

ISSN 1995-5464 (Print)
ISSN 2408-9524 (Online)

АННАЛЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ГЕПАТОЛОГИИ

2025 Том 30 №1

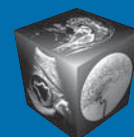
ANNALY KHIRURGICHESKOY GEPATOLOGII
ANNALS OF HPB SURGERY
2025 Vol. 30 N1



МЕЖДУНАРОДНАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«АССОЦИАЦИЯ
ХИРУРГОВ-ГЕПАТОЛОГОВ»
ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ХИРУРГИИ им. А.В. ВИШНЕВСКОГО»
МИНЗДРАВА РОССИИ

INTERNATIONAL
PUBLIC ORGANIZATION
«HEPATO-PANCREATO-BILIARY
ASSOCIATION OF COMMONWEALTH
OF INDEPENDENT STATES»
A.V. VISHNEVSKY NATIONAL
MEDICAL RESEARCH CENTER
OF SURGERY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ
ИЗДАНИЕ
SCIENTIFIC AND PRACTICAL
JOURNAL



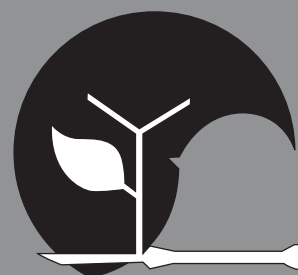
**ВИДАР
VIDAR**

ISSN 1995-5464 (Print)
ISSN 2408-9524 (Online)

АННАЛЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ГЕПАТОЛОГИИ

2025, Том 30, №1

ANNALY KHIRURGICHESKOY GEPATOLOGII
ANNALS OF HPB SURGERY
2025, Vol. 30, №1



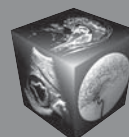
МЕЖДУНАРОДНАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«АССОЦИАЦИЯ
ХИРУРГОВ-ГЕПАТОЛОГОВ»

ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ХИРУРГИИ им. А.В. ВИШНЕВСКОГО»
МИНЗДРАВА РОССИИ

INTERNATIONAL
PUBLIC ORGANIZATION
«HEPATO-PANCREATO-BILIARY
ASSOCIATION OF COMMONWEALTH
OF INDEPENDENT STATES»

A.V. VISHNEVSKY NATIONAL
MEDICAL RESEARCH CENTER
OF SURGERY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ
ИЗДАНИЕ
SCIENTIFIC AND PRACTICAL
JOURNAL



ВИДАР
VIDAR

АННАЛЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ГЕПАТОЛОГИИ



ANNALY KHIRURGICHESKOY GEPATOLOGII
ANNALS OF HPB SURGERY

Учредители:

Международная общественная организация «Ассоциация хирургов-гепатологов»
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России

2025, Том30, №1

Научно-практический журнал. Основан в 1996 г.
Регистр. № ПИ № ФС77-19824

ПРЕЗИДЕНТ ЖУРНАЛА

Гальперин Эдуард Израилевич — доктор мед. наук, профессор, Почетный профессор и профессор кафедры госпитальной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Почетный президент Международной общественной организации «Ассоциация хирургов-гепатологов», Москва, Россия.
<http://orcid.org/0000-0001-5088-5538>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Ветшев Петр Сергеевич — доктор мед. наук, профессор, советник по клинической и научной работе ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Заслуженный врач РФ, член президиума и председатель координационного совета «Мини-инвазивные технологии» Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ, Москва, Россия.
<https://orcid.org/0000-0001-8489-2568>

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Вишневский Владимир Александрович — доктор мед. наук, профессор отдела абдоминальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Президент Международной общественной организации «Ассоциация хирургов-гепатологов», Москва, Россия.
<https://orcid.org/0000-0003-1467-5853>

Ефанов Михаил Германович — доктор мед. наук, руководитель отдела гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия.
<https://orcid.org/0000-0003-0738-7642>

Панченков Дмитрий Николаевич — доктор мед. наук, профессор, Заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой хирургии и хирургических технологий с лабораторией минимально инвазивной хирургии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; генеральный секретарь Международной общественной организации «Ассоциация хирургов-гепатологов», Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0001-8539-4392>

НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

Ревивили Амиран Шотаевич — доктор мед. наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Заслуженный деятель науки РФ, главный хирург Минздрава России, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-1791-9163>. Scopus Author ID: 7003940753

Готье Сергей Владимирович — доктор мед. наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России, главный трансплантолог Минздрава России, Москва, Россия. Scopus Author ID: 6701401494

Хабиб Наги — MD, PhD, профессор, отделение хирургии и онкологии Лондонского Королевского Госпиталя, Лондон, Великобритания. <http://orcid.org/0000-0003-4920-4154>. Scopus Author ID: 35612667300

Эдвин Бьерн — MD, PhD, профессор, руководитель сектора клинических исследований Интервенционного центра и отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии Больницы Риксхоспиталет Клинического центра Университета, Осло, Норвегия. <https://orcid.org/0000-0002-3137-6225>. Scopus Author ID: 7004352983

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ахаладзе Гурам Германович — доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории хирургических технологий в онкологии НИО хирургии, урологии, гинекологии и инвазивных технологий в онкологии ФГБУ “Российский научный центр рентгенорадиологии” Минздрава России, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-5011-4853>

Ахмедов Саидилхом Мухторович — доктор мед. наук, профессор, руководитель отделения хирургии печени и поджелудочной железы Института гастроэнтерологии АМН МЗ и СЗН РТ, Душанбе, Республика Таджикистан.

Баймаханов Болатбек Бимендеевич — доктор мед. наук, профессор, академик РАН, директор Национального центра хирургии им. А.Н. Сызганова, Алматы, Республика Казахстан. <http://orcid.org/0000-0003-0049-5886>

Буриев Илья Михайлович — доктор мед. наук, профессор, советник главного врача, хирург, ГБУЗ ГКБ №4 ДЗМ, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-1205-915>

Ветшев Сергей Петрович (ответственный секретарь, научный редактор) — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова” Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-1827-6764>

Восканян Сергей Эдуардович — доктор мед. наук, член-корр. РАН, заместитель главного врача по хирургической помощи, руководитель Центра хирургии и трансплантологии, заведующий кафедрой хирургии с курсами онкологии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства ИППО ФГБУ “Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна” ФМБА России, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0001-5691-5398>. Scopus Author ID: 6507487334

Гупта Субаш — профессор, директор центра хирургии печени и билиарной хирургии Клиники Индрапраста Аполло, Нью-Дели, Индия, член Королевского колледжа хирургов (Эдинбург), член Королевского колледжа хирургов (Глазго). <https://orcid.org/0000-0002-0418-1940>

Данилов Михаил Викторович — доктор мед. наук, профессор, ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова” Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-6698-0481>

Дюжева Татьяна Геннадьевна — доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры госпитальной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова” Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-0573-7573>

Емельянов Сергей Иванович — доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой эндоскопической хирургии ФДПО ФГБОУ ВО “Российский университет медицины” Минздрава России, главный врач Больницы Центросоюза РФ, президент Общества эндоскопической хирургии России им. В.Д. Федорова, Москва, Россия.

Ким Эдуард Феликсович — доктор мед. наук, профессор РАН, заместитель главного врача по хирургической помощи ГБУЗ “Московская городская онкологическая больница №62”, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-1806-9180>

Кригер Андрей Германович — доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии, урологии, гинекологии и инвазивных технологий в онкологии ФГБУ “Российский научный центр рентгенорадиологии” Минздрава России, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-4539-9943>

Кубышкин Валерий Алексеевич — доктор мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель отдела хирургии МНОЦ (университетская клиника), заведующий кафедрой хирургии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0003-2631-7631>

Кулезнева Юлия Валерьевна — доктор мед. наук, руководитель отдела лучевых методов диагностики и лечения ГБУЗ “Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ”, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0001-5592-839X>

Ли Кванг Вунг — профессор Клиники Национального университета Сеула, исполнительный директор Международного центра здоровья, Сеул, Корея. <https://orcid.org/0000-0001-6412-1926>

Манукьян Гарик Ваганович — доктор мед. наук, руководитель отделения экстренной хирургии и портальной гипертензии ФГБНУ “Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского”, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0001-8064-1964>

Назыров Феруз Гафурович — доктор мед. наук, профессор, академик АН РУз, главный консультант ГУ “Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. академика В. Вахидова” Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан. <https://orcid.org/0000-0002-9078-2610>

Патютко Юрий Иванович — доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-5995-4138>

Степанова Юлия Александровна — доктор мед. наук, ученый секретарь ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-2348-4963>

Третьяк Станислав Иванович — доктор мед. наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, заведующий 2-й кафедрой хирургических болезней Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь.

Хатьков Игорь Евгеньевич — доктор мед. наук, профессор, академик РАН, директор ГБУЗ “Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ”, заведующий кафедрой факультетской хирургии №2 ФГБОУ ВО “Российский университет медицины” Минздрава России, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-4088-8118>

Хоронько Юрий Владиленович (научный редактор) — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии; врач-хирург хирургического отделения клиники университета ФГБОУ ВО “Ростовский государственный медицинский университет” Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-3752-3193>

Цвиркун Виктор Викторович — доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник ГБУЗ “Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ”, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0001-5169-2199>

Чжао Алексей Владимирович — доктор мед. наук, профессор, руководитель хирургической клиники Европейского Медицинского Центра, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-0204-8337>

Шабунин Алексей Васильевич — доктор мед. наук, профессор, академик РАН, директор ГБУЗ “Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина” ДЗ города Москвы, заведующий кафедрой хирургии ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Минздрава России, главный внештатный специалист хирург Департамента здравоохранения г. Москвы, президент Российского общества хирургов, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-4230-8033>

Шаповальянц Сергей Георгиевич — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии №2 ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-1571-8125>

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Багненко Сергей Федорович — доктор мед. наук, профессор, академик РАН, ректор ФГБОУ ВО “Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова” Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-4131-6293>

Безов Бахадур Хакимович — доктор мед. наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ГОУ ВПО “Кыргызско-Российский славянский университет”, Бишкек, Кыргызская Республика. <https://orcid.org/0000-0003-1587-5814>

Власов Алексей Петрович — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии ФГБОУ ВО “Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева”, Саранск, Россия. <http://orcid.org/0000-0003-4731-2952>

Гранов Дмитрий Анатольевич — доктор мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой радиологии и хирургических технологий ФПО ФГБОУ ВО “Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова” Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>

Каримов Шавкат Ибрагимович — доктор мед. наук, профессор, академик АН Республики Узбекистан, ректор Ташкентской медицинской академии, Ташкент, Узбекистан.

Киценко Евгений Александрович — доктор мед. наук, профессор и ведущий научный сотрудник лаборатории экстренной хирургии и портальной гипертензии, ФГБНУ “Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского”, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-8268-3129>

Красильников Дмитрий Михайлович — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии №1 ФГБОУ ВО “Казанский государственный медицинский университет” Минздрава России, Казань, Россия. <http://orcid.org/0000-0003-4973-4040>

Полужков Владимир Леонидович — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсом урологии, проректор по лечебной работе ФГБОУ ВО “Омский государственный медицинский университет” Минздрава России, Омск, Россия. <http://orcid.org/0000-0002-9395-5521>

Прудков Михаил Иосифович — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней факультета повышения квалификации врачей и последиplomной подготовки ФГБОУ ВО “Уральский государственный медицинский университет” Минздрава России, Екатеринбург, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-2512-2760>

Старков Юрий Геннадьевич — доктор мед. наук, профессор, заведующий хирургическим эндоскопическим отделением ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва, Россия. <http://orcid.org/0000-0003-4722-3466>

Тавоилов Михаил Михайлович — доктор мед. наук, профессор кафедры хирургии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, заведующий отделением гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-0335-1204>

Тимербулатов Виль Мамилевич — доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой хирургии с курсами эндоскопии и стационарзамещающих технологий ФГБОУ ВО “Башкирский государственный медицинский университет” Минздрава России, Уфа, Россия. <http://orcid.org/0000-0003-1696-3146>

Зав. редакцией **Платонова Л.В.**

Журнал включен **ВАК РФ** в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий (категория **K1**), в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Журнал включен в библиографическую и реферативную базу данных **Scopus (Q3)**.

Журнал включен в **Russian Science Citation Index (RSCI)** на платформе **Web of Science**.

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

Подписной индекс по каталогу “Роспечати” **47434**

Адрес для корреспонденции:

115446, Москва, Коломенский проезд, д. 4, ГКБ им. С.С. Юдина.

Заведующая редакцией журнала Любовь Владимировна Платонова. Тел.: 8-916-558-29-22. E-mail: ashred96@mail.ru

<http://hepato.elpub.ru/jour>

ООО “Видар” 109028, Москва, а/я 16. Контакты: 8-495-768-04-34, 8-495-589-86-60. <http://www.vidar.ru>

Отпечатано в типографии **Onebook.ru** (ООО “СамПолиграфист”), www.onebook.ru

Подписано в печать 3.3.2025 г.



ANNALS OF HPB SURGERY

ANNALY KHIRURGICHESKOY GEPATOLOGII
АННАЛЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ГЕПАТОЛОГИИ

Founder:

International public organization "Hepato-Pancreato-Biliary Association of Commonwealth of Independent States"
A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery

2025, V. 30, N1

Scientific and Practical Journal. Est. 1996
Reg. № ПИ № ФС77-19824

PRESIDENT OF THE JOURNAL

Eduard I. Galperin – Doct. of Sci. (Med.), Honorary Professor and Professor of the Chair of Hospital-Based Surgery of Medical Faculty, Sechenov First Moscow State Medical University, Honorary President of Hepato-Pancreato-Biliary Association of Commonwealth of Independent States, Moscow, Russia. <http://orcid.org/0000-0001-5088-5538>

EDITOR-IN-CHIEF

Peter S. Vetshev – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Clinical and Scientific Advisor of the Pirogov National Medical Surgical Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Doctor of Russian Federation, member of the presidium and Chairman of the Coordination Council "Minimally invasive technologies" of the Association of Hepatopancreatobiliary Surgeons of the CIS countries, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-8489-2568>

ASSOCIATE EDITORS

Vladimir A. Vishnevsky – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Department of Abdominal Surgery, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, President of Hepato-Pancreato-Biliary Association of Commonwealth of Independent States, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-1467-5853>

Mikhail G. Efanov – Doct. of Sci. (Med.), Head of the Hepatopancreatobiliary Surgery Division of Loginov Moscow Clinical Research Center of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-0738-7642>

Dmitriy N. Panchenkov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery and Surgical Technologies with the Laboratory of Minimally Invasive Surgery, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia. General Secretary of Hepato-Pancreato-Biliary Association of Commonwealth of Independent States. <https://orcid.org/0000-0001-8539-4392>

SCIENTIFIC CONSULTANTS

Amiran Sh. Revishvili – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Director of Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow; Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Surgeon of the Healthcare Ministry of Russia, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-1791-9163>. Scopus Author ID: 7003940753

Sergey V. Gautier – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Director of Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of Healthcare Ministry of Russia, Chief Transplantologist of the Healthcare Ministry of Russia, Moscow, Russia. Scopus Author ID: 6701401494.

Nagy Habib – MD, PhD, Professor, Surgery and Oncology Department, Royal London Hospital, London, Great Britain. <http://orcid.org/0000-0003-4920-4154>. Scopus Author ID: 35612667300.

Bjorn Edwin – MD, PhD, Professor, Head of the Clinical Research Unit of the Interventional Center and Hepatopancreatobiliary Surgery Department of Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway. <https://orcid.org/0000-0002-3137-6225>. Scopus Author ID: 7004352983.

EDITORIAL BOARD

Guram G. Akhaladze – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Department of Surgery and Surgical Technologies in Oncology of the Russian Scientific Center of Rentgenoradiology, Moscow, Russia. <http://orcid.org/0000-0002-5011-4853>

Saidilkhom M. Akhmedov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Liver and Pancreatic Surgery Department of the Gastroenterology Institute of the Academy of Medical Sciences of Healthcare Ministry, Republic of Tajikistan.

Bolatbek B. Baimakhanov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Director of Syzganov National Center of Surgery, Kazakhstan. <http://orcid.org/0000-0003-0049-5886>

Ilya M. Buriev – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Advisor of Chief Physician, Surgeon of the Municipal Clinical Hospital №4 of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia. <http://orcid.org/0000-0002-1205-915>

Sergey P. Vetshev (Executive Secretary, Scientific Editor) – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Chair of Faculty-Based Surgery №1, Medical Faculty of Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia. <http://orcid.org/0000-0002-1827-6764>

Sergey E. Voskanyan – Doct. of Sci. (Med.), Corresponding-member of RAS, Deputy Chief Physician for Surgical Care, Head of Surgery and Transplantation Center of State Research Center Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia, Head of the Department of Surgery with Courses of Oncosurgery, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantology and Organ Donation of the Institute of Postgraduate Professional Education, State Research Center Burnazyan FMBC of the FMBA of Russia, Moscow. <http://orcid.org/0000-0001-5691-5398>. Scopus Author ID: 6507487334

Subhash Gupta – Professor, Director of Liver and Biliary Surgery Center of the Indraprastha Apollo Clinic, New Delhi, India. Member of the Royal College of Surgeons (Edinburgh), Member of the Royal College of Surgeons (Glasgow). <https://orcid.org/0000-0002-0418-1940>

Mikhail V. Danilov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia. <http://orcid.org/0000-0002-6698-0481>

Tat'yana G. Dyuzheva – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Chair of Hospital-Based Surgery of Medical Faculty, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-0573-7573>

Sergey I. Emelianov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding-member of RAS, Head of the Chair of Endoscopic Surgery, Russian University of Medicine, Chief Physician of the Centrosyuz Hospital, President of Russian Society of Endoscopic Surgeons named after V.D. Fedorov, Moscow, Russia.

Eduard F. Kim – Doct. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgical Care “Moscow City Oncology Hospital 62”, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-1806-9180>

Andrey G. Kriger – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Department of Surgery and Surgical Technologies in Oncology of the Russian Scientific Center of Rentgenoradiology, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-4539-9943>

Valery A. Kubyshkin – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Head of Surgical Division of Moscow State University's Clinic, Head of the Chair of Surgery, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. <http://orcid.org/0000-0003-2631-7631>

Yulia V. Kulezneva – Doct. of Sci. (Med.), Head of the Department of Interventional Radiology, Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russia. <http://orcid.org/0000-0001-5592-839X>

Kwang-Woong Lee – Professor of the Seoul National University's Clinic, Executive Director of International Health Center, Seoul, Korea. <https://orcid.org/0000-0001-6412-1926>

Garik V. Manukyan – Doct. of Sci. (Med.), Head of the Department of Emergency Surgery and Portal Hypertension, Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-8064-1964>

Feruz G. Nazyrov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Chief Consultant of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Surgery named after academician V. Vakhidov, Tashkent, Uzbekistan Republic. <https://orcid.org/0000-0002-9078-2610>

Yury I. Patyutko – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Department of Liver and Pancreatic Tumors, Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia. <http://orcid.org/orcid.org/0000-0002-5995-4138>

Yulia A. Stepanova – Doct. of Sci. (Med.), Academic Secretary of Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia. <http://orcid.org/0000-0002-2348-4963>

Stanislav I. Tretyak – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding-member of NAS of Belarus, Head of the 2nd Department of Surgical Diseases of Minsk State Medical Institute, Minsk, Belarus.

Igor E. Khatkov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Director of Loginov Moscow Clinical Research Center of Moscow Healthcare Department, Head of the Chair of Faculty-based Surgery №2 of Russian University of Medicine, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-4088-8118>

Yuriy V. Khoronko (Scientific Editor) – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Chair of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Surgeon of the Department of Surgery, Rostov State Medical University's Clinic, Rostov-on-Don, Russia. <http://orcid.org/0000-0002-3752-3193>

Viktor V. Tsvirkun – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Loginov Moscow Clinical Research Center of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia. <http://orcid.org/0000-0001-5169-2199>

Aleksey V. Zhao – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Surgical Clinic, European Medical Center, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-0204-8337>

Aleksey V. Shabunin – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS; Chief Physician, Botkin Hospital; Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Chair of Surgery, Head of the Department; Chief Surgeon of Moscow Healthcare Department, President of Russian Society of Surgeons named after V.S. Saveliev, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-4230-8033>

Sergey G. Shapovaliyants – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Chair of Hospital-Based Surgery №2, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. <http://orcid.org/0000-0002-1571-8125>

BOARD OF CONSULTANTS

Sergey F. Bagnenko – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Rector of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. <http://orcid.org/0000-0002-4131-6293>

Bakhadyr Kh. Bebezov – Doct. of Sci. (Med.), Head of the Chair of Hospital-Based Surgery, Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan. <https://orcid.org/0000-0003-1587-5814>

Aleksey P. Vlasov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Chair of Faculty-Based Surgery, National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia. <http://orcid.org/0000-0003-4731-2952>

Dmitriy A. Granov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Head of the Department of Radiology and Surgical Technologies, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>

Shavkat I. Karimov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Academy of Sciences of the Uzbekistan Republic, Rector of the Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan.

Evgeniy A. Kitsenko – Doct. of Sci. (Med.), Professor and Leading Researcher, Laboratory of Emergency Surgery and Portal Hypertension, Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-8268-3129>

Dmitry M. Krasilnikov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Chair of Surgical Diseases №1 of Kazan State Medical University, Kazan, Russia. <http://orcid.org/0000-0003-4973-4040>

Vladimir L. Poluektov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Chair of Faculty-Based Surgery with the Course of Urology, Omsk State Medical University, vice-rector for medical work, Omsk, Russia. <http://orcid.org/0000-0002-9395-5521>.

Mikhail I. Prudkov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Chair of Surgical Diseases of Advanced Education Faculty of Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-2512-2760>

Yury G. Starkov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Endoscopic Surgical Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia. <http://orcid.org/0000-0003-4722-3466>

Mikhail M. Tavobilov – Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation; Head of HPB Surgical Department, Botkin Hospital, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-0335-1204>

Vil M. Timerbulatov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding-member of RAS, Head of the Chair of Surgery with the Courses of Endoscopy and Stationary Substitution Technologies, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia. <http://orcid.org/0000-0003-1696-3146>

Chief of office **L.V. Platonova**

The Journal is included in the “List of leading peer-reviewed editions (K1), recommended for publication of Candidate's and Doctor's degree theses main results” approved by Higher Attestation Commission (VAK) RF.

The Journal is included in the **Scopus (Q3)** bibliographic and abstract database.

The Journal is included in the **Russian Science Citation Index (RSCI)** on the platform **Web of Science**.

The editorial board is not responsible for advertising content

The authors' point of view given in the articles may not coincide with the opinion of the editorial board

Address for correspondence:

S.S. Yudin Hospital, Kolomensky pr. 4, Moscow, 115446, Russian Federation.

Chief of office Lubov Platonova. Phone: +7-916-558-29-22. E-mail: ashred96@mail.ru

<http://hepato.elpub.ru/jour>

Vidar Ltd. 109028 Moscow, p/b 16. Contacts + 7 (495) 768-04-34, + 7 (495) 589-86-60, <http://www.vidar.ru>

Printed at **Onebook.ru** (OOO “SamPoligrafist”), www.onebook.ru

Signed for printing: 3.3.2025

СОДЕРЖАНИЕ

Обращение Президента журнала «Анналы хирургической гепатологии», Почетного Президента «Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ», профессора Э.И. Гальперина к 30-летию журнала	10
--	----

ПЕЧЕНЬ

Опыт применения моноклеарных стволовых клеток в комбинации с эндоваскулярными методами коррекции портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени	
--	--

*Шабунин А.В., Бедин В.В., Левина О.Н.,
Дроздов П.А., Цуркан В.А., Лиджиева Э.А.,
Астапович С.А., Онгоев Н.А.* 11

Новый критерий отбора пациентов для трансплантации по поводу гепатоцеллюлярной карциномы на фоне цирроза печени	
---	--

*Восканян С.Э., Рудаков В.С., Сушков А.И.,
Попов М.В., Башков А.Н., Губарев К.К.,
Муктаржан М., Колышев И.Ю.,
Найденов Е.В., Кордонова О.О.,
Шабалин М.В., Артемьев А.И.* 20

Внутрипеченочная холангиокарцинома: влияние гистологического подтипа на выживаемость	
---	--

*Ефанов М.Г., Карнаухов Н.С., Брицкая Н.Н.,
Макаренко Н.В., Тараканов П.В.,
Фисенко Д.В., Цвиркун В.В.* 31

Множественное стентирование при «сложном» холедохолитиазе — причина тяжелых морфологических изменений печени	
--	--

*Петухова Г.А., Аутлев К.М., Кручинин Е.В.,
Петров И.М., Зайцев Е.Ю., Федорова Э.Э.,
Быков Е.А., Мамедов С.Ф., Мамедов С.Ф.* 39

Влияние эмульсии перфторорганических соединений и поллоксамера 188 на регенерацию печени и выраженность системного воспалительного ответа в условиях экспериментальной модели сепсиса	
<i>Земко В.Ю., Дзядзько А.М., Пушкин С.Ю., Аршинцева Е.В., Руммо О.О.</i>	48

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

Непосредственные результаты мультивисцеральных операций, включающих панкреатодуоденальную резекцию	
--	--

*Егоров В.И., Котельников А.Г.,
Патютко Ю.И., Ахметзянов Ф.Ш.,
Подлужный Д.В., Рувинский Д.М.,
Кудашкин Н.Е., Поляков А.Н.* 60

ЖЕЛЧНЫЕ ПРОТОКИ

Рак желчного пузыря: диагностика и лечение	
<i>Икрамов Р.З., Турченко И.А., Гончаров А.Б., Маринова Л.А., Попов А.Ю., Вишневский В.А., Гурмиков Б.Н.</i>	69

Результаты лечения больных воротной холангиокарциномой доказанного IV типа по классификации Bismuth–Corlette	
<i>Мусатов А.Б., Мелехина О.В., Кулезнева Ю.В., Ефанов М.Г., Тараканов П.В., Цвиркун В.В., Садыков Б.А.</i>	77

Нейроэндокринные опухоли желчного пузыря: клинические характеристики, лечение и выживаемость на примере девяти наблюдений	
<i>Tidjane A., Bengueddach A., Kadri A., Derriche H., Ikhlef N., Iarbi H., Mansouri Ju., Meharzi S.I., Kehili H., Ourabah A., Tabeti B.</i>	86

РЕФЕРАТЫ ИНОСТРАННЫХ ЖУРНАЛОВ

Рефераты иностранных публикаций	
<i>Ахаладзе Г.Г., Ахаладзе Д.Г.</i>	94

CONTENTS

Address of the President of journal
 “Annals of HPB Surgery”,
 Honoured President of HPBA CIS
 professor E.I. Galperin,
 devoted to the 30th anniversary of the journal 10

LIVER

Experience of using mononuclear stem cells
 in combination with endovascular methods
 for the correction of portal hypertension
 in liver cirrhosis patients
*Shabunin A.V., Bedin V.V., Levina O.N.,
 Drozdov P.A., Tsurkan V.A., Lidzhieva E.A.,
 Astapovich S.A., Ongoev N.A.* 11

New criterion for patient selection for transplantation
 in hepatocellular carcinoma against the background
 of liver cirrhosis
*Voskanyan S.E., Rudakov V.S., Sushkov A.I.,
 Popov M.V., Bashkov A.N., Gubarev K.K.,
 Muktarjan M., Kolychev I.Y., Naydenov E.V.,
 Kordonova O.O., Shabalin M.V., Artemyev A.I.* ... 20

Intrahepatic cholangiocarcinoma:
 correlation between histological subtype and survival
*Efanov M.G., Karnaukhov N.S., Britskaia N.N.,
 Makarenko N.V., Tarakanov P.V.,
 Fisenko D.V., Tsvirkun V.V.* 31

Multiple stenting in complex choledocholithiasis
 as a cause of severe morphological changes in the liver
*Petukhova G.A., Outlev K.M., Kruchinin E.V.,
 Petrov I.M., Zaitsev E.Yu., Fedorova E.E.,
 Bykov E.A., Mamedov S.F., Mamedov S.F.* 39

Effect of perfluoroorganic compound emulsion
 and poloxamer 188 on liver regeneration
 and the severity of systemic inflammatory response
 in an experimental model of sepsis
*Ziamko V.Yu., Dzyadzko A.M., Pushkin S.Yu.,
 Arshintseva E.V., Rummo O.O.* 48

PANCREAS

Immediate outcomes of multivisceral surgeries involving
 pancreaticoduodenectomy
*Egorov V.I., Kotelnikov A.G., Patyutko Yu.I.,
 Akhmetzyanov F.Sh., Podluzhny D.V.,
 Ruvinsky D.M., Kudashkin N.E., Polyakov A.N.* . 60

BILE DUCTS

Surgical treatment of gallbladder cancer
*Ikramov R.Z., Turchenko I.A., Goncharov A.B.,
 Marinova L.A., Popov A.Y., Vishnevsky V.A.,
 Gurmikov B.N.* 69

Treatment outcomes for patients
 with Bismuth–Corlette type IV portal cholangiocarcinoma
*Musatov A.B., Melekhina O.V., Kulezneva Yu.V.,
 Efanov M.G., Tarakanov P.V., Tsvirkun V.V.,
 Sadykov B.A.* 77

Gallbladder neuroendocrine tumors:
 clinical characteristics, treatment, and survival
 based on nine observations
*Tidjane A., Bengueddach A., Kadri A.,
 Derriche H., Ikhlef N., Iarbi H., Mansouri Ju.,
 Meharzi S.I., Kehili H., Ourabah A., Tabeti B.* 86

ABSTRACTS

Abstracts of foreign publications
Akhaladze G.G., Akhaladze D.G. 94

**Дорогие читатели журнала,
коллеги, друзья!**

Поздравляю вас с большим праздником — в этом году исполняется 30 лет нашему журналу “Анналы хирургической гепатологии”! Журнал — детище нашей уникальной Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, имеющей статус международной организации. Главная цель Ассоциации — сохранить связи хирургов стран СНГ, бывших республик Советского Союза. Создание журнала значительно облегчило эту задачу, поскольку журнал стал постоянным местом обмена научной мысли, местом совместных усилий авторов и рецензентов, направленных на объективную оценку инновационных работ, новых технологий, от которых в настоящее время действительно зависит уровень медицинской помощи населению.

В 2007 году в журнал была введена рубрика “Тематический раздел” с привлечением редакторов — специалистов по обсуждаемой теме. Введение тематических разделов делает каждый номер журнала справочником сегодняшнего дня по определенной группе хирургических заболеваний. Четкие рекомендации съездов Ассоциации, всегда публикуемые в журнале, служат той же цели — дать самые новые представления по актуальным вопросам хирургии.

Журнал входит в категорию K1 “Перечня изданий, рекомендованных ВАК РФ, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук”. В 2019 году журнал включен в библиографическую базу данных Scopus. В 2024 году по специальности “хирургия” журнал переведен из четвертого квартиля (Q4) в третий (Q3).

Рядом с нашей Ассоциацией всегда стоял Институт хирургии им. А.В. Вишневского,



ныне — ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. В годы пандемии COVID-19, когда журнал испытывал финансовые трудности, директор Центра академик Амиран Шотаевич Ревишвили в ответ на наше обращение принял решение о согласии Центра стать вторым учредителем журнала.

Еще раз поздравляю хирургов, читателей журнала, научных сотрудников, аспирантов с тридцатилетием журнала и желаю всем здоровья, успехов и личного творческого удовлетворения. Особое поздравление и благодарность — членам редакционной коллегии и редакционного совета, рецензентам.

Выражаю также благодарность работникам журнала — главному редактору проф. П.С. Ветшеву, заведующей редакцией кандидату биол. наук Л.В. Платоновой, выпускающему редактору издательства “Видар” Ю.А. Кушель.

Особое поздравление и благодарность выражаю научному редактору доценту С.П. Ветшеву, благодаря которому в журнале печатаются хорошо выверенные научные тексты с правильно подобранной терминологией и на хорошем литературном русском языке.

**С уважением и наилучшими пожеланиями,
президент журнала “Анналы хирургической гепатологии”,
Почетный президент Ассоциации
гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ,
профессор Э.И. Гальперин**

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-11-19>

Опыт применения моноклеарных стволовых клеток в комбинации с эндоваскулярными методами коррекции портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени

Шабунин А.В.^{1,2}, Бедин В.В.^{1,2}, Левина О.Н.¹, Дроздов П.А.^{1,2*},
Цуркан В.А.¹, Лиджиева Э.А.², Астапович С.А.¹, Онгоев Н.А.¹

¹ ГБУЗ “Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина” ДЗ города Москвы; 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Минздрава России; 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Российская Федерация

Цель. Обосновать необходимость совместного интрапортального введения моноклеарных стволовых клеток, трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования и частичной эмболизации селезенки у больных портальной гипертензией и гепатоцеллюлярной недостаточностью на фоне цирроза печени, разработать технологию, оценить ее безопасность и эффективность.

Материал и методы. Изучены результаты лечения 1631 больного циррозом печени различной этиологии за 2018–2023 гг.; 272 (16,7%) больных были включены в лист ожидания трансплантации трупной печени. В период ожидания трансплантации 195 (71,6%) больным применен тот или иной метод хирургической коррекции портальной гипертензии: 84 (43,1%) – эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен пищевода, 46 (23,6%) – TIPS, 21 (10,7%) – частичная эмболизация селезенки, 35 (17,9%) – TIPS и частичная эмболизация селезенки за одну процедуру. В 15 (5,5%) наблюдениях осуществили интрапортальное введение моноклеарных клеток аутологичного костного мозга. В 9 (4,7%) наблюдениях эту технологию сочетали с мини-инвазивными методами коррекции портальной гипертензии: в 6 (3,1%) – с TIPS, в 3 (1,6%) – с TIPS и частичной эмболизацией селезенки.

Результаты. После применения интрапортального введения моноклеарных клеток аутологичного костного мозга и мини-инвазивных хирургических методов коррекции осложнений портальной гипертензии хирургических осложнений и нежелательных явлений не было. Средний срок динамического наблюдения за пациентами составил 9 (3; 15) мес, MELD при динамическом наблюдении – 16 (12; 18) баллов. Прогрессирования осложнений портальной гипертензии не отмечено.

Заключение. Комбинация интрапортального введения моноклеарных клеток аутологичного костного мозга с мини-инвазивными методами хирургической коррекции осложнений портальной гипертензии является перспективной, эффективной и безопасной стратегией уменьшения летальности в группе больных, ожидающих трансплантации трупной печени, и улучшения результатов лечения пациентов с диффузными заболеваниями печени в терминальной стадии.

Ключевые слова: печень; цирроз; портальная гипертензия; гепатоцеллюлярная недостаточность; интрапортальное введение моноклеарных стволовых клеток; TIPS; эмболизация селезенки

Ссылка для цитирования: Шабунин А.В., Бедин В.В., Левина О.Н., Дроздов П.А., Цуркан В.А., Лиджиева Э.А., Астапович С.А., Онгоев Н.А. Опыт применения моноклеарных стволовых клеток в комбинации с эндоваскулярными методами коррекции портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2025; 30 (1): 11–19. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-11-19>

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of using mononuclear stem cells in combination with endovascular methods for the correction of portal hypertension in liver cirrhosis patients

Shabunin A.V.^{1,2}, Bedin V.V.^{1,2}, Levina O.N.¹, Drozdov P.A.^{1,2*},
Tsurkan V.A.¹, Lidzhiyeva E.A.², Astapovich S.A.¹, Ongoev N.A.¹

¹ S.P. Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkinsky pr., Moscow, 125284, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1 bld. 1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation

Aim. To justify the necessity of combined intraportal administration of mononuclear stem cells, transjugular intrahepatic portosystemic shunting, and partial splenic embolization in patients with portal hypertension and hepatocellular insufficiency against the background of liver cirrhosis, to develop a technology, and to evaluate its safety and efficacy.

Materials and methods. The study involved the results of treatment for 1631 patients with liver cirrhosis of various etiologies from 2018 to 2023; 272 patients (16.7%) were included in the waiting list for cadaveric liver transplantation. During the waiting period, 195 patients (71.6%) underwent some method of surgical correction for portal hypertension: 84 patients (43.1%) underwent endoscopic ligation of esophageal varices, 46 patients (23.6%) had transjugular intrahepatic portosystemic shunting, 21 patients (10.7%) received partial splenic embolization, and 35 patients (17.9%) underwent both transjugular intrahepatic portosystemic shunting and partial splenic embolization in one procedure. In 15 cases (5.5%), intraportal administration of autologous bone marrow mononuclear cells was performed. In 9 cases (4.7%), this technology was combined with minimally invasive methods for correcting portal hypertension: in 6 cases (3.1%) with transjugular intrahepatic portosystemic shunting and in 3 cases (1.6%) with both transjugular intrahepatic portosystemic shunting and partial splenic embolization.

Results. Following the intraportal administration of autologous bone marrow mononuclear cells and minimally invasive surgical techniques for correcting complications of portal hypertension, no surgical complications or adverse events were observed. The average follow-up period for patients was 9 (3;15) months, with a MELD score during dynamic observation of 16 (12;18) points. No progression of complications related to portal hypertension was noted.

Conclusion. The combination of intraportal administration of autologous bone marrow mononuclear cells with minimally invasive methods for correcting complications of portal hypertension represents a promising, effective, and safe strategy for reducing mortality in patients awaiting cadaveric liver transplantation and improving treatment outcomes for patients with terminal diffuse liver diseases.

Keywords: liver, cirrhosis; portal hypertension; hepatocellular insufficiency; intraportal administration of mononuclear stem cells; TIPS; transjugular intrahepatic portosystemic shunting; splenic embolization

For citation: Shabunin A.V., Bedin V.V., Levina O.N., Drozdov P.A., Tsurkan V.A., Lidzheva E.A., Astapovich S.A., Ongoev N.A. Experience of using mononuclear stem cells in combination with endovascular methods for the correction of portal hypertension in liver cirrhosis patients. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2025; 30 (1): 11–19. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-11-19> (In Russian)

The authors declare no conflict of interest.

● Введение

Цирроз печени (ЦП) представляет собой финальную стадию большинства хронических диффузных заболеваний печени [1]. По данным ВОЗ, в европейских странах на долю смертности от ЦП приходится до 1,8%, что составляет 170 тыс. человек в год [1]. ЦП как причина смертности занимает первое место среди всех заболеваний органов пищеварения, в 2019 г. смертность в России составила 32,8% [2]. Наиболее эффективным, радикальным и зачастую единственным методом лечения больных ЦП является ортотопическая трансплантация печени (ТП) [3, 4]. Несоответствие между наличием и потребностью в трансплантатах приводит к увеличению численности пациентов в листе ожидания, увеличению срока и росту летальности в период ожидания [5]. Основными показаниями для постановки в лист ожидания, а также причинами летальных исходов являются гепатоцеллюлярная недостаточность (ГЦН) и осложнения портальной гипертензии (ПГ). Разработаны и внедрены в клиническую практику трансплантологических центров РФ протоколы мини-инвазивной коррекции осложнений ПГ. Они включают эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен (ВРВ) пищевода [6, 7], трансъюгулярное

внутрипеченочное портосистемное шунтирование (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt, TIPS) [8, 9], частичную эмболизацию селезенки (ЧЭС) [10], BRTO/ВАТО [11], а также совместное применение их в одной процедуре [12]. Внедрение этих протоколов позволяет эффективно корректировать осложнения ПГ и избегать спаечного процесса, усложняющего мобилизацию печени при последующей ТП.

В то же время коррекция ГЦН является одной из сложнейших проблем при ЦП. Назначаемые с этой целью гепатопротекторы не обладают доказанной эффективностью, поэтому продолжается активный поиск новых способов восстановления синтетической функции печени. В настоящее время благодаря достижениям науки и клинической практики морфологическая концепция ЦП изменилась. По результатам проведенных исследований, ЦП больше не является статической и необратимой формой. Скорее, это динамичный и поэтапный процесс, который потенциально обратим перед пока еще не определенной стадией [13–15]. Использование для этой цели моноклеарных клеток аутологичного костного мозга является перспективным методом, эффективность которого в настоящее время проходит оценку в клинических исследованиях

[16–21]. Согласно результатам метаанализов, клинические эффекты оценивают как положительные [22–23]. В настоящее время не существует стандартного протокола, описывающего эффективную численность вводимых клеток, путь введения, необходимое время и частоту инфузий. Кроме того, текущие исследования в основном опираются на изменения функции печени и коагуляции для оценки лечебного эффекта, который достаточно ограничен. Поэтому необходимо дальнейшее проведение проспективных исследований. Учитывая, что большинство пациентов в листе ожидания ТП имеют как ГЦН, так и осложнения ПГ, требующие мини-инвазивной хирургической коррекции, совместное использование моноклеарных клеток аутологичного костного мозга с TIPS и (или) ЧЭС является перспективным подходом к улучшению их выживаемости.

● Материал и методы

С 2018 по 2023 г. в ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ проходил лечение 1631 больной ЦП различной этиологии, 272 (16,7%) пациента были включены в лист ожидания трансплантации трупной печени. В период ожидания ТП 195 (71,6%) больным применен тот или иной метод хирургической коррекции ПГ. В 84 (43,1%) наблюдениях выполнили эндоскопическое лигирование ВРВ пищевода, в 46 (23,6%) – TIPS, в 21 (10,7%) – ЧЭС. В 35 (17,9%) наблюдениях TIPS и ЧЭС выполняли за одну процедуру. Пятнадцати (5,5%) больным выполнено интрапортальное введение моноклеарных клеток аутологичного костного мозга, в 9 (4,7%) наблюдениях интрапортальное введение моноклеарных клеток аутологичного костного мозга сочетали с мини-инвазивными методами коррекции ПГ: в 6 (3,1%) – с TIPS, в 3 (1,6%) – с TIPS и ЧЭС. Критериями включения были пациенты с ЦП класса В по Child–Turcotte–Pugh (СТР) старше 18 лет, MELD >15. Исключали из исследования пациентов с недавним желудочно-кишечным кровотечением, гепатоцеллюлярной карциномой. Первичным показателем результата исследования были абсолютные изменения в баллах MELD через 3 и 6 мес после инфузии. Вторичные показатели исходов включали смертность и развитие неблагоприятного исхода в течение 12 мес наблюдения.

Ниже представлены этапы подготовки и интрапортального введения стволовых клеток.

На 1-м этапе в течение 4–6 сут вводили 10 мкг/кг гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. На 4-е сутки в клиническом анализе крови оценивали абсолютное число лейкоцитов; при превышении значения $10 \times 10^9/\text{л}$

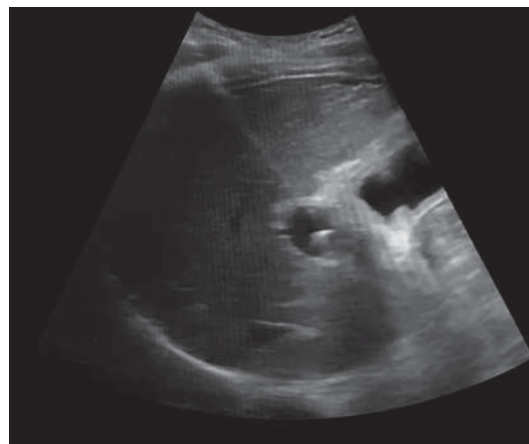


Рис. 1. Ультразвуковая сканограмма. Пункция ветви ВВ под контролем УЗИ.

Fig. 1. Ultrasound scan. Puncture of the branch of the portal vein under ultrasound guidance.



Рис. 2. Портограмма. Катетер в ВВ.

Fig.2. Portogram. Catheter in the portal vein.

выполняли иммунофенотипирование периферической крови с подсчетом численности CD34⁺-клеток методом проточной цитометрии. При повышении концентрации 10 млн клеток/мл выполняли аферез клеток из периферической крови. Если уровень был меньше 10 млн клеток/мл, продолжали стимуляцию лейкопоза до 6 сут с повторной цитометрией для оценки числа CD34⁺. При достижении уровня CD34⁺-клеток 10–15 млн/мл проводили аферез моноклеарных клеток аутологичного костного мозга из периферической крови с использованием гравитационного сепаратора SPECTRA OPTIA с последующей шоковой заморозкой культуры клеток.

На 2-м этапе в условиях рентгеноперационной под местной анестезией пунктировали и катетеризировали ветвь воротной вены (ВВ) под контролем УЗИ (рис. 1). Катетер устанавливали в ствол ВВ, выполняли портографию (рис. 2).



Рис. 3. Интраоперационное фото. Этап подготовки культуры моноклеарных стволовых клеток к введению в ВВ.

Fig. 3. Intraoperative image. Stage of preparing the mononuclear stem cell culture for administration into the portal vein.

Культуру моноклеарных стволовых клеток вводили в систему ВВ (рис. 3). Пункционный канал пломбировали гемостатической губкой.

TIPS выполняли стандартным способом [9]. Интервал между введением стволовых клеток и TIPS с ЧЭС составлял 7 дней. Если TIPS применяли совместно с ЧЭС, их выполняли в течение одной процедуры [12]. Предоперационное

УЗИ, процедуры TIPS, ЧЭС, интрапортальное введение стволовых клеток выполняла одна команда специалистов.

Интрапортальное введение моноклеарных клеток аутологичного костного мозга с мини-инвазивными хирургическими методами коррекции осложнений ПГ выполнили 9 больным, средний возраст – 59 (33; 54) лет. У 5 (55,5%) больных ЦП развился на фоне хронического вирусного гепатита (ХВГ) С, у 3 (33,3%) больных был алиментарный ЦП, у 1 (11,2%) – ЦП в исходе ХВГ В. Средний MELD составил 19 (16; 21) баллов, уровень билирубина – 51 (42; 84) мкмоль/л, альбумина – 27,4 (23; 31) г/л, среднее МНО – 1,6 (1,3; 1,9). Осложнения ПГ были у всех больных: ВРВ пищевода и (или) желудка (2–3-й степени) – у 9 больных, асцитический синдром – у 6, гиперспленизм – у 3.

● Результаты

После совместного применения интрапортального введения моноклеарных клеток аутологичного костного мозга и мини-инвазивных хирургических методов коррекции осложнений ПГ не отмечено нежелательных явлений и хирургических осложнений. Средний срок динамического наблюдения за пациентами составил 9 (3; 15) мес. Средний балл MELD после процедуры составил 16 (12; 18), билирубин – 45 (32; 64) мкмоль/л, альбумин – 32,9 (29; 35) г/л, МНО – 1,4 (1,1; 1,7). ЦП класса А после процедуры диагностирован у 6 больных, класса В – у 3 (таблица). Прогрессирования осложнений ПГ не произошло (рис. 4).

