dolgushin B.I., Kukushkin A.V., Panov V.O., Reshetnikov A.V. *Pervyy opyt vnutriprotokovoy fotodinamicheskoy terapii v lechenii bolnykh opukholyami Klatskina* [The First experience photodynamic therapy in the treatment of patients with tumors Klatskin]. XVI International Congress of surgeons-hepatologists of CIS “Topical issues of surgical hepatology”. Abstracts. Ekaterinburg, 16–18 September, 2009. P. 35. (In Russian)
31. Belina F. Hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor) – current treatment options. *Rozhl. Chir*. 2013; 92 (1): 4–15. PMID: 23578293.
32. Rerknimitr R., Angsuwatcharakon P., Ratanachuek T., Khor C.J., Ponnudurai R., Moon J.H., Seo D.W., Pantongrag-Brown L., Sangchan A., Pisespongsa P., Akaraviputh T., Reddy N.D., Maydeo A., Itoi T., Pausawasdi N., Punamiya S., Attasaranya S., Devereaux B., Ramchandani M., Goh K.L. Asia-Pacific Working Group on Hepatobiliary Cancers. Asia-Pacific consensus recommendations for endoscopic and interventional management of hilar cholangiocarcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2013; 28 (4): 593–607. DOI: 10.1111/jgh.12128.

Статья поступила в редакцию журнала 29.06.2016.

Received 29 June 2016.