Таблица. Отдаленные результаты совместного применения интрапортального введения моноклеарных клеток аутологичного костного мозга и мини-инвазивных хирургических методик коррекции осложнений портальной гипертензии

Table. Long-term results of combined intraportal administration of autologous bone marrow mononuclear cells and minimally invasive surgical techniques for correcting complications of portal hypertension

Показатель	До лечения	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 9 мес
Средний MELD, баллы	19	16	16	17
Средний билирубин, мкмоль/л	51	45	42	43
Среднее МНО	1,6	1,4	1,3	1,4
Число больных ЦП				
класса А	—	6	6	5
класса В	9	3	3	4
Средний альбумин, г/л	27,4	32,9	31,2	30,1
Средняя АсАТ, ед/л	134	119	120	127
Средняя АлАТ, ед/л	165	132	117	143
Больных с ВРВП 2–3-й степени, абс.	9	2	2	3
Больных с асцитом, абс.	6	1	2	2
Больных с гиперспленизмом, абс.	3	1	2	2

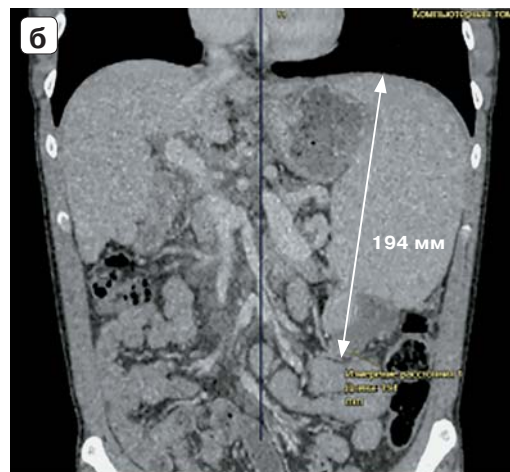


Рис. 4. Компьютерная томограмма. Состояние селезенки при ПГ: **а** — до ЧЭС; **б** — через 8 мес после ЧЭС. Размеры органа уменьшились на 20%.

Fig. 4. CT scan. Condition of the spleen in portal hypertension: **a** — before partial splenic embolization; **б** — 8 months after partial splenic embolization. The size of the organ decreased by 20%.

● Обсуждение

ТП — единственная радикальная и наиболее эффективная стратегия лечения больных с терминальной стадией диффузных заболеваний печени. Несоответствие между наличием и потребностью в донорских органах диктует необходимость ужесточения критериев внесения больных в лист ожидания ТП. Согласно Национальным клиническим рекомендациям, в настоящее время показанием к внесению в лист ожидания является выраженная печеночная недостаточность (MELD >15) и (или) наличие осложнений ПГ (кровотечение из ВРВ пищевода и (или) желудка, резистентный асцит, печеночная энцефалопатия) [3]. Таким образом, в период ожидания трансплантата пациенты имеют как печеночную недостаточность, так и осложнения ПГ.

Другим негативным следствием дефицита донорских органов является длительный период ожидания ТП, что приводит к повышенной летальности. В связи с этим реципиентам в листе ожидания необходимо проводить профилактические мероприятия, направленные на уменьшение риска жизнеугрожающих осложнений ЦП.

В трансплантологических центрах РФ широко применяют мини-инвазивные методы коррекции осложнений ПГ — эндоскопическое лигирование вен пищевода, TIPS, частичную эмболизацию селезенки, BRTO/БАТО. Эти методы хорошо себя зарекомендовали в качестве профилактических мероприятий для пациентов, ожидающих ТП. В свою очередь коррекция печеночной недостаточности до недавнего времени включала только медикаментозное лечение. Однако в последние годы для терапии печеночной недостаточности были внедрены клеточные технологии [16–23].

Согласно собственным данным, более 70% больных, внесенных в лист ожидания ТП, нуждаются в хирургической коррекции печеночной недостаточности и ПГ. Для этих целей применили комбинацию хирургических методов коррекции осложнений ПГ и печеночной недостаточности, оценили непосредственные и отдаленные результаты. Первые данные продемонстрировали безопасность комбинации интрапортального введения стволовых клеток с TIPS и ЧЭС с семидневным временным интервалом, поскольку ни одного хирургического осложнения не отмечено. Оперированным пациентам удалось улучшить функцию печени и предотвратить прогрессирование осложнений ПГ.

Таким образом, большинство больных, ожидающих ТП, нуждаются в коррекции печеночной недостаточности и осложнений ПГ. Мини-инвазивные хирургические технологии являются приоритетными для этой группы больных, поскольку, с одной стороны, их применение ассоциировано с малым риском послеоперационных осложнений, с другой стороны, они не оказывают влияния на последующую ТП. Поэтому комбинация интрапортального введения монукулеарных клеток аутологичного костного мозга с мини-инвазивными методами хирургической коррекции осложнений ПГ является перспективной стратегией уменьшения летальности в листе ожидания и улучшения результатов лечения пациентов с диффузными заболеваниями печени в терминальной стадии.

● Заключение

Совместное применение интрапортального введения монукулеарных клеток аутологичного костного мозга с мини-инвазивными метода-

ми хирургической коррекции осложнений ПГ является перспективной, эффективной и безопасной стратегией, позволяющей добиться уменьшения летальности в группе больных, ожидающих ТП, и улучшения результатов лечения пациентов с диффузными заболеваниями печени в терминальной стадии.

Участие авторов

Шабунин А.В. — концепция и общий план исследования, утверждение окончательного варианта статьи.

Бедин В.В. — концепция и общий план исследования, редактирование рукописи.

Левина О.Н. — лечение пациентов с циррозом печени, определение показаний к лечению, редактирование рукописи.

Дроздов П.А. — написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи.

Цуркан В.А. — выполнение частичной эмболизации селезенки, редактирование рукописи.

Лиджиева Э.А. — лечение пациентов в период нахождения в стационаре, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных.

Астапович С.А. — лечение пациентов в период нахождения в стационаре, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных.

Онгоев Н.А. — выполнение ультразвуковой интраоперационной навигации, редактирование рукописи.

Authors contribution

Shabunin A.V. — concept and design of the study, approval of the final version of the article.

Bedin V.V. — concept and design of the study, editing.

Levina O.N. — treatment of liver cirrhosis patients, determination of indications for treatment, editing.

Drozdov P.A. — writing text, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Tsurkan V.A. — partial splenic embolization, editing.

Lidzhiyeva E.A. — treatment of patients during hospitalization, collection and processing of material, statistical analysis.

Astapovich S.A. — treatment of patients during hospitalization, collection and processing of material, statistical analysis.

Ongoev N.A. — performing ultrasonic intraoperative navigation, editing.

Список литературы

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Шестакова М.В., Маев И.В., Бредер В.В., Гейвандова Н.И., Дошницин В.Л., Дудинская Е.Н., Ершова Е.В., Кодзоева Х.Б., Комшилова К.А., Корочанская Н.В., Майоров А.Ю., Мишина Е.Е., Надинская М.Ю., Никитин И.Г., Погосова Н.В., Тарзиманова А.И., Шамхалова М.Ш. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021; 31 (6): 56–102. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102>
- Пивоварова Г.М., Заярный Д.С. Анализ смертности населения Российской Федерации от болезней органов пищеварения за 2011–2019 годы. Профилактическая медицина. 2020; 6 (2): 141–148.
- Российское трансплантологическое общество. Трансплантация печени, наличие трансплантированной печени, отмирание и отторжение трансплантата печени. Клинические рекомендации. 2020. URL: <https://transpl.ru/upload/medialibrary/0cb/0cbeb29cc22aa941f9d1a9f4ed11dd23.pdf>
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J. Hepatol.* 2018; 69 (2): 406–460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>
- Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2021 году. XIV сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2022; 24 (3): 8–31. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-8-31>
- Коробка В.Л., Пасечников В.Д., Коробка Р.В., Пак Е.С., Шаповалов А.М. Использование эндоскопического лигирования варикозных узлов в комбинации с неселективными β-блокаторами или самостоятельно в профилактике кровотечений у больных с асцитом, включенных в лист ожидания трансплантации печени. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2022; 24 (3): 42–50. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-42-50>
- Коробка В.Л., Кострыкин М.Ю., Шаповалов А.М. Лечение кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных из листа ожидания трансплантации печени. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020; 22 (4): 58–64. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-4-58-64>
- Хоронько Ю.В., Сидоров Р.В., Сапронова Н.Г., Косовцев Е.В., Хоронько Е.Ю., Саркисов А.Э., Криворотов Н.А., Абдуллаев К.И. Операция портосистемного шунтирования (TIPS/ТИПС) при осложненной портальной гипертензии: оценка эффективности и расширение возможностей вмешательства. Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. 2023; 18 (3): 25–29. https://doi.org/10.25881/20728255_2023_18_3_25
- Шабунин А.В., Бедин В.В., Дроздов П.А., Левина О.Н., Цуркан В.А., Журавель О.С. Первый опыт применения трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования в многопрофильном стационаре с программой трансплантации печени. Анналы хирургической гепатологии. 2022; 27 (1): 48–55. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-1-48-55>
- Шабунин А.В., Бедин В.В., Дроздов П.А., Левина О.Н., Цуркан В.А., Журавель О.С., Астапович С.А. Первый опыт частичной эмболизации селезенки для коррекции тромбоцитопении у больных циррозом печени. Анналы хирургической гепатологии. 2021; 26 (3): 97–103. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-3-97-103>
- Манукьян Г.В., Малов С.Л., Мусин Р.А., Жигалова С.Б., Лебезев В.М., Киценко Е.А., Фандеев Е.Е. Первый опыт баллон-ассистированной ретроградной чрезвенозной облитерации (BRTO) варикозных вен желудка. Анналы хирургической гепатологии. 2022; 27 (2): 58–65. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-2-58-64>
- Шабунин А.В., Бедин В.В., Дроздов П.А., Левина О.Н., Цуркан В.А., Журавель О.С. Обоснование необходимости симультанного применения трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования и частичной эмболизации селезенки у больных портальной гипертензии

ей на фоне цирроза печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2022; 27 (2): 13–19. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-2-13-19>

13. Sohrabpour A.A., Mohamadnejad M., Malekzadeh R. Review article: the reversibility of cirrhosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 36 (9): 824–832. <https://doi.org/10.1111/apt.12044>
14. Zhang G.Z., Sun H.C., Zheng L.B., Guo J.B., Zhang X.L. *In vivo* hepatic differentiation potential of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells: therapeutic effect on liver fibrosis/cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23 (46): 8152–8168. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i46.8152>
15. Zhang L., Zhou D., Li J., Yan X., Zhu J., Xiao P., Chen T., Xie X. Effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on hypoxia and the transforming growth factor beta 1 (TGFβ-1) and SMADs pathway in a mouse model of cirrhosis. *Med. Sci. Monit.* 2019; 25: 7182–7190. <https://doi.org/10.12659/MSM.916428>
16. Shi M., Li Y.Y., Xu R.N., Meng F.P., Yu S.J., Fu J.L., Hu J.H., Li J.X., Wang L.F., Jin L., Wang F.S. Mesenchymal stem cell therapy in decompensated liver cirrhosis: a long-term follow-up analysis of the randomized controlled clinical trial. *Hepatol. Int.* 2021; 15 (6): 1431–1441. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10199-2>
17. Шералиев А.Р., Поликарпов А.А., Тилеубергенов И.И., Моисеенко А.В., Гранов Д.А. Случай внутрипортального введения мононуклеарных клеток аутологичного костного мозга и трансплантации печени у пациентки с циррозом. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 23 (2): 88–94. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-2-88-94>
18. Шабунин А.В., Бедин В.В., Павлов Ч.С., Левина О.Н., Дроздов П.А., Олейник Ю.А., Чеченин Г.М., Цуркан В.А. Коррекция гепатоцеллюлярной недостаточности путем внутрипортального введения мононуклеарных клеток аутологичного костного мозга при циррозе печени: опыт ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. *Эффективная фармакотерапия*. 2023; 19 (43): 76–80. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-43-76-80>
19. Sharma M., Kulkarni A., Sasikala M., Kumar P., Jaggaiahgari S., Pondugala K., Jaishetwar G., Darisetty S., Jagtap N., Gupta R., Singh J.R., Fatima S., Rao P.N., Rao G.V., Reddy D.N. Long-term outcome of autologous hematopoietic stem cell infusion in cirrhosis: waning effect over time. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2020; 8 (4): 385–390. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00052>
20. Goldberg D., French B., Trotter J., Shetty K., Schiano T., Reddy K.R., Halpern S.D. Underreporting of liver transplant waitlist removals due to death or clinical deterioration: results at four major centers. *Transplantation*. 2013; 96 (2): 211–216. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182970619>
21. Wu C.X., Wang D., Cai Y., Luo A.R., Sun H. Effect of autologous bone marrow stem cell therapy in patients with liver cirrhosis: a meta-analysis. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2019; 7 (3): 238–248. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2019.00008>
22. Zhu C.H., Zhang D.H., Zhu C.W., Xu J., Guo C.L., Wu X.G., Cao Q.L., Di G.H. Adult stem cell transplantation combined with conventional therapy for the treatment of end-stage liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Res. Ther.* 2021; 12 (1): 558. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02625-x>
23. Lu W., Qu J., Yan L., Tang X., Wang X., Ye A., Zou Z., Li L., Ye J., Zhou L. Efficacy and safety of mesenchymal stem cell therapy in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Stem. Cell Res. Ther.* 2023; 14 (1): 301. <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03518-x>

References

1. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N., Troshina E.A., Shestakova M.V., Maev I.V., Breder V.V., Gheivandova N.I., Doshchitsin V.L., Dudinskaya E.N., Ershova E.V., Kodzoeva Kh.B., Komshilova K.A., Korochanskaya N.V., Mayorov A.Yu., Mishina E.E., Nadinskaya M.Yu., Nikitin I.G., Pogossova N.V., Tarzimanova A.I., Shamkhalova M.Sh. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on diagnosis and treatment of liver fibrosis, cirrhosis and their complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021; 31 (6): 56–102. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102> (In Russian)
2. Pivovarova G.M., Zayarny D.S. Analysis of mortality in the population of the Russian Federation from digestive system diseases from 2011 to 2019. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020; 6 (2): 141–148. (In Russian)
3. Russian Transplantological Society. *Transplantatsiya pecheni, nalichie transplantirovannoy pecheni, otmiranie i ottorazhenie transplantata pecheni. Klinicheskie rekomendatsii* [Russian Transplantation Society. Liver Transplantation, Transplanted Liver, Graft Failure, and Liver Graft Rejection. Clinical recommendations.] 2020. Available at: <https://transpl.ru/upload/medialibrary/0cb/0cbeb29cc22aa941f9d1a9f4ed11dd23.pdf> (In Russian)
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J. Hepatol.* 2018; 69 (2): 406–460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>
5. Gautier S.V., Khomyakov S.M. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2021. 14th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2022; 24 (3): 8–31. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-8-31> (In Russian)
6. Korobka V.L., Pasetchnikov V.D., Korobka R.V., Pak E.S., Shapovalov A.M. Use of endoscopic band ligation alone and in combination with nonselective beta blockers for prevention of variceal bleeding in ascites patients on the liver transplant waiting list. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2022; 24 (3): 42–50. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-42-50> (In Russian)
7. Korobka V.L., Kostykin M.Yu., Shapovalov A.M. Management of variceal bleeding in the liver transplant waiting list. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2020; 22 (4): 58–64. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-4-58-64> (In Russian)
8. Khoronko Yu.V., Sidorov R.V., Sapronova N.G., Kosovtsev E.V., Khoronko E.Yu., Sarkisov A.E., Krivorotov N.A., Abdullaev K.I. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (tips procedure) for complicated portal hypertension: evaluating efficacy and expanding intervention opportunities. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2023; 18 (3): 25–29. https://doi.org/10.25881/20728255_2023_18_3_25 (In Russian)
9. Shabunin A.V., Bedin V.V., Drozdov P.A., Levina O.N., Tsurkan V.A., Zhuravel O.S. First experience of transjugular intrahepatic portosystemic shunting at multidisciplinary hospital with a liver transplantation program. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2022; 27 (1): 48–55. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-1-48-55> (In Russian)

10. Shabunin A.V., Bedin V.V., Drozdov P.A., Levina O.N., Tsurkan V.A., Zhuravel O.S., Astapovich S.A. The first experience of partial spleen embolization for the correction of thrombocytopenia in patients with liver cirrhosis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2021; 26 (3): 97–103. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-3-97-103> (In Russian)
11. Manukyan G.V., Malov S.L., Musin R.A., Zhigalova S.B., Lebezev V.M., Kitsenko E.A., Fandeyev E.E. First experience of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of gastric varices. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2022; 27 (2): 58–65. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-2-58-64> (In Russian)
12. Shabunin A.V., Bedin V.V., Drozdov P.A., Levina O.N., Tsurkan V.A., Zhuravel O.S. Justification for the necessity of simultaneously performing transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement and partial splenic embolization in patients with portal hypertension in the setting of liver cirrhosis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2022; 27 (2): 13–19. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-2-13-19> (In Russian)
13. Sohrabpour A.A., Mohamadnejad M., Malekzadeh R. Review article: the reversibility of cirrhosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 36 (9): 824–832. <https://doi.org/10.1111/apt.12044>
14. Zhang G.Z., Sun H.C., Zheng L.B., Guo J.B., Zhang X.L. *In vivo* hepatic differentiation potential of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells: therapeutic effect on liver fibrosis/cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23 (46): 8152–8168. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i46.8152>
15. Zhang L., Zhou D., Li J., Yan X., Zhu J., Xiao P., Chen T., Xie X. Effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on hypoxia and the transforming growth factor beta 1 (TGFβ-1) and SMADs pathway in a mouse model of cirrhosis. *Med. Sci. Monit.* 2019; 25: 7182–7190. <https://doi.org/10.12659/MSM.916428>
16. Shi M., Li Y.Y., Xu R.N., Meng F.P., Yu S.J., Fu J.L., Hu J.H., Li J.X., Wang L.F., Jin L., Wang F.S. Mesenchymal stem cell therapy in decompensated liver cirrhosis: a long-term follow-up analysis of the randomized controlled clinical trial. *Hepatol. Int.* 2021; 15 (6): 1431–1441. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10199-2>
17. Sheraliev A.R., Polikarpov A.A., Tileubergenov I.I., Moiseenko A.V., Granov D.A. A case report on intraportal injection of autologous bone marrow-derived mononuclear cells and liver transplantation in a patient with cirrhosis. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2021; 23 (2): 88–94. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-2-88-94> (In Russian)
18. Shabunin A.V., Bedin V.V., Pavlov Ch.S., Levina O.N., Drozdov P.A., Oleinik Yu.A., Chechenin G.M., Tsurkan V.A. Treatment of hepatic failure by intraportal administration of autologous bone marrow mononuclear cells in a patient with liver cirrhosis: the first experience of the Moscow City Clinical Botkin Hospital. *Effective pharmacotherapy*. 2023; 19 (43): 76–80. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-43-76-80> (In Russian)
19. Sharma M., Kulkarni A., Sasikala M., Kumar P., Jaggaiahgari S., Pondugala K., Jaishetwar G., Darisetty S., Jagtap N., Gupta R., Singh J.R., Fatima S., Rao P.N., Rao G.V., Reddy D.N. Long-term outcome of autologous hematopoietic stem cell infusion in cirrhosis: waning effect over time. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2020; 8 (4): 385–390. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00052>
20. Goldberg D., French B., Trotter J., Shetty K., Schiano T., Reddy K.R., Halpern S.D. Underreporting of liver transplant waitlist removals due to death or clinical deterioration: results at four major centers. *Transplantation*. 2013; 96 (2): 211–216. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182970619>
21. Wu C.X., Wang D., Cai Y., Luo A.R., Sun H. Effect of autologous bone marrow stem cell therapy in patients with liver cirrhosis: a meta-analysis. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2019; 7 (3): 238–248. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2019.00008>
22. Zhu C.H., Zhang D.H., Zhu C.W., Xu J., Guo C.L., Wu X.G., Cao Q.L., Di G.H. Adult stem cell transplantation combined with conventional therapy for the treatment of end-stage liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Res. Ther.* 2021; 12 (1): 558. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02625-x>
23. Lu W., Qu J., Yan L., Tang X., Wang X., Ye A., Zou Z., Li L., Ye J., Zhou L. Efficacy and safety of mesenchymal stem cell therapy in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Stem. Cell Res. Ther.* 2023; 14 (1): 301. <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03518-x>

Сведения об авторах [Authors info]

Шабунин Алексей Васильевич — доктор мед. наук, профессор, академик РАН, директор ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗ г. Москвы; заведующий кафедрой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0002-0522-0681>. E-mail: shabunin-botkin@mail.ru

Бедин Владимир Владимирович — доктор мед. наук, заместитель директора ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗ г. Москвы; профессор кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-8441-6561>. E-mail: bedinvv@yandex.ru

Левина Оксана Николаевна — канд. мед. наук, заведующая отделением гастроэнтеропанкреатологии ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗ г. Москвы. <http://orcid.org/0000-0002-5814-4504>. E-mail: levinaoks@mail.ru

Дроздов Павел Алексеевич — доктор мед. наук, заведующий отделением трансплантации органов и/или тканей человека ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗ г. Москвы. <http://orcid.org/0000-0001-8016-1610>. E-mail: dc.drozdov@gmail.com

Цуркан Владимир Андреевич — врач — интервенционный радиолог ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗ г. Москвы. <http://orcid.org/0000-0001-5176-9061>. E-mail: tsurkan_v@mail.ru

Лиджиева Эльза Анатольевна — врач-ординатор кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0003-1120-5450>. E-mail: lidjieva99@mail.ru

Астапович Сергей Александрович — врач-ординатор ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗ г. Москвы.
<https://orcid.org/0000-0001-7774-1892>. E-mail: astsergej99@gmail.com

Онгоев Николай Анатольевич — врач ультразвуковой диагностики ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗ г. Москвы.
<https://orcid.org/0000-0003-4465-8245>. E-mail: naong@yandex.ru

Для корреспонденции*: Дроздов Павел Алексеевич — e-mail: dc.drozdov@gmail.com

Aleksey V. Shabunin — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, the Head of the S.P. Botkin City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department; Chair of Surgery Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.
<http://orcid.org/0000-0002-0522-0681>. E-mail: shabunin-botkin@mail.ru

Vladimir V. Bedin — Doct. of Sci. (Med.), Deputy Director of the S.P. Botkin City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department; Professor, Surgery Department of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0001-8441-6561>. E-mail: bedinvv@yandex.ru

Oksana N. Levina — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Gastrohepatopancreatology Unit, S.P. Botkin City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department. <http://orcid.org/0000-0002-5814-4504>. E-mail: levinaoks@mail.ru

Pavel A. Drozdov — Doct. of Sci. (Med.), Head of the Department of Transplantation of Human Organs and/or Tissues, S.P. Botkin City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department. <http://orcid.org/0000-0001-8016-1610>.
E-mail: dc.drozdov@gmail.com

Vladimir A. Tsurkan — Interventional Radiologist of the S.P. Botkin City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department. <http://orcid.org/0000-0001-5176-9061>. E-mail: tsurkan_v@mail.ru

Elza A. Lidzhieva — Resident of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-1120-5450>. E-mail: lidjieva99@mail.ru

Sergey A. Astapovich — Resident of the S.P. Botkin City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department. <http://orcid.org/0000-0001-7774-1892>. E-mail: astsergej99@gmail.com.

Nikolay A. Ongoev — Ultrasound Physician of the S.P. Botkin City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department. <http://orcid.org/0000-0003-4465-8245>. E-mail: naong@yandex.ru

For correspondence*: Pavel A. Drozdov — e-mail: dc.drozdov@gmail.com

Статья поступила в редакцию журнала 28.05.2024.
Received 28 May 2024.

Принята к публикации 28.01.2025.
Accepted for publication 28 January 2025.

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-20-30>

Новый критерий отбора пациентов для трансплантации по поводу гепатоцеллюлярной карциномы на фоне цирроза печени

Восканян С.Э., Рудаков В.С. *, Сушков А.И., Попов М.В., Башков А.Н.,
Губарев К.К., Муктаржан М., Колышев И.Ю., Найденов Е.В.,
Кордонова О.О., Шабалин М.В., Артемьев А.И.

ФГБУ “Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна” Федерального медико-биологического агентства;
123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23, Российская Федерация

Цель. Разработка и обоснование нового критерия отбора пациентов для трансплантации печени при гепатоцеллюлярной карциноме на фоне цирроза с целью повышения точности прогнозирования рецидива и обеспечения клинически приемлемых показателей пятилетней безрецидивной и общей выживаемости.

Материал и методы. Ретроспективно анализировали результаты трансплантации печени 69 пациентам с гепатоцеллюлярной карциномой на фоне цирроза. Для определения новых критериев отбора пациентов рассматривали размер наибольшей опухоли, число опухолей, уровень α -фетопротеина и максимальное значение LI-RADS. Разработали новые критерии “Правило 5-6-250/LI-RADS”, сравнили их эффективность с Миланскими критериями и Правилем 5-5-500. Рассчитывали чувствительность, специфичность, F1-score, C-index, а также общую и безрецидивную выживаемость.

Результаты. Доля пациентов, соответствующих Правилу 5-6-250/LI-RADS, Правилу 5-5-500, Миланским критериям, оказалась 65,2, 60,9 и 36,2%. Чувствительность, специфичность, C-индекс и F1-score для Правила 5-6-250/LI-RADS составили 78%, 100%, 0,89 и 0,87; для Правила 5-5-500 – 78%, 88%, 0,83 и 0,82, для Миланских критериев – 89%, 65%, 0,77 и 0,79. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 85, 86 и 91%, пятилетняя общая выживаемость – 76, 79 и 78%.

Заключение. Исследование подтвердило потенциал Правила 5-6-250/LI-RADS в улучшении отбора пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой для трансплантации печени. Интеграция LI-RADS с традиционными параметрами продемонстрировала высокие показатели чувствительности, специфичности, F1-score и C-index. Это способствует более точной оценке риска рецидива и расширению показаний к трансплантации. Для повышения точности и автоматизации классификации по LI-RADS необходимо увеличение выборки, применение методов машинного обучения, валидация на реальных данных.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома; трансплантация печени; рецидив гепатоцеллюлярной карциномы; трансплантологические критерии

Ссылка для цитирования: Восканян С.Э., Рудаков В.С., Сушков А.И., Попов М.В., Башков А.Н., Губарев К.К., Муктаржан М., Колышев И.Ю., Найденов Е.В., Кордонова О.О., Шабалин М.В., Артемьев А.И. Новый критерий отбора пациентов для трансплантации по поводу гепатоцеллюлярной карциномы на фоне цирроза печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2025; 30 (1): 20–30. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-20-30>

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New criterion for patient selection for transplantation in hepatocellular carcinoma against the background of liver cirrhosis

Voskanyan S.E., Rudakov V.S. *, Sushkov A.I., Popov M.V., Bashkov A.N., Gubarev K.K.,
Muktarjan M., Kolychev I.Y., Naydenov E.V., Kordonova O.O., Shabalin M.V., Artemyev A.I.
A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russia;
23, Marshal Novikov str., Moscow, 123098, Russian Federation

Aim. To develop and justify a new criterion for selecting patients for liver transplantation in cases of hepatocellular carcinoma against the background of cirrhosis in order to improve the accuracy of recurrence prediction and ensure clinically acceptable five-year disease-free and overall survival rates.

Materials and methods. A retrospective analysis was conducted on the results of liver transplantation in 69 patients with cirrhotic hepatocellular carcinoma. The size of the largest tumor, the number of tumors, alpha-fetoprotein level and the maximum LI-RADS score were considered to determine the new selection criteria for patients. New criteria termed “5-6-250/LI-RADS” were developed and compared with regard to their effectiveness with the Milan criteria and the 5-5-500 rule. Sensitivity, specificity, F1-score, C-index, and overall and disease-free survival were calculated.

Results. The proportion of patients meeting the criteria of 5-6-250/LI-RADS, 5-5-500, and the Milan criteria accounted for 65.2%, 60.9%, and 36.2%, respectively. The sensitivity, specificity, C-index, and F1-score for the 5-6-250/LI-RADS were found to be 78%, 100%, 0.89, and 0.87; for the 5-5-500 rule — 78%, 88%, 0.83, and 0.82; for the Milan criteria — 89%, 65%, 0.77, and 0.79, respectively. The five-year disease-free survival rates amounted to 85%, 86%, and 91%, and the five-year overall survival rates accounted for 76%, 79%, and 78%.

Conclusion. The study confirmed the potential of the 5-6-250/LI-RADS rule in enhancing patient selection for liver transplantation in cases of hepatocellular carcinoma. The integration of LI-RADS with traditional parameters demonstrated high sensitivity, specificity, F1-score, and C-index values. This contributes to a more accurate assessment of recurrence risk and expands indications for transplantation. The accuracy and automation of the LI-RADS classification can be improved through increasing the sample, applying machine learning methods, and validation on real data.

Keywords: hepatocellular carcinoma; liver transplantation; hepatocellular carcinoma recurrence; transplantation criteria

For citation: Voskanyan S.E., Rudakov V.S., Sushkov A.I., Popov M.V., Bashkov A.N., Gubarev K.K., Mukhtarjan M., Kolychev I.Y., Naydenov E.V., Kordonova O.O., Shabalin M.V., Artemyev A.I. New criterion for patient selection for transplantation in hepatocellular carcinoma against the background of liver cirrhosis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2025; 30 (1): 20–30. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-20-30> (In Russian)

The authors declare no conflict of interest.

● Введение

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является шестой по распространенности злокачественной опухолью в мире и третьей ведущей причиной смертности от рака [1]. Трансплантация печени (ТП) остается ведущим наиболее эффективным методом лечения ГЦК, развившейся на фоне цирроза печени (ЦП), обеспечивая пятилетнюю выживаемость порядка 70–90% у пациентов, соответствующих определенным критериям [2–4]. Наиболее известными являются Миланские критерии [5]. Однако Миланским критериям соответствует лишь ограниченное число пациентов с ГЦК, что значительно уменьшает возможности радикального лечения. Ранее нами было показано, что критерий 5-5-500, продемонстрировавший F1-score 0,82 и C-index 0,83, превосходит показатели для Миланских критериев — F1-score 0,80 и C-index 0,77 (данные не опубликованы). Большинство современных критериев для отбора пациентов на ТП основаны на комплексной оценке степени поражения печени опухолью. Важными параметрами являются размер наибольшего опухолевого узла, общее число опухолевых узлов, уровень α -фетопротейна (АФП), внепеченочное распространение, инвазия в сосуды и другие факторы [4–8].

Для диагностики ГЦК с помощью КТ и МРТ с 2011 г. была введена система LI-RADS. В 2013–2018 гг. она претерпела некоторые изменения. Эта классификация упрощает взаимодействие между рентгенологами, онкологами и хирургами, позволяя четко интерпретировать новообразования в печени. Классификация включает категории LR-1 (вероятно доброкачественное), LR-2 (возможно доброкачественное), LR-3 (неопределенное), LR-4 (вероятно ГЦК), LR-5

(высокая вероятность ГЦК), LR-M (вероятно злокачественное, но не ГЦК), LR-TIV (опухолевая инвазия в сосуды), LR-TR (образование после локорегионарной терапии) и LR-NC (недиагностическое ввиду плохого качества исследования) [9]. Дополнительно было показано, что исключение опухолей LI-RADS 3 и 4 из прогностической модели Metroticket 2.0 [10] привело к ухудшению точности (уменьшение индекса с 0,72 до 0,60), тогда как включение всех жизнеспособных узловых образований (LR-3, LR-4, LR-5 и LR-TR-V) увеличивало точность прогноза до C-index 0,65 [11]. Важно отметить, что в описанном исследовании хотя бы один опухолевый узел у каждого пациента был классифицирован как LI-RADS 5. Однако остается неясным, как прогнозировать исход у пациентов с LI-RADS <5. Ограниченная точность существующих прогностических инструментов потенциально может быть улучшена за счет нового параметра — оценки по LI-RADS.

Цель исследования — разработка и обоснование нового критерия отбора пациентов для ТП при ГЦК на фоне ЦП для повышения точности прогнозирования рецидива и обеспечения клинически приемлемых показателей пятилетней безрецидивной и общей выживаемости.

● Материал и методы

В ретроспективном одноцентровом исследовании анализировали данные 69 пациентов с ГЦК и ЦП, которым с мая 2010 г. по декабрь 2022 г. была выполнена ТП. Информация о характеристиках доноров, особенностях онкологического процесса и результатах ТП была собрана из локального научного регистра. До ТП распространенность опухолевого процесса оце-

нивали по результатам КТ, а после ТП — на основе гистологического исследования удаленной печени и регионарных лимфатических узлов. В качестве анализируемых исходов определили рецидив ГЦК и смерть реципиента. Рецидив ГЦК был определен как повторное обнаружение опухоли при КТ грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием или на основании результатов биопсии либо данных аутопсии. Обследование пациентов проводили в центре трансплантации каждые 6 мес. Исходы зарегистрированы по состоянию на 1 марта 2023 г.

Из общей когорты пациентов были сформированы 2 группы: 1-я группа — 18 пациентов с подтвержденным рецидивом ГЦК (Р ГЦК), 2-я группа — 17 больных без рецидива и сроком наблюдения после ТП ≥ 3 года (БР ГЦК). Все результаты КТ рассматривал специалист центра трансплантации экспертного уровня.

На первом этапе оценивали влияние на рецидив размера наибольшего опухолевого узла, их числа, уровня АФП и значения LI-RADS. Для последующего анализа условно приравнивали категории LI-RADS к следующим значениям: LR-M = 4, LR-TR = 5, LR-TIV = 6. На основе найденных граничных значений был предложен новый критерий “Правило 5-6-250/LI-RADS”, проведено его сравнение с Миланскими критериями и Правилom 5-5-500. На втором этапе исследования были рассмотрены все 69 наблюдений. Рассчитывали безрецидивную выживаемость (БРВ) и общую выживаемость (ОВ) за 5 лет после ТП в зависимости от соответствия разработанному критерию, Миланским критериям и Правилom 5-5-500.

Количественные данные представлены в виде медианы с указанием интерквартильного размаха, а для качественных параметров использовали абсолютные значения и процентные доли. Для поиска оптимальных пороговых значений применяли ROC-анализ с максимизацией по C-index. Для оценки прогностической ценности рассчитывали чувствительность, специфичность, F1-score и C-index. Для анализа статистической значимости различий между количественными параметрами использовали критерий Манна–Уитни, между качественными — точный критерий Фишера. БРВ и ОВ рассчитывали методом Каплана–Мейера, а различия выживаемости между группами анализировали с помощью теста Log-rank. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

● Результаты

В период наблюдения зарегистрировано 18 наблюдений рецидива ГЦК (группа Р ГЦК). Группа БР ГЦК включала 17 пациентов, прошед-

ших полное обследование в центре через ≥ 41 мес после ТП (табл. 1). Менее 3 лет после ТП прожили 34 пациента. Из 7 пациентов с Р ГЦК в течение первого года у 5 были выявлены метастазы в лимфоузлах печеночно-двенадцатиперстной связки на основании гистологического исследования послеоперационного материала.

Для определения оптимальных граничных значений параметров, таких как “значение LI-RADS”, “число опухолей”, “размер наибольшей опухоли” и “концентрация АФП в крови”, был проведен ROC-анализ. На основе установленных граничных значений рассчитали чувствительность, специфичность, C-index, F1-score и статистическую значимость параметров (табл. 2, рис. 1). На основе полученных граничных значений был сформулирован новый критерий — “Правило 5-6-250/LI-RADS”. Необходимо учитывать отсутствие внепеченочного распространения и сосудистой инвазии опухоли при одновременном соблюдении условий LI-RADS = 5: число опухолей ≤ 6 , размер наибольшего опухолевого узла ≤ 5 см, АФП ≤ 250 нг/мл; при LI-RADS < 5 — без дополнительных условий — продемонстрированы улучшенные показатели AUC, F1-score, специфичности по сравнению с ближайшими известными критериями (рис. 2, 3).

На втором этапе исследования был проведен анализ всех 69 ТП. Рассматривали БРВ и ОВ для каждого параметра, входящего в разработанный критерий, а также для нового критерия в сравнении с Миланскими критериями и Правилom 5-5-500. Пятилетняя ОВ для граничного значения в исследуемых параметрах “оценка по шкале LI-RADS ≤ 4 ”, “число опухолевых узлов ≤ 5 ”, “диаметр наибольшего опухолевого узла ≤ 5 ”, “концентрация АФП в крови ≤ 250 ” составили 79, 74, 73 и 69% ($p > 0,05$ для всех параметров). Пятилетняя БРВ для граничного значения в исследуемых параметрах “оценка по шкале LI-RADS ≤ 4 ”, “количество опухолевых узлов ≤ 6 ”, “диаметр наибольшего опухолевого узла ≤ 5 ”, “концентрация АФП в крови ≤ 250 ” составили 83, 70, 76 и 69% ($p < 0,05$ для всех параметров).

Доля пациентов, соответствующих Правилu 5-6-250/LI-RADS, Правилu 5-5-500 и Миланским критериям, составила 65,2, 60,9 и 36,2%. Пятилетняя ОВ пациентов, соответствующих условиям Правилu 5-5-500, Миланских критериев и Правилu 5-6-250/LI-RADS, составила 79, 78 и 76%. При сравнении критериев статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,5$; рис. 4, 6). Пятилетняя БРВ пациентов, соответствующих условиям Правилu 5-5-500, Миланских критериев и Правилu 5-6-250/LI-RADS, составила 86, 91 и 85% ($p > 0,05$; рис. 5, 7).

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patient characteristics

Параметр	Все наблюдения	Р ГЦК	БР ГЦК	<i>p</i>
Число наблюдений, абс.	69	18	17	—
Возраст на момент ТП, лет	52 [48; 58]	52 [49; 63]	53 [48; 59]	0,467
Число мужчин, абс. (%)	44 (64)	16 (89)	8 (47)	0,011
Больных ЦП в исходе вирусного гепатита, абс. (%)				
всего	66 (96)	16 (94)	17 (100)	0,49
С	42 (61)	15 (83)	10 (59)	0,146
В	5 (7)	—	2 (12)	0,23
В + С	2 (3)	1 (5,5)	—	1
D	17 (25)	1 (5,5)	5 (29)	0,087
Больных ЦП по Child–Pugh, абс. (%)				
класс А	16 (23)	4 (22)	4 (24)	1,000
класс В	35 (51)	10 (56)	10 (59)	
класс С	18 (26)	4 (22)	3 (17)	
MELD-Na, баллы	13 [11; 18]	12 [11; 15]	13 [12; 19]	0,260
Число опухолей, абс.	2 [1; 3]	3 [1; 6]	2 [1; 3]	0,20
Размер наибольшей опухоли, см	3,5 [1,8; 5,0]	5,1 [2,7; 7,4]	3 [1,5; 4]	0,019
АФП, нг/мл	40,1 [17,8; 162,2]	42 [22,7; 380]	41,4 [41,4; 113]	0,85
Инвазия в сосуды при КТ, абс. (%)	5 (7)	3 (17)	—	0,22
LI-RADs, абс. (%)				
1	2 (3)	0	1 (5,9)	0,48
2	1 (2)	0	0	—
3	7 (10)	1 (6)	2 (11,8)	0,6
4	18 (26)	2 (11)	8 (47,1)	0,02
5	33 (48)	12 (67)	4 (23,5)	0,017
M	1 (2)	0	1 (5,9)	0,48
TIV	5 (7)	3 (17)	0	0,22
TR	2 (3)	0	1 (5,9)	0,48

Таблица 2. Частота превышения установленных граничных значений параметров**Table 2.** Frequency of exceeding the established limit values of parameters

Параметр	Граничное значение	Число наблюдений, абс. (%)		<i>p</i>
		Р ГЦК	БР ГЦК	
Оценка по шкале LI-RADS*	≤4	3 (16,7)	12 (70,6)	0,002
	>4	15 (83,3)	5 (29,4)	
Число опухолей, абс.	≤6	13 (72,2)	17 (100)	0,040
	>6	5 (27,8)	—	
Размер наибольшей опухоли, см	≤5	8 (44,4)	16 (94,1)	0,002
	>5	10 (55,6)	1 (5,9)	
АФП, нг/мл	≤250	12 (66,7)	14 (82,4)	0,440
	>250	6 (33,7)	3 (17,6)	

Примечание: * – при LR-M = 4, LR-TR = 5, LR-TIV = 6.

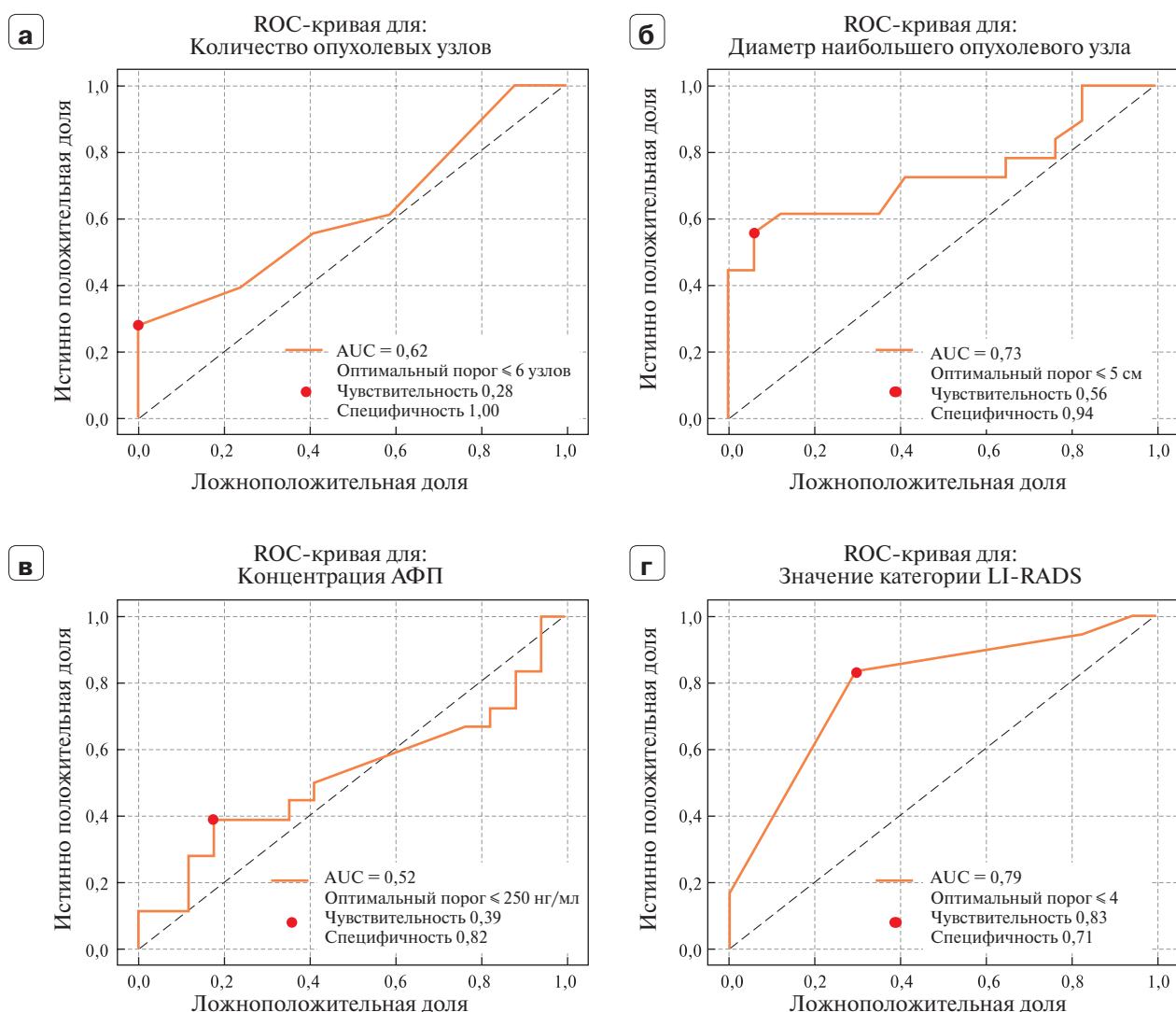


Рис. 1. Диаграмма. ROC-анализ с отображением пороговых значений предикторов рецидива ГЦК: **а** – число опухолевых узлов; **б** – размер наибольшего опухолевого узла; **в** – АФП; **г** – LI-RADS.

Fig. 1. Diagram. ROC analysis displaying threshold values of predictors for hepatocellular carcinoma recurrence: **а** – number of tumor nodules; **б** – size of the largest tumor nodule; **в** – concentration of alpha-fetoprotein; **г** – LI-RADS.

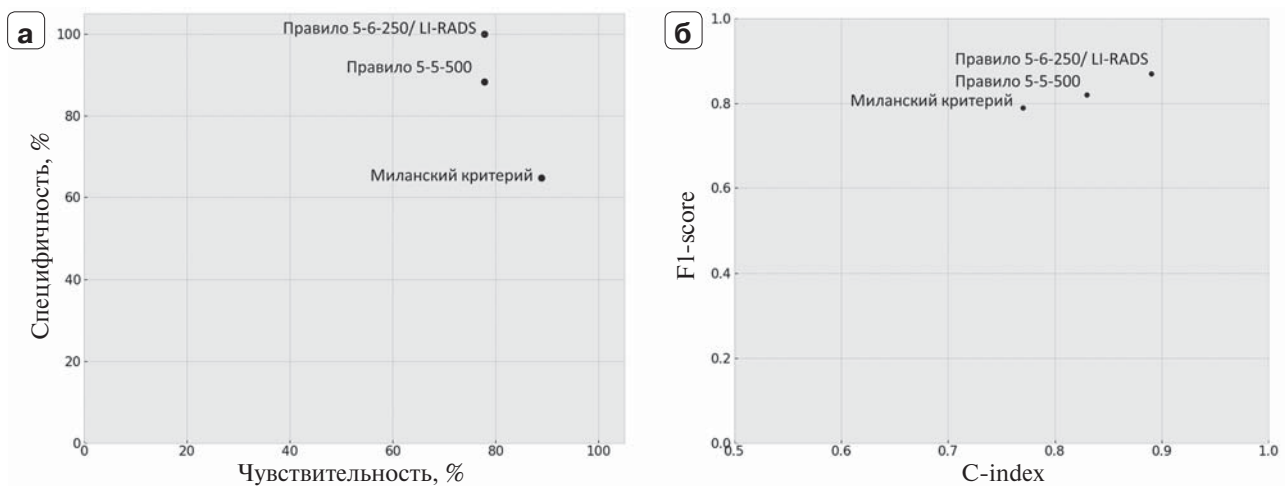


Рис. 2. Диаграмма. Предсказательная ценность Правила 5-6-250/LI-RADS, Миланских критериев, Правила 5-5-500: **а** – специфичность и чувствительность для нового критерия по сравнению с Миланскими критериями и Правилем 5-5-500; **б** – F1-score и C-index для нового критерия по сравнению с Миланскими критериями и Правилем 5-5-500.

Fig. 2. Diagram. Predictive value of the 5-6-250/LI-RADS rule, Milan criteria, and the 5-5-500 rule: **a** – specificity and sensitivity for the new criterion compared to Milan criteria and the 5-5-500 rule; **b** – F1-score and C-index for the new criterion compared to Milan criteria and the 5-5-500 rule.

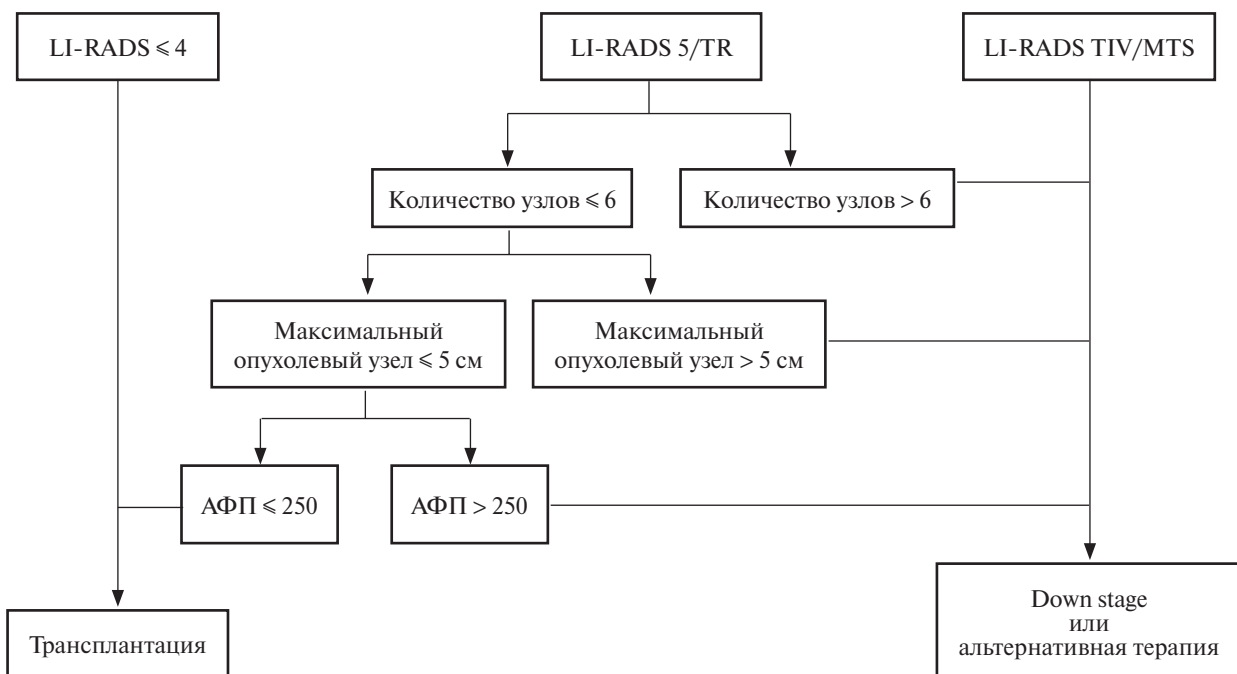
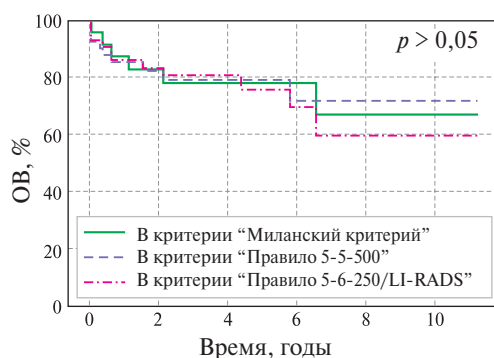


Рис. 3. Алгоритм принятия решений для ТП на основе Правила 5-6-250/LI-RADS.

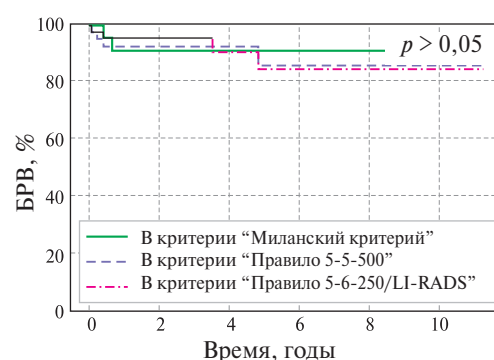
Fig. 3. Decision-making algorithm for liver transplantation based on the 5-6-250/LI-RADS rule.



Время, годы	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Миланский критерий, <i>n</i>	25	20	18	15	13	11	7	6	3	2	1
Правило 5-5-500, <i>n</i>	42	33	26	20	16	13	7	6	3	2	1
Правило 5-6-250/LI-RADS, <i>n</i>	45	36	29	23	19	14	8	6	3	2	1

Рис. 4. Диаграмма. ОВ пациентов после ТП по поводу ГЦК, соответствующих Миланским критериям, Правилу 5-5-500 и Правилу 5-6-250/LI-RADS.

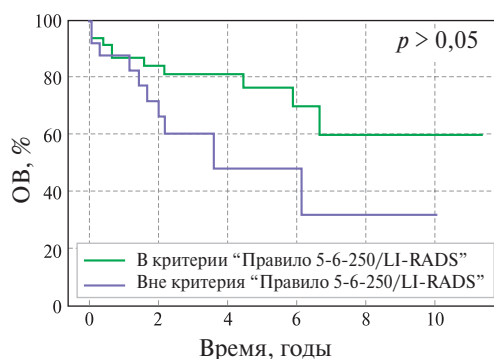
Fig. 4. Diagram. Overall survival of patients after liver transplantation for hepatocellular carcinoma meeting Milan criteria, the 5-5-500 rule, and the 5-6-250/LI-RADS rule.



Время, годы	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Миланский критерий, <i>n</i>	25	19	18	15	13	11	7	6	3	2	1
Правило 5-5-500, <i>n</i>	42	33	26	20	16	12	6	6	3	2	1
Правило 5-6-250/LI-RADS, <i>n</i>	45	36	29	23	18	13	7	6	3	2	1

Рис. 5. Диаграмма. БВ пациентов, соответствующих Миланским критериям, Правилу 5-5-500 и 5-6-250/LI-RADS.

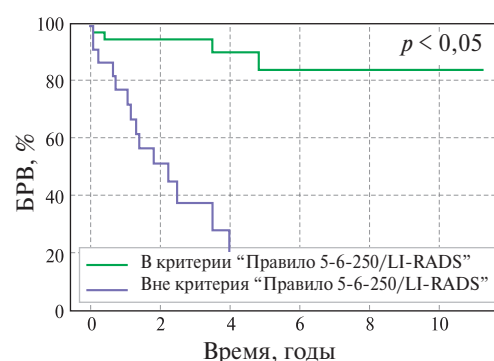
Fig. 5. Diagram. Disease-free survival of patients meeting Milan criteria, the 5-5-500 rule, and the 5-6-250/LI-RADS rule.



Время, годы	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
В критерии, <i>n</i>	45	36	29	23	19	14	8	6	3	2	1
Вне критерия, <i>n</i>	24	18	13	5	4	3	3	1	1	1	0

Рис. 6. Диаграмма. ОВ пациентов, соответствующих и не соответствующих Правилу 5-6-250/LI-RADS.

Fig. 6. Diagram. Overall survival of patients who met and did not meet the 5-6-250/LI-RADS rule.



Время, годы	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
В критерии, <i>n</i>	45	36	29	23	18	13	7	6	3	2	1
Вне критерия, <i>n</i>	24	16	10	4	3	2	2	1	1	1	0

Рис. 7. Диаграмма. БВ пациентов, соответствующих и не соответствующих Правилу 5-6-250/LI-RADS.

Fig. 7. Diagram. Disease-free survival of patients who met and did not meet the 5-6-250/LI-RADS rule.

● Обсуждение

Разработана и предложена новая модель отбора пациентов для ТП при ГЦК на основе размера наибольшей опухоли, числа опухолей, АФП и максимального значения LI-RADS (при LR-M = 4, LR-TR = 5, LR-TIV = 6). Новый критерий — Правило 5-6-250/LI-RADS — был создан для улучшения точности прогнозирования рецидива ГЦК и обеспечения оптимальных показателей БРВ и ОВ. Для удобства критерий реализован в виде онлайн-калькулятора (<https://www.medianalytix.ru/criterii>). Новый критерий по точности, пятилетней БРВ и ОВ не уступает Миланским критериям и Правилу 5-5-500, но расширяет когорту пациентов, в лечении которых может быть применена ТП.

Необходимо отметить, что, хотя пороговое значение АФП 250 нг/мл обладало максимальным C-index на основе ROC-анализа, статистически значимой разницы между частотами этого признака в группах Р ГЦК и БР ГЦК не было ($p > 0,05$). Тем не менее этот показатель включили в Правило 5-6-250/LI-RADS по нескольким причинам. Во-первых, концентрация АФП является общепризнанным прогностическим маркером при ГЦК, который широко применяют в существующих критериях отбора пациентов для ТП, таких как 5-5-500 и др. [4]. Во-вторых, при анализе всей когорты пациентов уровень АФП >250 нг/мл был ассоциирован с меньшей БРВ ($p < 0,05$). Это подтверждает его клиническую значимость. Таким образом, включение АФП в критерий способствует более точной стратификации риска и улучшает прогноз исходов ТП. В дальнейшем, с увеличением объема выборки и накоплением дополнительных данных, планируем провести более детальный анализ прогностической ценности АФП и уточнить его оптимальное пороговое значение.

Включение параметра LI-RADS в критерий позволило увеличить специфичность, F1-score и C-index, а также расширить показания к ТП при ГЦК без ухудшения пятилетней БРВ, ОВ по сравнению с общепринятыми критериями. Важно отметить возможные сложности с корректной оценкой опухолевого процесса по классификации LI-RADS. В обсуждаемом исследовании результаты КТ оценивали наиболее опытные специалисты по лучевой диагностике. В многоцентровом исследовании [12] было показано, что интерпретация LI-RADS субъективна и что степень согласованности оценок среди опытных врачей была статистически значимо больше, чем среди остальных специалистов: 0,68 и 0,62 ($p = 0,03$). Это подчеркивает необходимость стандартизации методов оценки по LI-RADS. Одним из вариантов является использование методов машинного обучения. В одном из исследований [13] показано, что модель на

основе глубокого машинного обучения достигла 90% точности в диагностике ГЦК. Кроме того, модель эффективно оценивала число опухолей, что является важным для клинической практики.

Для увеличения достоверности и оптимизации критерия необходимы дальнейшие исследования, включая межцентровые с расширением базы данных. Это позволит уточнить пороговые значения и усовершенствовать критерии отбора пациентов.

● Заключение

Предложенный критерий “Правило 5-6-250/LI-RADS” позволяет расширить показания к ТП у пациентов с ГЦК на фоне ЦП при сохранении пятилетней БРВ и ОВ на уровне Миланских критериев и Правил 5-5-500.

Для подтверждения, улучшения и оптимизации полученных результатов, а также популяризации этого подхода в клинической практике необходимы дополнительные исследования, включая уточнение выбранных граничных значений на большем количестве данных, валидацию критерия и использование методов машинного обучения для стандартизации оценки LI-RADS.

Участие авторов

Восканян С.Э. — разработка концепции и общего плана исследования, анализ данных, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Рудаков В.С. — сбор и обработка материала, подготовка рукописи к публикации, статистическая обработка данных, написание текста.

Сушков А.И. — подготовка рукописи к публикации, редактирование.

Попов М.В. — подготовка рукописи к публикации, редактирование.

Башков А.Н. — сбор и обработка материала.

Губарев К.К., Муктаржан М., Колышев И.Ю., Найденов Е.В., Кордонова О.О., Шабалин М.В., Артемьев А.И. — сбор материала.

Authors contribution

Voskanyan S.E. — concept and design of the study, data analysis, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article, approval of the final version of the article.

Rudakov V.S. — collection and processing of material, preparation of the manuscript for publication, statistical analysis, writing text.

Sushkov A.I. — preparation of the manuscript for publication, editing.

Popov M.V. — preparation of the manuscript for publication, editing.

Bashkov A.N. — collection and analysis of data.

Gubarev K.K., Muktarjan M., Kolychev I.Y., Naydenov E.V., Kordonova O.O., Shabalin M.V., Artemyev A.I. — collection of data.

● Список литературы

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021; 71 (3): 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Horwitz J.K., Agopian V.G. Indication of liver transplant for HCC: current status and future directions. *Curr. Hepatol. Rep.* 2024; 23 (1): 185–192. <https://doi.org/10.1007/s11901-024-00641-y>
3. Восканян С.Э., Сушков А.И., Артемьев А.И., Рудаков В.С., Колышев И.Ю., Губарев К.К., Забежинский Д.А., Попов М.В. Программа трансплантации печени в Федеральном медицинском биофизическом центре им. А.И. Бурназяна: опыт 500 операций. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2024; 7: 45–60. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202407145>
4. Восканян С.Э., Рудаков В.С., Сушков А.И., Попов М.В., Башков А.Н., Губарев К.К., Артемьев А.И., Колышев И.Ю., Муктаржан М., Пашков А.Н., Найденов Е.В., Светлакова Д.С. Новая прогностическая модель исходов трансплантации печени по поводу гепатоцеллюлярной карциномы. *Трансплантология.* 2024; 16 (3): 278–290. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2024-16-3-278-290>
5. Mazzaferro V., Regalia E., Doci R., Andreola S., Pulvirenti A., Bozzetti F., Montalto F., Ammatuna M., Morabito A., Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334 (11): 693–700. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603143341104>
6. Олисов О.Д., Новрузбеков М.С., Гуляев В.А., Луцык К.Н. Роль ингибиторов кальциневрина в прогрессии гепатоцеллюлярной карциномы после трансплантации печени. *Трансплантология.* 2022; 14 (3): 292–300. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-3-292-300>
7. Восканян С.Э., Найденов Е.В., Артемьев А.И., Колышев И.Ю., Забежинский Д.А., Губарев К.К., Рудаков В.С., Шабалин М.В., Сушков А.И., Попов М.В., Светлакова Д.С., Мальцева А.П., Муктаржан М., Садыхов З., Видмер Е.В. Отдаленные результаты трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке. *Анналы хирургической гепатологии.* 2021; 26 (2): 68–82. <https://doi.org/10.16931/10.16931/1995-5464.2021-2-68-82>
8. Восканян С.Э., Сушков А.И., Артемьев А.И., Забежинский Д.А., Найденов Е.В., Башков А.Н., Чучуев Е.С., Шабалин М.В., Сюткин В.Е. Salvage-трансплантация печени при лечении гепатоцеллюлярной карциномы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2019; 10: 21–28. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201910121>
9. Schima W., Heiken J. LI-RADS v2017 for liver nodules: how we read and report. *Cancer Imaging.* 2018; 18 (1): 14. <https://doi.org/10.1186/s40644-018-0149-5>
10. Mazzaferro V., Sposito C., Zhou J., Pinna A.D., De Carlis L., Fan J., Cescon M., Di Sandro S., He Y.F., Lauterio A., Bongini M., Cucchetti A. Metroticket 2.0 model for analysis of competing risks of death after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2018; 154: 128–139. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.025>
11. Centonze L., Di Sandro S., Lauterio A., De Carlis R., Sgrazutti C., Ciulli C., Vella I., Vicentin I., Incarboni N., Bagnardi V., Vanzulli A., De Carlis L. A retrospective single-centre analysis of the oncological impact of LI-RADS classification applied to Metroticket 2.0 calculator in liver transplantation: every nodule matters. *Transpl. Int.* 2021; 34 (9): 1712–1721. <https://doi.org/10.1111/tri.13983>
12. Hong C.W., Chernyak V., Choi J.-Y., Lee S., Potu C., Delgado T., Wolfson T., Gamst A., Birnbaum J., Kampalath R., Lall C., Lee J.T., Owen J.W., Aguirre D.A., Mendiratta-Lala M., Davenport M.S., Masch W., Roudenko A., Lewis S.C., Kierans A.S., Hecht E.M., Bashir M.R., Brancatelli G., Douek M.L., Ohliger M.A., Tang A., Cerny M., Fung A., Costa E.A., Corwin M.T., McGahan J.P., Kalb B., Elsayes K.M., Surabhi V.R., Blair K., Marks R.M., Horvat N., Best S., Ash R., Ganesan K., Kagay C.R., Kambadakone A., Wang J., Cruite I., Bijan B., Goodwin M., Cunha G.M., Tamayo-Murillo D., Fowler K.J., Sirlin C.B. A Multicenter assessment of interreader reliability of LI-RADS version 2018 for MRI and CT. *Radiology.* 2023; 307 (5): e222855. <https://doi.org/10.1148/radiol.222855>
13. Wang K., Liu Y., Chen H., Yu W., Zhou J., Wang X. Fully automating LI-RADS on MRI with deep learning-guided lesion segmentation, feature characterization, and score inference. *Front. Oncol.* 2023; 13: 1153241. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1153241>

● References

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021; 71 (3): 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Horwitz J.K., Agopian V.G. Indication of liver transplant for HCC: current status and future directions. *Curr. Hepatol. Rep.* 2024; 23 (1): 185–192. <https://doi.org/10.1007/s11901-024-00641-y>
3. Voskanyan S.E., Sushkov A.I., Artemiev A.I., Rudakov V.S., Kolyshev I.Yu., Gubarev K.K., Zabezhinskiy D.A., Popov M.V. Liver transplantation program at the Burnasyan Federal Biophysical Center: experience in 500 procedures. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova.* 2024; 7: 45–60. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202407145> (In Russian)
4. Voskanyan S.E., Rudakov V.S., Sushkov A.I., Popov M.V., Bashkov A.N., Gubarev K.K., Artemyev A.I., Kolyshev I.Yu., Muktarzhan M., Pashkov A.N., Naydenov E.V., Svetlakova D.S. New prognostic model for liver transplantation outcomes in hepatocellular carcinoma. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2024; 16 (3): 278–290. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2024-16-3-278-290> (In Russian)
5. Mazzaferro V., Regalia E., Doci R., Andreola S., Pulvirenti A., Bozzetti F., Montalto F., Ammatuna M., Morabito A., Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334 (11): 693–700. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603143341104>
6. Olisov O.D., Novruzbekov M.S., Gulyaev V.A., Lutsyk K.N. The role of calcineurin inhibitors in the progression of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2022; 14 (3): 292–300. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-3-292-300> (In Russian)
7. Voskanyan S.E., Naidenov E.V., Artemiev A.I., Kolyshev I.Yu., Zabezhinsky D.A., Gubarev K.K., Rudakov V.S., Shabalin M.V., Sushkov A.I., Popov M.V., Svetlakova D.S., Maltseva A.P., Muktarzhan M., Sadykhov Z., Vidmer E.V. Long-term results of liver transplantation for hepatocellular cancer. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2021;

- 26 (2): 68–82. <https://doi.org/10.16931/10.16931/1995-5464.2021-2-68-82> (In Russian)
8. Voskanyan S.E., Sushkov A.I., Artem'ev A.I., Zabezinskiy D.A., Naidyonov E.V., Bashkov A.N., Chuchuev E.S., Shabalin M.V., Syutkin V.E. Salvage liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2019; 10: 21–28. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201910121> (In Russian)
 9. Schima W., Heiken J. LI-RADS v2017 for liver nodules: how we read and report. *Cancer Imaging*. 2018; 18 (1): 14. <https://doi.org/10.1186/s40644-018-0149-5>
 10. Mazzaferro V., Sposito C., Zhou J., Pinna A.D., De Carlis L., Fan J., Cescon M., Di Sandro S., He Y.F., Lauterio A., Bongini M., Cucchetti A. Metroticket 2.0 model for analysis of competing risks of death after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2018; 154: 128–139. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.025>
 11. Centonze L., Di Sandro S., Lauterio A., De Carlis R., Sgrazutti C., Ciulli C., Vella I., Vicentin I., Incarbone N., Bagnardi V., Vanzulli A., De Carlis L. A retrospective single-centre analysis of the oncological impact of LI-RADS classification applied to Metroticket 2.0 calculator in liver transplantation: every nodule matters. *Transpl. Int.* 2021; 34 (9): 1712–1721. <https://doi.org/10.1111/tri.13983>
 12. Hong C.W., Chernyak V., Choi J.-Y., Lee S., Potu C., Delgado T., Wolfson T., Gamst A., Birnbaum J., Kampalath R., Lall C., Lee J.T., Owen J.W., Aguirre D.A., Mendiratta-Lala M., Davenport M.S., Masch W., Roudenko A., Lewis S.C., Kierans A.S., Hecht E.M., Bashir M.R., Brancatelli G., Douek M.L., Ohliger M.A., Tang A., Cerny M., Fung A., Costa E.A., Corwin M.T., McGahan J.P., Kalb B., Elsayes K.M., Surabhi V.R., Blair K., Marks R.M., Horvat N., Best S., Ash R., Ganesan K., Kagay C.R., Kambadakone A., Wang J., Cruite I., Bijan B., Goodwin M., Cunha G.M., Tamayo-Murillo D., Fowler K.J., Sirlin C.B. A Multicenter assessment of interreader reliability of LI-RADS version 2018 for MRI and CT. *Radiology*. 2023; 307 (5): e222855. <https://doi.org/10.1148/radiol.222855>
 13. Wang K., Liu Y., Chen H., Yu W., Zhou J., Wang X. Fully automating LI-RADS on MRI with deep learning-guided lesion segmentation, feature characterization, and score inference. *Front. Oncol.* 2023; 13: 1153241. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1153241>

Сведения об авторах [Authors info]

Восканян Сергей Эдуардович — доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАН, заместитель главного врача по хирургии, руководитель Центра хирургии и трансплантологии, заведующий кафедрой хирургии с курсами онкологии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0001-5691-5398>. E-mail: Voskanyan_SE@mail.ru

Рудаков Владимир Сергеевич — канд. мед. наук, врач-хирург Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0002-3171-6621>. E-mail: Rudakov_vc@list.ru

Сушков Александр Игоревич — канд. мед. наук, заведующий лабораторией новых хирургических технологий ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0002-1561-6268>. E-mail: sushkov.transpl@gmail.com

Попов Максим Васильевич — канд. мед. наук, врач-хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0002-6558-7143>. E-mail: maximmsk@mail.ru

Башков Андрей Николаевич — канд. мед. наук, заведующий отделением компьютерной диагностики ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0002-4560-6415>. E-mail: abashkov@yandex.ru

Губарев Константин Константинович — доктор мед. наук, заведующий хирургическим отделением по координации донорства органов и (или) тканей человека ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0001-9006-163X>. E-mail: kkgubarev@gmail.com

Муктаржан Марлен — врач-хирург хирургического отделения по координации донорства органов и (или) тканей человека ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0003-4967-1588>. E-mail: marlen-94@inbox.ru

Колышев Илья Юрьевич — канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением №1 ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0002-6254-130X>. E-mail: diffdiagnoz@mail.ru

Найденев Евгений Владимирович — канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения №2 ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0002-9753-4345>. E-mail: naydyonov@pochta.ru

Кордонова Ольга Олеговна — врач-терапевт хирургического отделения №2 ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. <https://orcid.org/0009-0003-9173-4535>. E-mail: olga.kordonova@yandex.ru

Шабалин Максим Вячеславович — канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения №1 ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0002-4527-0448>. E-mail: shabalin.max.v@mail.ru

Артемьев Алексей Игоревич — канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением №2 ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0002-1784-5945>. E-mail: coma2000@yandex.ru

Для корреспонденции *: Рудаков Владимир Сергеевич — e-mail: Rudakov_VC@list.ru

Sergey E. Voskanyan – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Chief Physician for Surgical Care, Head of Center for Surgery and Transplantation; Head of Department of Surgery with Courses in Oncology, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantology, and Organ Donation at the Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia. <https://orcid.org/0000-0001-5691-5398>. E-mail: Voskanyan_SE@mail.ru

Vladimir S. Rudakov – Cand. of Sci. (Med.), Surgeon, Center for Surgery and Transplantation, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia. <https://orcid.org/0000-0002-3171-6621>. E-mail: Rudakov_vc@list.ru

Alexander I. Sushkov – Cand. of Sci. (Med.), Head of Laboratory of New Surgical Technologies, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia. <https://orcid.org/0000-0002-1561-6268>. E-mail: sushkov.transpl@gmail.com

Maxim V. Popov – Cand. of Sci. (Med.), Surgeon, Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia. <https://orcid.org/0000-0002-6558-7143>. E-mail: maximmsk@mail.ru

Andrey N. Bashkov – Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Computer Diagnostics, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia. <https://orcid.org/0000-0002-4560-6415>. E-mail: abashkov@yandex.ru

Konstantin K. Gubarev – Doct. of Sci. (Med.), Head of Surgical Department, Coordination Center for Human Organ and/or Tissue Donation, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia. <https://orcid.org/0000-0001-9006-163X>. E-mail: kkgubarev@gmail.com

Marlen Mukhtazhan – Surgeon, Surgical Department, Coordination Center for Human Organ and/or Tissue Donation, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia. <https://orcid.org/0000-0003-4967-1588>. E-mail: marlen-94@inbox.ru

Илья Y. Kolychev – Cand. of Sci. (Med.), Head of Surgical Department No. 1, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia. <https://orcid.org/0000-0002-6254-130X>. E-mail: diffdiagnoz@mail.ru

Evgeny V. Naydenov – Cand. of Sci. (Med.), Surgeon, Surgical Department No. 2, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia. <https://orcid.org/0000-0002-9753-4345>. E-mail: naydyonov@pochta.ru

Olga O. Kordonova – Physician-therapist, Surgical Department No. 2, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia. <https://orcid.org/0009-0003-9173-4535>. E-mail: olga.kordonova@yandex.ru

Maxim V. Shabalin – Cand. of Sci. (Med.), Surgeon, Surgical Department No. 1, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia. <https://orcid.org/0000-0002-4527-0448>. E-mail: shabalin.max.v@mail.ru

Alexey I. Artemyev – Cand. of Sci. (Med.), Head of Surgical Department No. 2, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia. <https://orcid.org/0000-0002-1784-5945>. E-mail: coma2000@yandex.ru

For correspondence *: Vladimir S. Rudakov – e-mail: Rudakov_VC@list.ru

Статья поступила в редакцию журнала 26.09.2024.
Received 26 September 2024.

Принята к публикации 28.01.2025.
Accepted for publication 28 January 2025.

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-31-38>

Внутрипеченочная холангиокарцинома: влияние гистологического подтипа на выживаемость

Ефанов М.Г. *, Карнаухов Н.С., Брицкая Н.Н., Макаренко Н.В.,
Тараканов П.В., Фисенко Д.В., Цвиркун В.В.

ГБУЗ “Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова” Департамента здравоохранения
г. Москвы; 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, Российская Федерация

Цель. Изучить патогистологические подтипы внутрипеченочной холангиокарциномы и их влияние на выживаемость.

Материал и методы. Анализировали периоперационные данные 65 пациентов с внутрипеченочной холангиокарциномой. У 32 (49%) больных выявлен гистологический подтип внутрипеченочной холангиокарциномы из мелких желчных протоков, у 33 (51%) диагностирован подтип из крупных желчных протоков.

Результаты. Патогистологический подтип внутрипеченочной холангиокарциномы из крупных желчных протоков является значимым фактором, влияющим на общую выживаемость ($p < 0,0001$) и безрецидивную выживаемость ($p = 0,0074$).

Заключение. В клинической практике оценка мелкопротокового и крупнопротокового подтипа внутрипеченочной холангиокарциномы является необходимой для стратификации факторов риска, влияющих на прогноз заболевания.

Ключевые слова: печень; желчные протоки; внутрипеченочная холангиокарцинома; гистологический подтип; выживаемость

Ссылка для цитирования: Ефанов М.Г., Карнаухов Н.С., Брицкая Н.Н., Макаренко Н.В., Тараканов П.В., Фисенко Д.В., Цвиркун В.В. Внутрипеченочная холангиокарцинома: влияние гистологического подтипа на выживаемость. *Анналы хирургической гепатологии*. 2025; 30 (1): 31–38. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-31-38>

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Intrahepatic cholangiocarcinoma: correlation between histological subtype and survival

Efanov M.G. *, Karnaukhov N.S., Britskaia N.N., Makarenko N.V.,
Tarakanov P.V., Fisenko D.V., Tsvirkun V.V.

Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov; 86, Sh. Entuziastov, Moscow, 111123,
Russian Federation

Aim. To study the pathological histological subtypes of intrahepatic cholangiocarcinoma and their impact on survival.

Materials and methods. The study involved the analysis of perioperative data from 65 patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. Among them, 32 patients (49%) were found to have the small bile duct subtype, while 33 patients (51%) were diagnosed with the large bile duct subtype.

Results. The histopathological subtype of intrahepatic cholangiocarcinoma originating from large bile ducts is considered to be a significant factor affecting overall survival ($p < 0.0001$) and disease-free survival ($p = 0.0074$).

Conclusion. In clinical practice, assessing the small and large duct subtypes of intrahepatic cholangiocarcinoma is claimed to be essential for stratifying risk factors affecting disease prognosis.

Keywords: liver; bile ducts; intrahepatic cholangiocarcinoma; histological subtype; survival

For citation: Efanov M.G., Karnaukhov N.S., Britskaia N.N., Makarenko N.V., Tarakanov P.V., Fisenko D.V., Tsvirkun V.V. Intrahepatic cholangiocarcinoma: correlation between histological subtype and survival. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2025; 30 (1): 31–38. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-31-38> (In Russian)

The authors declare no conflict of interest.

● Введение

Внутрипеченочная холангиокарцинома (ВПХК) является второй по распространенности первичной злокачественной опухолью печени. Она отличается значительной агрессивностью, молекулярно-генетической гетерогенностью, определяющей сложность ее прогнозирования и выбора метода лечения. Факторы риска развития ВПХК известны только у 20% больных [1]. Впервые патоморфологическую классификацию подтипов ВПХК — из малых и крупных желчных протоков — предложили Y. Nakanuma и соавт. в 2010 г. [2]. В ряде последних исследований [3–5], посвященных изучению патогистологических характеристик ВПХК, выделяют два основных гистологических подтипа — из мелких желчных протоков и из крупных желчных протоков. Учитывая значительную гетерогенность ВПХК на геномном и молекулярном уровнях, изучение влияния различных патогистологических подтипов ВПХК на выживаемость является крайне актуальным. Цель исследования — изучение патогистологических подтипов ВПХК и их влияния на выживаемость.

● Материал и методы

Работа основана на анализе патогистологических данных пациентов с ВПХК, перенесших открытую резекцию печени (ОРП) и минимально инвазивную резекцию печени (МИРП) за 2015–2022 гг. Лечение проводили в соответствии с отечественными и международными рекомендациями [6–10]. Методом выбора считали хирургическое лечение в объеме резекции печени R0 и регионарной лимфаденэктомии. При резекции придерживались правила — минимально допустимый отступ от края опухоли не должен быть <5 мм. При местно-распространенных опухолях допускали меньший отступ от края опухоли, а также сосудистый край резекции R1 при отсутствии макро- и микроскопических признаков инвазии в сосуд. При макрососудистой инвазии выполняли резекцию с пластикой или реконструкцией сосуда. При вовлечении в опухоль магистрального желчного протока выполняли резекцию с формированием гепатико-еюноанастомоза.

Гистологическое исследование препаратов проводили два эксперта. Исследование включало световую микроскопию с окраской препаратов гематоксилином и эозином, при которой оценивали характер роста опухоли (папиллярный, масс-образующий, инвазивный, смешанный), степень ее дифференцировки, наличие микрососудистой, лимфоваскулярной и периневральной инвазии, признаков внутрипротоковой интраэпителиальной неоплазии (BilIN). Иммуногистохимическое

исследование проводили с использованием красителей на маркеры MUC5AC и CD56.

Для статистической обработки применяли программу SPSS 26.0. Категориальные переменные были представлены в виде количественных данных с указанием долей в процентах. Непрерывные переменные с отсутствием нормального распределения представлены в виде медиан с межквартильным (25, 75) диапазоном. Периоперационные данные сравнивали с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера для категориальных переменных и U-критерия Манна–Уитни для непрерывных переменных. Для оценки одновременного влияния независимых переменных на выживаемость применяли моно- и многофакторный регрессионный анализ Кокса. Выживаемость оценивали по кривым Каплана–Майера. Общую выживаемость (ОВ) рассчитывали от первой резекции печени до летального исхода вне зависимости от его причины. Безрецидивную выживаемость (БВ) определяли как время от резекции печени до рецидива заболевания любой локализации или смерти от любой причины. Достоверным считали $p < 0,05$.

● Результаты

Анализировали периоперационные данные 65 пациентов с ВПХК 18–80 лет — 19 (29%) мужчин и 46 (71%) женщин. МИРП в лапароскопическом и робот-ассистированном вариантах была выполнена 20 (31%) больным, ОРП — 45 (69%). В зависимости от стадии опухолевого процесса (AJCC 8) больные были распределены следующим образом: I стадия выявлена у 10% пациентов, II стадия — у 34%, III–IV стадия — у 56%. В 32 (49%) наблюдениях выявлен гистологический подтип ВПХК из мелких желчных протоков (МПВПХК), в 33 (51%) — подтип из крупных желчных протоков (КПВПХК). Средний возраст больных МПВПХК составил 62 (52,5–68,5) года, больных КПВПХК — 60 (57–65,5) лет ($p = 0,61$). Для статистической достоверности больные со смешанным бифенотипическим вариантом (гепатоцеллюлярный рак или холангиокарцинома) были исключены из исследования ввиду малого объема выборки ($n = 4$).

Средний размер МПВПХК составил 69 (52–105) мм. Опухоль состоит из бедных муцином кубовидных клеток, образующих небольшие тубулярные и анастомозирующие структуры (рис. 1). Средний размер КПВПХК составил 80 (49–97) мм ($p = 0,91$), опухоль состоит из высоких столбчатых клеток с прозрачной цитоплазмой, формирующих железистые структуры с открытым просветом, часто

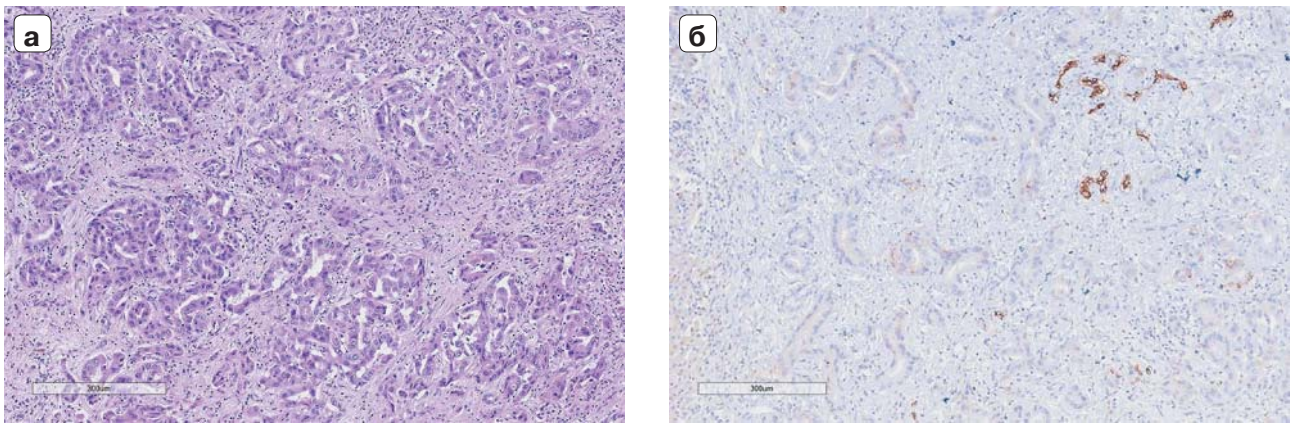


Рис. 1. Микрофото. Вариант ВПХК из мелких протоков: **а** — опухоль представлена небольшими тубулярными структурами из невысоких, слабо полиморфных клеток, расположенных в плотной десмопластической строме, окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 50$; **б** — иммуногистохимическое исследование, положительная реакция с CD56.

Fig. 1. Microscope image. Variant of intrahepatic cholangiocarcinoma from small ducts: **a** — the tumor is represented by small tubular structures composed of low, mild polymorphic cells located in a dense desmoplastic stroma, stained with hematoxylin and eosin, $\times 50$; **б** — immunohistochemical study, positive reaction with CD56.

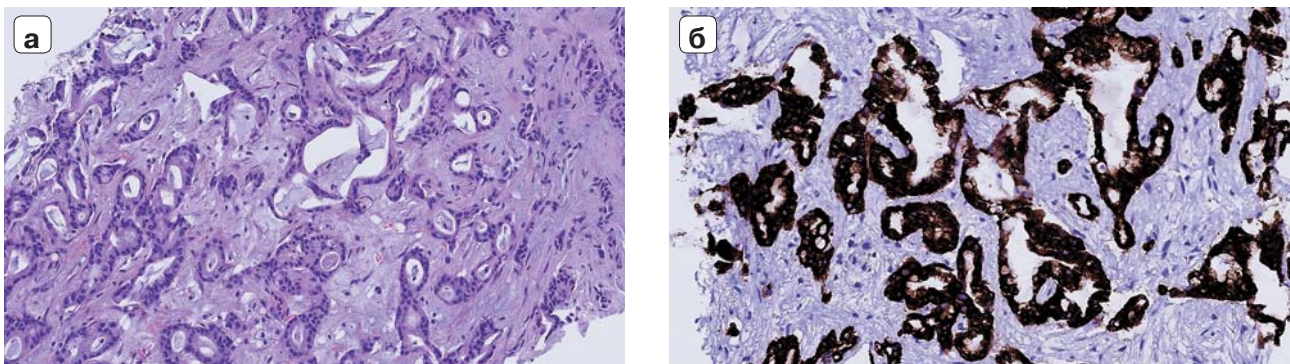


Рис. 2. Микрофото. Вариант ВПХК из крупных протоков: **а** — опухоль представлена железистыми структурами из высоких призматических клеток, продуцирующих внутри- и внеклеточный муцин, расположенных в плотной десмопластической строме, окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 50$; **б** — иммуногистохимическое исследование, положительная реакция с MUC5AC.

Fig. 2. Microscope image. Variant of intrahepatic cholangiocarcinoma from large ducts: **a** — the tumor is represented by glandular structures composed of high prismatic cells producing intra- and extracellular mucin, located in a dense desmoplastic stroma, stained with hematoxylin and eosin, $\times 50$; **б** — immunohistochemical study, positive reaction with MUC5AC.

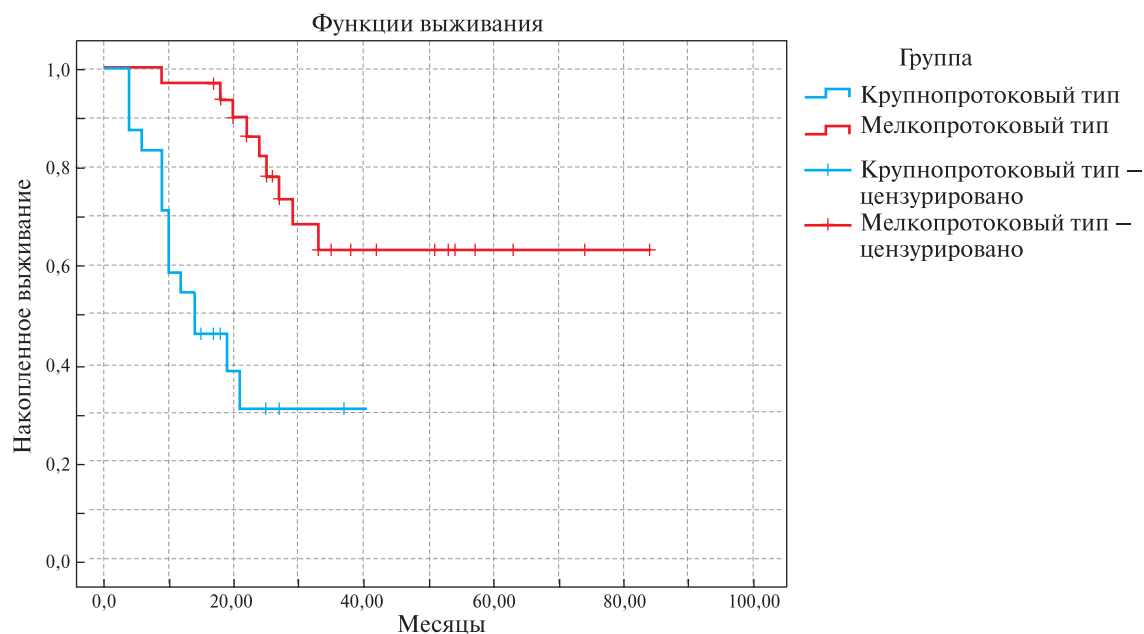
содержащих внутрицитоплазматический или внецитоплазматический муцин (рис. 2). Клинико-патогистологическая характеристика подтипов ВПХК представлена в таблице. Масс-образующий тип выявлен у всех пациентов с МПВПХК и у 33% пациентов с КПВПХК. Перидуктальный тип выявлен у 54% пациентов с КПВПХК и смешанный тип — у 13% пациентов с КПВПХК. МПВПХК не сопровождалась BiIN1/2 в соседних желчных протоках, тогда как в 33% наблюдений это отметили при КПВПХК. В качестве фонового заболевания первичный склерозирующий холангит выявляли только при КПВПХК ($p = 0,0014$).

Значительно реже при МПВПХК выявляли дифференцировку опухоли G3–G4 ($p = 0,004$), периневральную инвазию ($p = 0,009$) и инвазию в лимфатические сосуды ($p = 0,001$). При иммуногистохимическом исследовании МПВПХК характеризовались экспрессией CD56 и отсутствием экспрессии MUC5AC (рис. 16), в то время как во всех наблюдениях КПВПХК выявлена экспрессия MUC5AC при негативной реакции с CD56 (рис. 26).

Медиана ОВ в группах МПВПХК и КПВПХК составила 29 и 10 мес ($p < 0,0001$; рис. 3). Показатель общей пятилетней выживаемости пациентов с МПВПХК составил 64% ($p < 0,0001$).

Таблица. Сравнительная характеристика подтипов ВПХК**Table.** Comparative characteristics of intrahepatic cholangiocarcinoma subtypes

Параметр		Число наблюдений, абс. (%)		p
		МПВПХК	КПВПХК	
Мужчин		7 (21,9)	12 (36,4)	0,2
Женщин		25 (78,1)	21 (63,6)	
Больных вирусным гепатитом, циррозом		9 (28,1)	5 (15,2)	0,2
Больных первичным склерозирующим холангитом		—	9 (27,3)	
AJCC 8	IA	3 (9,4)	2 (6,1)	0,43
	IB	2 (6,3)	—	
	II	12 (37,5)	10 (30,3)	
	IIIA	9 (28,1)	11 (33,3)	
	IIIB	6 (18,7)	8 (24,2)	
	IV	—	2 (6,1)	
Мультифокальное поражение		16 (50)	16 (48,5)	0,9
Дифференцировка	G1	4 (12,5)	—	0,004
	G2	25 (78,1)	18 (54,5)	
	G3	3 (9,4)	14 (42,4)	
	G4	—	1 (3,1)	
Масс-образующий тип		32 (100)	11 (33)	<0,05
Перидуктальный тип		—	18 (54)	<0,05
Смешанный тип		—	4 (13)	>0,05
Перинеуральная инвазия		8 (25)	20 (60,6)	0,009
Сосудистая инвазия		16 (50)	20 (61)	0,39
Лимфатическая инвазия		5 (15,6)	18 (54,5)	0,001
BilIN1/2		—	11 (33)	<0,05
Экспрессия MUC5AC		—	33(100)	<0,05
Экспрессия CD56		32(100)	—	<0,05

**Рис. 3.** Диаграмма. Общая выживаемость.**Fig. 3.** Diagram. Overall survival.

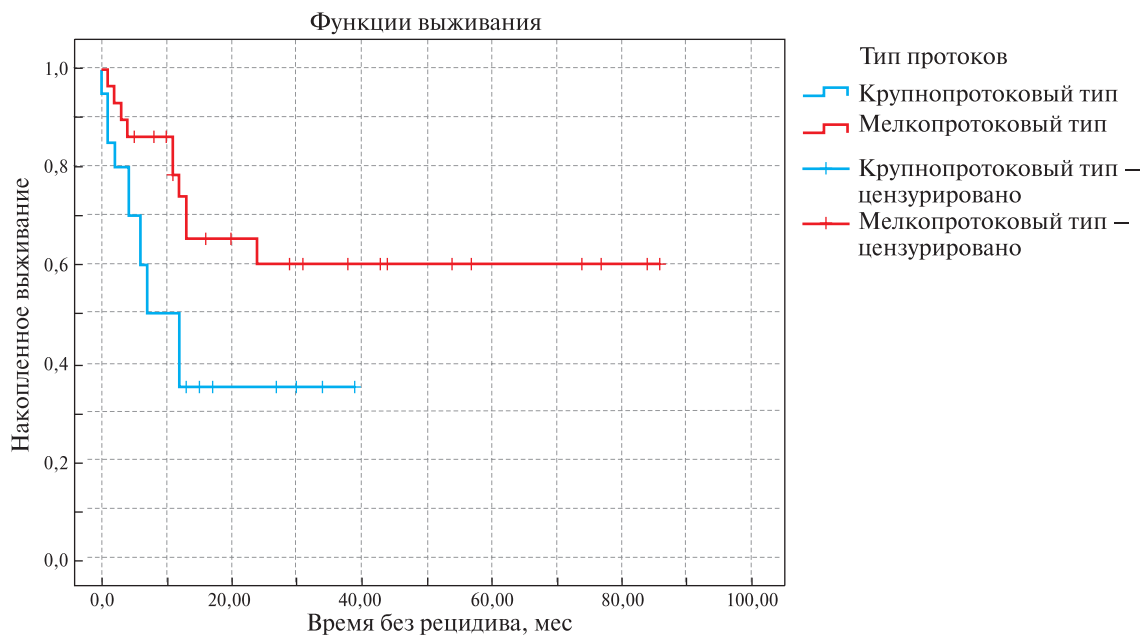


Рис. 4. Диаграмма. Безрецидивная выживаемость.

Fig. 4. Diagram. Disease-free survival.

Медиана БВ составила 12 мес при МПВПХК и 6 мес при КПВПХК ($p = 0,0074$; рис. 4). Таким образом, в проведенном исследовании установлено, что патогистологический подтип ВПХК является значимым фактором, влияющим на ОВ ($p < 0,0001$) и БВ ($p = 0,0074$).

Обсуждение

В последнее десятилетие появился ряд исследований, в которых классифицировали подтипы ВПХК. Коллективом авторов [11] предложена новая классификация патогистологических подтипов ВПХК не на основе разделения на ВПХК из мелких или крупных желчных протоков, а на основе продукции муцина и иммунофенотипа (S100P, N-кадгерин и NCAM). Авторы выделили ВПХК 1-го и 2-го типа. Первый обычно характеризовался продукцией муцина и диффузной иммунореактивностью к S100P, реже развивался при хронических заболеваниях печени и демонстрировал больший уровень сывороточного РЭА и СА 19-9. Второй тип обычно демонстрировал небольшую продукцию муцина и проявлял иммунореактивность к N-кадгерину и (или) NCAM. ВПХК 1-го типа характеризовался несколькими патологическими особенностями, включая большую частоту периневральной инвазии и метастазирования в лимфатические узлы. Хотя логарифмический тест показал, что ВПХК 1-го типа сопровождаются значительно худшей выживаемостью, при регрессионном анализе Кокса не отмечено прогностической значимости этого гистологического подтипа. Генетический анализ

показал, что мутация *KRAS* была значительно более частой при ВПХК 1-го типа, тогда как мутация *IDH* и транслокация *FGFR2* были ограничены ВПХК 2-го типа.

В 2018 г. на основе проведенного анализа патогистологических особенностей ВПХК после резекций печени у 184 больных была предложена гистологическая классификация, включающая 4 подтипа ВПХК: 1-й — из крупных желчных протоков, 2-й — из малых желчных протоков, преимущественно канальцевый, 3-й — из малых желчных протоков, преимущественно анастомозирующий (холангиолярный) и 4-й — неопределенный [12]. ВПХК из мелких желчных протоков был наиболее распространенным подтипом. ВПХК из крупных желчных протоков ассоциировался с продукцией муцина ($p < 0,001$), периневральной инвазией ($p = 0,002$), окрашиванием СА19-9 ($p < 0,001$), CK7⁺, CK19⁺, иммунофенотипом CD56⁻ ($p = 0,005$) и отрицательной гибридизацией альбуминовой РНК *in situ* ($p < 0,001$). Альбумин был положительным в 71% наблюдений ВПХК из малых желчных протоков и в 18% наблюдений ВПХК из крупных желчных протоков ($p = 0,0021$). В 85% альбумин-положительных опухолей отсутствовал внеклеточный муцин ($p < 0,001$). Однако после дальнейшего подробного изучения влияния указанных гистологических подтипов на БВ не было обнаружено достоверных различий между предложенными подтипами. Авторы пришли к выводу, что нет достаточных доказательств целесообразности предложенной ими дополнительной классифи-

кации ВПХК из малых желчных протоков на тубулярный (канальцевый) и анастомозирующий (холангиолярный) подтипы.

В результате проведенного исследования также считаем, что в клинической практике нецелесообразно дополнительно делить ВПХК из мелких желчных протоков на тубулярный и анастомозирующий варианты. Учитывая выраженную гетерогенность ВПХК, полагаем, что необходимо рутинно определять два подтипа ВПХК — из мелких и крупных желчных протоков, что позволит стратифицировать факторы риска, влияющие на прогноз заболевания.

По данным исследователей из Азии [13], ВПХК из крупных протоков более распространен в их популяции, однако в ряде работ европейских авторов [14] показано, что, напротив, в когорте пациентов с ВПХК распространен вариант из мелких желчных протоков. В обсуждаемом исследовании патогистологический подтип из крупных протоков выявлен у 51% пациентов, а ВПХК из мелких желчных протоков — у 49% больных, что противоречит данным европейских исследователей.

Интерес к изучению влияния патогистологических подтипов ВПХК на прогноз и выживаемость неуклонно растет. В том же исследовании [13] было отмечено, что сильная экспрессия маркеров воспаления и слабая экспрессия маркеров пролиферации (phospho-ERK1/2, Ki-67) при ВПХК из малых протоков может быть связана с лучшим исходом. В другой работе [14] было установлено, что при КПВПХК ОВ была меньше, чем при МПВПХК. Однако по тем же данным из 116 больных МПВПХК выявлен у 73,3% пациентов. В другом исследовании [15] на основе анализа 232 пациентов с ВПХК медиана ОВ оказалась больше у больных с МПВПХК и составила 35,17 мес, а у больных с КПВПХК — 24,37 мес.

В обсуждаемом исследовании ОВ пациентов с МПВПХК была больше, чем пациентов с КПВПХК. В связи с этим крайне актуальным считаем дальнейшее изучение молекулярных особенностей различных подтипов ВПХК для стратификации различных молекулярных подтипов ВПХК и их влияния на выживаемость. По данным ряда авторов [16], изменения в *IDH1/2*, *BAP1* или *FGFR2* являются характерными молекулярными особенностями МПВПХК. Мутации в *KRAS* и *SMAD4* и амплификацию *MDM2* в основном наблюдают при КПВПХК. С-реактивный белок и N-кадгерин обычно экспрессируют МПВПХК, а S100P является маркером КПВПХК.

При КПВПХК отмечают значительную частоту мутаций онкогенов и генов-супрессоров опухолей, таких как *KRAS* (15–30%) и *TP53* (10–40%) [17]. Мутируют и другие гены, такие

как *BRAF*, *PI3CA*, *PTEN*, *MDM2*, *EGFR*, *ERBB2/HER2*, *PRKACA*, *PRKACB* и проч. Напротив, при МПВПХК определяют мутации *IDH1/2* (10–30%), а также слияния *FGFR2* (10–25%), *BRCA 4/1* (9%) и *VAR25* (1–3%) [18]. При изучении факторов риска установлено, что цирроз печени, вирусный гепатит В и С, стеатогепатит являются значимыми для формирования МПВПХК, а первичный склерозирующий холангит или инвазия печеночного сосальщика — для КПВПХК. Кроме того, при КПВПХК фоновыми заболеваниями часто являются интраэпителиальная неоплазия желчи (BiIN) и внутрипротоковые папиллярные новообразования желчного протока (IPNB) [18].

Предложено также разделять ВПХК на “плохой” и “лучший” молекулярный подтипы с отчетливыми клиничко-патологическими различиями, которые демонстрируют разную выживаемость и клинические исходы. Как правило, “плохой” прогностический молекулярный подтип связан с мутацией *KRAS*. Кроме того, изменения *BRAF*, *ERBB2* и *HER* часто наблюдают при “плохом” прогностическом подтипе. В то же время мутацию *IDH* и слияние *FGFR* обычно наблюдают при “лучшем” прогностическом подтипе ВПХК [19].

Таким образом, мы согласны с мнением большинства исследователей [18, 20–22] в том, что установление молекулярных подтипов может способствовать развитию эффективной подтип-специфической терапевтической молекулярной таргетной терапии в будущем и требует дальнейшего изучения.

Ограничения исследования

Работа является ретроспективной и включает небольшое число наблюдений ввиду редкости заболевания. Требуется дальнейшее накопление опыта и проведение многоцентровых исследований.

● Заключение

В результате анализа влияния патогистологических подтипов ВПХК установлено, что рутинная диагностика мелкопротокового и крупнопротокового вариантов ВПХК является необходимой в клинической практике и позволяет стратифицировать факторы риска, влияющие на прогноз заболевания.

Участие авторов

Ефанов М.Г. — концепция, ответственность за целостность всех частей статьи.

Карнаухов Н.С. — концепция, редактирование статьи.

Брицкая Н.Н. — сбор и обработка материала, написание статьи.

Макаренко Н.В. — сбор и обработка материала.

Тараканов П.В. — сбор и обработка материала, написание статьи.

Фисенко Д.В. — сбор и обработка материала.

Цвиркун В.В. — концепция, редактирование статьи.

Authors contributions

Efanov M.G. — concept, responsibility for the integrity of all parts of paper.

Karnaikhov N.S. — concept, editing.

Britskaia N.N. — data collection and analysis, writing text.

Makarenko N.V. — data collection and analysis.

Tarakanov P.V. — data collection and analysis, writing text.

Fisenko D.V. — data collection and analysis.

Tsvirkun V.V. — concept, editing.

Список литературы [References]

- Clements O., Eliahoo J., Kim J.U., Taylor-Robinson S.D., Khan S.A. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol.* 2020; 72 (1): 95–103. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.09.007>
- Nakanuma Y., Sato Y., Harada K., Sasaki M., Xu J., Ikeda H. Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept. *World J. Hepatol.* 2010; 2 (12): 419–247. <https://doi.org/10.4254/wjh.v2.i12.419>
- Kendall T., Verheij J., Gaudio E., Evert M., Guido M., Goepfert B., Carpino G. Anatomical, histomorphological and molecular classification of cholangiocarcinoma. *Liver Int.* 2019; 39 Suppl. 1: 7–18. <https://doi.org/10.1111/liv.14093>
- Aishima S., Oda Y. Pathogenesis and classification of intrahepatic cholangiocarcinoma: different characters of perihilar large duct type versus peripheral small duct type. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2015; 22 (2): 94–100. <https://doi.org/10.1002/jhbp.154>
- Liau J.Y., Tsai J.H., Yuan R.H., Chang C.N., Lee H.J., Jeng Y.M. Morphological subclassification of intrahepatic cholangiocarcinoma: etiological, clinicopathological, and molecular features. *Mod. Pathol.* 2014; 27 (8): 1163–1173. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.241>
- European Association for the Study of the Liver. EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J. Hepatol.* 2023; 79 (1): 181–208. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.010>
- Kubo S., Shinkawa H., Asaoka Y., Ioka T., Igaki H., Izumi N., Itoi T., Unno M., Ohtsuka M., Okusaka T., Kadoya M., Kudo M., Kumada T., Kokudo N., Sakamoto M., Sakamoto Y., Sakurai H., Takayama T., Nakashima O., Nagata Y., Hatano E., Harada K., Murakami T., Yamamoto M. Liver Cancer Study Group of Japan Clinical Practice Guidelines for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Liver Cancer.* 2022; 11 (4): 290–314. <https://doi.org/10.1159/000522403>
- Vogel A., Bridgewater J., Edeline J., Kelley R.K., Klumpen H.J., Malka D., Primrose J.N., Rimassa L., Stenzinger A., Valle J.W., Ducreux M.; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2023; 34 (2): 127–140. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.506>
- Abu Hilal M., Aldrighetti L., Dagher I., Edwin B., Troisi R.I., Alikhanov R., Aroori S., Belli G., Besselink M., Briceno J., Gayet B., D'Hondt M., Lesurtel M., Menon K., Lodge P., Rotellar F., Santoyo J., Scatton O., Soubrane O., Sutcliffe R., Van Dam R., White S., Halls M.C., Cipriani F., Van der Poel M., Ciria R., Barkhatov L., Gomez-Luque Y., Ocana-Garcia S., Cook A., Buell J., Clavien P.A., Dervenis C., Fusai G., Geller D., Lang H., Primrose J., Taylor M., Van Gulik T., Wakabayashi G., Asbun H., Cherqui D. The Southampton Consensus Guidelines for laparoscopic liver surgery: from indication to implementation. *Ann. Surg.* 2018; 268 (1): 11–18. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002524>
- Бредер В.В., Базин И.С., Балахнин П.В., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.В., Медведева Б.М., Моисеенко Ф.В., Мороз Е.А., Петкаев В.В., Покатаев И.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли. 2023; 13 (3s2): 494–538. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-494-538>
- Breder V.V., Bazin I.S., Balakhnin P.V., Virshke E.R., Kosyrev V.Yu., Ledin E.V., Medvedeva B.M., Moiseenko F.V., Moroz E.A., Petkau V.V., Pokataev I.A. Practical recommendations for the drug treatment of patients with malignant tumors of the liver and biliary system. RUSSCO practical recommendations, part 1. Malignant tumors. 2023; 13 (3s2): 494–538. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-494-538> (In Russian)
- Hayashi A., Misumi K., Shibahara J., Arita J., Sakamoto Y., Hasegawa K., Kokudo N., Fukayama M. Distinct clinicopathologic and genetic features of 2 histologic subtypes of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2016; 40 (8): 1021–1030. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000670>
- Sigel C.S., Drill E., Zhou Y., Basturk O., Askan G., Pak L.M., Vakiani E., Wang T., Boerner T., Do R.K.G., Simpson A.L., Jarnagin W., Klimstra D.S. Intrahepatic cholangiocarcinomas have histologically and immunophenotypically distinct small and large duct patterns. *Am. J. Surg. Pathol.* 2018; 42 (10): 1334–1345. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001118>
- Chung T., Rhee H., Nahm J.H., Jeon Y., Yoo J.E., Kim Y.J., Han D.H., Park Y.N. Clinicopathological characteristics of intrahepatic cholangiocarcinoma according to gross morphologic type: cholangiolocellular differentiation traits and inflammation- and proliferation-phenotypes. *HPB (Oxford).* 2020; 22 (6): 864–873. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.10.009>
- Kinzler M.N., Schulze F., Bankov K., Gretser S., Becker N., Lechner R., Stehle A., Abedin N., Trojan J., Zeuzem S., Schnitzbauer A.A., Wild P.J., Walter D. Impact of small duct- and large duct type on survival in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: results from a German tertiary center. *Pathol. Res. Pract.* 2022; 238: 154126. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.154126>
- Gerber T.S., Müller L., Bartsch F., Gröger L.K., Schindeldecker M., Ridder D.A., Goepfert B., Möhler M., Dieber C., Lang H., Roth W., Kloeckner R., Straub B.K. Integrative analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma subtypes for improved patient stratification: clinical, pathological, and radiological considerations. *Cancers (Basel).* 2022; 14 (13): 3156. <https://doi.org/10.3390/cancers14133156>
- Zen Y. Intrahepatic cholangiocarcinoma: typical features, uncommon variants, and controversial related entities. *Hum. Pathol.* 2023; 132: 197–207. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2022.06.001>

17. Guedj N. Pathology of cholangiocarcinomas. *Curr. Oncol.* 2022; 30 (1): 370–380. <https://doi.org/10.3390/curroncol30010030>
18. Banales J.M., Marin J.J.G., Lamarca A., Rodrigues P.M., Khan S.A., Roberts L.R., Cardinale V., Carpino G., Andersen J.B., Braconi C., Calvisi D.F., Perugorria M.J., Fabris L., Boulter L., Macias R.I.R., Gaudio E., Alvaro D., Gradilone S.A., Strazzabosco M., Marziani M., Coulouarn C., Fouassier L., Raggi C., Invernizzi P., Mertens J.C., Moncsek A., Rizvi S., Heimbach J., Koerkamp B.G., Bruix J., Forner A., Bridgewater J., Valle J.W., Gores G.J. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 17 (9): 557–588. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0310-z>
19. Ahn K.S., O'Brien D., Kang Y.N., Mounajjed T., Kim Y.H., Kim T.S., Kocher J.A., Allotey L.K., Borad M.J., Roberts L.R., Kang K.J. Prognostic subclass of intrahepatic cholangiocarcinoma by integrative molecular-clinical analysis and potential targeted approach. *Hepatol. Int.* 2019; 13 (4): 490–500. <https://doi.org/10.1007/s12072-019-09954-3>
20. Ahn K.S., Kang K.J. Molecular heterogeneity in intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J. Hepatol.* 2020; 12 (12): 1148–1157. <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i12.1148>
21. Andersen J.B., Spee B., Blechacz B.R., Avital I., Komuta M., Barbour A., Conner E.A., Gillen M.C., Roskams T., Roberts L.R., Factor V.M., Thorgeirsson S.S. Genomic and genetic characterization of cholangiocarcinoma identifies therapeutic targets for tyrosine kinase inhibitors. *Gastroenterology.* 2012; 142 (4): 1021–1031.e15. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.12.005>
22. Ma B., Meng H., Tian Y., Wang Y., Song T., Zhang T., Wu Q., Cui Y., Li H., Zhang W., Li Q. Distinct clinical and prognostic implication of IDH1/2 mutation and other most frequent mutations in large duct and small duct subtypes of intrahepatic cholangiocarcinoma. *BMC Cancer.* 2020; 20 (1): 318. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06804-6>

Сведения об авторах [Authors info]

Ефанов Михаил Германович — доктор мед. наук, заведующий отделом гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ “МКНЦ им. А.С. Логинова” ДЗ г. Москвы. <https://orcid.org/0000-0003-0738-7642>. E-mail: m.efanov@mknc.ru

Карнаухов Николай Сергеевич — канд. мед. наук, заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ “МКНЦ им. А.С. Логинова” ДЗ г. Москвы. <https://orcid.org/0000-0003-0889-2720>. E-mail: nick07@bk.ru

Брицкая Наталья Николаевна — канд. мед. наук, соискатель ГБУЗ “МКНЦ им. А.С. Логинова” ДЗ г. Москвы. <https://orcid.org/0000-0003-3286-1780>. E-mail: britska_surg@mail.ru

Макаренко Надежда Викторовна — научный сотрудник патологоанатомического отделения ГБУЗ “МКНЦ им. А.С. Логинова” ДЗ г. Москвы. <https://orcid.org/0000-0001-7990-3170>. E-mail: makarenko.pathologist@gmail.com

Тараканов Павел Витальевич — канд. мед. наук, научный сотрудник отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ “МКНЦ им. А.С. Логинова” ДЗ г. Москвы. <https://orcid.org/0000-0002-8358-6603>. E-mail: p.tarakanov@mknc.ru

Фисенко Денис Викторович — младший научный сотрудник отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ “МКНЦ им. А.С. Логинова” ДЗ г. Москвы. <https://orcid.org/0000-0001-8871-964X>. E-mail: d.fisenko@mknc.ru

Цвиркун Виктор Викторович — доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник ГБУЗ “МКНЦ им. А.С. Логинова” ДЗ г. Москвы. <https://orcid.org/0000-0001-5169-2199>. E-mail: tsvirkunvv@mail.ru

Для корреспонденции*: Ефанов Михаил Германович — e-mail: m.efanov@mknc.ru

Mikhail G. Efanov — Doct. of Sci. (Med.), Head of the Hepatopancreatobiliary Surgery Department, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov. <https://orcid.org/0000-0003-0738-7642>. E-mail: m.efanov@mknc.ru

Nikolai S. Karnaukhov — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pathology Department, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov. <https://orcid.org/0000-0003-0889-2720>. E-mail: nick07@bk.ru

Natalia N. Britskaia — Cand. of Sci. (Med.), Doctoral Candidate, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov. <https://orcid.org/0000-0003-3286-1780>. E-mail: britska_surg@mail.ru

Nadezhda V. Makarenko — Researcher Associate of the Pathology Department, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov. <https://orcid.org/0000-0001-7990-3170>. E-mail: makarenko.pathologist@gmail.com

Pavel V. Tarakanov — Cand. of Sci. (Med.), Researcher of the Hepatopancreatobiliary Surgery Department, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov. <https://orcid.org/0000-0002-8358-6603>. E-mail: p.tarakanov@mknc.ru

Denis V. Fisenko — Junior Researcher of the Hepatopancreatobiliary Surgery Department, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov. <https://orcid.org/0000-0001-8871-964X>. E-mail: d.fisenko@mknc.ru

Victor V. Tsvirkun — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov. <https://orcid.org/0000-0001-5169-2199>. E-mail: tsvirkunvv@mail.ru

For correspondence*: Mikhail G. Efanov — e-mail: m.efanov@mknc.ru

Статья поступила в редакцию журнала 9.09.2024.
Received 9 September 2024.

Принята к публикации 28.01.2025.
Accepted for publication 28 January 2025.

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-39-47>

Множественное стентирование при “сложном” холедохолитиазе – причина тяжелых морфологических изменений печени

Петухова Г.А.^{2*}, Аутлев К.М.¹, Кручинин Е.В.¹, Петров И.М.¹, Зайцев Е.Ю.^{1, 2}, Федорова Э.Э.², Быков Е.А.¹, Мамедов С.Ф.¹, Мамедов С.Ф.¹

¹ ФГБОУ ВО “Тюменский государственный медицинский университет” Минздрава России; 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 52, Российская Федерация

² АО МСЧ “Нефтяник”; 625048, г. Тюмень, ул. Юрия Семовских, д. 8, Российская Федерация

Цель. Изучить структурные изменения в печеночной ткани, развивающиеся в результате стентирования, зависимость структурных изменений от продолжительности стентирования общего желчного протока и частоты развития механической желтухи.

Материал и методы. Исследуемые группы сформированы из 45 больных холедохолитиазом. В 1-ю группу включили 13 пациентов, у которых холангит развивался 1–2 раза, во 2-ю группу – 32 пациента, у которых холангит рецидивировал более 2 раз, что требовало неоднократного стентирования общего желчного протока.

Результаты. Продолжительность и кратность стентирования общего желчного протока, а также рецидивы холангита приводят к гиперплазии желчных протоков вплоть до тяжелого поражения гепатоцитов печени с формированием портокавальных септ и тяжелого холангиогепатита вместе с утратой функциональной способности. Множественное стентирование при холедохолитиазе при отсутствии соматических заболеваний, препятствующих проведению радикального лечения, недопустимо. Вследствие развивающихся структурных осложнений рестентирование следует выполнять только по строгим жизненным показаниям.

Заключение. “Сложный” холедохолитиаз необходимо максимально ликвидировать при повторной госпитализации – эндоскопически или хирургически – в сроки от 3 до 6 нед, после ликвидации клинической картины механической желтухи и нормализации лабораторных показателей.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь; “сложный” холедохолитиаз; стентирование; холангит; цирроз печени

Ссылка для цитирования: Петухова Г.А., Аутлев К.М., Кручинин Е.В., Петров И.М., Зайцев Е.Ю., Федорова Э.Э., Быков Е.А., Мамедов С.Ф., Мамедов С.Ф. Множественное стентирование при “сложном” холедохолитиазе – причина тяжелых морфологических изменений печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2025; 30 (1): 39–47.

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-39-47>

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Multiple stenting in complex choledocholithiasis as a cause of severe morphological changes in the liver

Petukhova G.A.^{2*}, Outlev K.M.¹, Kruchinin E.V.¹, Petrov I.M.¹, Zaitsev E.Yu.^{1, 2}, Fedorova E.E.², Bykov E.A.¹, Mamedov S.F.¹, Mamedov S.F.¹

¹ Tyumen State Medical University; 52, Odesskaya str., Tyumen, 625023, Russian Federation

² Medical and Sanitary Unit “Neftyanik”; 8, Yuri Semovskikh str., Tyumen, 625048, Russian Federation

Aim. To study the structural changes in liver tissue resulting from stenting, the dependence of these structural changes on the duration of stenting of the common bile duct, and the incidence of obstructive jaundice.

Materials and methods. The study groups consisted of 45 patients with choledocholithiasis. Group 1 included 13 patients who experienced cholangitis 1–2 times, while Group 2 comprised 32 patients with recurrent cholangitis occurring more than twice, necessitating multiple stenting of the common bile duct.

Results. The duration and frequency of stenting of the common bile duct, as well as the recurrence of cholangitis, lead to hyperplasia of the bile ducts up to severe hepatocellular disease with the formation of portocaval septa and severe cholangiohepatitis, accompanied by loss of functional capacity. Multiple stenting in choledocholithiasis, in the absence of somatic diseases that hinder radical treatment, is considered inadmissible. Due to structural complications, re-stenting should only be performed based on strict life indications.

Conclusion. Complex choledocholithiasis should be maximally resolved during repeated hospitalization – either endoscopically or surgically – within a timeframe of 3 to 6 weeks after amelioration of the clinical picture of obstructive jaundice and normalization of laboratory parameters.

Keywords: *cholelithiasis; complex choledocholithiasis; stenting; cholangitis; liver cirrhosis*

For citation: Petukhova G.A., Outlev K.M., Kruchinin E.V., Petrov I.M., Zaitsev E.Yu., Fedorova E.E., Bykov E.A., Mamedov S.F., Mamedov S.F. Multiple stenting in complex choledocholithiasis as a cause of severe morphological changes in the liver. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2024; 29 (4): 39–47. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-39-47> (In Russian)

The authors declare no conflict of interest.

● Введение

Желчнокаменную болезнь (ЖКБ) чаще выявляют у людей пожилого и среднего возраста [1]. Среди лиц до 40 лет, проживающих в Северной Америке и Европе, ЖКБ выявляют у 15–20%, среди людей старше 40 лет – у 20–30%, а среди лиц старше 70 лет – у 50% [2]. ЖКБ – это болезнь цивилизации, распространенность которой напрямую связана с образом жизни современного человека. Такую актуальность ЖКБ получила совсем недавно. Сто лет назад это заболевание считали довольно редким. С начала XX века процесс распространения прогрессировал и прогрессирует на сегодняшний день [3, 4]. Началось это распространение с развитых стран. Обилие в ежедневном рационе продуктов, содержащих холестерин, малоактивный образ жизни и, как следствие, прогрессирование ожирения и наличие коморбидного фона – все это, безусловно, отразилось на анатомии и физиологии билиарного тракта [5, 6]. У большинства пациентов с ЖКБ заболевание протекает бессимптомно на протяжении всей жизни, но у 10–25% развивается болевой синдром и осложнения, 1–2% из них – это тяжелые осложнения. Одним из тяжелых осложнений является холедохолитиаз, частота которого, по данным некоторых авторов, составляет 30–50%, а у больных ЖКБ пожилого возраста может достигать 52–69% [7, 8]. Неразрешенный холедохолитиаз может вызывать такие осложнения, как холангит, панкреатит, стриктура терминального отдела общего желчного протока (ОЖП) и большого сосочка двенадцатиперстной кишки с последующим развитием цирроза печени и первичного рака печени [9, 10]. Холедохолитиаз также является причиной механической (обтурационной) желтухи (МЖ) [11, 12].

Общими признаками заболевания гепатобилиарной системы являются конъюгированная гипербилирубинемия, умеренная трансаминаземия и фосфатаземия. Клинические симптомы включают боль в правом подреберье с возможной иррадиацией в правое плечо и болезненность в костовертебральном углу. УЗИ, обычно проводимое для диагностики холецистита, позволяет выявить признаки, указывающие на холедохолитиаз, включая расширение внутри- и (или) внепеченочных желчных протоков, конкременты в желчных протоках. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) обычно является методом подтверждения диагноза холедо-

холитиаза и с высокой точностью выявляет >95% конкрементов размером >8 мм. Эндо-УЗИ обладает схожей точностью в диагностике камней ОЖП, но более чувствительна, чем МРХПГ, при выявлении камней размером <5 мм [13, 14].

Лечение при холедохолитиазе на современном этапе смещается от инвазивных хирургических подходов к эндолуминальным и транслуминальным методам. Хирурги должны хорошо ориентироваться в широком спектре доступных эндоскопических методов, чтобы улучшить качество и эффективность лечения пациентов [15]. За столетие эндоскопия претерпела значительные изменения и стала одним из основных методов лечения при холедохолитиазе. В современной эндоскопии используют эндоскопы как прямого, так и бокового обзора. Дуоденоскоп с боковым обзором – наиболее распространенный эндоскоп, используемый для доступа к билиарному тракту при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) и других вмешательствах [16].

Эндоскопическое билиарное стентирование (ЭБС) пластиковыми стентами при МЖ является безопасным альтернативным методом лечения в краткосрочной перспективе для пожилых пациентов и больных с высоким риском анестезиологического пособия. Замену или удаление билиарных стентов рекомендуют через 3–4 мес в связи с их контаминацией, но некоторые исследователи считают, что инкрустация стентов при холедохолитиазе начинается уже через 1 мес. Данные о частоте продолжительной рецидивирующей билиарной обструкции и факторах риска ограничены. Также не изучены актуальные вопросы утраты функции печени и развития портального цирроза печени как осложнения продолжительного и многократного ЭБС [17].

Цель исследования – изучить структурные изменения в печеночной ткани, развивающиеся в результате стентирования, зависимость структурных изменений от продолжительности стентирования ОЖП и частоты развития МЖ.

● Материал и методы

С 2019 по 2022 г. на базе хирургического отделения № 1 и эндоскопического отделения АО Медико-санитарная часть “Нефтяник” ЖКБ, осложненная холедохолитиазом, диагностирована у 280 пациентов. “Сложный” холедохолитиаз выявлен у 86 (30,7%) из них. Всем больным первым этапом было проведено стентирование

для устранения МЖ. В 175 наблюдениях санация билиарного тракта достигнута при ЭРХПГ. Из 86 пациентов повторно обратились в клинику 68, выбыли из-под наблюдения 18 больных. В 11 наблюдениях из 68 удалось выполнить механическую экстракцию конкрементов эндоскопически. В 57 наблюдениях из 86 выполнено рестентирование в связи с наличием сложного холедохолитиаза. Группы исследования были составлены из 45 пациентов, перенесших ранее стентирование ОЖП с последующим хирургическим разрешением холедохолитиаза и интраоперационной биопсией печени для гистологического исследования. Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включили 13 пациентов — 4 мужчин и 9 женщин (средний возраст $58,4 \pm 23,1$ года), у которых было 1–2 приступа холангита. Во 2-ю группу включили 32 пациента — 13 мужчин и 19 женщин (средний возраст $63,7 \pm 31,8$ года), у которых холангит возникал >3 раз, что требовало неоднократного стентирования ОЖП. Анализировали лабораторные показатели (общий билирубин, АсАТ, АлАТ, протромбиновый индекс, МНО, общий анализ крови, амилазу, фибриноген), результаты морфологического исследования и эластографии. Биопсию печени для гистологического исследования осуществляли во время операции на желчных протоках. Выполняли холедохолитотомию с глухим швом ОЖП, холедохолитотомию с гепатикоеюноанастомозом по Ру.

Статистическую обработку проводили с помощью лицензионных программ MS Office 2019 и SPSS Statistics. Применяли однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Окрашенные гистологические препараты, подвергнутые светооптическому анализу, оцифровывали с помощью микроскопа с цифровой фотокамерой Canon EOS 5D. Площадь измененных участков определяли в программе Image Tool for Windows v. 2.04. Для трансмиссионной электронной микроскопии (JEM-100CX, JEOL, Япония) фрагменты ткани фиксировали в 2,5% глутаральдегиде в 0.1M фосфатном буфере, затем — в тетраоксиде осмия 1%.

● Результаты и обсуждение

У пациентов 1-й группы, перенесших стентирование ОЖП 1–2 раза, при гистологическом анализе материала наблюдали картину нормы либо минимальные изменения. У 3 пациентов (1-я подгруппа) не было структурных изменений в печени: сохранено балочно-радиарное строение паренхимы, обычное строение печеночных долек, центральные вены тонкие, просветы зияют, отмечено некоторое полнокровие синусоидных капилляров. Портальные тракты не расширены, с наличием одной вены, артерии и печеночного протока. Паренхима и портальные

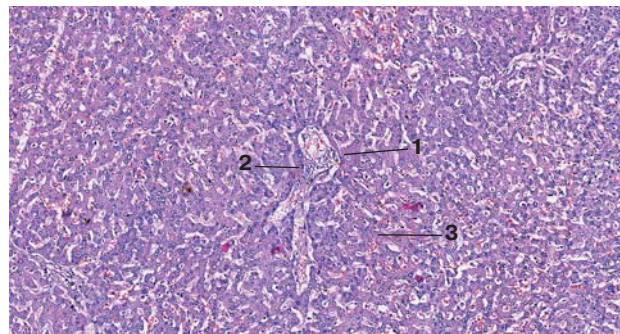


Рис. 1. Микрофото. Структура ткани печени. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 20$. 1 — центральная вена, 2 — порталный тракт, 3 — гепатоциты, печеночная балка.

Fig. 1. Microscope image. Structure of liver tissue. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 20$. 1 — central vein, 2 — portal tract, 3 — hepatocytes, hepatic cord.

тракты без воспалительной инфильтрации (рис. 1). У 10 пациентов (2-я подгруппа), которым оперативное вмешательство выполняли на фоне неполной ликвидации холангита, отмечена гиперплазия желчных протоков (рис. 2, 3). Портальный тракт с диффузными склеротическими изменениями, а также диффузной и слабой лимфоцитарной инфильтрацией. Выявлена гиперплазия желчных протоков — увеличение числа поперечных сечений желчных протоков в одном порталном тракте. Гепатоциты в состоянии белковой дистрофии, некоторые — с жировыми вакуолями. Очаговое полнокровие синусоидных капилляров. Мелкий порталный тракт также со склеротическими изменениями, слабой диффузной лимфоцитарной инфильтрацией.

У пациентов 2-й группы гистологическая структура ткани печени была значительно изменена вследствие многократных эпизодов МЖ и холангита. В соответствии с гистологической картиной пациенты 2-й группы были разделены на 4 подгруппы.

У 1-й подгруппы пациентов ($n = 7$) наблюдали картину холестаза (рис. 4, 5). В микропреparate часть центрального отдела печеночной дольки, гепатоциты сохранного строения с золотисто-коричневыми гранулами пигмента (билирубин). Очаговое полнокровие синусоидных капилляров, внутриклеточный холестаз. При ЖКБ повышается давление во внепеченочных и внутрипеченочных желчных протоках, что обуславливает накопление билирубина в гепатоцитах. Накопление пигмента в центральных отделах печеночных долек обусловлено затруднением оттока желчи от центральных отделов к порталным трактам, расположенным на периферии долек. Со временем повышение давления во внутрипеченочных желчных протоках обуславливает их пролиферацию, в результате чего происходит

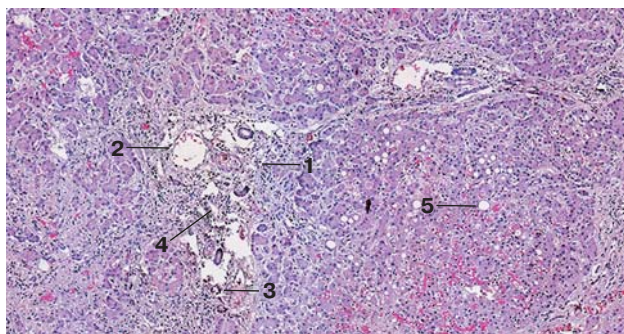


Рис. 2. Микрофото. Холангит. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 20$. 1 – портальный тракт, 2 – портальная вена, 3 – печеночный проток, 4 – лимфоцитарная инфильтрация, 5 – жировая капля среди гепатоцитов.

Fig. 2. Microscope image. Cholangitis. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 20$. 1 – portal tract, 2 – portal vein, 3 – hepatic duct, 4 – lymphocytic infiltration, 5 – lipid droplet among hepatocytes.

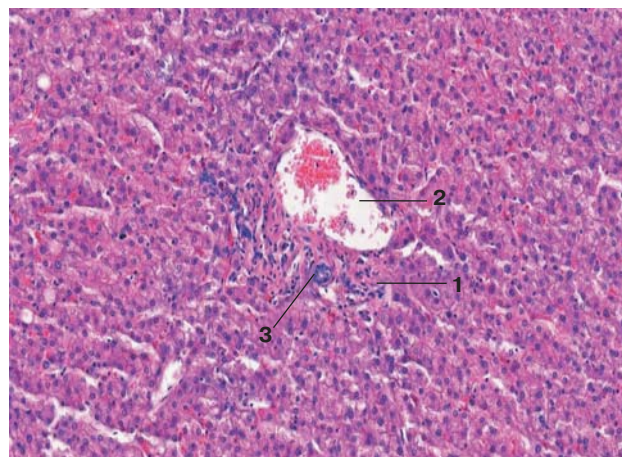


Рис. 3. Микрофото. Холангит в мелком портальном тракте. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 50$. 1 – лимфоцитарная инфильтрация портального тракта, 2 – портальная вена, 3 – желчный проток.

Fig. 3. Microscope image. Cholangitis in a small portal tract. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 50$. 1 – lymphocytic infiltration of the portal tract, 2 – portal vein, 3 – bile duct.

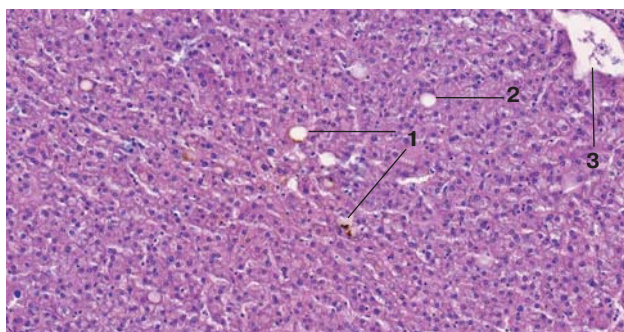


Рис. 4. Микрофото. Холестаз. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 20$. 1 – свободные капли билирубина среди гепатоцитов, 2 – жировая капля, 3 – центральная вена.

Fig. 4. Microscope image. Cholestasis. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 20$. 1 – free bilirubin droplets among hepatocytes, 2 – lipid droplet among hepatocytes, 3 – central vein.

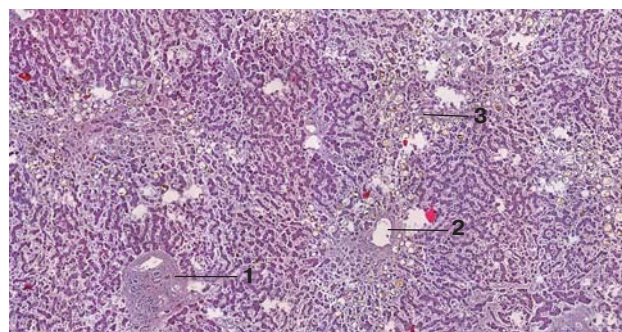


Рис. 5. Микрофото. Тяжелый внеклеточный холестаз, склероз портальных трактов, холангит. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 50$. 1 – склерозированный портальный тракт, 2 – центральная вена, 3 – крупные капли свободного билирубина в центральных отделах долек на фоне полнокровия синусоидных капилляров.

Fig. 5. Microscope image. Severe extracellular cholestasis, sclerosis of portal tracts, cholangitis. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 50$. 1 – sclerosed portal tract, 2 – central vein, 3 – large drops of free bilirubin in the central sections of the lobules against the background of congestion in sinusoidal capillaries.

увеличение числа поперечных сечений протоков в портальных трактах.

У пациентов 2-й подгруппы ($n = 11$) в микропрепарате выявлена гиперплазия желчных протоков и холангит. В гистологической картине (рис. 6) балочно-радиарное строение печеночной паренхимы нарушено за счет расширения портальных трактов и формирования полных портопортальных фиброзных септ. Портальные тракты значительно расширены, склерозированы, отечны, с диффузной умеренно выраженной лимфоцитарной инфильтрацией. Также

отмечена пролиферация желчных протоков. Полнокровие синусоидных капилляров с их расширением, очаговый склероз синусоидных капилляров. В просвете синусоидных капилляров – цепочки лимфоцитов. Гепатоциты с признаками белковой дистрофии, а также мелкокапельной жировой дистрофией.

У пациентов 3-й подгруппы ($n = 8$) выявлены неполные кавакавальные и портокавальные септы (рис. 7). Балочно-радиарное строение печеночной паренхимы нарушено за счет разрастания соединительной тканью портальных

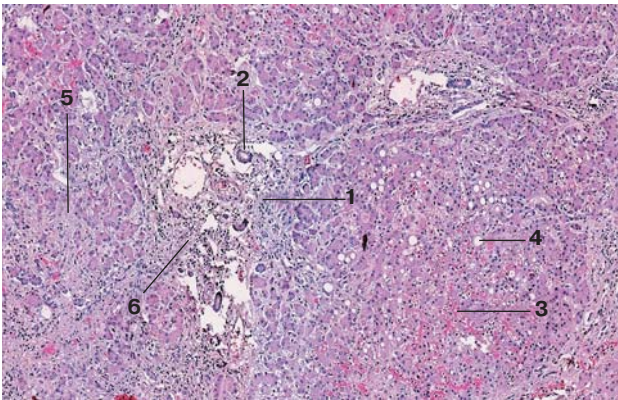


Рис. 6. Микрофото. Гиперплазия желчных протоков и холангит. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 25$. 1 – портальный тракт, 2 – желчный проток, 3 – полнокровие и расширение синусоидных капилляров, 4 – жировая капля, 5 – склеротические изменения пространств Диссе, 6 – лимфоцитарная инфильтрация портального тракта.

Fig. 6. Microscope image. Bile duct hyperplasia and cholangitis. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 25$. 1 – portal tract, 2 – bile duct, 3 – congestion and expansion of sinusoidal capillaries, 4 – lipid droplet, 5 – sclerotic changes in the spaces of Disse, 6 – lymphocytic infiltration of the portal tract.

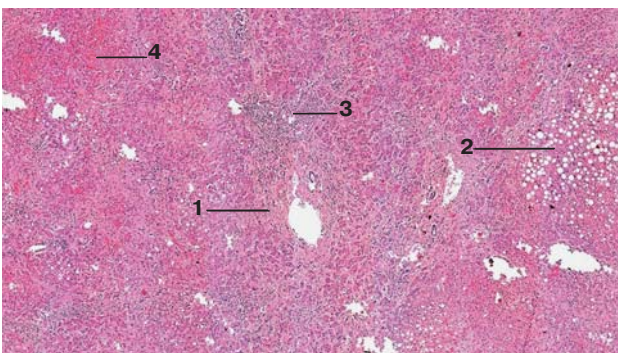


Рис. 8. Микрофото. Тяжелое поражение печени с формированием полных септ и холангиогепатитом. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 10$. 1 – склерозированный расширенный портальный тракт, 2 – крупноочаговая крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, 3 – диффузная выраженная лимфоцитарная инфильтрация портального тракта, 4 – резкое полнокровие синусоидных капилляров.

Fig. 8. Microscope image. Severe liver damage with the formation of complete septa and cholangiohepatitis. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 10$. 1 – sclerosed dilated portal tract, 2 – large-focal macrovesicular hepatic steatosis, 3 – marked diffuse lymphocytic infiltration of the portal tract, 4 – marked congestion in sinusoidal capillaries.

трактов, а также в центральных отделах долек с формированием неполных кавакавальных и портокавальных септ.

У пациентов 4-й подгруппы ($n = 4$) отметили тяжелую форму поражения печени с последующим формированием портокавальных септ и тяжелым холангиогепатитом (рис. 8, 9). В микро-

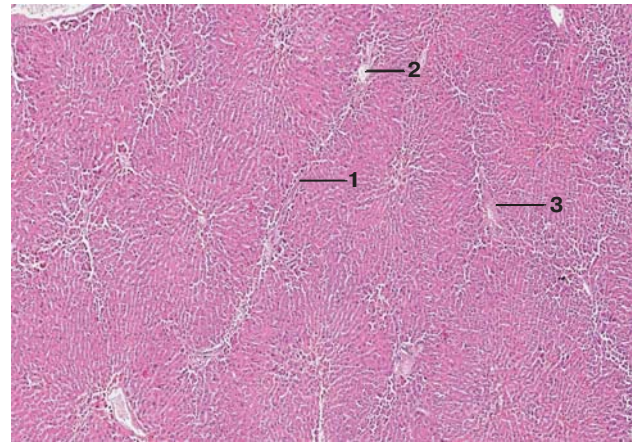


Рис. 7. Микрофото. Кавакавальные соединительнотканые септы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 10$. 1 – кавакавальная соединительнотканная септа, 2 – портальный тракт.

Fig. 7. Microscope image. Cavocaval connective tissue septa. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 10$. 1 – cavocaval connective tissue septum, 2 – portal tract.

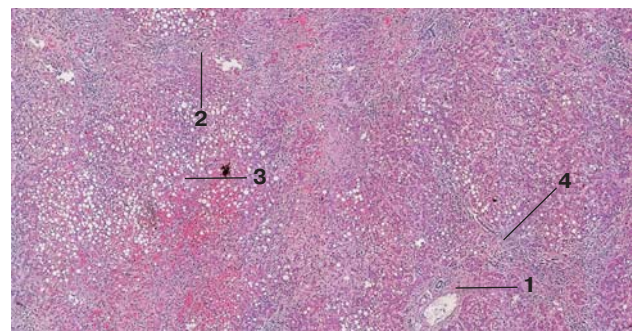


Рис. 9. Микрофото. Тяжелое поражение печени с формированием полных септ и холангиогепатитом. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 10$. 1 – склерозированный портальный тракт, 2 – полная портокавальная соединительнотканная септа, 3 – крупноочаговая крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, выраженное полнокровие синусоидных капилляров, 4 – диффузная выраженная лимфоцитарная инфильтрация портального тракта.

Fig. 9. Microscope image. Severe liver damage with the formation of complete septa and cholangiohepatitis. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 10$. 1 – sclerosed dilated portal tract, 2 – complete portocaval connective tissue septum, 3 – large-focal macrovesicular hepatic steatosis, marked congestion in sinusoidal capillaries, 4 – marked diffuse lymphocytic infiltration of the portal tract.

препарате расширенные склерозированные портальные тракты с диффузной выраженной лимфоцитарной инфильтрацией, переходящей на паренхиму печени, синусоидные капилляры. Отметили склерозирование пространств Диссе, дисконфлексацию печеночных балок (гепатоциты лежат отдельно друг от друга, окруженные

Таблица 1. Сроки развития холангита у пациентов, перенесших стентирование**Table 1.** Timeline for the development of cholangitis in patients who underwent stenting

Сроки развития холангита, мес	Число наблюдений, абс. (%)	
	1-я группа	2-я группа
1	—	2 (6)
2	1 (8)	4 (13)
3	1 (8)	7 (22)
4	3 (23)	8 (25)
5	3 (23)	7 (22)
6	2 (15)	1 (3)
7	1 (8)	—
8	1 (8)	—
9	1 (8)	1 (3)

Таблица 2. Гистологические изменения в ткани печени**Table 2.** Histological changes in liver tissue

Гистологический признак	Число наблюдений, абс. (%)		<i>p</i> (χ^2)
	1-я группа	2-я группа	
Норма	3 (7)	—	<i>p</i> < 0,001
Холангит	7 (16)	1 (1)	
Холестаз	3 (7)	7 (16)	
Гиперплазия желчных протоков и холангит	—	12 (26)	
Неполные кавакавальные и портокавальные септы	—	8 (18)	
Тяжелое поражение печени с формированием портокавальных септ и тяжелым холангиогепатитом	—	4 (8)	

волоками соединительной ткани), перидуктальный склероз, пролиферацию желчных протоков. Синусоидные капилляры полнокровны, гепатоциты с крупноочаговой крупнокапельной и мелкокапельной жировой дистрофией.

При анализе сроков развития холангита было установлено, что у пациентов, которым стентирование было выполнено 1–2 раза, холангит развивался через $4,8 \pm 1,5$ мес, а у пациентов, перенесших стентирование ≥ 3 раза, — через $2,7 \pm 0,8$ мес ($p = 0,04$). Наряду с этим функциональные и анатомо-морфологические показатели печени ухудшались. Отмечена прямая корреляционная связь между сроками, кратностью стентирования ОЖП и гистологическими изменениями печени (табл. 1, 2).

● Заключение

Срок и кратность стентирования ОЖП, с одной стороны, и эпизоды многократного холангита, с другой стороны, приводят к гиперплазии желчных протоков вплоть до тяжелого поражения гепатоцитов печени с формированием портокавальных септ и тяжелого холангиогепатита вместе с утратой функциональной способности. Вследствие возникающих структурных осложнений рестентирование следует выполнять только по строгим жизненным показаниям.

Сложный холедохолитиаз должен быть разрешен при повторной госпитализации — эндоскопически или хирургически — в сроки от 3 до 6 нед, после устранения клинической картины МЖ и нормализации лабораторных показателей.

Участие авторов

Петухова Г.А. — написание текста статьи, концепция и общий план статьи.

Аутлев К.М. — разработка концепции и общего плана статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Кручинин Е.В. — концепция и дизайн, написание текста статьи.

Петров И.М. — обработка статистических данных.

Зайцев Е.Ю. — редактирование статьи.

Федорова Э.Э. — редактирование и обработка данных.

Быков Е.А. — обработка и редактирование статьи.

Мамедов С.Ф. — редактирование статьи.

Мамедов С.Ф. — редактирование статьи.

Authors contributions

Petukhova G.A. — writing text, concept and design of the article.

Outlev K.M. — concept and design of the article, approval of the final version of the article.

Kruchinin E.V. — concept and design, writing text.

Petrov I.M. — statistical analysis.
 Zaitsev E.Yu. — editing.
 Fedorova E.E. — editing, data processing.
 Bykov E.A. — data processing, editing.
 Mamedov S.F. — editing.
 Mamedov S.F. — editing.

● Список литературы

1. Гальперин Э.И. Энергетические проблемы в хирургии на примерах холестаза и массивных резекций печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2023; 28 (4): 49–60. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2023-4-49-60>
2. Петухова Г.А., Аутлев К.М., Кручинин Е.В., Чахчахов Я.А., Зайцев Е.Ю. Гистологические изменения печени, возникающие у стентированных пациентов в результате длительного нахождения стента холедоха. *Медицинская наука и образование Урала*. 2022; 23 (4): 80–85. <https://doi.org/10.36361/18148999-2022-23-4-80>
3. Тетерин Ю.С., Тигиев Л.Р., Ярцев П.А., Степан Е.В., Рогаль М.Л., Куликов Ю.Д. Тактика лечения механической желтухи у пациентов с новообразованиями большого сосочка двенадцатиперстной кишки. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2021; (7): 49–56. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202107149>
4. Шестопалов С.С., Михайлова С.А., Абрамов Е.И., Ожигина Е.В. Лечение больных механической желтухой злокачественного генеза на основе результатов исследования желчи. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019; 2: 40–46. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201902140>
5. Мамедов С.Ф., Копытина С.Н. Ожирение как фактор риска послеоперационных осложнений. Актуальные вопросы экспериментальной медицины. Сборник статей II Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2023. С. 86–88.
6. Ahmed M., Kanotra R., Savani G., Kotadiya F., Patel N., Tareen S., Fasullo M., Kesavan M., Kahn A., Nalluri N., Khan H., Pau D., Abergel J., Deeb L., Andrawes S., Das A. Utilization trends in inpatient endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): a cross-sectional US experience. *Endosc. Int. Open*. 2017; 5: E261–E271. <https://doi.org/10.1055/s-0043-102402>
7. Ryozaawa S., Itoi T., Katanuma A., Okabe Y., Kato H., Horaguchi J., Fujita N., Yasuda K., Tsuyuguchi T., Fujimoto K. Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for endoscopic sphincterotomy. *Dig. Endosc.* 2015; 30 (2): 149–173. <https://doi.org/10.1111/den.13001> (In Japanese)
8. Sugiura R., Naruse H., Yamato H., Kudo T., Yamamoto Y., Hatanaka K., Ito J., Kinoshita K., Miyamoto S., Higashino M., Hayasaka S., Sakamoto N. Long-term outcomes and risk factors of recurrent biliary obstruction after permanent endoscopic biliary stenting for choledocholithiasis in high-risk patients. *J. Dig. Dis.* 2020; 21 (4): 246–251. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12859> (In Japanese)
9. Магомедов М.М., Хамидов М.А., Магомедов Х.М. Диагностика и лечение синдрома механической желтухи. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2021; 4–2 (106): 164–166. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.106.4.055>
10. Власов А.П., Шейранов Н.С., Маркин О.В., Власова Т.И., Муратова Т.А., Рязанцев В.Е., Тимошкин Д.Е.,

Синявина К.М., Колесов А.В. Способ оценки тяжести механической желтухи неопухового генеза. *Журнал им. Н.В. Склифосовского “Неотложная медицинская помощь”*. 2021; 10(1): 174–180. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-1-174-180>

11. Соколов С.В., Соколов В.П., Баязитова Г.Р., Салимгареев И.З., Логинов М.О., Мушарапов Д.Р., Пушкарева К.А., Нартайлаков М.А. Новый способ декомпрессии желчных путей у больных с механической желтухой, вызванной проксимальным блоком желчных путей. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2021; 16 (2): 16–21.
12. Juza R.M., Pauli E.M. Endoscopic management of acute biliopancreatic disorders. *J. Gastrointest. Surg.* 2019; 23 (5): 1055–1068. <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04143-x>
13. Zaitsev E.Y., Autlev K.M., Sivkov O.G., Kruchinin E.V., Dorokhina O.I. The clinical case of surgical treatment of giant pancreatic lymphangioma with the involvement of the portal vein and extrahepatic bile ducts in the pathological process. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2018; 10 (8): 1890–1893.
14. Будзинский С.А., Шаповальянц С.Г., Федоров Е.Д., Бахтиозина Д.В., Михалева Л.М., Чернякевич П.Л., Платонова Е.Н. Первые результаты применения новой технологии визуальной оценки и лечения заболеваний билиарного тракта и протоков поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (2): 105–116. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.20192105-116>
15. Будзинский С.А., Анищенко М.А., Шаповальянц С.Г., Воробьева Е.А., Платонова Е.Н., Федоров Е.Д., Мельникова А.С. Возможности внутрипротоковой контактной литотрипсии при пероральной холангиоскопии в лечении “сложного” холедохолитиаза. *Анналы хирургической гепатологии*. 2024; 29 (1): 30–38. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2024-1-30-38>
16. Недолужко И.Ю., Кулезнева Ю.В., Гришина Е.А., Шишин К.В. Лечебно-диагностическая холангиоскопия из различных доступов в желчные протоки. *Анналы хирургической гепатологии*. 2024; 29 (1): 49–53. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2024-1-49-53>
17. Васина Е.А., Кулезнева Ю.В., Мелехина О.В., Цвиркун В.В., Ефанов М.Г., Патрушев И.В., Курмансеитова Л.И., Бондарь Л.В. Гепатобилиосцинтиграфия в оценке оттока желчи у пациентов с билиодигестивным анастомозом. *Анналы хирургической гепатологии*. 2022; 27 (2): 82–93. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-2-82-93>

● References

1. Galperin E.I. Energy deficit in surgery on the examples of cholestasis and massive liver resection. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2023; 28 (4): 49–60. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2023-4-49-60> (In Russian)
2. Petukhova G.A., Outlev K.M., Kruchinin E.V., Chakhchakhov Ya.A., Zaitsev E.Yu. Study of histological changes in the liver that occur in stented patients as a result of prolonged exposure to the choledochus stent. *Medical science and education of Urals*. 2022; 23 (4): 80–85. <https://doi.org/10.36361/18148999-2022-23-4-80> (In Russian)
3. Teterin Yu.S., Tigiyev L.R., Yartsev P.A., Stepan E.V., Rogal M.L., Kulikov Yu.D. Management of obstructive jaundice in patients with neoplasms of the major duodenal papilla. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2021; (7): 49–56. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202107149> (In Russian, In English)

4. Shestopalov S.S., Mikhailova S.A., Abramov E.I., Ozhigina E.V. Management of patients with malignant obstructive jaundice using bile examination after external biliary drainage. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2019; (2): 40–46. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2019021405> (In Russian)
5. Mamedov S.F., Kopytina S.N. *Ozhirenie kak faktor riska posleoperacionnyh oslozhnenij. Aktualnye voprosy eksperimentalnoj mediciny* [Obesity as a Risk Factor for Postoperative Complications. Current Issues in Experimental Medicine. Proceedings of the II International Scientific and Practical Conference for Young Scientists and Students. Volgograd. Publisher: Volgograd State Medical University. Volgograd, 2023. P. 86–88.
6. Ahmed M., Kanotra R., Savani G., Kotadiya F., Patel N., Tareen S., Fasullo M., Kesavan M., Kahn A., Nalluri N., Khan H., Pau D., Abergel J., Deeb L., Andrawes S., Das A. Utilization trends in inpatient endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): a cross-sectional US experience. *Endosc. Int. Open*. 2017; 5: E261–E271. <https://doi.org/10.1055/s-0043-102402>
7. Ryozawa S., Itoi T., Katanuma A., Okabe Y., Kato H., Horaguchi J., Fujita N., Yasuda K., Tsuyuguchi T., Fujimoto K. Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for endoscopic sphincterotomy. *Dig. Endosc.* 2015; 30 (2): 149–173. <https://doi.org/10.1111/den.13001> (In Japanese)
8. Sugiura R., Naruse H., Yamato H., Kudo T., Yamamoto Y., Hatanaka K., Ito J., Kinoshita K., Miyamoto S., Higashino M., Hayasaka S., Sakamoto N. Long-term outcomes and risk factors of recurrent biliary obstruction after permanent endoscopic biliary stenting for choledocholithiasis in high-risk patients. *J. Dig. Dis.* 2020; 21 (4): 246–251. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12859> (In Japanese)
9. Magomedov M.M., Khamidov M.A., Magomedov H.M. Diagnosis and treatment of obstructive jaundice syndrome. *International Research Journal*. 2021; 4–2 (106): 164–166. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.106.4.055> (In Russian)
10. Vlasov A.P., Sheyranov N.S., Markin O.V., Vlasova T.I., Muratova T.A., Ryazantsev V.E., Timoshkin D.E., Sinyavina K.M., Kolesov A.V. A Method for assessing the severity of obstructive jaundice of non-neoplastic origin. *Russian Sklifosovsky Journal “Emergency Medical Care”*. 2021; 10 (1): 174–180. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-1-174-180> (In Russian)
11. Sokolov S.V., Sokolov V.P., Bayazitova G.R., Salimgareev I.Z., Loginov M.O., Musharapov D.R., Pushkareva K.A., Nartailakov M.A. A new method of bile ducts decompression in patients with mechanical jaundice caused by proximal block of bile ducts. *Bashkortostan Medical Journal*. 2021; 16 (2): 16–21. (In Russian)
12. Juza R.M., Pauli E.M. Endoscopic management of acute biliopancreatic disorders. *J. Gastrointest. Surg.* 2019; 23 (5): 1055–1068. <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04143-x>
13. Zaitsev E.Y., Autlev K.M., Sivkov O.G., Kruchinin E.V., Dorokhina O.I. The clinical case of surgical treatment of giant pancreatic lymphangioma with the involvement of the portal vein and extrahepatic bile ducts in the pathological process. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2018; 10 (8): 1890–1893.
14. Budzinskiy S.A., Shapovalyants S.G., Fedorov E.D., Bakhtiozina D.V., Mikhaleva L.M., Chernyakevich P.L., Platonova E.N. Initial results of new technological approach to visualization and treatment of bile and pancreatic duct disease. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2019; 24 (2): 105–116. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.20192105-116> (In Russian)
15. Budzinsky S.A., Anishchenko M.A., Shapovalyants S.G., Vorobyova E.A., Platonova E.N., Fedorov E.D., Melnikova A.S. Potential of intraductal contact lithotripsy with oral cholangioscopy in the treatment of “complex” choledocholithiasis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2024; 29 (1): 30–38. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2024-1-30-38> (In Russian)
16. Nedoluzhko I.Yu., Kulezneva Y.V., Grishina E.A., Shishin K.V. Diagnostic and therapeutic cholangioscopy performed by various accesses to the bile ducts. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2024; 29 (1): 49–53. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2024-1-49-53> (In Russian)
17. Vasina E.A., Kulezneva Yu.V., Melekhina O.V., Tsvirkun V.V., Efanov M.G., Patrushev I.V., Kurmanseitova L.I., Bondar L.V. Hepatobiliary scintigraphy in the assessment of bile outflow in patients with biliodigestive anastomosis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2022; 27 (2): 82–93. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-2-82-93> (In Russian)

Сведения об авторах [Authors info]

Петухова Галина Александровна — врач-эндоскопист АО МСЧ “Нефтяник”, г. Тюмень. <https://orcid.org/0009-0005-1380-140X>. E-mail: galo4ka799@mail.ru

Аутлев Казбек Меджидович — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии и урологии с курсом эндоскопии ФГБОУ ВО ТюмГМУ Минздрава России. <https://orcid.org/0009-0005-3302-3895>. E-mail: doc-akm@mail.ru

Кручинин Евгений Викторович — доктор мед. наук, профессор кафедры хирургии и урологии с курсом эндоскопии ФГБОУ ВО ТюмГМУ Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0003-0286-9351>. E-mail: drkru@mail.ru

Петров Иван Михайлович — доктор мед. наук, ректор ФГБОУ ВО ТюмГМУ Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-7766-1745>. E-mail: petrov@tyumsmu.ru

Зайцев Евгений Юрьевич — доктор мед. наук, профессор кафедры хирургии и урологии с курсом эндоскопии ФГБОУ ВО ТюмГМУ Минздрава России, заместитель главного врача по хирургии АО МСЧ “Нефтяник”, г. Тюмень. <https://orcid.org/0000-0002-7685-1616>. E-mail: zeu.med@mail.ru

Федорова Эльвира Эрвиновна — канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики, заведующая отделением ультразвуковой и функциональной диагностики АО МСЧ “Нефтяник”, г. Тюмень. <https://orcid.org/0000-0001-5464-9903>. E-mail: fee1602@yandex.ru

Быков Егор Александрович – студент 6-го курса Института материнства и детства ФГБОУ ВО ТюмГМУ Минздрава России. <https://orcid.org/0009-0000-8242-578X>. E-mail: bbbb.egor@mail.ru

Мамедов Санан Фахраддин оглы – студент 5-го курса Института клинической медицины ФГБОУ ВО ТюмГМУ Минздрава России. <https://orcid.org/0009-0000-6476-4008>. E-mail: sarvanmamedov029@gmail.com

Мамедов Сарван Фахраддин оглы – студент 4-го курса Института материнства и детства ФГБОУ ВО ТюмГМУ Минздрава России. <https://orcid.org/0009-0007-6185-5159>. E-mail: sarvanmamedov029@gmail.com

Для корреспонденции *: Петухова Галина Александровна – e-mail: galo4ka799@mail.ru

Galina A. Petukhova – Endoscopist, Medical and Sanitary Unit “Neftyanik”, Tyumen. <https://orcid.org/0009-0005-1380-140X>. E-mail: galo4ka799@mail.ru

Kazbek M. Outlev – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery and Urology with Course of Endoscopy, Tyumen State Medical University. <https://orcid.org/0009-0005-3302-3895>. E-mail: doc-akm@mail.ru

Evgeny V. Kruchinin – Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgery and Urology with Course of Endoscopy, Tyumen State Medical University. <https://orcid.org/0000-0003-0286-9351>. E-mail: drkru@mail.ru

Ivan M. Petrov – Doct. of Sci. (Med.), Rector, Tyumen State Medical University. <https://orcid.org/0000-0001-7766-1745>. E-mail: petrov@tyumsmu.ru

Evgeny Yu. Zaitsev – Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgery and Urology with Course of Endoscopy, Tyumen State Medical University; Deputy Chief Physician for Surgery, Medical and Sanitary Unit “Neftyanik”, Tyumen. <https://orcid.org/0000-0002-7685-1616>. E-mail: zeu.med@mail.ru

Elvira E. Fedorova – Cand. of Sci. (Med.), Ultrasound Diagnostics Doctor, Head of the Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Medical and Sanitary Unit “Neftyanik”, Tyumen. <https://orcid.org/0000-0001-5464-9903>. E-mail: feel602@yandex.ru

Egor A. Bykov – 6th year Student of the Institute of Motherhood and Childhood, Tyumen State Medical University. <https://orcid.org/0009-0000-8242-578X>. E-mail: bbbb.egor@mail.ru

Sanan Fakhraddin ogly Mamedov – 5th year Student of the Institute of Clinical Medicine, Tyumen State Medical University. <https://orcid.org/0009-0000-6476-4008>. E-mail: sarvanmamedov029@gmail.com

Sarvan Fakhraddin ogly Mammadov – 4th year Student of the Institute of Motherhood and Childhood, Tyumen State Medical University. <https://orcid.org/0009-0007-6185-5159>. E-mail: sarvanmamedov029@gmail.com

For correspondence *: Galina A. Petukhova – e-mail: galo4ka799@mail.ru

Статья поступила в редакцию журнала 14.07.2024.
Received 14 July 2024.

Принята к публикации 28 января 2025.
Accepted for publication 28 January 2025.

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-48-59>

Влияние эмульсии перфторорганических соединений и полоксамера 188 на регенерацию печени и выраженность системного воспалительного ответа в условиях экспериментальной модели сепсиса

Земко В.Ю.^{1*}, Дзядзько А.М.², Пушкин С.Ю.³, Аршинцева Е.В.³, Руммо О.О.²

¹ УО “Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет”; 210009, г. Витебск, проспект Фрунзе, д. 27, Республика Беларусь

² ГУ “Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии”; 220045, г. Минск, ул. Семашко, д. 8, Республика Беларусь

³ ООО “Эмульсии медицинские”; 142200, Московская обл., г. Серпухов, ул. Советская, д. 31/21, Российская Федерация

Цель. Изучить влияние перфторорганических соединений и полоксамера 188 на регенерацию печени и выраженность системного воспалительного ответа в условиях экспериментальной модели сепсиса.

Материал и методы. Сепсис моделировали на 52 крысах-самцах линии Вистар. Крысам опытной группы 1 ($n = 16$) внутривенно однократно вводили “Оксифтем”, крысам опытной группы 2 ($n = 15$) – “Миотив”, крысам контрольной группы ($n = 21$) – 0,9% раствор NaCl. В интактной группе крыс ($n = 11$) сепсис не моделировали, никаких препаратов не применяли. В течение 14 сут осуществляли ежедневное наблюдение. Крыс выводили из эксперимента на 15-е сутки в состоянии легкого эфирного наркоза. Изучали биохимические показатели сыворотки, результаты гистологического исследования печени с иммуногистохимической оценкой экспрессии CD68.

Результаты. В паренхиме печени крыс интактной группы нарушений не было. При сепсисе в печени крыс контрольной группы отмечено нарушение структуры печеночных пластинок, перинуклеарный отек гепатоцитов, жировая дистрофия печени, полнокровие сосудов портального тракта – морфологические проявления некроза печени, а также пролиферация желчных протоков, являющаяся гистологическим последствием холестаза. В опытной группе крыс наблюдали сохранение структуры печеночных пластинок, увеличение общего числа ядер, двоядерные гепатоциты; синусоиды были не расширены. Пролиферация гепатоцитов и увеличение числа двоядерных печеночных клеток свидетельствовали о регенераторном ответе на системное воспалительное повреждение и метаболический запрос. Уменьшение содержания в печени CD68-позитивных клеток при введении как перфторорганических соединений, так и полоксамера 188 может быть обусловлено подавлением макрофагальной активности и фагоцитоза. Это указывает на блокаду иммунных функций клеток Купфера в условиях экспериментальной модели сепсиса.

Заключение. Применение перфторорганических соединений и полоксамера 188 усиливает регенерацию печени и уменьшает амплитуду реакций системного воспалительного ответа в условиях экспериментальной модели сепсиса.

Ключевые слова: печень; сепсис; перфторорганические соединения; полоксамер 188; регенерация; клетки Купфера

Ссылка для цитирования: Земко В.Ю., Дзядзько А.М., Пушкин С.Ю., Аршинцева Е.В., Руммо О.О. Влияние эмульсии перфторорганических соединений и полоксамера 188 на регенерацию печени и выраженность системного воспалительного ответа в условиях экспериментальной модели сепсиса. *Анналы хирургической гепатологии*. 2025; 30 (1): 48–59. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-48-59>

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках темы НИР “Влияние печеночной дисфункции на развитие системного воспалительного ответа” (договор с БРФФИ № M23M-046 от 02.05.2023).

Effect of perfluoroorganic compound emulsion and poloxamer 188 on liver regeneration and the severity of systemic inflammatory response in an experimental model of sepsis

Ziamko V.Yu.^{1*}, Dzyadzko A.M.², Pushkin S.Yu.³, Arshintseva E.V.³, Rummo O.O.²

¹ Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University; 27, Frunze Ave., Vitebsk, 210009, Republic of Belarus

² State Institution "Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology"; 8, Semashko str., Minsk, 220045, Republic of Belarus

³ Medical Emulsions LLC; 31/21, Sovetskaya str., Serpukhov, 142200, Russian Federation

Aim. To investigate the effect of perfluoroorganic compounds and poloxamer 188 on liver regeneration and the severity of systemic inflammatory response in an experimental model of sepsis.

Materials and methods. Sepsis was induced in 52 male Wistar rats. Rats in experimental group 1 ($n = 16$) received a single intravenous injection of Oxiftem, rats in experimental group 2 ($n = 15$) were injected with Myotiv, and rats in the control group ($n = 21$) received a 0.9% NaCl solution. An intact group of rats ($n = 11$) was not subjected to sepsis modeling and received no treatment. Daily observations were conducted for 14 days. On the 15th day, rats were euthanized under light ether anesthesia. Biochemical serum parameters and the results of histological examination of liver tissue with immunohistochemical assessment of CD68 expression were studied.

Results. No abnormalities were observed in the liver parenchyma of the intact group of rats. In the liver of the control group during sepsis, structural alterations of hepatic plates, perinuclear edema of hepatocytes, fatty degeneration of the liver, and congestion of portal tract vessels were noted, indicating morphological manifestations of liver necrosis, as well as proliferation of bile ducts, which is a histological consequence of cholestasis. In the experimental group, preservation of hepatic plate structure, an increase in the total number of nuclei, and binucleated hepatocytes were observed; sinusoids were not dilated. Hepatocyte proliferation and an increase in the number of binucleated liver cells indicated a regenerative response to systemic inflammatory damage and metabolic demand. A reduction in CD68-positive cell content in the liver following administration of both perfluoroorganic compounds and poloxamer 188 may be attributed to the suppression of macrophage activity and phagocytosis. This indicates a blockade of the immune functions of Kupffer cells in the experimental model of sepsis.

Conclusion. The application of perfluoroorganic compounds and poloxamer 188 enhances liver regeneration and reduces the amplitude of systemic inflammatory response reactions in an experimental model of sepsis.

Keywords: liver; sepsis; perfluoroorganic compounds; poloxamer 188; regeneration; Kupffer cells

For citation: Ziamko V.Yu., Dzyadzko A.M., Pushkin S.Yu., Arshintseva E.V., Rummo O.O. Effect of perfluoroorganic compound emulsion and poloxamer 188 on liver regeneration and the severity of systemic inflammatory response in an experimental model of sepsis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2025; 30 (1): 48–59. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-48-59> (In Russian)

The authors declare no conflict of interest.

Funding. This work was performed as part of the research project "Impact of Liver Dysfunction on the Development of Systemic Inflammatory Response" (Contract with the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research No. M23M-046 dated May 2, 2023).

● Введение

Сепсис, опасная для жизни дисфункция органов, вызванная сложной нерегулируемой реакцией организма на инфекцию, является основной причиной смерти в отделениях реанимации и интенсивной терапии во всем мире [1–3]. В отличие от местных инфекций, сепсис представляет собой системное и многогранное изменение иммунологической функции. Изменение регуляции как провоспалительных, так и противовоспалительных путей приводит к значительному увеличению высвобождения хемокинов и молекул, связанных с патогенами. В современном понимании нерегулируемая реакция хозяина на инфекцию вызывает чрезмерные первоначальные провоспалительные и неадекватные проти-

вовоспалительные реакции, которые должны контролировать эффективность выведения патогенов и ограничивать повреждение тканей [4].

При сепсисе печень повреждается бактериальными патогенами, токсинами или медиаторами воспаления, причем дисфункция печени часто является ранним признаком сепсиса [5]. В свою очередь ранняя печеночная дисфункция у пациентов с сепсисом является специфическим и независимым фактором риска неблагоприятного исхода. Средняя частота дисфункции печени у пациентов с сепсисом составляет 39,9%, что меньше, чем частота респираторной, почечной и неврологической дисфункции, и почти такая же, как частота сердечно-сосудистой дисфункции. Меньшая частота печеночной

недостаточности может быть связана со способностью печени противостоять атакам, а также ее высокой регенеративной способностью, которая активируется у пациентов с сепсисом, но нарушается в случае развития печеночной недостаточности [6].

Сепсис-ассоциированные поражения печени хорошо изучены на животных моделях. Ранние реакции печени на сепсис у крыс заключаются в подавлении ее функций, таких как метаболизм глюкозы, лекарственная детоксикация и окисление, без существенных гистологических изменений. Изменения в печеночном транскриптоме, например, в метаболических процессах, происходили через 6 ч после начала сепсиса. Через 15 ч после начала сепсиса у животных наблюдали глубокие расстройства конъюгации с повышенным содержанием неконъюгированных желчных кислот. После этих молекулярных, биохимических и физиологических изменений наблюдали стеатоз, холестаз и гепатоцеллюлярное повреждение, связанное с апоптозом, некрозом и накоплением нейтрофилов, и в то же время процессы регенерации гепатоцитов [5, 6].

В ответ на сепсис печень функционирует как лимфоидный орган. При этом опосредованный печенью иммунный ответ направлен на элиминацию бактерий и токсинов, и вместе с тем он же вызывает воспаление, иммуносупрессию и повреждение органов. Ослабление повреждения печени и восстановление баланса провоспалительных и противовоспалительных реакций печени позволят уменьшить заболеваемость и смертность от сепсиса за счет регулирования системных иммунных реакций и защиты органов от повреждений [7]. Потенциальными терапевтическими мишенями для уменьшения повреждения печени являются как противовоспалительная модуляция, так и профилактическое воздействие на иммунные функции печени [8]. Расшифровка молекулярного механизма органной недостаточности и клеточной коммуникации в печени в настоящее время стала стимулом для поиска лекарственных средств, позволяющих целенаправленно модулировать ее иммунную, воспалительную и метаболическую функции. Предполагается, что восстановление ее толерогенной сигнализации, регенерации и метаболизма позволит органу “вырваться” из порочного круга полиорганной недостаточности [9]. Перспективной идеей представляется возможность использования управляемой фармакологической блокады иммунной функции макрофагов печени для предупреждения неуправляемых реакций системного воспалительного ответа (СВО). Таким образом, применение лекарственных средств, в частности эмульсий перфторорганических соединений (ПФО-эмульсий), поглощаемых клетками Купфера, для временного

угнетения их функции по индукции реакций СВО является обоснованным [10, 11].

Установленная пролиферация печеночных клеток, увеличение численности двуядерных гепатоцитов свидетельствовали об усилении компенсаторно-приспособительных механизмов при воздействии ПФО-эмульсий, что рассматривали как проявление адаптации к повышенной функциональной нагрузке и возрастающей интоксикации при развитии СВО [11]. Однако остается открытым вопрос о сохранении возможности ПФО-эмульсии и его компонента полоксамера 188 (П188) управлять выраженностью реакций СВО при сепсисе, направленного на ограничение неконтролируемого самоповреждения печени, при котором присутствует конкуренция СВО и регенерации за энергоресурсы [10, 11].

Цель — изучить влияние ПФО-эмульсии и раствора П188 на регенерацию печени и выраженность СВО в условиях экспериментальной модели сепсиса.

● Материал и методы

Исследование проводили на 63 крысах-самцах линии Вистар массой 297 (254–345,5) г. Эксперимент был одобрен комиссией по биоэтике и гуманному обращению с лабораторными животными при учреждении образования “Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет” (протокол № 15 от 02.06.2023). Сформировали 4 экспериментальные группы: интактная — 11 крыс, контрольная — 21 крыса, опытная 1 — 16 крыс, опытная 2 — 15 крыс. Контрольной и опытным группам крыс моделировали сепсис внутрибрюшинным введением 0,5 мл взвеси суточной культуры *Klebsiella pneumoniae* $1,5 \times 10^{10}$ КОЕ/мл, предварительно приготовленной на бульоне Мюллера–Хинтона. Крысам опытной группы 1 одновременно вводили ПФО-эмульсию из расчета 4 мл/кг массы тела в латеральную хвостовую вену. Крысам опытной группы 2 вводили водно-солевой раствор П188 в дозе 4 мл/кг. Крысам контрольной группы вводили 0,9% раствор NaCl в том же объеме, что и лекарственные средства, с учетом максимального однократного объема болюсного внутривенного введения лекарственных средств не более 5 мл/кг массы тела [12]. В качестве исследуемых лекарственных средств использовали “Оксифтем”, содержащий ПФО-соединения, и “Миотив”, в состав которого входит П188 (Эмульсии медицинские, Российская Федерация). В качестве интактной группы использованы крысы, которым не выполняли манипуляций. Ежедневно в фиксированное время в течение 14 дней осуществляли наблюдение за крысами. Критериями оценки моделирования сепсиса служили уровень прокальцитонина и патоморфологические изменения паренхи-

мы печени. Критерием моделирования сепсиса был уровень прокальцитонина 2–10 нг/мл. Для полуколичественного определения прокальцитонина в сыворотке крови применяли метод иммунохроматографии с использованием экспресс-теста на прокальцитонин.

При выведении крыс из эксперимента осуществляли забор образцов печени для гистологического исследования и крови для биохимического исследования следующих лабораторных показателей: глюкозы, общего белка, альбумина, АсАТ, АлАТ, общего билирубина, амилазы, мочевой кислоты, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы, γ -глутамилтрансферазы (γ -ГТ), мочевины, креатинина, кальция, фосфора, магния. Для гистологического исследования печень фиксировали в 10%-ном забуференном формалине в течение 24–48 ч. Затем готовили гистологические срезы по общепринятой методике с окрашиванием гематоксилином и эозином. Вырезали участки печени, материал проводили в автоматическом процессоре Leica TP 1020 и часть заливали в парафиновые блоки для хранения. Далее материал нарезали на микротоме Leica PM 2125RT. Препараты окрашивали в процессоре для гистологической окраски Leica ST 5020 гематоксилином и эозином, после чего стекла с окрашенным материалом покрывали полистироловым покровным предметным стеклом. Для подтверждения жировой дистрофии печени проводили окрашивание суданом III. Изучение препаратов проводили с использованием микроскопа Leica 2000 при увеличении $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$, $\times 630$ в 9 случайных полях зрения с последующим микрофотографированием. Оценивали численность двуядерных гепатоцитов, ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО), сохранение пластинчатой структуры долек, четкость границ между гепатоцитами, интенсивность клеточной инфильтрации, наличие перинуклеарного отека, вакуолизации цитоплазмы и некробиозов. Измерение морфометрических показателей (площадь гепатоцитов, число и площадь ядер, диаметр просвета синусоидов) проводили в компьютерной программе Measure Pixels в мкм.

С помощью иммуногистохимического исследования оценивали степень экспрессии иммунологического маркера макрофагов CD68. Использовали моноклональное мышинное антитело anti-human CD68 в разведении 1:500 по стандартному протоколу, рекомендуемому фирмой-производителем (Elabscience, Китай), набор системы для визуализации 2-step plus Poly-HRP Anti Rabbit/Mouse IgG Detection System/with DAB Solution (Elabscience, Китай), систему для демаскировки антигенов Retrieve-All Antigen, буфер для разведения антител, фосфатно-солевой буфер. Иммунореактивность первичных

моноклональных антител CD68 выявляли с помощью вторичных антител, конъюгированных с пероксидазой, входящей в набор реактивов, по стандартной методике [13]. Количественную оценку результатов иммуногистохимической реакции проводили с помощью светового микроскопа Leica 2000 (ув. $\times 200$, $\times 400$, $\times 630$) со встроенной фотокамерой и программы анализа изображений ImageScore. Для количественной оценки результатов иммуногистохимического исследования применяли программное обеспечение с открытым исходным кодом ImageJ (US National Institutes of Health, США). Поля зрения с дефектами тканей и артефактами были удалены из снимков. В качестве критерия выраженности иммуногистохимических реакций использовали коэффициент площади окрашивания (КПО) – процентное отношение суммарной площади окрашенных объектов к площади биоптата.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10. Нормальность распределения данных проверяли с применением критерия Шапиро–Уилка. Учитывая непараметрическое распределение данных, анализ не связанных между собой выборок проводили с использованием критерия Краскела–Уоллиса с представлением полученных результатов в виде медианы, 25-го и 75-го квартилей. Для количественного определения силы связи между двумя группами рассчитывали отношение шансов. Анализ качественных данных гистологического исследования печени выполняли путем построения таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 , при частоте признака хотя бы в одной ячейке таблицы ожидаемых частот < 10 использовали поправку Йейтса, < 5 – точный критерий Фишера. Критической величиной уровня значимости при проверке статистических гипотез принимали 0,05.

● Результаты

Через 24 ч после моделирования сепсиса и введения ПФО-эмульсии 1 крыса из опытной группы была выведена из эксперимента. При гистологическом исследовании образцов печени, окрашенных гематоксилином и эозином, были выявлены перфторофаги – макрофаги, фагоцитирующие ПФО-соединения, в результате чего цитоплазма становилась вакуолизированной (рис. 1). Изменения в печени при развитии СВО, а также влияние ПФО-соединений на развитие компенсаторно-приспособительных механизмов печени изложены в предыдущих работах [10, 11]. Поэтому остановимся только на изменениях, характеризующих воспалительный процесс в печени при развитии сепсиса, а также влиянии ПФО-эмульсии и раствора П188 на них.

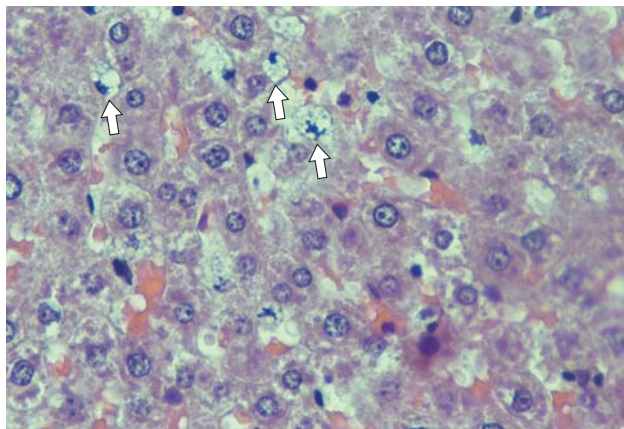


Рис. 1. Микрофото. Фрагмент печени крысы опытной группы 1 через 24 ч после введения перфторорганических соединений. Стрелками указаны перфторофаги. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 40$.

Fig. 1. Microscope image. Fragment of the liver from experimental group 1 at 24 hours after administration of perfluororganic compounds. Arrows indicate perfluorophages. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 40$.

С момента инициирования сепсиса в течение первых 48 ч умерли 4 (19%) крысы контрольной группы. В образцах печени умерших крыс наблюдали вакуолизацию цитоплазмы гепатоцитов, указывающую на жировую дистрофию, сосуды портального тракта с признаками полнокровия – морфологические проявления некроза печени, а также пролиферацию желчных протоков, являющуюся гистологическим последствием холестаза (рис. 2–4). Жировая дистрофия печени развивается при гипоксии, когда уменьшено окисление триглицеридов до ацетил-КоА и поступающий с кровью и лимфой жир не окисляется. Острая жировая дистрофия печени является признаком массивного прогрессирующего некроза печени. При острой жировой дистрофии печени триглицериды накапливаются в цитоплазме периферических отделов долек как маленькие, ограниченные мембраной вакуоли [14].

В контрольной группе при развитии сепсиса перинуклеарный отек и нарушение балочной структуры описывали статистически значимо чаще, чем в интактной группе: перинуклеарный отек – 85,7 и 0% ($p = 0,0002$), нарушение балочной структуры – 23,8 и 9,1% ($p = 0,0002$).

Использование ПФО-эмульсии позволяет сохранить пластинчатую структуру печени, четкость границ между гепатоцитами: сохранение балочной структуры – 93,3 и 76,2% ($p = 0,0199$), четкость границ между гепатоцитами – 86,7 и 57,1% ($p = 0,0021$). Раствор П188 оказал более выраженное влияние на сохранение балочной структуры, отсутствие перинуклеарного отека, клеточной инфильтрации и вакуолизации цитоплазмы: отсутствие нарушения балочной структуры – 100 и 76,2% ($p = 0,0002$), отсутствие

перинуклеарного отека – 100 и 71,4% ($p = 0,0000$), клеточной инфильтрации – 100 и 90,5% ($p = 0,0398$), вакуолизации цитоплазмы – 100 и 90,5% ($p = 0,0398$). Морфометрические показатели печени исследованных групп животных при сепсисе представлены в табл. 1.

При развитии сепсиса в контрольной группе установлено уменьшение площади ядер в 1,2 раза ($p = 0,0000$) и в большей степени гепатоцитов – в 1,5 раза ($p = 0,0000$), что отразилось на увеличении ЯЦО в 1,2 раза ($p = 0,0000$). Внутривенное введение ПФО-эмульсии при сепсисе стимулировало регенерацию печени за счет увеличения числа двуядерных гепатоцитов в 1,7 раза ($p = 0,0017$). Также оно препятствовало расширению синусоидов, диаметр которых в опытной группе 1 был в 1,5 раза меньше по сравнению с контрольной группой ($p = 0,0039$).

При гистологическом исследовании установлено, что применение раствора П188 повышает репаративную регенерацию печени при сепсисе за счет статистически значимого увеличения общего числа ядер в 1,3 раза ($p = 0,0000$) и двуядерных гепатоцитов в 2 раза ($p = 0,0006$) по сравнению с контрольной группой ($p = 0,0001$). Причем применение раствора П188 показало более выраженную стимуляцию пролиферации гепатоцитов по сравнению с ПФО-эмульсией, что отразилось в значительном увеличении общего числа ядер ($p = 0,0049$), при этом площадь гепатоцитов оказалась статистически значимо меньше при использовании раствора П188 ($p = 0,0060$). Это свидетельствует о пролиферативно-регенераторном ответе гепатоцитов на интоксикацию при применении ПФО-эмульсии и, в большей степени, раствора П188.

Выраженность иммуногистохимических реакций с маркером макрофагов CD68 определяли как процентное отношение суммарной площади окрашенных объектов к площади биоптата. При сепсисе в контрольной группе КПО вырос в 2 раза ($p = 0,001$), при применении ПФО-эмульсии показатель уменьшился в 1,3 раза ($p = 0,001$), при использовании раствора П188 – в 1,7 раза ($p = 0,037$) по сравнению с контрольной группой (табл. 2, рис. 5). Результаты исследования указывают на присутствие макрофагов в воспалительном инфильтрате препаратов печени при сепсисе. Уменьшение экспрессии CD68 в препаратах печени опытных групп 1 и 2 свидетельствует о подавлении фагоцитарной активности тканевых макрофагов ПФО-соединениями и П188.

При анализе биохимических показателей установлено, что при развитии сепсиса в контрольной группе развивалась гипомагнемия ($p = 0,0083$ при сравнении с интактной группой), остальные показатели статистически значимо не различались ($p > 0,05$; табл. 3).

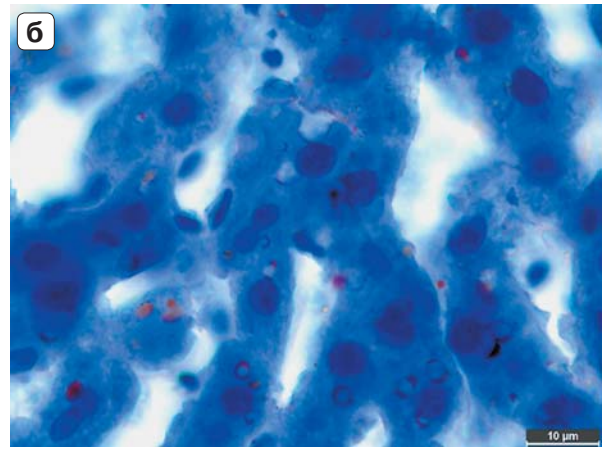
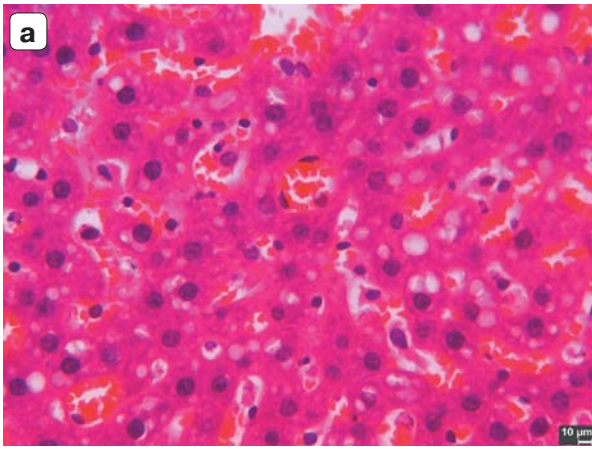


Рис. 2. Микрофото. Периферическая жировая дистрофия: **а** — окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 40$; **б** — окраска суданом III, ув. $\times 63$. В цитоплазме гепатоцитов видны вакуоли на месте включений липидов, растворившихся при обработке срезов ткани в спиртах и ксилоле.

Fig. 2. Microscope image. Peripheral fatty degeneration: **a** — staining with hematoxylin and eosin, $\times 40$; **b** — staining with Sudan III, $\times 63$. Vacuoles are visible in the cytoplasm of hepatocytes at the sites of lipid inclusions dissolved during tissue section processing with alcohols and xylene.

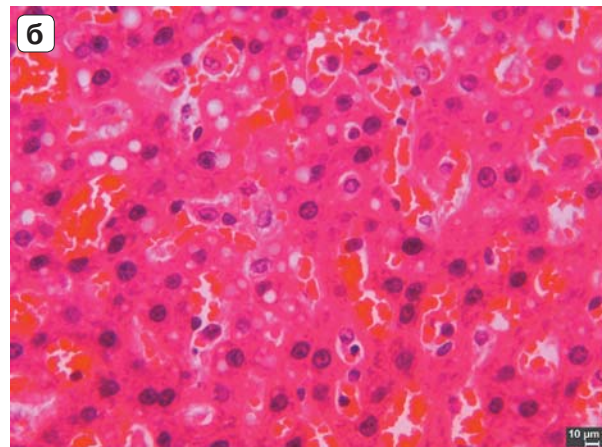
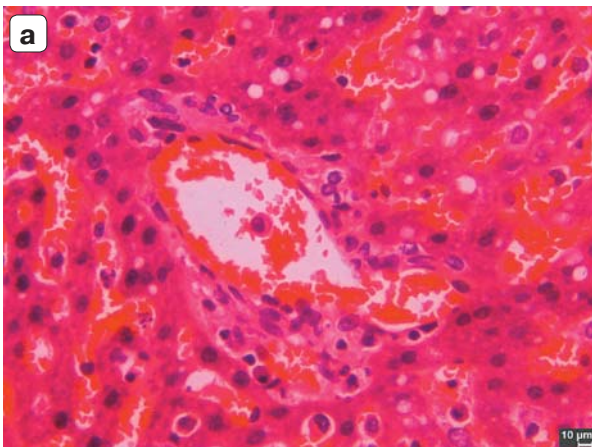


Рис. 3. Микрофото. Фрагменты печени крыс контрольной группы, умерших в течение 48 ч после инициирования сепсиса: **а** — пролиферация желчных протоков; **б** — очаг некробиоза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 40$.

Fig. 3. Microscope image. Fragments of the liver from control group rats that died within 48 hours after sepsis initiation: **a** — proliferation of bile ducts; **b** — focus of necrobiosis. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 40$.

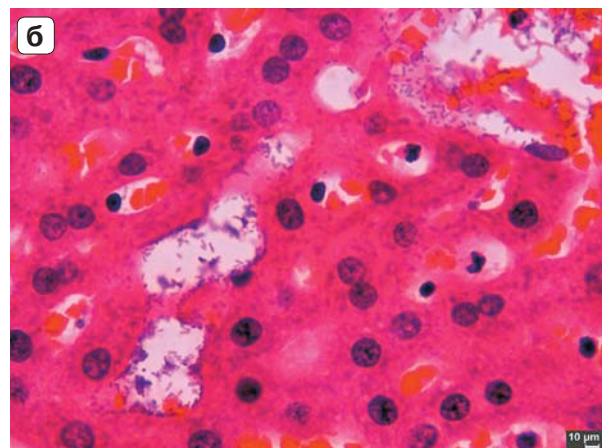
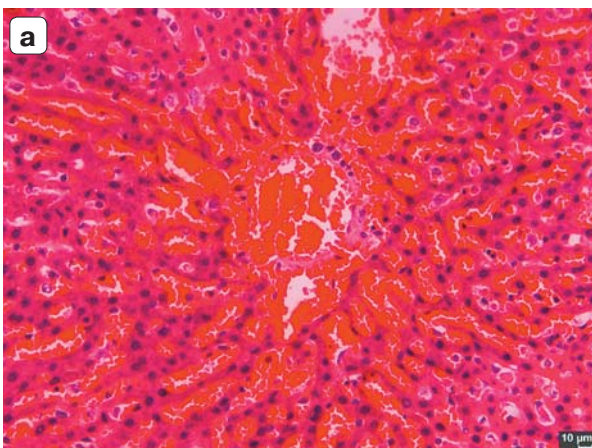


Рис. 4. Микрофото. Некроз печени: **а** — полнокровие и расширение синусоидов, окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 20$; **б** — *Kl. pneumoniae* в синусоидных капиллярах, окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 63$.

Fig. 4. Microscope image. Liver necrosis: **a** — congestion and dilation of sinusoids, staining with hematoxylin and eosin, $\times 20$; **b** — *Kl. pneumoniae* in sinusoid capillaries, staining with hematoxylin and eosin, $\times 63$.

Таблица 1. Морфометрические показатели препаратов печени при сепсисе**Table 1.** Morphometric parameters of liver preparations in sepsis

Показатель	Группа животных			
	интактная	контрольная	опытная 1	опытная 2
Лекарственное средство	—	NaCl 0,9%	ПФО-эмульсия	Раствор П188
Число крыс, абс.	11	21	15	15
Число ядер, абс.	73 (63–78) ^{4,5}	81 (65,5–88,5) ³	86 (72–99) ^{4,6}	103 (91–120) ^{3,5,6}
Двухъядерных гепатоцитов, абс.	3 (2–5) ⁵	3 (2–5) ^{2,3}	5 (3–7) ²	6 (3–9) ^{3,5}
Площадь ядер, мкм ²	76,7 (62,8–150) ^{1,4,5}	65,4 (55,3–73,4) ^{1,3}	58,7 (51,5–69) ⁴	56,8 (51,7–61,2) ^{3,5}
Площадь гепатоцитов, мкм ²	513,6 (417–803,1) ^{1,4,5}	339,3 (282,9–399,5) ^{1,3}	333,8 (286,9–392,5) ^{4,6}	280,3 (250,9–339,3) ^{3,5,6}
ЯЦО	0,163 (0,137–0,19) ^{1,5}	0,189 (0,156–0,221) ¹	0,175 (0,148–0,201)	0,189 (0,163–0,223) ⁵
Диаметр синусоидов, мкм	1,53 (1,12–4,01) ^{4,5}	2,48 (1,93–3,7) ^{2,3}	1,7 (1,48–2,25) ^{2,4}	1,56 (1,16–2,17) ^{3,5}

Примечание: ¹ – $p < 0,05$ для интактной и контрольной группы; ² – $p < 0,05$ для контрольной и опытной группы 1; ³ – $p < 0,05$ для контрольной и опытной группы 2; ⁴ – $p < 0,05$ для интактной и опытной группы 1; ⁵ – $p < 0,05$ для интактной и опытной группы 2; ⁶ – $p < 0,05$ для опытных групп 1 и 2.

Таблица 2. Экспрессия в печени маркера макрофагов CD68**Table 2.** Expression of macrophage marker CD68 in the liver

Маркер	КПО, Ме (LQ–UQ), %			
	интактная группа	контрольная группа	опытная группа 1	опытная группа 2
CD68	0,219 (0,058–0,446) ¹	0,442 (0,383–0,580) ^{1,2,3}	0,345 (0,116–0,491) ²	0,257 (0,151–0,430) ³

Примечание: ¹ – $p < 0,05$ для интактной и контрольной группы; ² – $p < 0,05$ для контрольной и опытной группы 1; ³ – $p < 0,05$ для контрольной и опытной группы 2.

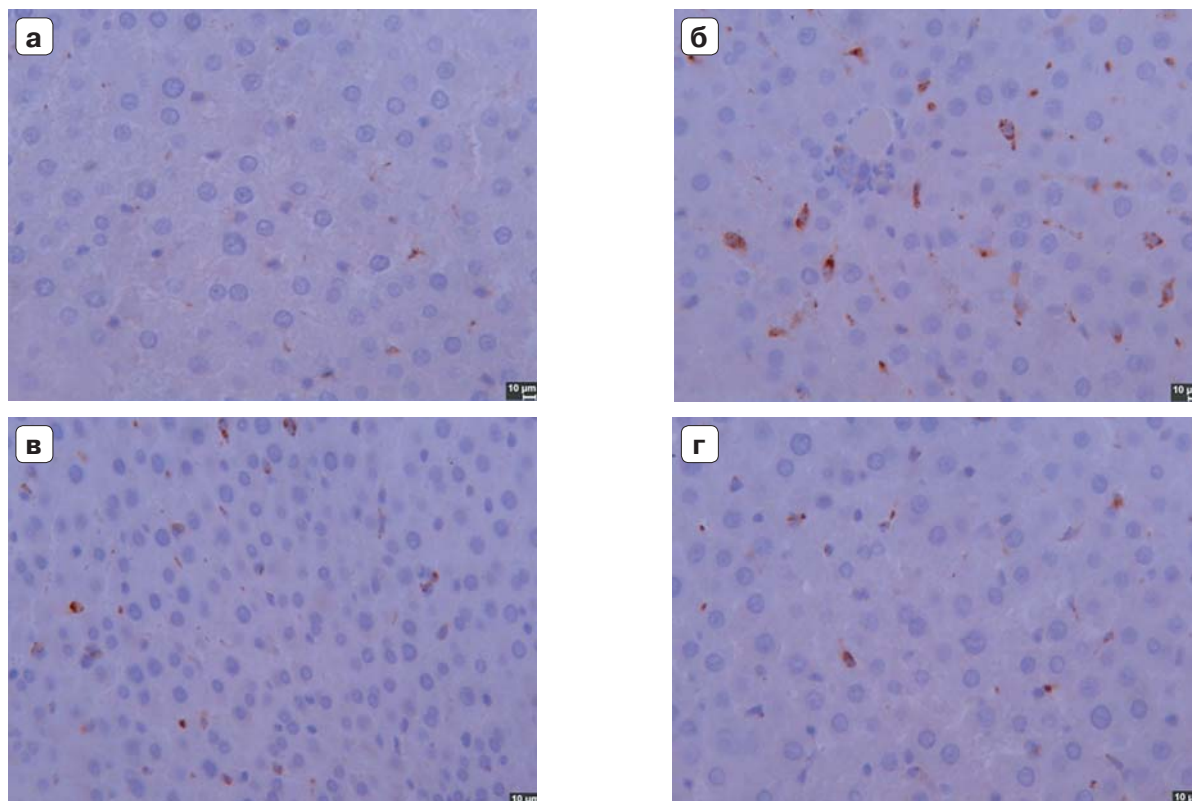


Рис. 5. Микрофото. Скопления CD68-позитивных макрофагов в печени: **а** – интактная группа; **б** – контрольная группа; **в** – опытная группа 1; **г** – опытная группа 2. Иммунопероксидазный метод, ув. $\times 40$.

Fig. 5. Microscope image. Clusters of CD68-positive macrophages in the liver: **a** – intact group; **б** – control group; **в** – experimental group 1; **г** – experimental group 2. Immunoperoxidase method, $\times 40$.

Таблица 3. Биохимические показатели печени

Table 3. Biochemical parameters of the liver

Показатель	Группа животных			
	интактная	контрольная	опытная 1	опытная 2
Лекарственное средство	—	NaCl 0,9%	ПФО-эмульсия	Раствор П188
Число крыс, абс.	11	21	15	15
Глюкоза, ммоль/л	6,3 (6,2–7,1) ¹	8,2 (7,3–8,6) ¹	7,5 (7,2–8,3)	6,9 (6,2–7,3)
Общий белок, г/л	84,1 (76–87,3) ^{4, 5}	81,6 (80,1–84,5) ³	74,3 (72,1–77,3) ⁴	73,8 (70,9–75,7) ^{3, 5}
Альбумины, г/л	40,2 (37,5–45,1)	37,9 (35,7–39,3) ³	38,8 (34,75–39,5) ⁶	42,5 (39,95–43,45) ^{3, 6}
АлАТ, ед/л	69 (42,5–81,4)	38,3 (29–46,6)	39,6 (31,2–48,9)	54,9 (46,7–60,8)
АсАТ, ед/л	146,6 (114–156,8)	112,2 (85,7–129,8) ³	150,8 (89,3–171,6)	175,4 (161,8–224,9) ³
ЛДГ, ед/л	2652 (2164,9–3277,3)	2054,9 (1382,2–2594,3)	2596,9 (2348,4–3091,6)	1987,7 (729,4–2741,1)
Мочевая кислота, мкмоль/л	98,6 (65,3–163,8)	89,3 (83,0–95,5)	82,7 (76,8–94,6)	92,5 (88,2–109,6)
Щелочная фосфатаза, ед/л	266,2 (161,4–327,1)	242,6 (185,6–267,3)	245,1 (191,3–285,6)	210,7 (159,9–242,5)
γ-ГТ, ед/л	10,8 (7,6–12,7) ⁵	20,8 (11,8–29,1) ^{2, 3}	4,6 (3,0–8,9) ²	3,4 (2,1–5) ^{3, 5}
Билирубин общий, мкмоль/л	5,7 (4,5–13,4)	5,9 (4,8–6,7)	6,7 (5,4–8,5)	4,6 (3,7–5,8)
Амилаза, ед/л	1073 (786–1658,5) ⁵	1297 (1102–1479) ³	1584 (1103–1873)	1953 (1819–2168,5) ^{3, 5}
Мочевина, ммоль/л	5,56 (3,3–6)	5 (4,49–5,47) ³	6,36 (5,03–6,76)	6,64 (5,68–7,82) ³
Креатинин, мкмоль/л	78,2 (73,6–80,6)	81,1 (79–84,7) ²	62,8 (58,1–65,3) ²	73,1 (68,6–75,7)
Ca, ммоль/л	2,06 (1,3–2,78) ⁵	2,42 (1,88–2,8) ³	2,32 (1,97–2,37) ⁶	3,59 (3,29–3,96) ^{3, 5, 6}
P, ммоль/л	1,08 (0,78–1,4) ⁵	2,08 (1,91–2,39) ³	2,28 (2,19–2,31) ⁶	3,38 (3,24–3,62) ^{3, 5, 6}
Mg, ммоль/л	0,78 (0,74–0,85) ¹	0,72 (0,71–0,72) ¹	0,72 (0,71–0,73)	0,74 (0,73–0,75)

Примечание: ¹ – $p < 0,05$ для интактной и контрольной группы; ² – $p < 0,05$ для контрольной и опытной группы 1; ³ – $p < 0,05$ для контрольной и опытной группы 2; ⁴ – $p < 0,05$ для интактной и опытной группы 1; ⁵ – $p < 0,05$ для интактной и опытной группы 2; ⁶ – $p < 0,05$ для опытных групп 1 и 2.

Внутривенное введение ПФО-эмульсии при сепсисе способствовало уменьшению уровня креатинина в 1,3 раза по сравнению с контрольной группой ($p = 0,0000$), не влияя на остальные показатели. Раствор П188 в свою очередь незначительно повышал уровень альбуминемии – в 1,1 раза ($p = 0,0062$), более того, как общий белок, так и уровень альбумина находились в допустимых пределах (норма для общего белка 59–78 г/л, для альбумина 33–46 г/л). Показатель АсАТ был увеличен в 1,6 раза ($p = 0,0002$), а амилазы – в 1,3 раза ($p = 0,0133$) в опытной группе 2 по сравнению с контрольной, что свидетельствует о метаболизме П188 через печень и нарушении оттока желчи. ПФО-эмульсия и раствор П188 в большей степени уменьшали γ-ГТ – в 4,5 и 6,1 раза. В то же время П188 способствовал росту кальция в 1,5 раза ($p = 0,0085$) и фосфора в 1,6 раза ($p = 0,0048$) по сравнению с контрольной группой. Показатели трансаминаз всех исследуемых групп крыс были в пределах референсных значений, что подтверждает отсутствие негативного влияния ПФО-соединений и П188 на функцию печени.

Обсуждение

Печень является единственным солидным органом, который использует регенеративные механизмы, так как в норме для гарантированного поддержания гомеостаза организма необходимо постоянное соотношение массы печени к массе тела [15]. Экспериментальные модели, включающие резекцию печени или химическое повреждение, выявили внеклеточные и внутриклеточные сигнальные пути, которые используются для возвращения печени к размеру и массе, эквивалентным тем, которые были до травмы. В то же время хроническая потеря гепатоцитов, которая может произойти при хроническом заболевании печени любой этиологии, часто имеет неблагоприятные последствия, включая фиброз, цирроз и неоплазию печени. Регенеративная активность гепатоцитов и холангиоцитов, как правило, характеризуется фенотипической точностью. Однако когда регенерация одного из двух типов клеток не происходит, гепатоциты и холангиоциты функционируют как факультативные стволовые клетки и трансдифференцируются друг в друга для восстановления нормальной

структуры печени [16, 17]. Модели реколонизации печени продемонстрировали, что гепатоциты обладают неограниченной регенеративной способностью. Однако в нормальной печени обновление клеток происходит очень медленно [15]. Регенерация печени после резекции печени является очень сложным и хорошо организованным процессом и осуществляется при участии всех типов зрелых клеток печени. Этот процесс связан с сигнальными каскадами, включающими факторы роста, цитокины, матриксное ремоделирование и несколько обратных связей стимуляции и ингибирования сигналов, связанных с ростом [16].

Наиболее изученной формой регенерации печени является регенерация, происходящая после потери гепатоцитов при травме, например, после резекции печени или введения повреждающих химических веществ: четыреххлористый углерод, ацетаминофен, гадолиний и др. Альтернативные регенеративные пути активируются, когда нормальная регенерация нарушается и запускается продукция клеток-предшественников. Несмотря на то что в нормальной печени очень небольшое количество гепатоцитов пролиферирует в любой момент времени, механизмы, участвующие в поддержании веса печени этим медленным процессом при отсутствии повреждения органа, изучены недостаточно [17]. Однако известно, что клеточная гипертрофия вносит первый вклад в регенерацию печени, то есть регенерация после резекции 30% паренхимы достигается исключительно за счет гипертрофии без деления клеток, а гипертрофия предшествует пролиферации после резекции 70% паренхимы [18].

Описанная в более ранней работе пролиферация печеночных клеток, увеличение численности двуядерных гепатоцитов свидетельствовали об усилении компенсаторно-приспособительных механизмов при воздействии ПФО-соединениями; это рассматривали как проявление адаптации к повышенной функциональной нагрузке и возрастающей интоксикации при развитии СВО [11]. Полученные результаты согласуются с литературными данными [18, 19]. Таким образом, в представленном исследовании стремились установить, проявляется ли “защитное” действие ПФО-соединений, направленное на ограничение неконтролируемого самоповреждения при сепсисе, при котором присутствует конкуренция СВО и регенерации за энергоресурсы? В ряде работ показано, что ПФО-соединения обладают протекторным действием на печень — уменьшают активность свободнорадикального окисления примерно на 37%, воздействуя на цитохром Р-450 [5, 6].

В ответ на повреждение, вызванное воспалительным процессом или механическим повреждением, происходит чрезмерное разраста-

ние соединительной ткани за счет звездчатых клеток, расположенных в перисинусоидальном пространстве Диссе. Реагируя на повреждение, гепатоциты и клетки иммунной системы выделяют медиаторы воспаления, различные факторы роста, активные формы кислорода и другие молекулы, активирующие клетки Ито [20, 21]. Помимо воспалительных цитокинов и факторов роста, фиброгенез может быть запущен в результате активации макрофагов печени липополисахаридом грамотрицательных бактерий и лептином, гормоном жировой ткани [22]. В то же время присутствие в зоне фиброгенеза активных макрофагов блокирует процесс фиброгенеза и обеспечивает органотипическую репаративную регенерацию. При фиброзе печени тормозится воспаление *in situ* и нарастает депрессия клеток системы мононуклеарных фагоцитов, что выводит систему клеток Ито из-под их контроля [23].

Для обеспечения условий органотипической репаративной регенерации была предложена идея создания условий для постоянного пребывания активных макрофагов в зоне фиброгенеза за счет реализации феномена фагоцитоза ПФО-соединениями с образованием перфторофагов и перфторофагальных гранул в паренхиматозных органах. Перфторофаги сохраняют функциональную активность и участвуют в процессе регенерации, при этом ускоряя регенеративные процессы [24]. Обнаружен феномен стойкого повышения парциального давления кислорода в тканях в зоне присутствия перфторанов, их присутствие обеспечивает оксигенацию тканей, стимулирует репаративную регенерацию и замедляет патологический фибро- и коллагеноз [25]. Основной механизм уменьшения гипоксии тканей реализуется за счет кислорода, растворенного в перфторане и переходящего в них по градиенту парциального давления, что выражается в уменьшении частоты инфекционных осложнений, увеличении численности жизнеспособных клеток в зоне повреждения ткани [25]. Важно, что на месте вторичных гранул, представляющих собой скопления лимфоцитов, заместивших перфторофаги, не образуется соединительной ткани, в гранулах практически отсутствуют фибробласты, не происходит образование коллагена [26].

Одним из механизмов, ведущих к усилению резорбции соединительной ткани, является активация цитохром-Р-450-зависимой монооксигеназной системы. Важной особенностью является то, что активация индукторов цитохрома Р-450 приводит к увеличению относительной массы печени, которое обусловлено как гипертрофией, так и гиперплазией гепатоцитов. Известно, что индукторы митохондриальных монооксигеназ активируют купферовские клетки,

которые запускают процессы, направленные на резорбцию соединительной ткани. Применение ПФО-эмульсии “Перфторан” как кровезаменителя с полифункциональным действием значительно усиливает процессы фиброклазии патологически измененной печени [27].

С позиций обсуждаемого исследования особый интерес представляет обнаруженный исследователями феномен фазного влияния ПФО-соединений на реактивность макрофагов. Установлено, что сразу после введения ПФО-эмульсии происходит временное уменьшение реактивности системы мононуклеарных фагоцитов, проявляющееся замедлением фагоцитоза и проходящей иммуносупрессией, связанное с “выключением” макрофагов после массивного фагоцитоза ими каплей ПФО-соединений [25].

Ограничения исследования заключаются в проведении эксперимента на крысах, что не позволяет в полной мере экстраполировать полученные результаты на организм человека.

● Заключение

Применение препарата ПФО-эмульсии “Оксифтем” и его компонента раствора П188 “Миотив” для модуляции амплитуды реакций СВО в условиях экспериментальной модели сепсиса усиливает репаративную регенерацию печени за счет увеличения общего числа ядер и двуядерных гепатоцитов. Применение раствора П188 показало более выраженную стимуляцию пролиферации гепатоцитов по сравнению с ПФО-эмульсией, что отразилось в большем увеличении общего числа ядер.

Выраженное уменьшение содержания в печени CD68-позитивных клеток при введении ПФО-эмульсии и раствора П188 может быть обусловлено подавлением макрофагальной активности и фагоцитоза, что указывает на блокаду иммунных функций клеток Купфера.

ПФО-эмульсия способствует уменьшению уровня креатинина, в то время как раствор П188 способствует повышению альбуминемии, а также уровня кальция и фосфора. Показатели трансаминаз во всех исследуемых группах крыс были в пределах референсных значений, что подтверждает отсутствие негативного влияния ПФО-эмульсии на функцию печени.

Участие авторов

Земко В.Ю. — проведение эксперимента, сбор и обработка данных, написание текста.

Дзядько А.М. — концепция и общий план исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Пушкин С.Ю. — редактирование.

Аршинцева Е.В. — редактирование.

Руммо О.О. — утверждение окончательного варианта статьи

Authors contributions

Ziamko V.Yu. — experimentation, collection and analysis of data, writing text.

Dzyadzkо A.M. — concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article.

Pushkin S.Yu. — editing.

Arshintseva E.V. — editing.

Rummo O.O. — approval of the final version of the article.

● Список литературы

1. Liu V., Escobar G.J., Greene J.D., Soule J., Whippy A., Angus D.C., Iwashyna T.J. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *JAMA*. 2014; 312 (1): 90–92. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.5804>
2. Woźnica E.A., Inglot M., Woźnica R.K., Łysenko L. Liver dysfunction in sepsis. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2018; 27 (4): 547–551. <https://doi.org/10.17219/acem/68363>
3. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
4. Bauer M., Coldewey S.M., Leitner M., Löffler B., Weis S., Wetzker R. Deterioration of organ function as a hallmark in sepsis: the cellular perspective. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1460. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01460>
5. Srivastava V., Singh S. Organ support in sepsis: a panoramic view from infection to death. *Med. J. Armed Forces India*. 2024; 80 (1): 4–9. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2023.10.010>
6. Huang Y., Zang K., Shang F., Guo S., Gao L., Zhang X. HMGB1 mediates acute liver injury in sepsis through pyroptosis of liver macrophages. *Int. J. Burns Trauma*. 2020; 10 (3): 60–67.
7. Yan J., Li S., Li S. The role of the liver in sepsis. *Int. Rev. Immunol.* 2014; 33 (6): 498–510. <https://doi.org/10.3109/08830185.2014.889129>
8. Koyama Y., Brenner D.A. Liver inflammation and fibrosis. *J. Clin. Invest.* 2017; 127 (1): 55–64. <https://doi.org/10.1172/JCI88881>
9. Beyer D., Hoff J., Sommerfeld O., Zipprich A., Gaßler N., Press A.T. The liver in sepsis: molecular mechanism of liver failure and their potential for clinical translation. *Mol. Med.* 2022; 28 (1): 84. <https://doi.org/10.1186/s10020-022-00510-8>
10. Дзядько А.М., Щерба А.Е., Руммо О.О., Катин М.Л., Минов А.Ф., Коротков С.В., Чугунова О.А., Сантоцкий Е.О., Ефимов Д.Ю., Гурова М.Ю. Парадокс: печеночная недостаточность “защищает” больного? (гипотеза). *Трансплантология*. 2017; 9 (1): 52–70. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2017-9-1-52-70>
11. Земко В.Ю., Дзядько А.М., Щерба А.Е., Пушкин С.Ю., Аршинцева Е.В., Грушин В.Н. Влияние перфторорганической эмульсии на морфометрические показатели печени при системном воспалительном ответе (экспериментальное исследование). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2023; 20 (6): 43–51. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2022-20-6-43-51>
12. Рыбакова А.В., Макарова М.Н., Кухаренко А.Е., Вичаре А.С., Рюффер Ф.Р. Существующие требования и подходы к дозированию лекарственных средств лабораторным животным. *Ведомости Научного центра эксперти-*

- зы средств медицинского применения. 2018; 8 (4): 207–217. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-4-207-217>.
13. 2-step plus Poly-HRP Anti Mouse/Rabbit IgG Detection System (with DAB solution). Elabscience; 2024 [updated 19 October 2022; Cited June 3, 2024]. Access mode: https://www.elabscience.com/p-2_step_plus_poly_hrp_anti_mouse_rabbit_igg_detection_system_with_dab_solution_-356126.html
 14. Пауков В.С. Патологическая анатомия: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 736 с.
 15. Michalopoulos G.K., Bhushan B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 18 (1): 40–55. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0342-4>
 16. Michalopoulos G.K. Liver regeneration. *J. Cell Physiol.* 2007; 213 (2): 286–300. <https://doi.org/10.1002/jcp.21172>
 17. Michalopoulos G.K. Hepatostat: liver regeneration and normal liver tissue maintenance. *Hepatology.* 2017; 65 (4): 1384–1392. <https://doi.org/10.1002/hep.28988>
 18. Miyaoka Y., Ebato K., Kato H., Arakawa S., Shimizu S., Miyajima A. Hypertrophy and unconventional cell division of hepatocytes underlie liver regeneration. *Curr. Biol.* 2012; 22 (13): 1166–1175. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.05.016>
 19. Далгатов Г.Д., Зубрицкий В.Ф., Сабурова И.Н., Репин В.С., Деев Р.В., Зайцева И.В., Минок М.Н., Далгатова М.А. Применение клеточных и рентгенэндоваскулярных технологий в сочетании с регионарной перфузией перфторуглеродной эмульсии в лечении хронических диффузных заболеваний печени. Гены и клетки. 2009; 4 (2): 76–83.
 20. Lee Y.A., Wallace M.C., Friedman S.L. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut.* 2015; 64 (5): 830–841. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-30684>
 21. Киселева Я.В., Жариков Ю.О., Масленников Р.В., Павлов Ч.С., Николенко В.Н. Молекулярные факторы, ассоциированные с регрессом фиброза печени алкогольной этиологии. Терапевтический архив. 2021; 93 (2): 204–208. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200617>
 22. Aydın M.M., Akçali K.C. Liver fibrosis. *Turk. J. Gastroenterol.* 2018; 29 (1): 14–21. <https://doi.org/10.5152/tjg.2018.17330>
 23. Жукова А.Г., Сазонтова Т.Г., Аркадьева И.В., Мороз В.В. Модулирующее действие перфторана на соотношение про- и антиоксидантных систем в разных органах. Общая реаниматология. 2006; 1 (3): 7–50. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2006-1-47-50>
 24. Зюзя Е.В., Волчкова Ю.С., Калущий П.В., Иванов Д.А., Пашин Е.Н. Особенности планиметрических показателей репаративной регенерации тканей кожи в условиях моделирования инфицированной раны при воздействии на организм постоянного магнитного поля и на фоне местного введения эмульсии “Перфторан” и антибиотика “Цефотаксим”. Человек и его здоровье. 2013; 1: 11–14.
 25. Шевцов В.И., Мартель И.И., Долганова Т.И., Митин М.М. Перфторан в практике лечения открытых переломов по методу Илизарова. Фундаментальные исследования. Фармакология. 2004; 5: 203–205.
 26. Касьянова Т.Р., Левитан Б.Н., Титаренко Ю.Б. Маркеры эндотелиальной дисфункции при хронических заболеваниях печени. Кубанский научный медицинский вестник. 2012; 3 (132): 70–74.
 27. Зубков И.В., Машковцев О.В., Косых А.А., Распутин Г.Г. Перфторуглеродные эмульсии усиливают резорбцию соединительной ткани печени после частичной гепатэктомии при хроническом гепатите у экспериментальных животных. Вятский медицинский вестник. 2003; 1: 35–38.
- ## References
1. Liu V., Escobar G.J., Greene J.D., Soule J., Whippy A., Angus D.C., Iwashyna T.J. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *JAMA.* 2014; 312 (1): 90–92. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.5804>
 2. Woźnica E.A., Inglot M., Woźnica R.K., Łysenko L. Liver dysfunction in sepsis. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2018; 27 (4): 547–551. <https://doi.org/10.17219/acem/68363>
 3. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315 (8): 801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
 4. Bauer M., Coldewey S.M., Leitner M., Löffler B., Weis S., Wetzker R. Deterioration of organ function as a hallmark in sepsis: the cellular perspective. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1460. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01460>
 5. Srivastava V., Singh S. Organ support in sepsis: a panoramic view from infection to death. *Med. J. Armed Forces India.* 2024; 80 (1): 4–9. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2023.10.010>
 6. Huang Y., Zang K., Shang F., Guo S., Gao L., Zhang X. HMGB1 mediates acute liver injury in sepsis through pyroptosis of liver macrophages. *Int. J. Burns Trauma.* 2020; 10 (3): 60–67.
 7. Yan J., Li S., Li S. The role of the liver in sepsis. *Int. Rev. Immunol.* 2014; 33 (6): 498–510. <https://doi.org/10.3109/08830185.2014.889129>
 8. Koyama Y., Brenner D.A. Liver inflammation and fibrosis. *J. Clin. Invest.* 2017; 127 (1): 55–64. <https://doi.org/10.1172/JCI88881>
 9. Beyer D., Hoff J., Sommerfeld O., Zipprich A., Gaßler N., Press A.T. The liver in sepsis: molecular mechanism of liver failure and their potential for clinical translation. *Mol. Med.* 2022; 28 (1): 84. <https://doi.org/10.1186/s10020-022-00510-8>
 10. Dzyadzko A.M., Shcherba A.E., Rummo O.O., Katin M.L., Minov A.F., Korotkov S.V., Chugunova O.A., Santotskii E.O., Efimov D.Y., Gurova M.Y. Paradox: does liver insufficiency protect the patient? A hypothesis. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2017; 9 (1): 52–70. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2017-9-1-52-70> (In Russian)
 11. Ziamko V.Yu., Dzyadzko A.M., Shcherba A.E., Pushkin S.Yu., Arshintseva E.V., Grushin V.N. Influence of perfluoroorganic emulsion on morphometric parameters of the liver in a systemic inflammatory response (experimental study). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2023; 20 (6): 43–51. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2022-20-6-43-51> (In Russian)
 12. Rybakova A.V., Makarova M.N., Kukharensko A.E., Vichare A.S., Rueffer F.R. Current requirements for and approaches to dosing in animal studies. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2018; 8 (4): 207–217. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-4-207-217> (In Russian)
 13. 2-step plus Poly-HRP Anti Mouse/Rabbit IgG Detection System (with DAB solution). Elabscience; 2024 [updated 19 October 2022; Cited June 3, 2024]. Access mode: https://www.elabscience.com/p-2_step_plus_poly_hrp_anti_mouse_rabbit_igg_detection_system_with_dab_solution_-356126.html
 14. Paukov V.S. *Patologicheskaya anatomiya: uchebnik* [Pathological anatomy. Textbook]. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 736 p. (In Russian)
 15. Michalopoulos G.K., Bhushan B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. *Nat. Rev.*

- Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 18 (1): 40–55.
https://doi.org/10.1038/s41575-020-0342-4
16. Michalopoulos G.K. Liver regeneration. *J. Cell Physiol.* 2007; 213 (2): 286–300. https://doi.org/10.1002/jcp.21172
 17. Michalopoulos G.K. Hepatostat: liver regeneration and normal liver tissue maintenance. *Hepatology.* 2017; 65 (4): 1384–1392. https://doi.org/10.1002/hep.28988
 18. Miyaoka Y., Ebato K., Kato H., Arakawa S., Shimizu S., Miyajima A. Hypertrophy and unconventional cell division of hepatocytes underlie liver regeneration. *Curr. Biol.* 2012; 22 (13): 1166–1175. https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.05.016.
 19. Dalgatov G.D., Zubritsky V.F., Saburina I.N., Repin V.S., Deev R.V., Zaitseva I.V., Minok M.N., Dalgatova M.A. Cell and roentgen endovascular technologies in combination with regional perfusion with perfluorocarbon emulsions in treatment of chronic diffuse liver diseases. *Genes and Cells.* 2009; 4 (2): 76–83. (In Russian)
 20. Lee Y.A., Wallace M.C., Friedman S.L. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut.* 2015; 64 (5): 830–841. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-30684
 21. Kiseleva Y.V., Zharikov Y.O., Maslennikov R.V., Pavlov C.S., Nikolenko V.N. Molecular factors associated with regression of liver fibrosis of alcoholic etiology. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2021; 93 (2): 204–208. https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.20 0617 (In Russian)
 22. Aydın M.M., Akçalı K.C. Liver fibrosis. *Türk. J. Gastroenterol.* 2018; 29 (1): 14–21. https://doi.org/10.5152/tjg.2018.17330
 23. Zhukova A.G., Sazontova T.G., Arkadyeva I.V., Moroz V.V. The modulating effect of Perfluorane on the ratio of pro- and anti-oxidative systems in different organs. *General Reanimatology.* 2006; 1 (3): 7–50. https://doi.org/10.15360/1813-9779-2006-1-47-50 (In Russian)
 24. Zyuzya E.V., Volchkova Yu.S., Kalutsky P.V., Ivanov A.V., Pashin E.N. The special features of planimetric parameters of the skin reparative regeneration in simulating an infected wound under the influence of the constant magnetic field and in local introduction of emulsion “Perftoran” and antibacterial drug “Cefotaximum”. *Humans and their health.* 2013; 1: 11–14. (In Russian)
 25. Shevtsov V.I., Martel I.I., Dolganova T.I., Mitin M.M. Perftoran in the treatment of open fractures using the Ilizarov method. *Fundamental research. Pharmacology.* 2004; 5: 203–205. (In Russian)
 26. Kasyanova T.R., Levitan B.N., Titarenko Yu.B. The endothelial dysfunction markers at patients of chronic liver diseases. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2012; 3 (132): 70–74. (In Russian)
 27. Zubkov I.V., Mashkovtsev O.V., Kosykh A.A., Rasputin G.G. Perfluorocarbon emulsions strengthen the resorption of conjunctive tissue of the liver after partial hepatectomy in experimental animals with chronic hepatitis. *Medical Newsletter of Vyatka.* 2003; 1: 35–38. (In Russian)

Сведения об авторах [Authors info]

Земко Виктория Юрьевна — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет. https://orcid.org/0000-0002-6753-2074. E-mail: viktoryiazia@gmail.com

Дзядзько Александр Михайлович — доктор мед. наук, профессор, заведующий отделом анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии. https://orcid.org/0000-0003-1965-1850. E-mail: 2726996@gmail.com

Пушкин Сергей Юрьевич — руководитель ООО «Эмульсии медицинские». https://orcid.org/0000-0003-0594-9760. E-mail: LaboratoryPushkin@yandex.ru

Аршинцева Елена Валентиновна — технолог ООО «Эмульсии медицинские». https://orcid.org/0009-0002-9194-3727. E-mail: LaboratoryPushkin@yandex.ru

Руммо Олег Олегович — доктор мед. наук, профессор, академик Национальной академии наук Беларуси, директор Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии. https://orcid.org/0000-0001-7023-4767. E-mail: olegrumm@tut.by

Для корреспонденции*: Земко Виктория Юрьевна — e-mail: viktoryiazia@gmail.com

Viktoryia Yu. Ziamko — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Anesthesiology and Resuscitation with a Course for Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University. https://orcid.org/0000-0002-6753-2074. E-mail: viktoryiazia@gmail.com

Alexander M. Dzyadzko — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care Unit, Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology. https://orcid.org/0000-0003-1965-1850. E-mail: 2726996@gmail.com

Sergey Yu. Pushkin — Director, Medical Emulsions LLC. https://orcid.org/0000-0003-0594-9760. E-mail: LaboratoryPushkin@yandex.ru

Elena V. Arshintseva — Technologist, Medical Emulsions LLC. https://orcid.org/0009-0002-9194-3727. E-mail: LaboratoryPushkin@yandex.ru

Oleg O. Rummo — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the National Academy of Sciences of Belarus, Director of the State Institution “Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology”. https://orcid.org/0000-0001-7023-4767. E-mail: olegrumm@tut.by

For correspondence*: Viktoryia Yu. Ziamko — e-mail: viktoryiazia@gmail.com

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-60-68>

Непосредственные результаты мультивисцеральных операций, включающих панкреатодуоденальную резекцию

Егоров В.И.^{1, 2, 3*}, Котельников А.Г.¹, Патютко Ю.И.¹, Ахметзянов Ф.Ш.^{2, 3},
Подлужный Д.В.¹, Рувинский Д.М.³, Кудашкин Н.Е.¹, Поляков А.Н.¹

¹ ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина”
Минздрава России; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО “Казанский государственный медицинский университет” Минздрава России;
420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, Российская Федерация

³ ГАУЗ “Республиканский клинический онкологический диспансер” Минздрава Республики Татарстан;
420029, Республика Татарстан, г. Казань, Сибирский тракт, д. 29, Российская Федерация

Цель. Изучить непосредственные исходы мультивисцеральных операций с панкреатодуоденальной резекцией по поводу опухолей различных локализаций.

Материал и методы. С января 2011 г. по апрель 2024 г. 251 пациенту выполнили мультивисцеральную операцию с панкреатодуоденальной резекцией по поводу опухолей различных локализаций. Группу контроля составили из 832 больных, перенесших стандартную панкреатодуоденальную резекцию. Проводили межгрупповой и внутrigрупповой сравнительный анализ.

Результаты. В основной группе послеоперационные осложнения развились у 165 (65,7%) больных, осложнения ≥ 3 класса по Clavien–Dindo – у 97 (38,6%). После операции умерло 18 (7,2%) пациентов. В группе контроля у 36,6% больных зарегистрированы осложнения ≥ 3 класса, умерло 49 (5,9%) пациентов. Факторами риска послеоперационных осложнений ≥ 3 класса оказались ожирение ($p = 0,026$), ишемическая болезнь сердца ($p = 0,033$), постинфарктный кардиосклероз ($p = 0,008$), сочетание с гемигепатэктомией ($p = 0,031$), малый диаметр протока поджелудочной железы ($p < 0,001$), мягкая поджелудочная железа ($p < 0,001$). Значимыми факторами риска летального исхода после операции были сахарный диабет ($p = 0,002$), резекция толстой кишки ($p = 0,002$), плотность культи железы ($p = 0,012$).

Заключение. Мультивисцеральные операции с панкреатодуоденальной резекцией различаются по числу резецированных и удаленных органов, сопровождаются частотой послеоперационных осложнений ≥ 3 класса по Clavien–Dindo (38,6%) и летальностью (7,2%), сопоставимыми с частотой осложнений и летальностью в группе контроля. В целом это позволяет сделать заключение о приемлемой переносимости больными этих сложных и травматичных оперативных вмешательств при условии их выполнения только в специализированных учреждениях.

Ключевые слова: поджелудочная железа; рак поджелудочной железы; панкреатодуоденальная резекция; мультивисцеральная операция; осложнения; послеоперационная летальность

Ссылка для цитирования: Егоров В.И., Котельников А.Г., Патютко Ю.И., Ахметзянов Ф.Ш., Подлужный Д.В., Рувинский Д.М., Кудашкин Н.Е., Поляков А.Н. Непосредственные результаты мультивисцеральных операций, включающих панкреатодуоденальную резекцию. *Анналы хирургической гепатологии*. 2025; 30 (1): 60–68.
<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-60-68>

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Immediate outcomes of multivisceral surgeries involving pancreaticoduodenectomy

Egorov V.I.^{1, 2, 3*}, Kotelnikov A.G.¹, Patyutko Yu.I.¹, Akhmetzyanov F.Sh.^{2, 3},
Podluzhny D.V.¹, Ruvinsky D.M.³, Kudashkin N.E.¹, Polyakov A.N.¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoe highway, Moscow, 115522, Russian Federation

² Kazan State Medical University; 49, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation

³ Republican Clinical Oncology Dispensary; 29, Sibirsky trakt, Kazan, 420029, Russian Federation

Aim. To investigate the immediate outcomes of multivisceral surgeries with pancreaticoduodenectomy for tumors of various localizations.

Materials and methods. From January 2011 to April 2024, 251 patients underwent multivisceral surgery with pancreaticoduodenectomy for tumors of different localizations. The control group consisted of 832 patients who underwent standard pancreaticoduodenectomy. Intergroup and intragroup comparative analyses were performed.

Results. In the main group, postoperative complications developed in 165 patients (65.7%), with complications classified as ≥ 3 (severe complications) according to the Clavien–Dindo classification occurring in 97 patients (38.6%). 18 patients (7.2%) died postoperatively. In the control group, severe postoperative complications were recorded in 36.6% of patients, and 49 patients (5.9%) died. Risk factors for postoperative complications classified as ≥ 3 included obesity ($p = 0.026$), ischemic heart disease ($p = 0.033$), postinfarction cardiosclerosis ($p = 0.008$), combination with hemigastrectomy ($p = 0.031$), small diameter of the pancreatic duct ($p < 0.001$), and soft pancreas ($p < 0.001$). Significant risk factors for postoperative mortality included diabetes mellitus ($p = 0.002$), colon resection ($p = 0.002$), and density of the pancreatic stump ($p = 0.012$).

Conclusion. Multivisceral surgeries with pancreaticoduodenectomy vary in the number of resected and excised organs, are accompanied by an incidence of postoperative complications classified as ≥ 3 according to Clavien–Dindo (38.6%) and a mortality rate (7.2%) comparable to that in the control group. Overall, the tolerability of these complex and traumatic surgical interventions by patients is found to be acceptable, provided they are performed only in specialized institutions.

Keywords: pancreas; pancreatic cancer; pancreaticoduodenectomy; multivisceral surgery; complications; postoperative mortality

For citation: Egorov V.I., Kotelnikov A.G., Patyutko Yu.I., Akhmetzyanov F.Sh., Podluzhny D.V., Ruvinsky D.M., Kudashkin N.E., Polyakov A.N. Immediate outcomes of multivisceral surgeries involving pancreaticoduodenectomy. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2025; 30 (1): 60–68. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-60-68> (In Russian)

The authors declare no conflict of interest.

● Введение

Панкреатодуоденальную резекцию (ПДР) можно выполнять в составе так называемых мультивисцеральных операций (МВО) — комбинированных вмешательств, в ходе которых осуществляют резекцию или удаление органа (органов), не входящих в стандартный объем ПДР [1]. Показанием к МВО с ПДР могут быть местнораспространенные и (или) метастатические злокачественные новообразования (ЗНО) органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, ободочной кишки, желудка, почки, забрюшинные и первично-множественные синхронные опухоли [2–4]. Такие операции являются сложными и травматичными. Частота послеоперационных осложнений и летальность достигают 73 и 25%. Их выполняют в специализированных учреждениях хирурги высокой квалификации [5, 6]. Дополнительные сложности выполнения этих операций обусловлены тем, что 75% пациентов имеют осложненное течение опухолевого процесса. Это значительно ухудшает физическое состояние больных и увеличивает риск послеоперационных осложнений [7].

Результаты МВО с ПДР в настоящее время изучены недостаточно, что обусловлено их сложностью и редкостью. В большинстве опубликованных исследований объем выборок не достаточен для проведения анализа непосредственных и онкологических результатов [8–11]. В связи с этим необходимость такого рода операций вообще подвергают сомнению с позиции как ближайших, так и отдаленных результатов. Сомнения в целесообразности МВО с ПДР

также вызваны успехами в развитии лекарственного метода лечения больных раком пищеварительного тракта [12, 13].

Для получения репрезентативного материала объединили опыт двух крупных отечественных онкологических клиник, подвергли его изучению и анализу. Цель исследования — изучение непосредственных исходов МВО с ПДР по поводу ЗНО различных локализаций.

● Материал и методы

Проведено ретроспективное когортное двухцентровое контролируемое исследование. В исследование были включены все пациенты, которые с января 2011 г. по апрель 2024 г. перенесли МВО с ПДР по поводу ЗНО различных локализаций в ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России и ГАУЗ “Республиканский клинический онкологический диспансер” МЗ РТ. Всего выполнили 251 МВО с ПДР и 832 стандартные ПДР по поводу ЗНО. Помимо внутригруппового анализа непосредственных исходов операций, сравнивали частоту осложнений и летальность между группами. Изучено влияние возраста, индекса массы тела (ИМТ), состояния по ECOG, риска по шкале ASA, сопутствующих заболеваний, осложнений опухоли, объема и характера операции, резекции сосудов, характеристик поджелудочной железы (ПЖ) на послеоперационные осложнения и летальность. Диаметр протока поджелудочной железы (ППЖ), плотность ПЖ хирург оценивал во время операции при осмотре и пальпации. Для систематизации послеопера-

ционных осложнений использована общепринятая шкала Clavien–Dindo (CD). Осложнения и летальность указаны за весь госпитальный период или за 30 дней с момента операции, если больной выписан раньше 30-дневного срока.

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v.4.3.3. Количественные показатели оценивали с помощью медианы (Me) с указанием нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3) и сравнивали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности применяли критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера. При сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Сравнение ≥ 3 групп по количественному показателю выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. Апостериорные сравнения выполняли с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Холма. Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

● Результаты

Характеристика ЗНО, по поводу которых пациентам выполнили МВО с ПДР, представлена в табл. 1. Медиана продолжительности операций составила 295 (240–372) мин, медиана интраоперационной кровопотери – 600 (250–1500) мл. Медиана продолжительности пребывания в стационаре после операции составила 19 (14–25) дней. В 22 наблюдениях выполнили комбинированные вмешательства, состоявшие из ≥ 2 операций, помимо ПДР, то есть число оперированных органов закономерно больше общего числа больных (табл. 2). Чаще всего ПДР комбинировали с резекцией печени и резекцией толстой кишки: 107 (42,6%) и 95 (37,8%) наблюдений.

В послеоперационном периоде осложнения развились у 165 (65,7%) больных (табл. 3), осложнения CD ≥ 3 класса – у 97 (38,6%). Наиболее частым осложнением класса I был гастростаз А – у 31 (68,9%) пациента, это осложнение устраняли обычной инфузионной терапией, назначением антиэметиков. Из осложнений CD 3А чаще всего отмечали панкреатический свищ (ПС) – 42 (63,6%) наблюдения. Обращает внимание, что в этом классе осложнений гастростаз не выявляли как самостоятельное и единственное осложнение. Из всех оперированных больных гастростаз развился у 65 (25,9%), у 30 (46,2%) из них он сочетался с другим осложнением: у 19 – с ПС, у 5 – с несостоятельностью билиодигестивного

Таблица 1. Локализация опухоли у пациентов основной группы

Table 1. Tumor localization in the main group of patients

Локализация опухоли	Число наблюдений, абс. (%)
Головка ПЖ	128 (50,9)
Ободочная кишка	36 (14,3)
Большой сосочек двенадцатиперстной кишки	26 (10,4)
Желудок	24 (9,6)
Двенадцатиперстная кишка	17 (6,8)
Общий желчный проток	9 (3,6)
Желчный пузырь	5 (2)
Почка	3 (1,2)
Внепеченочные желчные протоки, кроме общего желчного протока	2 (0,8)
Мягкие ткани забрюшинной локализации	1 (0,4)
Итого:	251 (100)

Таблица 2. Характеристика выполненных оперативных вмешательств

Table 2. Characteristics of surgical interventions performed

Оперативное вмешательство	Число наблюдений, абс.
Атипичная резекция печени	66
Сегментэктомия из печени, бисегментэктомия	34
Гемигепатэктомия	7
Гемиколэктомия справа	62
Резекция ободочной кишки	33
Субтотальная дистальная резекция желудка	27
Гастрэктомия	4
Резекция тонкой кишки	25
Нефрэктомия	11
Резекция почки	1
Резекция хвоста поджелудочной железы	2
Экстирпация матки с придатками	2

анастомоза (БДА), у 3 – с внутрибрюшным абсцессом. Также отмечено по 1 наблюдению сочетания гастростаза с кишечным свищом, внутрибрюшным кровотечением и кровотечением из язвы желудка. Среди осложнений класса 3В наиболее частым был ПС-С: он развился у 14 больных, 9 (64,3%) из которых умерло.

После операции отмечено 18 летальных исходов, общая послеоперационная летальность составила 7,2% (табл. 4). В 50% наблюдений летальные осложнения развились на фоне ПС-С, в остальных 50% наблюдений были связаны

Таблица 3. Характеристика послеоперационных осложнений**Table 3.** Characteristics of postoperative complications

Класс по CD	Осложнение	Число наблюдений, абс. (%)	
1	Гастростаз А	30	45 (27,3)
	Воспаление послеоперационной раны	7	
	Панкреатический свищ А	5	
	Лимфорея	1	
	Диарея	1	
	Гастростаз А и панкреатический свищ А	1	
2	Сахарный диабет	9	23 (13,9)
	Пневмония	6	
	Гастростаз В и С	4	
	Внутрибрюшной абсцесс (без дренирования)	2	
	Тромбоз глубоких вен нижних конечностей	1	
	Язвенное кровотечение из желудка	1	
3А	Панкреатический свищ В	28	66 (40)
	Панкреатический свищ В и гастростаз	14	
	Несостоятельность БДА	8	
	Несостоятельность БДА и гастростаз	4	
	Внутрибрюшной абсцесс	4	
	Гидроторакс	2	
	Кишечный свищ	2	
	Кишечный свищ и гастростаз	1	
	Внутрибрюшной абсцесс и гастростаз	1	
	Внутрибрюшной абсцесс и кишечный свищ	1	
	Несостоятельность гастроэнтероанастомоза	1	
3В	Панкреатический свищ С	5	13 (7,9)
	Несостоятельность БДА	3	
	Мезентериальный тромбоз	2	
	Перфорация тонкой кишки	1	
	Внутрибрюшной абсцесс	1	
	Диагностическая релапаротомия	1	
5	См. табл. 4	18	18 (10,9)
Итого:		165 (100)	

с другими причинами. Гнойно-септические осложнения были основной причиной смерти на фоне ПС-С – сепсис у 3 больных, перитонит – у 2.

Факторами, достоверно влияющими на развитие послеоперационных осложнений CD ≥ 3 , являются ИМТ ≥ 30 ($p = 0,026$), ишемическая

Таблица 4. Причины летального исхода**Table 4.** Causes of mortality

Осложнение	Причина летального исхода	Число наблюдений, абс. (%)	
На фоне ПС-С	Сепсис	9	3 (16,7)
	Перитонит		2 (11,1)
	Кровотечение		1 (5,6)
	Почечная недостаточность		1 (5,6)
	Острый инфаркт миокарда		1 (5,6)
	Тромбоэмболия легочной артерии		1 (5,6)
Без ПС-С	Перфорация желудка – перитонит	9	1 (5,6)
	ДВС-синдром – кровотечение		1 (5,6)
	Мезентериальный тромбоз, полиорганная недостаточность		1 (5,6)
	Острый инфаркт миокарда		4 (22,2)
	Пневмония, сепсис		1 (5,6)
	Полиорганная недостаточность		
Итого:		18 (100)	

болезнь сердца (ИБС) ($p = 0,033$), постинфарктный коронарный синдром ($p = 0,08$), комбинация ПДР с гемигепатэктомией ($p = 0,031$), мягкая культя ПЖ ($p < 0,001$), а также диаметр ППЖ ($p < 0,001$), составивший у пациентов без осложнений 0,35 (0,2–0,5) см, у больных с осложнениями CD 1–2 – 0,3 (0,2–0,43) см и у пациентов с осложнениями CD ≥ 3 – 0,3 (0,2–0,3) см. Остальные факторы значимого влияния на развитие осложнений не оказали. У больных, перенесших ПДР в комбинации с ≥ 2 операциями, чаще развивались осложнения CD ≥ 3 , однако различия не были статистически значимы (табл. 5).

Значимым фактором риска летального исхода после операции является сахарный диабет (СД) ($p = 0,002$): вероятность смерти пациента при коморбидном СД оказалась в 4,795 раза больше (95% ДИ 1,639–14,035). Выполнение резекции толстой кишки в составе МВО также достоверно увеличивало риск наступления летального исхода ($p = 0,002$), вероятность была больше в 4,788 раза (95% ДИ 1,649–13,901). Плотная ПЖ была фактором меньшего риска летального исхода ($p = 0,012$), вероятность такого исхода у больных с плотной железой была меньше в 4,79 раза (ОШ 0,209; 95% ДИ 0,059–0,74). Диаметр ППЖ не оказал влияния на вероятность летального исхода ($p = 0,077$), равно как и остальные факторы, подвергнутые анализу (табл. 6). Необходимо отметить, что в группе больных с числом

Таблица 5. Факторы риска послеоперационных осложнений

Table 5. Risk factors for postoperative complications

Параметр, фактор		Число наблюдений, абс. (%)			p
		нет осложнений	CD 1–2	CD ≥ 3	
Демографические параметры					
Пол	мужской	44 (51,2)	29 (42,6)	52 (53,6)	0,365
	женский	42 (48,8)	39 (57,4)	45 (46,4)	
Возраст	≤69 лет	69 (80,2)	51 (75,0)	82 (84,5)	0,314
	≥70 лет	17 (19,8)	17 (25,0)	15 (15,5)	
Возраст по ВОЗ	молодой	14 (16,3)	10 (14,7)	11 (11,3)	0,947
	средний	31 (36)	24 (35,3)	40 (41,2)	
	пожилой	32 (37,2)	27 (39,7)	38 (39,2)	
	старческий	9 (10,5)	7 (10,3)	8 (8,2)	
Шкалы					
ECOG	0–1	59 (68,6)	43 (63,2)	62 (63,9)	0,732
	2–3	27 (31,4)	25 (36,8)	35 (36,1)	
ASA	1–2	77 (89,5)	54 (79,4)	79 (81,4)	0,181
	3	9 (10,5)	14 (20,6)	18 (18,6)	
Коморбидные заболевания					
Ожирение		2 (2,3)	7 (10,3)	13 (13,4)	0,026
СД не ИП		4 (4,7)	11 (16,2)	13 (13,4)	0,052
СД ИП		3 (3,5)	4 (5,9)	6 (6,2)	0,681
ИБС		18 (20,9)	26 (38,2)	35 (36,1)	0,033
ИБС: СН		15 (17,4)	18 (26,5)	18 (18,6)	0,330
ИБС: ПИКС		—	—	6 (6,2)	0,008
ИБС: НРС		5 (5,8)	7 (10,3)	11 (11,3)	0,403
ЦВБ		—	3 (4,4)	5 (5,2)	0,112
ГБ		35 (40,7)	37 (54,4)	51 (52,6)	0,160
Осложнения опухоли					
Анемия		29 (33,7)	33 (48,5)	34 (35,1)	0,122
Стеноз		13 (15,1)	17 (25)	19 (19,6)	0,307
Интоксикация, абсцесс, свищ		6 (7)	6 (8,8)	13 (13,4)	0,327
Желтуха		48 (55,8)	30 (44,1)	42 (43,3)	0,185
Операция					
ГГЭ		1 (1,2)	—	6 (6,2)	0,031
Резекция толстой кишки		31 (36,0)	25 (36,8)	39 (40,2)	0,826
Резекция печени		38 (44,3)	26 (38,2)	36 (39,6)	0,103
СДРЖ (ГЭ)		9 (10,5)	10 (14,7)	12 (12,4)	0,729
Нефрэктомия или резекция		4 (4,7)	3 (4,4)	5 (5,2)	0,974
Резекция тонкой кишки		7 (8,1)	7 (10,3)	11 (11,3)	0,766
Резекция сосудов		8 (9,3)	13 (19,1)	11 (11,3)	0,168
Мягкая культя ПЖ		36 (41,9)	32 (47,1)	66 (68)	<0,001
Число комбинаций вмешательств	+1	80 (93)	64 (94,1)	85 (87,6)	0,269
	≥ 2	6 (7)	4 (5,9)	12 (12,4)	

Примечание: здесь и в табл. 6: СД – сахарный диабет; ИП – инсулинпотребный; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СН – стенокардия напряжения; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; НРС – нарушение ритма сердца; ЦВБ – цереброваскулярная болезнь; ГБ – гипертоническая болезнь; ГГЭ – гемигепатэктомия; СДРЖ (ГЭ) – субтотальная дистальная резекция желудка или гастрэктомия.

Таблица 6. Факторы риска летального исхода после операции

Table 6. Risk factors for postoperative mortality

Параметр, фактор		Число наблюдений, абс. (%)		p
		нет летального исхода	летательный исход	
Демографические параметры				
Пол	мужской	115 (49,4)	10 (55,6)	0,634
	женский	118 (50,6)	8 (44,4)	
Возраст	≤69 лет	187 (80,3)	15 (83,3)	0,751
	≥70 лет	46 (19,7)	3 (16,7)	
Возраст по ВОЗ	молодой	35 (15,0)	—	0,106
	средний	84 (36,1)	11 (61,1)	
	пожилой	92 (39,5)	5 (27,8)	
	старческий	22 (9,4)	2 (11,1)	
Шкалы				
ECOG	0—1	153 (65,7)	11 (61,1)	0,696
	2—3	80 (34,3)	7 (38,9)	
ASA	1—2	196 (84,1)	14 (77,8)	0,483
	3	37 (15,9)	4 (22,2)	
Коморбидные заболевания				
Ожирение		20 (8,6)	2 (11,1)	0,715
СД не ИП		22 (9,4)	6 (33,3)	0,002
СД ИП		12 (5,2)	1 (5,6)	0,940
ИБС		72 (30,9)	7 (38,9)	0,482
ИБС: СН		46 (19,7)	5 (27,8)	0,414
ИБС: ПИКС		6 (2,6)	—	1,000
ИБС: НРС		20 (8,6)	3 (16,7)	0,252
ЦВБ		7 (3,0)	1 (5,6)	0,453
ГБ		113 (48,5)	10 (55,6)	0,630
Осложнения опухоли				
Анемия		89 (38,2)	7 (38,9)	0,954
Опухолевый стеноз		47 (20,2)	2 (11,1)	0,350
Интоксикация/абсцесс/свищ		25 (10,7)	—	0,143
Свищ		1 (0,4)	—	1,000
Желтуха		112 (48,1)	8 (44,4)	0,811
Операция				
ГЭ		6 (2,6)	1 (5,6)	0,410
Резекция толстой кишки		82 (35,2)	13 (72,2)	0,002
Резекция печени		96 (41,2)	4 (22,2)	0,248
СДРЖ (ГЭ)		30 (12,9)	1 (5,6)	0,363
Н ефрэктомия или резекция		11 (4,7)	1 (5,6)	0,873
Резекция тонкой кишки		24 (10,3)	1 (5,6)	0,517
Резекция вен		30 (12,9)	2 (11,1)	0,829
Мягкая ПЖ		119 (51,1)	15 (83,3)	0,012
Плотная ПЖ		114 (48,9)	3 (16,7)	
Число комбинаций вмешательств	+1	214 (91,8)	15 (83,3)	0,219
	≥2	19 (8,2)	3 (16,7)	

Таблица 7. Сравнительный анализ осложнений и летальных исходов**Table 7.** Comparative analysis of complications and mortality outcomes

Показатель		Число наблюдений, абс. (%)		<i>p</i>
		МВО с ПДР	ПДР	
Класс по CD	1–2	68 (27,1)	274 (32,9)	0,194
	≥3	97 (38,6)	307 (36,9)	
Летальный исход		18 (7,2)	49 (5,9)	0,460

вмешательств ≥2, помимо ПДР, летальность была больше в 2 раза (13,6 и 6,6%), но различия статистически недостоверны.

При сравнительном анализе класса осложнений и послеоперационной летальности между группами не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,194$ и $p = 0,460$; табл. 7). Вероятность летального исхода в контрольной группе была меньше в 1,234 раза, различия не значимы (ОШ 0,810; 95% ДИ 0,463–1,418).

● Обсуждение

Представлены первые данные по непосредственным исходам МВО с ПДР по поводу ЗНО различных локализаций. Основной упор был сделан на внутригрупповой анализ для определения характера и структуры послеоперационных осложнений и летальности, а также выявления основных факторов риска. В целом по результатам исследования необходимо было определить переносимость сложных и травматичных вмешательств в условиях специализированных учреждений.

Частота осложнений ≥3 по CD и летальность (36,9 и 5,9%) в контрольной группе в целом соответствуют литературным данным [14]. При сравнении с группой больных, перенесших МВО с ПДР, получены сопоставимые данные по этим показателям (38,6 и 7,2%). Различия не были статистически значимыми. Считаем, что представленный репрезентативный материал и полученные результаты в целом позволяют сделать вывод о приемлемой переносимости МВО с ПДР. Безусловно, требуется более детальный анализ в каждой подгруппе больных после МВО с ПДР в зависимости от резецированного (удаленного) органа и объема, вида операции. Отдельного изучения требует группа больных, перенесших резекцию печени и ПДР, поскольку в этой группе было значительно больше послеоперационных осложнений CD ≥3 ($p = 0,031$). По данным литературы, такие вмешательства сопровождаются большой частотой осложнений и летальностью (97,4 и 26%) [15]. В представленном исследовании у 6 (85,7%) из 7 больных после ПДР с гемигепатэктомией были осложнения CD ≥3, умер 1 (14,3%) пациент.

Детального изучения требуют также больные, перенесшие ПДР с резекцией толстой кишки, поскольку в этой группе отметили значительно большую частоту летального исхода ($p = 0,002$) по сравнению с группой контроля. Известно, что ПДР с резекцией толстой кишки сопровождается большой частотой осложнений и летальности (73 и 25%) [4, 6, 16]. В обсуждаемом исследовании после ПДР с резекцией толстой кишки умерло 13 (13,7%) пациентов из 95.

После МВО с ПДР гастростаз развился у 65 (25,9%) больных, у 30 (46,2%) из них гастростаз сочетался с другими осложнениями. Это может быть косвенным признаком того, что гастростаз развивается не только как самостоятельное осложнение, но и как проявление другого осложнения. Данный факт был отмечен также в других исследованиях [17].

Влияние плотности культи и размера протока ПЖ на непосредственные исходы после ПДР подтверждено во многих исследованиях [18]. В результате проведенного анализа также подтвердили статистически значимое влияние плотности ПЖ и диаметра ППЖ на непосредственные исходы операций.

Влияние ИМТ, ИБС, СД на исходы операции на ПЖ изучают давно. Действительно, в большинстве работ отмечено их негативное влияние на течение послеоперационного периода, увеличение риска осложнений и летального исхода [19–21]. В обсуждаемом исследовании также показано, что ИМТ и ИБС являются достоверными независимыми факторами развития осложнений CD ≥3, а СД — значимым фактором риска летального исхода после операции.

Больные, перенесшие МВО с ПДР, крайне разнородны как по локализации опухолевого процесса, так и по объему и характеру операций, поэтому изучение непосредственных результатов представляет непростую задачу. В перспективе, безусловно, предстоит подробный сравнительный анализ ближайших результатов операций с группой больных после стандартной ПДР, анализ и поиск факторов риска наиболее частых и грозных послеоперационных осложнений и летального исхода.

● Заключение

МВО с ПДР являются хирургическими вмешательствами, которые сопровождаются большой частотой послеоперационных осложнений (CD ≥3 — 38,6%) и летальностью (7,2%), но сопоставимыми с ПДР в стандартном объеме. В целом это позволяет сделать вывод о приемлемой переносимости этих сложных и травматичных операций при условии их выполнения высококвалифицированными специалистами в специализированных учреждениях.

Участие авторов

Егоров В.И. — сбор и обработка материала, написание текста статьи, статистическая обработка данных.

Котельников А.Г. — концепция и общий план исследования, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта.

Патютко Ю.И. — утверждение окончательного варианта.

Ахметзянов Ф.Ш. — концепция и общий план исследования.

Подлужный Д.В. — сбор и обработка материала.

Рувинский Д.М. — написание текста.

Кудашкин Н.Е. — сбор и обработка материала.

Поляков А.Н. — сбор и обработка материала.

Authors contributions

Egorov V.I. — collection and processing of material, writing text, statistical analysis.

Kotelnikov A.G. — concept and design of the study, editing, approval of the final version.

Patyutko Yu.I. — approval of the final version.

Akhmetzyanov F.Sh. — concept and design of the study.

Podluzhny D.V. — collection and processing of material.

Ruvinsky D.M. — writing text.

Kudashkin N.E. — collecting and processing material.

Polyakov A.N. — collection and processing of material.

Список литературы [References]

- Dumitrascu T. Pancreaticoduodenectomies with concurrent colectomies: indications, technical issues, complications, and oncological outcomes. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (24): 7682. <https://doi.org/10.3390/jcm12247682>
- Li D.B., You J., Wang S.J., Zhou Y.M. Pancreaticoduodenectomy for locally advanced gastric cancer: results from a pooled analysis. *Asian J. Surg.* 2019; 42 (3): 477–481. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2018.09.005>
- Meng L., Huang Z., Liu J., Lai H., Zuo H., Liao J., Lin Y., Tang W., Mo X. En bloc resection of a T4B stage cancer of the hepatic flexure of the colon invading the liver, gall bladder, and pancreas/duodenum: a case report. *Clin. Case Rep.* 2020; 8 (12): 3524–3528. <https://doi.org/10.1002/ccr3.3455>
- Giuliani T., Di Gioia A., Andrianello S., Marchegiani G., Bassi C. Pancreatoduodenectomy associated with colonic resections: indications, pitfalls, and outcomes. *Updates Surg.* 2021; 73 (2): 379–390. <https://doi.org/10.1007/s13304-021-00996-7>
- Mizuno T., Ebata T., Yokoyama Y., Igami T., Yamaguchi J., Onoe S., Watanabe N., Ando M., Nagino M. Major hepatectomy with or without pancreatoduodenectomy for advanced gallbladder cancer. *Br. J. Surg.* 2019; 106 (5): 626–635. <https://doi.org/10.1002/bjs.11088>
- Cojocari N., Crihana G.V., Bacalbasa N., Balescu I., David L. Right-sided colon cancer with invasion of the duodenum or pancreas: a glimpse into our experience. *Exp. Ther. Med.* 2021; 22 (6): 1378. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10813>
- Bosscher M.R., Leeuwen B.L., Hoekstra H.J. Current management of surgical oncologic emergencies. *PLoS One.* 2015; 10 (5): e0124641. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124641>
- Патютко Ю.И., Кудашкин Н.Е., Котельников А.Г. Хирургическое лечение местно-распространенного рака правой половины толстой кишки. Онкологическая колопроктология. 2014; (2): 28–32. <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2014-0-2-28-32>
- Patyutko Yu.I., Kudashkin N.E., Kotelnikov A.G. Surgical treatment of locally advanced right colon cancer. *Onkologicheskaya Koloproktologiya.* 2014; (2): 28–32. <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2014-0-2-28-32> (In Russian)
- Zhu R., Grisotti G., Salem R.R., Khan S.A. Pancreaticoduodenectomy for locally advanced colon cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *World J. Surg. Oncol.* 2016; 14 (1): 12. <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0755-7>
- Yan X.L., Wang K., Bao Q., Wang H.W., Jin K.M., Wang J.Y., Xing B.C. En bloc right hemicolectomy with pancreatoduodenectomy for right-sided colon cancer invading duodenum. *BMC Surg.* 2021; 21 (1): 302. <https://doi.org/10.1186/s12893-021-01286-0>
- Khalili M., Daniels L., Gleeson E.M., Grandhi N., Thandoni A., Burg F., Holleran L., Morano W.F., Bowne W.B. Pancreaticoduodenectomy outcomes for locally advanced right colon cancers: a systematic review. *Surgery.* 2019; 166 (2): 223–229. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.04.020>
- Roberts P., Seevaratnam R., Cardoso R., Law C., Helyer L., Coburn N. Systematic review of pancreaticoduodenectomy for locally advanced gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2012; 15 Suppl 1: S108–115. <https://doi.org/10.1007/s10120-011-0086-5>
- Vogel J.D., Felder S.I., Bhama A.R., Hawkins A.T., Langenfeld S.J., Shaffer V.O., Thorsen A.J., Weiser M.R., Chang G.J., Lightner A.L., Feingold D.L., Paquette I.M. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the management of colon cancer. *Dis. Colon. Rectum.* 2022; 65 (2): 148–177. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000002323>
- Aiolfi A., Lombardo F., Bonitta G., Danelli P., Bona D. Systematic review and updated network meta-analysis comparing open, laparoscopic, and robotic pancreaticoduodenectomy. *Updates Surg.* 2021; 73 (3): 909–922. <https://doi.org/10.1007/s13304-020-00916-1>
- Fancellu A., Sanna V., Deiana G., Ninniri C., Turilli D., Perra T., Porcu A. Current role of hepatopancreatoduodenectomy for the management of gallbladder cancer and extrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2021; 13 (6): 625–637. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v13.i6.625>
- Solaini L., de Rooij T., Marsman E.M., Te Riele W.W., Tanis P.J., van Gulik T.M., Gouma D.J., Bhayani N.H., Hackert T., Busch O.R., Besselink M.G. Pancreatoduodenectomy with colon resection for pancreatic cancer: a systematic review. *HPB (Oxford).* 2018; 20 (10): 881–887. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.03.017>
- Takahashi R., Ohashi M., Hiki N., Makuuchi R., Ida S., Kumagai K., Sano T., Nunobe S. Risk factors and prognosis of gastric stasis, a crucial problem after laparoscopic pylorus-preserving gastrectomy for early middle-third gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2020; 23 (4): 707–715. <https://doi.org/10.1007/s10120-019-01037-4>
- Ke Z., Cui J., Hu N., Yang Z., Chen H., Hu J., Wang C., Wu H., Nie X., Xiong J. Risk factors for postoperative pancreatic fistula: analysis of 170 consecutive cases of pancreaticoduodenectomy based on the updated ISGPS classification and grading system. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (35): e12151. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012151>
- Wang X., Liang X., Wang S., Zhang C.S. The Impact of body mass index on multiple complications, respiratory complications, failure to rescue and in-hospital mortality after laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a single-center retrospective study. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* 2024; 34 (6): 497–504. <https://doi.org/10.1089/lap.2023.0459>

20. Larsson P., Feldt K., Holmberg M., Swartling O., Sparrelid E., Klevebro F., Ghorbani P. Preoperative heart disease and risk for postoperative complications after pancreatoduodenectomy. *HPB (Oxford)*. 2022; 24 (11): 1854–1860. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2022.07.002>
21. Hank T., Sandini M., Qadan M., Weniger M., Ciprani D., Li A., Ferrone C.R., Warshaw A.L., Lillemoe K.D., Fernández-Del Castillo C. Diabetes mellitus is associated with unfavorable pathologic features, increased postoperative mortality, and worse long-term survival in resected pancreatic cancer. *Pancreatology*. 2020; 20 (1): 125–131. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.10.007>

Сведения об авторах [Authors info]

Егоров Василий Иванович — канд. мед. наук, ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО “Казанский ГМУ” Минздрава России; врач-онколог, ГАУЗ “Республиканский клинический онкологический диспансер” Минздрава Республики Татарстан; соискатель отделения абдоминальной онкологии №2 ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-6603-1390>. E-mail: drvasiliy21@gmail.com

Котельников Алексей Геннадьевич — доктор мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии №2 ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-2811-0549>. E-mail: kotelnikovag@mail.ru

Патютко Юрий Иванович — доктор мед. наук, профессор, главный научный консультант отделения абдоминальной онкологии №2 ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-9254-1346>. E-mail: mikpat@mail.ru

Ахметзянов Фоат Шайхутдинович — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО “Казанский ГМУ” Минздрава России; руководитель хирургической клиники ГАУЗ “Республиканский клинический онкологический диспансер” Минздрава Республики Татарстан. <https://orcid.org/0000-0002-4516-1997>. E-mail: akhmetzyanov@mail.ru

Подлужный Данил Викторович — канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением абдоминальной онкологии №2 ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-7375-3378>. E-mail: dr.podluzhny@mail.ru

Рувинский Давид Маркович — врач-онколог, заведующий онкологическим отделением №11 ГАУЗ “Республиканский клинический онкологический диспансер” Минздрава Республики Татарстан. <https://orcid.org/0000-0002-5217-7276>. E-mail: ruvindm@mail.ru

Кудашкин Николай Евгеньевич — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии №2 ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0003-0504-585X>. E-mail: dr.kudashkin@mail.ru

Поляков Александр Николаевич — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии №2 ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>. E-mail: dr.alex@gmail.com

Для корреспонденции *: Егоров Василий Иванович — e-mail: drvasiliy21@gmail.com

Vasiliy I. Egorov — Cand. of Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Oncology, Radiation Diagnostics, and Radiation Therapy, Kazan State Medical University; Oncologist, Republican Clinical Oncology Dispensary; Applicant, Department of Abdominal Oncology No.2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-6603-1390>. E-mail: drvasiliy21@gmail.com

Aleksey G. Kotelnikov — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Department of Abdominal Oncology No.2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-2811-0549>. E-mail: kotelnikovag@mail.ru

Yury I. Patyutko — Doct. of Sci. (Med.), Chief Scientific Consultant, Department of Abdominal Oncology No.2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0001-9254-1346>. E-mail: mikpat@mail.ru

Foat Sh. Akhmetzyanov — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Kazan State Medical University; Head of the Surgical Clinic, Republican Clinical Oncology Dispensary. <https://orcid.org/0000-0002-4516-1997>. E-mail: akhmetzyanov@mail.ru

Danil V. Podluzhny — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Abdominal Oncology No.2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Healthcare of the Russia Federation. <https://orcid.org/0000-0001-7375-3378>. E-mail: dr.podluzhny@mail.ru

David M. Ruvinsky — Oncologist, Head of the Oncology Department No.11, Republican Clinical Oncology Dispensary. <https://orcid.org/0000-0002-5217-7276>. E-mail: ruvindm@mail.ru

Nikolai E. Kudashkin — Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Abdominal Oncology No.2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-0504-585X>. E-mail: dr.kudashkin@mail.ru

Alexandr N. Polyakov — Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Abdominal Oncology No.2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>. E-mail: dr.alex@gmail.com

For correspondence *: Vasiliy I. Egorov — e-mail: drvasiliy21@gmail.com

Статья поступила в редакцию журнала 12.08.2024.
Received 12 August 2024.

Принята к публикации 28 января 2025.
Accepted for publication 28 January 2025.

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-69-76>

Рак желчного пузыря: диагностика и лечение

Икрамов Р.З., Турченко И.А. *, Гончаров А.Б., Маринова Л.А.,
Попов А.Ю., Вишневецкий В.А., Гурмиков Б.Н.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневецкого»
Минздрава России; 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27, Российская Федерация

Цель. Анализ актуальных литературных источников по раку желчного пузыря, а также изучение отдаленных результатов лечения при этом заболевании.

Материал и методы. Ретроспективно анализировали результаты лечения 33 пациентов с гистологически подтвержденным раком желчного пузыря.

Результаты. На дооперационном этапе диагноз «рак желчного пузыря» был установлен 19 (58%) пациентам, в 11 (33%) наблюдениях был установлен диагноз воротной холангиокарциномы, холангиоцеллюлярного и гепатоцеллюлярного рака. Злокачественное новообразование было диагностировано в 30 (91%) наблюдениях до операции. Резекционные вмешательства выполнены 21 (64%) пациенту, резекцию R0 удалось выполнить в 7 (21%) наблюдениях, операция R1 выполнена 11 (33%) больным. Продолжительность пребывания в стационаре составила 15,6 (1–71) дня. Медиана выживаемости – 10,5 мес.

Заключение. Выявление рака желчного пузыря и лечение сопряжены с немалыми сложностями. Первостепенным направлением развития должно стать обеспечение ранней и точной диагностики и радикальной хирургической помощи. С учетом агрессивного характера опухоли, определенный потенциал могут иметь исследования биологических особенностей этого типа рака.

Ключевые слова: желчный пузырь; рак; полипоз; резекция печени; лимфаденэктомия; выживаемость

Ссылка для цитирования: Икрамов Р.З., Турченко И.А., Гончаров А.Б., Маринова Л.А., Попов А.Ю., Вишневецкий В.А., Гурмиков Б.Н. Рак желчного пузыря: диагностика и лечение. *Анналы хирургической гепатологии*. 2025; 30 (1): 69–76. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-69-76>

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Surgical treatment of gallbladder cancer

Ikramov R.Z., Turchenko I.A. *, Goncharov A.B., Marinova L.A.,
Popov A.Y., Vishnevsky V.A., Gurmikov B.N.

A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation; 27, str. Bolshaya Serpuhovskaya, Moscow, 115093, Russian Federation

Aim. To analyze current literature sources on gallbladder cancer and to study the long-term outcomes of treatment for this disease.

Materials and methods. The study involved a retrospective analysis of the treatment results of 33 patients with histologically confirmed gallbladder cancer.

Results. At the preoperative stage, the diagnosis of gallbladder cancer was established in 19 patients (58%), while 11 cases (33%) were diagnosed with portal cholangiocarcinoma, cholangiocellular carcinoma, and hepatocellular carcinoma. Malignant neoplasms were diagnosed in 30 cases (91%) prior to surgery. Resectional procedures were performed in 21 patients (64%), with R0 resection achieved in 7 cases (21%) and R1 surgery performed in 11 patients (33%). The average duration of hospital stay after surgery amounted to 15.6 (1–71) days. The median survival time accounted for 10.5 months.

Conclusion. The detection and treatment of gallbladder cancer are associated with considerable challenges. Ensuring early and accurate diagnosis and radical surgical intervention stands as a primary aspect to develop. Given the aggressive nature of the tumor, research into the biological characteristics of this type of cancer may hold significant potential.

Keywords: gallbladder; cancer; polyposis; liver resection; lymphadenectomy; survival

For citation: Ikramov R.Z., Turchenko I.A., Goncharov A.B., Marinova L.A., Popov A.Y., Vishnevsky V.A., Gurmikov B.N. Surgical treatment of gallbladder cancer. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2025; 30 (1): 69–76. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-69-76> (In Russian)

The authors declare no conflict of interest.

● Введение

Рак желчного пузыря (РЖП) представляет собой достаточно редкий вид опухоли, характеризуется местной сосудистой инвазией и обширным регионарным лимфогенным и гематогенным метастазированием. Только 20% больных РЖП подлежат радикальному хирургическому лечению на момент диагностики. Причиной тому является способность РЖП к раннему метастазированию и отсутствие специфических симптомов [1, 2]. Даже при резектабельном местно-распространенном процессе пятилетняя выживаемость составляет 10–25% [3]. РЖП является причиной 1,7% всех смертей от злокачественных новообразований (ЗНО) в мире [4].

Эпидемиология. По данным Росстата, в 2021 г. заболеваемость ЗНО желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков (ЖП) составила 0,6 на 100 тыс. женщин и 0,5 на 100 тыс. мужчин [5]. Отдельных официальных статистических данных о заболеваемости РЖП в России нет. По данным Международного онкологического исследовательского агентства, частота РЖП гетерогенна и зависит от региона. Наибольшую распространенность заболевание имеет в таких странах, как Боливия, Чили, Бангладеш, Непал и Алжир и варьирует от 4,4 до 7,6 на 100 тыс. населения. В Европе заболеваемость составляет 0,5–1,7 на 100 тыс. [6]. Согласно статистическому отчету GLOBOCAN, в 2022 г. среднемировая заболеваемость РЖП составила 0,9 на 100 тыс. мужчин и 1,4 на 1000 тыс. женщин. РЖП – единственный вид злокачественной опухоли абдоминальной локализации, который поражает женщин чаще, чем мужчин [7].

Факторы риска. В патогенезе РЖП большое значение придается изменениям в билиарной системе, таким как дискинезия ЖП, воспаление желчного пузыря, желчнокаменная болезнь (ЖКБ). ЖКБ – один из значимых факторов риска. Длительные воспалительные изменения в эпителии ЖП вследствие механического повреждения слизистой конкрементами способны индуцировать развитие РЖП. Камни ЖП >2 см при длительности ЖКБ >5 лет значительно увеличивают риск развития РЖП. С учетом имеющихся эпидемиологических данных можно утверждать, что факторами риска развития ЗНО ЖП являются также женский пол и принадлежность к этносам эндемичных регионов, таких как Чили, Индия, Польша и Япония [8]. Также риск развития заболевания увеличивается с возрастом: >60% больных РЖП старше 65 лет [9]. Значимым фактором риска является длительное течение ЖКБ и полипоз ЖП: при этих заболеваниях относительный риск РЖП может составлять 23,8 [8]. Однако следует отметить, что, по результатам

исследований, полипы ЖП оказались меньшим фактором риска. Они являются случайной находкой при УЗИ в 0,3–9,5% наблюдений и у 2–12% больных могут быть обнаружены при гистологическом исследовании ЖП после холецистэктомии [10]. Большинство таких находок представляют собой фокальный аденомиоматоз и воспалительные полипы, которые не являются неопластическими [11]. Полипы >1 см чаще имеют неопластическую природу, но даже на фоне таких образований частота РЖП не превышает 10% [12].

Диагностика. Диагностика РЖП представляет определенные сложности в первую очередь ввиду неспецифичности клинической картины. Основными симптомами являются боль в эпигастриальной области или правом подреберье, а такие признаки, как механическая желтуха и потеря массы тела, проявляются уже на поздних стадиях заболевания и являются предикторами плохого прогноза [13].

Особую роль играют изобразительные методы диагностики. УЗИ является наиболее распространенным инструментальным методом исследования пациентов с абдоминальными жалобами. Считают, что УЗИ позволяет достаточно точно определять не только камни ЖП, но и локальное или распространенное утолщение его стенок. Однако возможности УЗИ в определении стадии опухоли ограничены, поскольку метод малоэффективен в определении пораженных лимфоузлов или канцероматоза [13–15]. УЗИ обладает наибольшей эффективностью при обнаружении полипов ЖП. Европейскими обществами гастроинтестинальной хирургии и радиологии (ESGAR, EAES, EFISDS, ESGE) были разработаны общие клинические рекомендации по ведению пациентов с полипами ЖП (табл. 1) [16].

КТ в отличие от УЗИ не всегда позволяет достоверно определить утолщение стенки ЖП или конкременты, однако обладает и очевидными преимуществами. В частности, КТ позволяет оценить зоны ЖП, экранированные камнями, определить местное распространение опухоли и предоставляет данные о вовлечении сосудистых структур. При определении резектабельности опухолевого процесса чувствительность КТ составляет 99%, специфичность – 76% [16, 17]. МРТ имеет преимущества по сравнению с КТ при изучении мягкотканых образований, а МРХПГ позволяет избежать инвазивных методов диагностики и определить состояние желчевыводящей системы [18]. Однако МРТ не имеет значимых преимуществ по сравнению с КТ в определении стадии РЖП и источника опухолевого роста при дифференциальной диагностике [19].

Таблица 1. Клинические рекомендации по ведению пациентов с полипозом ЖП**Table 1.** Clinical recommendations for managing patients with gallbladder polyposis

Характеристика	Тактика
Полиповидное образование ЖП ≥ 10 мм	Холецистэктомия ¹ Консилиум для определения индивидуального онкологического риска
Полиповидное образование с симптомами, потенциально связанными с ЖП, и отсутствием других причин их развития	Холецистэктомия ¹
Полиповидное образование 6–9 мм с одним и более онкологических факторов риска ²	Холецистэктомия ¹
Полиповидное образование 6–9 мм при отсутствии онкологических факторов риска, ≤ 5 мм при наличии онкологических факторов риска	Контрольное УЗИ через 6 мес, 1 год, 2 года; прекратить через 2 года при отсутствии роста
Рост полиповидного образования до 10 мм за время наблюдения	Холецистэктомия ¹
Рост полиповидного образования на ≥ 2 мм за время наблюдения	Оценка размера новообразования и факторов риска для пациента Мультидисциплинарный консилиум для определения дальнейшей тактики лечения
Исчезновение полиповидного образования за время наблюдения	Дальнейшее наблюдение может быть прекращено
Полиповидное образование ≤ 5 мм, онкологические факторы риска отсутствуют	Контрольные обследования не требуются

Примечание: ¹ — если пациент подходит для операции и согласен на нее; ² — онкологические факторы риска: возраст >60 лет, первичный склерозирующий холангит в анамнезе, азиатский этнос, образование на толстой ножке, включая утолщение стенки желчного пузыря >4 мм.

Note: ¹ — is recommended if the patient is fit for surgery and accepts it; ² — oncological risk factors: age >60 years, history of primary sclerosing cholangitis, asian ethnicity, sessile polypoid lesion, including focal gallbladder wall thickening >4 mm.

Тактика лечения. Клиническое ведение больных РЖП можно осуществлять по следующим основным сценариям.

1. Выявление РЖП во время или после операции по поводу ЗНО гепатопанкреатодуоденальной зоны (ГПДЗ).

2. ЗНО ЖП выявляют интраоперационно при выполнении холецистэктомии по поводу доброкачественного заболевания.

3. Определение диагноза на стадии патоморфологического исследования после рутинной холецистэктомии.

4. РЖП выявляют при обследовании по поводу боли в правом подреберье.

5. ЗНО ЖП становится случайной находкой в результате применения того или иного изобразительного метода диагностики.

Вне зависимости от сценария, оптимальной тактикой лечения при РЖП в настоящее время считают радикальную хирургическую операцию при условии резектабельности процесса. Согласно клиническим рекомендациям NCCN, стандартная холецистэктомия является доста-

точным объемом оперативного лечения при опухолях до стадии T1bN0M0. При обнаружении опухоли $\geq T2$ холецистэктомия должна быть дополнена резекцией печени (сегменты IVb, V) и лимфаденэктомией из печеночно-двенадцатиперстной связки [20]. Из клинических рекомендаций Ассоциации онкологов России следует, что холецистэктомию с резекцией сегментов IVb и V и лимфаденэктомией следует выполнять даже на ранних стадиях РЖП. При обнаружении злокачественной опухоли ЖП после стандартной холецистэктомии пациент должен быть немедленно направлен на повторную операцию — резекцию печени и лимфаденэктомию, при отсутствии признаков нерезектабельности по данным обследования [21]. Как российские, так и западные клинические рекомендации предполагают проведение адъювантной химиотерапии вне зависимости от статуса R после оперативного лечения [20, 21].

Цель исследования — анализ актуальных данных литературы по РЖП, а также изучение отдаленных результатов лечения.

● Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 33 пациентов, которым был установлен диагноз РЖП и проведено лечение в условиях онкологического отделения хирургических методов лечения НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского с января 2014 г. по март 2024 г. Диагноз был гистологически подтвержден во всех наблюдениях. Мужчин было 7 (21%), женщин — 26 (79%). Средний возраст пациентов составил 62,3 (38–76) года: мужчин — 58,1 (38–74) года, женщин — 63,4 (47–76) года. Сахарный диабет был у 6 (18%) пациентов, гипертоническая болезнь — у 9 (27%). При сборе анамнеза у 16 (48%) пациентов — 3 (9%) мужчин и 13 (39%) женщин — была выявлена ЖКБ. Абсолютное большинство — 29 (88%) больных — на момент поступления уже имели в анамнезе клинические проявления, связанные с заболеванием органов ГПДЗ. Средняя продолжительность заболевания от начала проявления клинических симптомов составила 6,1 (1–38) мес. У многих пациентов уже были выраженные клинические проявления и перенесенные оперативные вмешательства. До поступления в Центр 6 пациентам были выполнены полостные или лапароскопические вмешательства на органах ГПДЗ, 15 (45%) больным осуществили различные ретроградные и антеградные мини-инвазивные вмешательства на ЖП. У 30 из 33 больных перед оперативным вмешательством в Центре диагноз ЗНО органа ГПДЗ был установлен. Только в 19 (58%) наблюдениях РЖП был диагностирован до операции, в остальных случаях этот диагноз был поставлен лишь при гистологическом исследовании. При этом в 12 (36%) наблюдениях диагноз был

установлен при проведении инвазивных вмешательств в других лечебных учреждениях. Значительная часть пациентов — 11 (33%) — была госпитализирована для оперативного лечения по поводу воротной холангиокарциномы, холангиоцеллюлярного рака или гепатоцеллюлярной карциномы. У 2 (6%) больных показанием к оперативному лечению стал аденомиоматоз желчного пузыря; у 1 пациента предоперационным диагнозом был хронический калькулезный холецистит с паравезикальным инфильтратом.

Радикальное оперативное вмешательство в Центре на основании данных предоперационной диагностики выполнено 21 (64%) пациенту, у остальных больных вмешательства носили паллиативный и эксплоративный характер. Характер выполненных резекционных вмешательств указан в табл. 2. При этом только в 7 наблюдениях был достигнут уровень R0. В 11 (33%) наблюдениях была выполнена резекция R1, в 3 (9%) наблюдениях выполнили циторедуктивные операции (R2).

● Результаты

Послеоперационные осложнения классифицированы по Clavien–Dindo (CD): класс (степень) I определен у 5 (15%) больных, II — у 7 (21%), IIIa — у 4 (12%), IIIb — у 1 (3%), IV — у 3 (9%), летальный исход отмечен в 2 (6%) наблюдениях. Продолжительность пребывания пациентов в стационаре после операции составила 15,6 (1–71) дня. В 19 (58%) наблюдениях по результатам обследования и лечения диагностирована опухоль T4 или отдаленное метастазирование.

Таблица 2. Характеристика резекционных вмешательств
Table 2. Characteristics of resectional procedures

Операция	Число наблюдений, абс. (%)
Холецистэктомия, бисегментэктомия IV, V, лимфаденэктомия	9
Холецистэктомия, бисегментэктомия IV, V, лимфаденэктомия, резекция общего желчного и общего печеночного протоков, реконструктивная гепатикоеюностомия на выключенной по Ру петле тонкой кишки	6
Холецистэктомия, бисегментэктомия IV, V, лимфаденэктомия, дренирование общего желчного протока по Холстеду	2
Расширенная левосторонняя гемигепатэктомия с резекцией большого сальника	1
Холецистэктомия, гепатикоеюностомия на чреспеченочном дренаже, дренирование брюшной полости	1
Комбинированная резекция I, IVb, V, VI сегментов, холецистэктомия, правосторонняя гемиколэктомия, резекция большого сальника и передней брюшной стенки	1
Анатомическая резекция сегментов IVb, V, VI, удаление кисты (тератомы?) левого яичника, дренирование брюшной полости	1

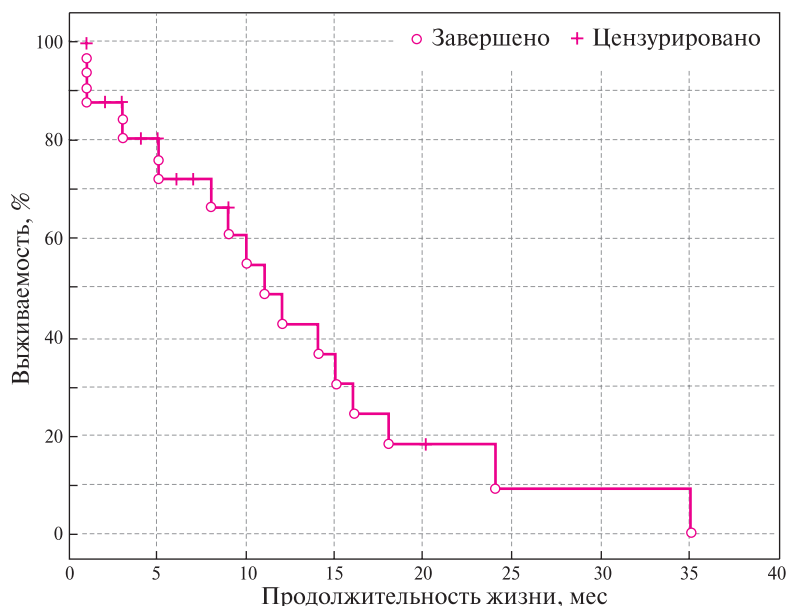


Рисунок. Диаграмма. Выживаемость по Каплану–Майеру.

Figure. Diagram. Kaplan–Meier survival.

Отдаленные результаты представлены на рисунке. Выживаемость изучали по данным амбулаторного наблюдения, с помощью телефонной связи с пациентами и реестра наследственных дел Российской Федерации. Дату смерти удалось установить в 19 (58%) наблюдениях, медиана выживаемости составила 10,5 мес.

● Обсуждение

Собранные анамнестические данные пациентов о потенциальных факторах риска РЖП вполне соответствуют результатам, приведенным в мировой литературе. Хотя полипоз ЖП и представляет определенный интерес для исследования его потенциала к малигнизации, этот потенциал представляется невысоким, что подтверждено с помощью современного метаанализа и продемонстрировано при изучении указанной выборки пациентов [15]. Превалирующее число пациентов женского пола и высокая частота ЖКБ в анамнезе также схожи с данными мировой статистики. Поскольку ЖКБ является ведущим фактором риска РЖП, крайне важную профилактическую роль играют своевременная холецистэктомия и недопущение длительного камненосительства, даже при слабовыраженных симптомах. Анализ серии наблюдений наглядно демонстрирует значительные сложности в диагностике РЖП. Следует отметить, что эта проблема имеет общемировой характер. Общепризнан феномен случайно выявленного РЖП, и тактику лечения при таком сценарии активно изучают зарубежные коллеги [22]. На примере зарубежной литературы определенные преимущества в диагностике РЖП демонстрирует диффузионно-взве-

шенная МРТ, однако в современных реалиях она далеко не всегда доступна [23]. При РЖП, выявленном при рутинной холецистэктомии, показана повторная операция с резекцией IV и V сегментов печени и тщательной лимфаденэктомией.

Стандартным объемом операции при карциноме желчного пузыря $\geq T2$ у представленных пациентов является холецистэктомия с резекцией IV и V сегментов печени и лимфаденэктомией из печеночно-двенадцатиперстной связки. В отдельных ситуациях этот объем был дополнен резекцией внепеченочных ЖП и реконструкцией для обеспечения пассажа желчи. Указанное расширение объема не привело к изменению выживаемости, хотя и отвечает принципам онкологического радикализма. Статистический анализ в этом исследовании не проводили, однако метаанализ группы китайских коллег подтверждает отсутствие целесообразности в рутинной резекции внепеченочных ЖП [24]. После выполнения резекционных вмешательств получено значительное число результатов R1 и R2, что можно считать следствием сложности диагностики и стадирования опухолевого процесса. Схожая картина продемонстрирована в когортном исследовании 247 наблюдений РПЖ. В 181 наблюдении опухоль была выявлена случайно, и в этой группе впоследствии был выявлен 131 пациент с местным рецидивом [25]. В значительной степени такая картина также формируется по причине агрессивности РПЖ и выраженного инфильтративного роста.

Особый потенциал приобретают исследования по изучению молекулярно-генетических особенностей биологии РПЖ для разработки

наиболее эффективного лекарственного лечения. В настоящее время всем пациентам с карциномой ЖП назначают лечение препаратами платины и пиримидинового ряда в качестве базовой адъювантной химиотерапии [21]. Наиболее крупным исследованием генетических особенностей РПЖ можно считать метаанализ 62 исследований, объединивший данные 3893 образцов опухолей ЖП. Исследователи обнаружили мутации в генах *ATM*, *ERBB2* и *PIK3CA*, в отношении которых применяют терапию моноклональными антителами при лечении по поводу других солидных опухолей. Таргетирование этих мутаций при лечении больных РПЖ изучают в настоящее время. Отдельно отмечено, что при обнаружении микросателлитной нестабильности в образцах карциномы ЖП возможно применение пембролизумаба, как при других солидных опухолях с этим свойством [26].

Послеоперационный клиничко-лабораторный контроль на фоне химиотерапии целесообразно проводить каждые 3 мес. Помимо изобразительных методов, диагностика должна включать контроль маркера СА 19.9. Этот онкомаркер показал среднюю чувствительность (0,69), но высокую специфичность (0,91) при карциноме ЖП [27].

● Заключение

Диагностика РПЖ и лечение пациентов с этим заболеванием сопряжены с определенными сложностями даже в высокопоточковых хирургических центрах. Особенную сложность представляет дифференциальная диагностика РПЖ и воротной холангиокарциномы. При проведении резекционных вмешательств необходим агрессивный хирургический подход со стремлением к резекции R0 единым блоком, включая резекцию печени, удаление желчного пузыря, резекцию вовлеченных в процесс органов, лимфатических узлов и клетчатки. Основными направлениями дальнейшего развития следует считать раннюю и точную диагностику, адекватное определение стадии онкологического процесса, а также своевременное обеспечение радикальной хирургической помощи. Учитывая агрессивный характер РПЖ, перспективным является изучение биологических особенностей, включая молекулярно-генетические альтерации и опухолевое микроокружение.

Участие авторов

Икрамов Р.З. — сбор материала, написание текста статьи.

Турченко И.А. — написание текста статьи, сбор и обработка материала.

Гончаров А.Б. — статистическая обработка материала.

Маринова Л.А. — редактирование текста.

Попов А.Ю. — редактирование текста.

Вишневский В.А. — концепция исследования.

Гурмиков Б.Н. — общий план исследования, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors contributions

Ikramov R.Z. — writing text, collection of material.

Turchenko I.A. — writing text, collection and processing of material.

Goncharov A.B. — statistical analysis.

Marinova L.A. — editing.

Popov A.Y. — editing.

Vishnevsky V.A. — concept of research.

Gurmikov B.N. — design of the study, editing, approval of the final version of the article.

● Список литературы [References]

1. Wang C.C., Tsai M.C., Wang S.C., Peng C.M., Lee H.L., Chen H.Y., Yang T.W., Lin C.C., Sung W.W. Favorable gallbladder cancer mortality-to-incidence ratios of countries with good ranking of world's health system and high expenditures on health. *BMC Public Health*. 2019; 19 (1): 1025. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7160-z>
2. Shukla S.K., Singh G., Shahi K.S., Bhuvan Pant P. Staging, treatment, and future approaches of gallbladder carcinoma. *J. Gastrointest. Cancer*. 2018; 49 (1): 9–15. <https://doi.org/10.1007/s12029-017-0036-5>
3. Krell R.W., Wei A.C. Gallbladder cancer: surgical management. *Chin. Clin. Oncol*. 2019; 8 (4): 36. <https://doi.org/10.21037/cco.2019.06.06>
4. Schmidt M.A., Marciano-Bonilla L., Roberts L.R. Gallbladder cancer: epidemiology and genetic risk associations. *Chin. Clin. Oncol*. 2019; 8 (4): 31. <https://doi.org/10.21037/cco.2019.08.13>
5. Окладников С.М., Глотко О.Л., Иванова А.М., Моруга А.С., Никитина С.Ю., Страхова Е.В., Фатянова Л.Н., Чумарина В.Ж., Элефтерова М.П. Женщины и мужчины России. 2020. М.: Росстат, 2022. 208 с.
Okladnikov S.M., Glotko O.L., Ivanova A.M., Moruga A.S., Nikitina S.Yu., Strakhova E.V., Fatyanova L.N., Chumarina V.Zh., Elefterova M.P. *Zhenshchiny i muzhchiny Rossii* [Women and men in Russia]. 2020. Moscow: Rosstat, 2022. 208 p. (In Russian)
6. Ferlay J., Ervik M., Lam F., Laversanne M., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Soerjomataram I., Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer [сайт]. <https://gco.iarc.who.int/today>; 2024 [обновлено 08 февраля 2024; процитировано 24 апреля 2024] Доступно: https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/strip-chart?mode=population&cancers=12&populations=903_904_905_908_909_926_935
7. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin*. 2024; 74 (3): 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
8. Тонких Ю.Л., Васютин А.В., Цуканов В.В. Рак желчного пузыря: заболеваемость, факторы риска, диагностика. *Доктор.Ру*. 2024; 23 (1): 46–50. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2024-23-1-46-50>
Tonkikh Yu.L., Vasyutin A.V., Tsukanov V.V. Gallbladder cancer: incidence, risk factors, diagnostics. *Doctor.Ru*. 2024; 23 (1): 46–50. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2024-23-1-46-50> (In Russian)

9. Singh J., Shukla D., Gupta S., Shrivastav B.R., Tiwari P.K. Clinical epidemiology of gallbladder cancer in North-Central India and association of immunological markers, NLR, MLR and PLR in the diagnostic/prognostic prediction of GBC. *Cancer Treat. Res. Commun.* 2021; 28: 100431. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2021.100431>
10. Wiles R., Thoeni R.F., Barbu S.T., Vashist Y.K., Rafaelsen S.R., Dewhurst C., Arvanitakis M., Lahaye M., Soltes M., Perinel J., Roberts S.A. Management and follow-up of gallbladder polyps: Joint guidelines between the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR), European Association for Endoscopic Surgery and other Interventional Techniques (EAES), International Society of Digestive Surgery – European Federation (EFISDS) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Eur. Radiol.* 2017; 27 (9): 3856–3866. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4742-y>
11. Chatterjee A., Lopes Vendrami C., Nikolaidis P., Mittal P.K., Bandy A.J., Menias C.O., Hammond N.A., Yaghamai V., Yang G.Y., Miller F.H. Uncommon intraluminal tumors of the gallbladder and biliary tract: spectrum of imaging appearances. *Radiographics.* 2019; 39 (2): 388–412. <https://doi.org/10.1148/rg.2019180164>
12. Krell R.W., Wei A.C. Gallbladder cancer: surgical management. *Chinese Clin. Oncol.* 2019; 8 (4): 36. <https://doi.org/10.21037/cco.2019.06.06>
13. Roa J.C., Garcia P., Kapoor V.K., Maithel S.K., Javle M., Koshiol J. Gallbladder cancer. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2022; 8 (1): 69. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00398-y>
14. Roa J.C., Garcia P., Kapoor V.K., Maithel S.K., Javle M., Koshiol J. Publisher correction: gallbladder cancer. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2022; 8 (1): 75. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00408-z>
15. Gupta P., Meghashyam K., Marodia Y., Gupta V., Basher R., Das C.K., Yadav T.D., Irrinki S., Nada R., Dutta U. Locally advanced gallbladder cancer: a review of the criteria and role of imaging. *Abdom. Radiol. (NY).* 2021; 46 (3): 998–1007. <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02756-4>
16. Foley K.G., Lahaye M.J., Thoeni R.F., Soltes M., Dewhurst C., Barbu S.T., Vashist Y.K., Rafaelsen S.R., Arvanitakis M., Perinel J., Wiles R., Roberts S.A. Management and follow-up of gallbladder polyps: updated joint guidelines between the ESGAR, EAES, EFISDS and ESGE. *Eur. Radiol.* 2022; 32 (5): 3358–3368. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-08384-w>
17. John S., Moyana T., Shabana W., Walsh C., McInnes M.D.F. Gallbladder cancer: imaging appearance and pitfalls in diagnosis [Formula: see text]. *Can. Assoc. Radiol. J.* 2020; 71 (4): 448–458. <https://doi.org/10.1177/0846537120923273>
18. Ramachandran A., Srivastava D.N., Madhusudhan K.S. Gallbladder cancer revisited: the evolving role of a radiologist. *Br. J. Radiol.* 2021; 94 (1117): 20200726. <https://doi.org/10.1259/bjr.20200726>
19. Lopes Vendrami C., Magnetta M.J., Mittal P.K., Moreno C.C., Miller F.H. Gallbladder carcinoma and its differential diagnosis at MRI: what radiologists should know. *Radiographics.* 2021; 41 (1): 78–95. <https://doi.org/10.1148/rg.2021200087>
20. Neculoiu D., Neculoiu L.C., Popa R.M., Manea R.M. The Many hidden faces of gallbladder carcinoma on CT and MRI imaging – from A to Z. *Diagnostics (Basel).* 2024; 14 (5): 475. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14050475>
21. National Comprehensive Cancer Network. Biliary tract cancers (Version 3.2024). [сайт]. <https://www.nccn.org/home>; 2024 [обновлено 30 августа 2023; процитировано 5 мая 2024] Доступно: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/btc.pdf
22. Общероссийская общественная организация “Российское общество клинической онкологии”, Общероссийский национальный союз “Ассоциация онкологов России”. Рак желчевыводящей системы. Клинические рекомендации. 2020; 23 с. *Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizaciya “Rossijskoe obshchestvo klinicheskoy onkologii”, Obshcherossiyskij nacional'nyj soyuz “Associaciya onkologov Rossii”. Rak zhelchevyvodyashchej sistemy* [All-Russian Public Organization “Russian Society of Clinical Oncology”, All-Russian National Union “Association of Oncologists of Russia”. Gallbladder cancer. Clinical recommendations]. Clinical guidelines. 2020; 23 p.
23. Vega E.A., De Aretxabala X., Qiao W., Newhook T.E., Okuno M., Castillo F., Sanhueza M., Diaz C., Cavada G., Jarufe N., Munoz C., Rencoret G., Vivanco M., Joechle K., Tzeng C.D., Vauthey J.N., Vinuela E., Conrad C. Comparison of oncological outcomes after open and laparoscopic re-resection of incidental gallbladder cancer. *Br. J. Surg.* 2020; 107 (3): 289–300. <https://doi.org/10.1002/bjs.11379>
24. Kuipers H., Hoogwater F.J., Holtman G.A., van der Hoorn A., de Boer M.T., de Haas R.J. Clinical value of diffusion-weighted MRI for differentiation between benign and malignant gallbladder disease: a systematic review and meta-analysis. *Acta Radiol.* 2021; 62 (8): 987–996. <https://doi.org/10.1177/0284185120950115>
25. Lv T.R., Liu F., Hu H.J., Regmi P., Ma W.J., Yang Q., Jin Y.W., Li F.Y. The role of extra-hepatic bile duct resection in the surgical management of gallbladder carcinoma. A first meta-analysis. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2022; 48 (3): 482–491. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.11.131>
26. Kuipers H., de Bitter T.J.J., de Boer M.T., van der Post R.S., Nijkamp M.W., de Reuver P.R., Fehrmann R.S.N., Hoogwater F.J.H. Gallbladder cancer: current insights in genetic alterations and their possible therapeutic implications. *Cancers (Basel).* 2021; 13 (21): 5257. <https://doi.org/10.3390/cancers13215257>
27. Sachan A., Saluja S.S., Nekarakanti P.K., Nimisha, Mahajan B., Nag H.H., Mishra P.K. Raised CA19–9 and CEA have prognostic relevance in gallbladder carcinoma. *BMC Cancer.* 2020; 20 (1): 826. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07334-x>

Сведения об авторах [Authors info]

Икрамов Равшан Зияевич — доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0003-1552-4969>. E-mail: ikramov@ixv.ru

Турченко Иван Александрович — аспирант онкологического отделения хирургических методов лечения ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0003-3773-0536>. E-mail: iturchenko57@gmail.com

Гончаров Антон Борисович — научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-3528-036X>. E-mail: anton_goncharov@inbox.ru

Маринова Людмила Анатольевна — канд. мед. наук, руководитель группы интервенционной эндоскопии ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0003-3887-4785>. E-mail: lmarinova@bk.ru

Попов Анатолий Юрьевич — канд. мед. наук, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-6267-8237>. E-mail: popov_63@mail.ru

Вишневский Владимир Александрович — доктор мед. наук, профессор, советник директора ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-5039-4958>. E-mail: vishnevskyva@ixv.ru

Гурмиков Беслан Нуралиевич — доктор мед. наук, доцент, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-5958-3608>. E-mail: Gurmikov@mail.ru

Для корреспонденции *: Турченко Иван Александрович — e-mail: iturchenko57@gmail.com

Ravshan Z. Ikramov — Doct. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Oncology Department of Surgical Treatment Methods, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. <https://orcid.org/0000000315524969>. E-mail: ikramov@ixv.ru

Ivan A. Turchenko — Graduate Student, Oncology Department of Surgical Treatment Methods, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. <https://orcid.org/0000-0003-3773-0536>. E-mail: iturchenko57@gmail.com

Anton B. Goncharov — Researcher, Oncology Department of Surgical Treatment Methods, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. <https://orcid.org/0000-0002-3528-036X>. E-mail: anton_goncharov@inbox.ru

Lyudmila A. Marinova — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Interventional Endoscopy Group, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. <https://orcid.org/0000-0003-3887-4785>. E-mail: lmarinova@bk.ru

Anatoly Y. Popov — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. <https://orcid.org/0000-0001-6267-8237>. E-mail: popov_63@mail.ru

Vladimir A. Vishnevsky — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Advisor of the Director, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. <https://orcid.org/0000-0001-5039-4958>. E-mail: vishnevskyva@ixv.ru

Beslan N. Gurmikov — Doct. of Sci. (Med.), Head of the Oncology Department of Surgical Treatment Methods, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. <https://orcid.org/0000-0001-5958-3608>. E-mail: Gurmikov@mail.ru

For correspondence *: Ivan A. Turchenko — e-mail: iturchenko57@gmail.com

Статья поступила в редакцию журнала 20.08.2024.
Received 20 August 2024.

Принята к публикации 28 января 2025.
Accepted for publication 28 January 2025.

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-77-85>

Результаты лечения больных воротной холангиокарциномой доказанного IV типа по классификации Bismuth–Corlette

Мусатов А.Б., Мелехина О.В., Кулезнева Ю.В. *, Ефанов М.Г.,
Тараканов П.В., Цвиркун В.В., Садыков Б.А.

ГБУЗ “Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова” Департамента здравоохранения
г. Москвы; 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, Российская Федерация

Цель. Оценить результаты лечения больных с истинным IV типом воротной холангиокарциномы по классификации Bismuth–Corlette.

Материал и методы. Рассмотрены результаты обследования и лечения 272 пациентов с воротной холангиокарциномой за 2014–2022 гг. Опухоль IV типа по Bismuth–Corlette первично диагностировали у 59 пациентов.

Результаты. При оценке анатомии конfluence желчных протоков по данным МРТ и холангиографии IV тип опухоли по Bismuth–Corlette верифицирован только у 22 пациентов. У других больных распространенность опухолевого процесса была завышена ввиду иной анатомии конfluence протоков. Семь (33%) больных оперировали, вмешательство R0 выполнили 4 из них. Медиана выживаемости после радикальной операции составила 12 (8–23) мес, в группе паллиативных больных без химиотерапии – 3 (2–12) мес, с химиотерапией – 10 (3–34) мес.

Заключение. У трети больных с доказанным IV типом воротной холангиокарциномы по Bismuth–Corlette можно выполнить радикальное хирургическое вмешательство. Комплексный мультидисциплинарный подход к лечению позволяет увеличить продолжительность жизни паллиативных больных воротной холангиокарциномой.

Ключевые слова: печень; желчные протоки; воротная холангиокарцинома; классификация Bismuth–Corlette; конfluence желчных протоков; опухоль Клацкина; чреспеченочная холангиостомия

Ссылка для цитирования: Мусатов А.Б., Мелехина О.В., Кулезнева Ю.В., Ефанов М.Г., Тараканов П.В., Цвиркун В.В., Садыков Б.А. Результаты лечения больных воротной холангиокарциномой доказанного IV типа по классификации Bismuth–Corlette. *Анналы хирургической гепатологии*. 2025; 30 (1): 77–85.

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-77-85>

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment outcomes for patients with Bismuth–Corlette type IV portal cholangiocarcinoma

Musatov A.B., Melekhina O.V., Kulezneva Yu.V. *, Efanov M.G.,
Tarakanov P.V., Tsvirkun V.V., Sadykov B.A.

Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov; 86, Sh. Entuziastov, Moscow, 111123,
Russian Federation

Aim. To evaluate the treatment outcomes for patients with true type IV portal cholangiocarcinoma according to the Bismuth–Corlette classification.

Materials and methods. The study involved the treatment outcomes of 272 patients with portal cholangiocarcinoma for 2014–2022. Bismuth–Corlette type IV tumors were initially diagnosed in 59 patients.

Results. Upon assessing the anatomy of bile duct confluence using MRI and cholangiography, Bismuth–Corlette type IV tumors were verified in only 22 patients. In other cases, the extent of the tumor process was overestimated due to different anatomical configurations of the duct confluence. Seven patients (33%) underwent surgery, with R0 resection performed in four of them. The median survival after radical surgery accounted for 12 months (8–23 months), while in the palliative group without chemotherapy, it amounted to 3 months (2–12 months), and with chemotherapy – 10 months (3–34 months).

Conclusion. Radical surgical intervention can be performed in one-third of patients with proven Bismuth–Corlette type IV portal cholangiocarcinoma. A comprehensive multidisciplinary approach to treatment enhances the survival duration of palliative patients with portal cholangiocarcinoma.

Keywords: liver; bile ducts; portal cholangiocarcinoma; Bismuth–Corlette classification; bile duct confluence; Klatskin tumor; transhepatic biliary drainage

For citation: Musatov A.B., Melekhina O.V., Kulezneva Yu.V., Efanov M.G., Tarakanov P.V., Tsvirkun V.V., Sadykov B.A. Treatment outcomes for patients with Bismuth–Corlette type IV portal cholangiocarcinoma. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2025; 30 (1): 77–85. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-77-85> (In Russian)

The authors declare no conflict of interest.

● Введение

Большинство пациентов с воротной холангиокарциномой (ВХК) IV типа по классификации Bismuth–Corlette (BC) считают паллиативными вследствие распространения опухолевой инфильтрации по протокам обеих долей печени, а при разобщении секторальных и сегментарных протоков им зачастую не выполняют даже дренирующие вмешательства (AJCC, 7-е издание) [1]. Однако в классификации BC не учтена вариантная анатомия конфлюенса желчных протоков, что может приводить к завышению типа опухоли и неоправданному отказу от радикального лечения [2]. Кроме того, на основании одной лишь классификации BC невозможно оценить истинную стадию опухолевого процесса, поскольку она не отражает его распространенность на сосудистые структуры и лимфатические коллекторы, а также не учитывает отдаленные метастазы. Поэтому при ВХК необходима комплексная оценка онкологического процесса по классификации TNM в последней редакции [3]. Между тем результаты лечения пациентов с ВХК IV типа по BC в мировой литературе крайне разнородны и представлены без оценки типа строения конфлюенса желчных протоков.

Цель работы — оценка результатов лечения больных с истинным IV типом ВХК по классификации Bismuth–Corlette.

● Материал и методы

В МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ с 2014 по 2022 г. проходили лечение 272 пациента с ВХК. Опухоль IV типа по BC первично диагностирована у 59 больных — 29 мужчин и 30 женщин, средний возраст — 61,9 (27–79) года. Средний уровень общего билирубина при поступлении — $158,7 \pm 12,6$ (11,2–596,6) мкмоль/л, продолжительность желтухи — $33,7 \pm 5,8$ (2–210) дня. Для декомпрессии всем больным выполняли чрескожное чреспеченочное супрапапиллярное наружновнутреннее дренирование. На основании прямых холангиограмм проводили оценку анатомии конфлюенса желчных протоков по классификации Nakamura [4, 5]. Аджювантную химиотерапию (ХТ) назначали всем пациентам после нормализации биохимических показателей и при отсутствии холангита: схему GEMOX или капецитабин в зависимости от состояния пациента и выполненной операции. Для стандартизации обработки информации использовали классификацию TNM (2017).

● Результаты

Согласно классификации BC, IV типом ВХК считают распространение опухолевой инфильтрации выше уровня долевых желчных протоков. При анализе холангиограмм больных, у которых на основании КТ предполагали IV тип ВХК, было установлено, что только у 12 (20,3%) пациентов оказался 1-й тип формирования конфлюенса (рис. 1). У остальных пациентов выявлены варианты анатомии желчных протоков (рис. 2–6). В 11 (18,6%) наблюдениях достоверно установить строение конфлюенса было невозможно ввиду отсутствия достоверных данных обследования. В половине наблюдений ВХК выявлена трифуркация конфлюенса.

У 36 (61%) пациентов тип ВХК по BC был пересмотрен на основании данных прямой холангиографии и МСКТ по протяженности стриктуры и ее преимущественному распространению на правую или левую долю печени. Тип II определен у 12 (33,3%) больных, IIIa — у 2 (5,6%), IIIb — у 12 (33,3%), тип IV — у 10 (27,8%). В дальнейшем это учитывали при изучении возможности выполнения того или иного вида резекции R0. Истинный IV тип по BC был у 12 пациентов с 1-м типом строения конфлюенса

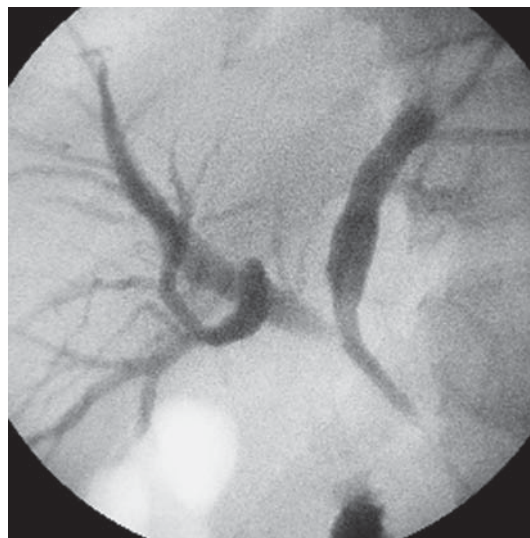


Рис. 1. Холангиограмма. Тип 1 конфлюенса желчных протоков по Nakamura. Типичное слияние секторальных протоков правой доли с формированием долевого желчного протока.

Fig. 1. Cholangiogram. Nakamura type 1 bile duct confluence. Typical confluence of the sectoral ducts of the right lobe with the formation of the lobar bile duct.

Рис. 2. Диаграмма. Распределение больных с ВХК согласно классификации строения конфлюенса желчных протоков Nakamura.

Fig. 2. Diagram. Distribution of patients with portal cholangiocarcinoma according to Nakamura classification of bile duct confluence structure.

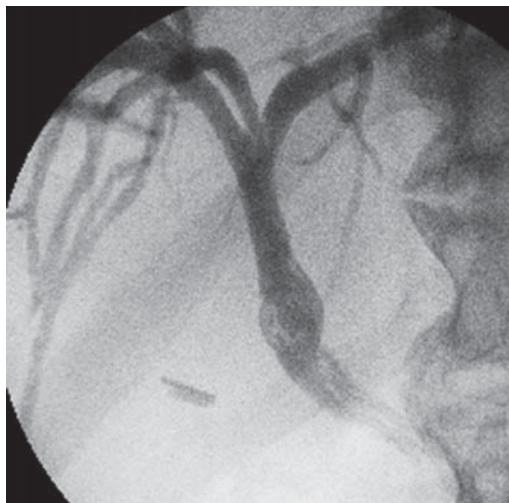
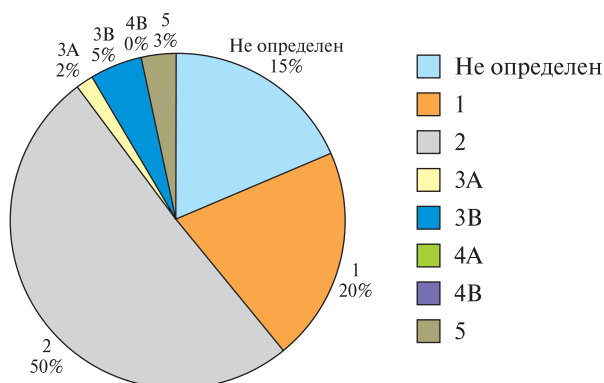


Рис. 3. Холангиограмма. Тип 2 конфлюенса по Nakamura — трифуркация, слияние секторальных протоков правой доли с отсутствием сформированного протока правой доли.

Fig. 3. Cholangiogram. Nakamura type 2 confluence — trifurcation, confluence of segmental ducts of the right lobe, no duct of the right lobe is formed.



Рис. 4. Холангиограмма. Тип 3А конфлюенса по Nakamura — впадение протока переднего сектора правой доли в проток левой доли.

Fig. 4. Cholangiogram. Nakamura type 3A confluence — confluence of the anterior sector duct of the right lobe with the left lobe duct.

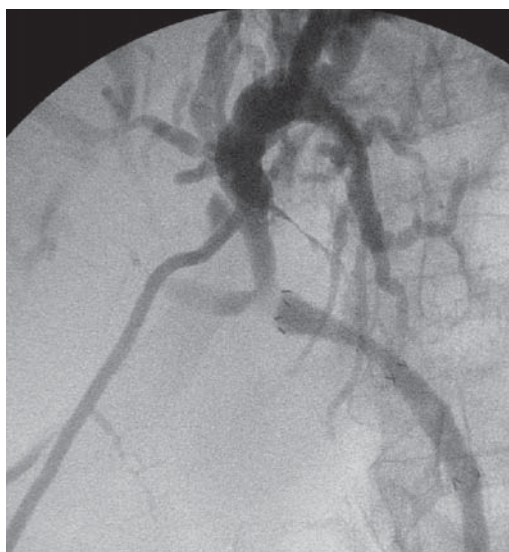


Рис. 5. Холангиограмма. Тип 3В конфлюенса по Nakamura — впадение протока заднего сектора правой доли в проток левой доли.

Fig. 5. Cholangiogram. Nakamura type 3B confluence — confluence of the posterior sector duct of the right lobe with the left lobe duct.



Рис. 6. Холангиограмма. Тип 5 конфлюенса по Nakamura — рассыпной.

Fig. 6. Cholangiogram. Nakamura type 5 confluence — combined confluence.

Таблица 1. Варианты билиарного дренирования, выполненные пациентам с IV типом ВХК до поступления в МКНЦ**Table 1.** Variants of biliary drainage performed on patients with type IV portal cholangiocarcinoma prior to admission to the Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Вариант дренирования	Число наблюдений, абс.				
	всего	холангит	холангиогенный абсцесс	панкреатит	дренаж нецелевой доли
ЧЧХС	8	3	2	—	3
ЭРХПГ	7	6	4	1	1
Открытое дренирование	2	1	—	—	1
Без дренирования	5	1	—	—	—
Итого	22	11	6	1	5

Таблица 2. Операции, выполненные пациентам с IV типом ВХК, и их результаты**Table 2.** Surgeries performed on patients with type IV portal cholangiocarcinoma and their outcomes

№	Возраст, лет	T	N	Операция	R	G	Время наблюдения, мес
1	72	2a	0	ЛГГЭ	0	2	23
2	42	3	0	рЛГГЭ	0	3	21
3	57	3	0	ЛГГЭ	1	2	8
4	27	2b	0	ПГГЭ	1	2	15
5	71	3	1	рЛГГЭ	0	2	12
6	41	4	0	ПГГЭ	2	1	12
7	66	3	0	рЛГГЭ	0	2	1

Примечание: р — расширенная.

и 10 — с вариантной анатомией. Из 22 пациентов группы с истинным IV типом по ВС категория T2a по TNM определена у 2 (9%) больных, T2b — у 1 (4,5%), T3 — у 10 (45,5%), T4 — у 9 (41%). Категория Nx определена у 11 (50%) пациентов, N0 — у 8 (36,4%), N1 — у 3 (13,6%). Отдаленные метастазы (M1) выявлены у 4 (18%) больных. До поступления в МКНЦ 17 из этих пациентов были выполнены различные дренирующие вмешательства (табл. 1), причем 11 больных были госпитализированы с клинической картиной острого холангита. Число чреспеченочных дренажей зависело от степени разобщения желчных протоков, планируемого объема операции и холангита в плохо дренируемых протоках. В среднем было установлено по 3 (1–5) дренажа каждому больному. У 1 пациента, несмотря на посегментное дренирование протоков и комплексную антибактериальную терапию, отметили прогрессирование холангита и абсцедирование в паренхиме печени, что потребовало санационной резекции заднего сектора правой доли. Средний объем дренированной паренхимы печени по данным КТ-волюметрии составил 63,4 (26–100)%.

В исследуемой группе 7 (31,8%) пациентов оперированы (табл. 2): 3 больным выполнена правосторонняя гемигепатэктомия (ПГГЭ) с ре-

зекцией внепеченочных желчных протоков, в 2 наблюдениях — после предварительной портовоенозной эмболизации (ПВЭ), 4 больным — левосторонняя гемигепатэктомия (ЛГГЭ) с резекцией внепеченочных желчных протоков. При этом у 4 больных диагностирована стадия опухолевого процесса T3, у 2 — T2a, у 1 — T2b и у 1 — T4. Четверем из 7 больных резекция выполнена в объеме R0, двум — R1, одному — R2. В 1 наблюдении обнаружено локальное поражение лимфатических узлов печеночно-двенадцатиперстной связки. У 1 пациента диагностирована низкодифференцированная холангиокарцинома, у 5 — умереннодифференцированная, у 1 — высокодифференцированная. Общая выживаемость была рассчитана по таблицам дожития и по Каплану–Майеру (рис. 7). В послеоперационном периоде у 2 пациентов отмечена умеренная пострезекционная печеночная недостаточность, устраненная консервативной лекарственной терапией. У 2 пациентов развилась частичная несостоятельность билиодигестивного анастомоза с формированием скоплений желчи, что потребовало перевода дренажей через сформированный анастомоз в отводящую петлю тонкой кишки с “шинированием” зоны несостоятельности и дополнительным дренированием скопления.

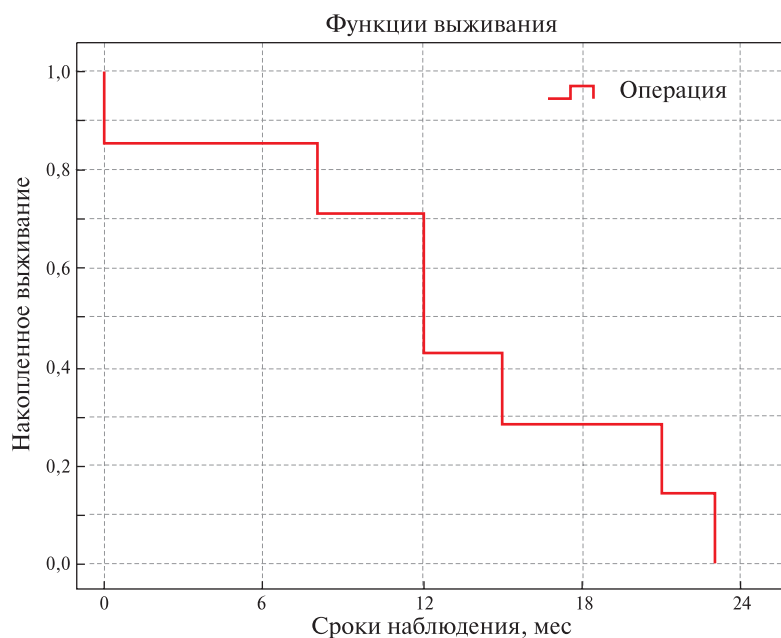


Рис. 7. Диаграмма. Общая выживаемость больных с IV типом ВХК по Каплану–Майеру.

Fig. 7. Diagram. Overall survival of patients with Kaplan-Maier type IV portal cholangiocarcinoma.

Таблица 3. Стадия онкологического процесса и результаты лечения паллиативных пациентов с IV типом ВХК

Table 3. Stage of the oncological process and treatment outcomes for palliative patients with type IV portal cholangiocarcinoma

№	Возраст, лет	T	N	M	Объем дренированной паренхимы, %	Холангит	Абсцессы	ХТ	Время наблюдения, мес
1	54	3	x	0	80	да	да	нет	2
2	79	3	x	0	40	да	нет	да	3
3	62	4	x	0	100	да	да	нет	3
4	44	3	1	1	80	да	нет	да	13
5	72	4	x	0	100	нет	нет	нет	3
6	76	3	x	0	40	нет	нет	да	11
7	32	4	x	0	70	нет	нет	да	34
8	54	4	x	1	70	да	да	да	10
9	34	3	1	0	30	нет	нет	да	29
10	62	4	x	1	75	нет	нет	да	6
11	59	3	0	0	50	нет	нет	да	3
12	61	4	x	1	70	нет	нет	да	5
13	72	4	x	0	90	да	нет	нет	12
14	67	4	x	0	60	нет	нет	да	14
15	58	4	0	0	75	да	нет	нет	9

Медиана выживаемости после операции составила 12 мес, максимальная продолжительность жизни — 23 мес. Всем пациентам после хирургического лечения проводили ХТ. В отдаленном послеоперационном периоде у 5 больных диагностирован рецидив в зоне резекции, у 2 — канцероматоз. Один пациент умер через 1 мес после операции по причинам, не связанным с основным заболеванием.

Группу паллиативных пациентов составили 15 человек (табл. 3). Причинами отказа от радикальной операции у больных с T3 были отсутствие гипертрофии будущего остатка печени после ПВЭ ($n = 2$), выраженные нарушения в сердечно-сосудистой системе ($n = 3$) и канцероматоз брюшины ($n = 1$). Медиана выживаемости пациентов без ХТ составила 3 (2–12) мес, при назначении ХТ — 10 (3–34) мес (рис. 8).

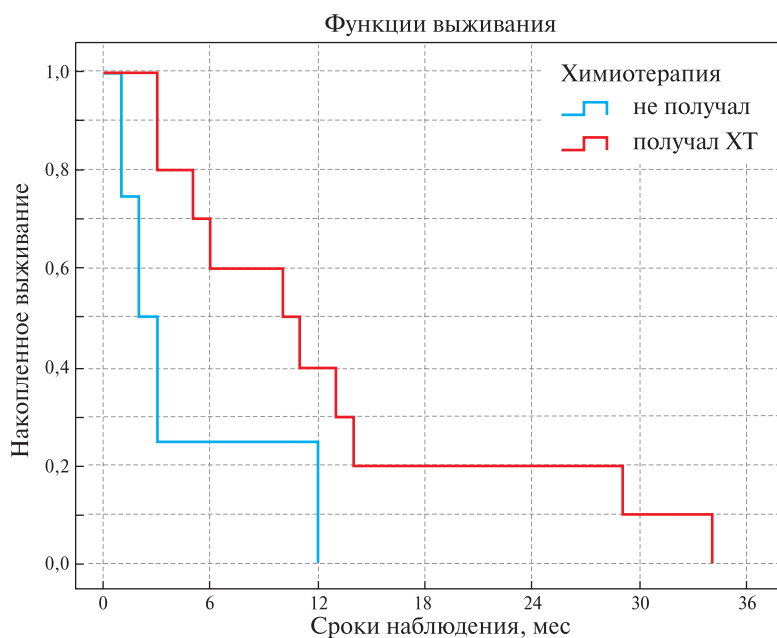


Рис. 8. Диаграмма. Общая выживаемость паллиативных больных с IV типом ВХК по Каплану–Майеру.

Fig. 8. Diagram. Overall survival of palliative patients with Kaplan-Maier type IV portal cholangiocarcinoma.

Всем пациентам выполняли замену чреспеченочных дренажей каждые 2,5–3 мес. Имплантационных метастазов в канале чреспеченочного дренажа не выявлено ни в одном из 22 наблюдений.

● Обсуждение

Тактика ведения больных с IV типом ВХК по ВС остается спорным вопросом гепатобилиарной хирургии. Зачастую этих пациентов признают инкурабельными, им может быть отказано даже в попытке билиарной декомпрессии. Вместе с тем в целом ряде наблюдений им можно не только проводить ХТ, которая увеличивает общую продолжительность жизни, но и выполнять радикальное хирургическое вмешательство. В метаанализе было показано, что медиана выживаемости больных с IV типом ВХК после радикально проведенной операции составила 30,8 мес, а актуаральная общая однолетняя и пятилетняя выживаемость — 61,6 и 33,3%. Прединдикторами долгосрочной выживаемости были достижение R0, уменьшение времени операции и интраоперационной кровопотери [6].

Основополагающим фактором в принятии решения о тактике лечения этой группы больных должна быть не столько распространенность ВХК по протокам, сколько стадия опухолевого процесса по TNM. В исследованиях было показано, что пациенты с опухолью T1 имеют статистически значимое преимущество в выживаемости по сравнению с больными ВХК T2 и T3. Возраст также определен как фактор, влия-

ющий на общую выживаемость [7, 8]. Аналогичные результаты представили другие исследователи [9], обнаружившие статистически значимое преимущество в выживаемости при следующих характеристиках опухоли: высокая и умеренная дифференцировка, T1 и T2 по TNM, I и II стадии по AJCC и размер опухоли <3 см при узловой форме. В этих работах также упомянуто поражение регионарных лимфатических узлов как существенный фактор, уменьшающий выживаемость [7, 9].

В двух работах было установлено, что резекция R0 сопровождается статистически значимым улучшением выживаемости ($p < 0,001$) [9, 10]. Другим исследователям [7] не удалось выявить статистически значимых различий выживаемости пациентов, перенесших резекцию R0 и R1, — пятилетняя выживаемость составила 36,9 и 24% ($p = 0,064$).

Меньшие средняя продолжительность жизни и общая выживаемость в представленном авторами исследовании по сравнению с мировыми данными связаны с изначально более тяжелыми и распространенными формами ВХК [11–13]. Известно, что средняя выживаемость 30,8 мес достижима при выполнении радикальной операции по поводу ВХК IV типа по ВС T1–T2, отсутствии поражения регионарных лимфатических узлов и отдаленных метастазов на момент операции. В обсуждаемом исследовании только у 28,5% оперированных пациентов первичная опухоль определена как T2, у 57% — как T3, у 14,5% — как T4, а это улучшает долгосрочные прогнозы вы-

живания более чем в 2 раза. Вместе с тем продолжительность жизни 2 паллиативных пациентов составила 29 и 34 мес. При анализе установлено, что у них был внутрипротоковый тип опухоли, что наряду с ХТ позволило достичь таких результатов.

Увеличению выживаемости способствует проведение адъювантной химиолучевой терапии (23 и 12 мес, $p = 0,042$) [2, 14, 15] и полихимиотерапии. Об этом же свидетельствуют и результаты, полученные в обсуждаемом исследовании. Увеличение средней продолжительности жизни более чем в 3 раза даже у паллиативных больных отмечено за счет назначения ХТ.

В то же время во многих работах отсутствует сопоставление классификации ВС с классификацией Nakamura, однако без учета анатомических особенностей у целого ряда больных происходит “завышение” типа разобщения желчных протоков. Между тем сопоставление этих классификаций в каждом наблюдении является важным моментом предоперационной оценки резектабельности, поскольку судить о технической возможности резекции R0 допустимо лишь при учете степени распространения опухоли и особенностей анатомии желчных протоков.

Первой отечественной работой, в которой проведена корреляция между предполагаемым IV типом ВХК по ВС с анатомией конfluence, было исследование Б.И. Долгушина и соавт. [5]. Авторы анализировали возможную связь между развитием ВХК и особенностями анатомии желчных протоков.

Несколько исследований, проведенных в Азиатско-Тихоокеанском регионе, также указывают на необходимость обязательного учета анатомии конfluence при определении типа ВХК по ВС, особенно при подозрении на IV тип опухоли [2]. Многие исследования результатов хирургического лечения больных с IV типом ВХК основаны на анализе небольшого числа наблюдений (20–30 пациентов). С другой стороны, в тех же исследованиях редко упоминали о проблеме корреляции истинного IV типа с вариантами анатомии конfluence желчных протоков [16, 17]. В связи с этим становится очевидным, что прогресс в изучении проблемы возможен только при должном структурировании многоцентровых исследований. Важной предпосылкой для них является возможность улучшения результатов лечения за счет увеличения резектабельности, которую в настоящее время можно довести до 30%, по данным представленного исследования.

● Заключение

При определении резектабельности ВХК необходимо учитывать распространенность опухоли с учетом вариантной анатомии конfluence желчных протоков, что позволяет избежать ложной диагностики IV типа опухоли по Bismuth–Corlette. Адъювантное лекарственное лечение может существенно улучшить отдаленные результаты лечения больных распространенной ВХК IV типа, даже в паллиативном (циторедуктивном) варианте.

Участие авторов

Мусатов А.Б. — концепция и общий план исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование.

Мелехина О.В. — концепция и общий план исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование.

Кулезнева Ю.В. — концепция и общий план исследования, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Ефанов М.Г. — концепция и общий план исследования, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Тараканов П.В. — сбор и обработка материала.

Цвиркун В.В. — концепция и общий план исследования, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Садыков Б.А. — сбор и обработка материала.

Authors contributions

Musatov A.B. — concept and design of the study, collection and processing of material, statistical analysis, writing text, editing.

Melekhina O.V. — concept and design of the study, collection and processing of material, statistical analysis, writing text, editing.

Kulezneva Yu.V. — concept and design of the study, writing text, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Efanov M.G. — concept and design of the study, writing text, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Tarakanov P.V. — collection and processing of material.

Tsvirkun V.V. — concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Sadykov B.A. — collection and processing of material.

● Список литературы [References]

- Edge S.B., Compton C.C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann. Surg. Oncol.* 2010; 17 (6): 1471–1474. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-0985-4>
- Han I.W., Jang J.Y., Kang M.J., Kwon W., Park J.W., Chang Y.R., Kim S.W. Role of resection for Bismuth type IV hilar cholangiocarcinoma and analysis of determining factors for curative resection. *Ann. Surg. Treat. Res.* 2014; 87 (2): 87–93. <https://doi.org/10.4174/astr.2014.87.2.87>
- Berger M.J., Ettinger D.S., Aston J., Barbour S., Bergsbaken J., Bierman P.J., Brandt D., Dolan D.E., Ellis G., Kim E.J., Kirkegaard S., Kloth D.D., Lagman R., Lim D., Loprinzi C., Ma C.X., Maurer V., Michaud L.B., Nabell L.M., Noonan K., Roeland E., Rugo H.S., Schwartzberg L.S., Scullion B., Timoney J., Todaro B., Urba S.G., Shead D.A., Hughes M. NCCN Guidelines Insights: Antiemesis, Version 2.2017. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2017; 15 (7): 883–893. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0117>
- Nakamura T., Tanaka K., Kiuchi T., Kasahara M., Oike F., Ueda M., Kaihara S., Egawa H., Ozden I., Kobayashi N., Uemoto S. Anatomical variations and surgical strategies in right lobe living donor liver transplantation: lessons from 120 cases. *Transplantation.* 2002; 73 (12): 1896–1903. <https://doi.org/10.1097/00007890-200206270-00008>
- Шориков М.А., Сергеева О.Н., Лаптева М.Г., Перегудов Н.А., Долгушин Б.И. Проксимальные внепеченочные желчные протоки с органной позиции. Обзор литературы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021; 4 (1): 74–93. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2021-4-1-74-93>
Shorikov M.A., Sergeeva O.N., Lapteva M.G., Peregudov N.A., Dolgushin B.I. Proximal extrahepatic bile ducts: comprehensive review. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2021; 4 (1): 74–93. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2021-4-1-74-93> (In Russian)
- Ku D., Tang R., Pang T., Pleass H., Richardson A., Yuen L., Lam V. Survival outcomes of hepatic resections in Bismuth–Corlette type IV cholangiocarcinoma. *ANZ J. Surg.* 2020; 90 (9): 1604–1614. <https://doi.org/10.1111/ans.15531>
- Ebata T., Mizuno T., Yokoyama Y., Igami T., Sugawara G., Nagino M. Surgical resection for Bismuth type IV perihilar cholangiocarcinoma. *Br. J. Surg.* 2018; 105 (7): 829–838. <https://doi.org/10.1002/bjs.10556>
- Miyazaki M., Ohtsuka M., Miyakawa S., Nagino M., Yamamoto M., Kokudo N., Sano K., Endo I., Unno M., Chijiwa K., Horiguchi A., Kinoshita H., Oka M., Kubota K., Sugiyama M., Uemoto S., Shimada M., Suzuki Y., Inui K., Tazuma S., Furuse J., Yanagisawa A., Nakanuma Y., Kijima H., Takada T. Classification of biliary tract cancers established by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery: 3(rd) English edition. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2015; 22 (3): 181–196. <https://doi.org/10.1002/jhbp.211>
- Li B., Xiong X.Z., Zhou Y., Wu S.J., You Z., Lu J., Cheng N.S. Prognostic value of lymphovascular invasion in Bismuth–Corlette type IV hilar cholangiocarcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23 (36): 6685–6693. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i36.6685>
- Tan J.W., Hu B.S., Chu Y.J., Tan Y.C., Ji X., Chen K., Ding X.M., Zhang A., Chen F., Dong J.H. One-stage resection for Bismuth type IV hilar cholangiocarcinoma with high hilar resection and parenchyma-preserving strategies: a cohort study. *World J. Surg.* 2013; 37 (3): 614–621. <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1878-4>
- Kennedy T.J., Yopp A., Qin Y., Zhao B., Guo P., Liu F., Schwartz L.H., Allen P., D'Angelica M., Fong Y., DeMatteo R.P., Blumgart L.H., Jarnagin W.R. Role of preoperative biliary drainage of liver remnant prior to extended liver resection for hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2009; 11 (5): 445–451. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2009.00090.x>
- Enomoto L.M., Dixon M.E.B., Burdette A., Gusani N.J. Biliary drainage before and after liver resection for perihilar cholangiocarcinoma. *Am. Surg.* 2020; 86 (6): 628–634. <https://doi.org/10.1177/0003134820923287>
- O'Brien S., Bhutiani N., Egger M.E., Brown A.N., Weaver K.H., Kline D., Kelly L.R., Scoggins C.R., Martin R.C.G. 2nd, Vitale G.C. Comparing the efficacy of initial percutaneous transhepatic biliary drainage and endoscopic retrograde cholangiopancreatography with stenting for relief of biliary obstruction in unresectable cholangiocarcinoma. *Surg. Endosc.* 2020; 34 (3): 1186–1190. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-06871-2>
- Enomoto L.M., Dixon M.E.B., Burdette A., Gusani N.J. Biliary drainage before and after liver resection for perihilar cholangiocarcinoma. *Am. Surg.* 2020; 86 (6): 628–634. <https://doi.org/10.1177/0003134820923287>
- Wiggers J.K., Coelen R.J., Rauws E.A., van Delden O.M., van Eijck C.H., de Jonge J., Porte R.J., Buis C.I., Dejong C.H., Molenaar I.Q., Besselink M.G., Busch O.R., Dijkgraaf M.G., van Gulik T.M. Preoperative endoscopic versus percutaneous transhepatic biliary drainage in potentially resectable perihilar cholangiocarcinoma (DRAINAGE trial): design and rationale of a randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol.* 2015; 15: 20. <https://doi.org/10.1186/s12876-015-0251-0>
- Luo L., Yao Y., Liao H., Huang J., Liao M., Wang J., Yuan K., Zeng Y. Cumulative damage effect of jaundice may be an effective predictor of complications in patients undergoing radical resection of Bismuth type II or above hilar cholangiocarcinoma. *Ann. Transl. Med.* 2021; 9 (10): 861. <https://doi.org/10.21037/atm-21-1860>
- Páez-Carpio A., Hessheimer A., Bermúdez P., Zarco F.X., Serrano E., Moreno J., Molina V., Ausania F., Carrero E., Burrel M., Fondevila C., Gómez F.M. Percutaneous transhepatic biliary drainage for biliary obstruction in perihilar cholangiocarcinoma: a 10-year analysis of safety and outcomes using the CCI index. *Langenbecks Arch. Surg.* 2023; 408 (1): 109. <https://doi.org/10.1007/s00423-023-02852-1>

Сведения об авторах [Authors info]

Мусатов Алексей Борисович — врач-хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ “МКНЦ им. А.С. Логинова” ДЗ г. Москвы. <http://orcid.org/0000-0002-7121-6680>. E-mail: a.musatov@mknc.ru

Мелехина Ольга Вячеславовна — канд. мед. наук, заведующая отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ “МКНЦ им. А.С. Логинова” ДЗ г. Москвы. <http://orcid.org/0000-0002-3280-8667>. E-mail: o.melekhina@mknc.ru

Кулезнева Юлия Валерьевна — доктор мед. наук, заведующая отделом лучевых методов диагностики и лечения ГБУЗ “МКНЦ им. А.С. Логинова” ДЗ г. Москвы. <http://orcid.org/0000-0001-5592-839X>. E-mail: kulezniova@yandex.ru

Ефанов Михаил Германович — доктор мед. наук, заведующий отделом гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ “МКНЦ им. А.С. Логинова” ДЗ г. Москвы. <http://orcid.org/0000-0003-0738-7642>. E-mail: m.efanov@mknc.ru

Тараканов Павел Витальевич — канд. мед. наук, хирург отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ “МКНЦ им. А.С. Логинова” ДЗ г. Москвы. <https://orcid.org/0000-0002-8315-9126>. E-mail: p.tarakanov@mknc.ru

Цвиркун Виктор Викторович — доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник ГБУЗ “МКНЦ им. А.С. Логинова” ДЗ г. Москвы. <http://orcid.org/0000-0001-5169-2199>. E-mail: v.tsivrcun@mknc.ru

Садиков Бекболот Алимжанович — врач-хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ “МКНЦ им. А.С. Логинова” ДЗ г. Москвы. <https://orcid.org/0000-0002-4124-4517>. E-mail: b.sadykov@mknc.ru

Для корреспонденции *: Кулезнева Юлия Валерьевна — e-mail: kulezniova@yandex.ru

Alexey B. Musatov — Surgeon of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov. <http://orcid.org/0000-0002-7121-6680>. E-mail: a.musatov@mknc.ru

Olga V. Melekhina — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov. <http://orcid.org/0000-0002-3280-8667>. E-mail: o.melekhina@mknc.ru

Yuliya V. Kulezneva — Doct. of Sci. (Med.), Head of the Department of Radiological Methods of Diagnosis and Treatment, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov. <http://orcid.org/0000-0001-5592-839X>. E-mail: kulezniova@yandex.ru

Mikhail G. Efanov — Doct. of Sci. (Med.), Head of the Hepatopancreatobiliary Surgery Department, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov. <http://orcid.org/0000-0003-0738-7642>. E-mail: m.efanov@mknc.ru

Pavel V. Tarakanov — Cand. of Sci. (Med.), Surgeon of the Hepatopancreatobiliary Surgery Department, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov. <https://orcid.org/0000-0002-8315-9126>. E-mail: p.tarakanov@mknc.ru

Viktor V. Tsvirkun — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov. <http://orcid.org/0000-0001-5169-2199>. E-mail: v.tsivrcun@mknc.ru

Bekbolot A. Sadykov — Surgeon of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov. <http://orcid.org/0000-0003-0010-5294>. E-mail: b.sadykov@mknc.ru

For correspondence *: Yuliya V. Kulezneva — e-mail: kulezniova@yandex.ru

Статья поступила в редакцию журнала 11.10.2024.

Received 11 October 2024.

Принята к публикации 28.01.2025.

Accepted for publication 28 January 2025.

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-86-93>

Нейроэндокринные опухоли желчного пузыря: клинические характеристики, лечение и выживаемость на примере девяти наблюдений

Tidjane A.¹, Bengueddach A.², Kadri A.³, Derriche H.⁴, Ikhlef N.¹,
Iarbi H.¹, Mansouri Ju.¹, Meharzi S.I.¹, Kehili H.², Ourabah A.¹, Tabeti B.¹

¹ Department of Hepatobiliary Surgery, EHU-1st November 1954, University of Oran 1, Oran, Algeria

² Department of Medical Oncology, EHU-1st November 1954, University of Oran 1, Oran, Algeria

³ Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Dr Kadri, Oran, Algeria

⁴ Etablissement Hospitalier Kara, Oran, Algeria

Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и панкреатобилиарной системы являются редкими злокачественными новообразованиями, при этом нейроэндокринные новообразования желчного пузыря составляют менее 0,5% всех нейроэндокринных опухолей.

Цель. Описание клинических особенностей, стратегий лечения и исходов нейроэндокринных новообразований желчного пузыря у пациентов, проходивших лечение в западной части Алжира.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ девяти наблюдений нейроэндокринных новообразований желчного пузыря, диагностированных с декабря 2015 по сентябрь 2024 г. из общего числа пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта и панкреатобилиарной системы (301 пациент). Собранные данные включали возраст, пол, клинические проявления, гистологию опухоли, индекс Ki-67, стадии, методы лечения и выживаемость.

Результаты. Из 9 пациентов (6 женщин и 3 мужчин, средний возраст 58,56 года) у 4 диагностированы хорошо дифференцированные нейроэндокринные опухоли, у 5 — крупноклеточные нейроэндокринные карциномы. Общие клинические проявления включали боль в правом подреберье (100%), желтуху (22%), пальпируемую опухоль (33%) и потерю массы тела (56%). Трём больным удалось выполнить хирургическое вмешательство R0, достигнуты негативные края резекции. Общая выживаемость составила 8,7 мес, при этом выживаемость пациентов, перенесших радикальную операцию, в среднем составила 17,7 месяцев по сравнению с 4,2 мес у пациентов без операции. У пациентов с желтухой отмечена меньшая выживаемость: средняя выживаемость пациентов с желтухой составила 2,5 мес, пациентов без желтухи — 10,4 мес.

Заключение. Нейроэндокринные новообразования желчного пузыря являются редкими опухолями и представляют определенные клинические трудности. Настоящее исследование подчеркивает важность ранней диагностики и агрессивного лечения, при этом желтуха служит критическим прогностическим фактором. Хирургическое вмешательство обеспечивает потенциальные преимущества в выживаемости, хотя необходимы дальнейшие исследования для уточнения стратегий лечения этих редких новообразований.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли; новообразование желчного пузыря; прогноз; хирургия; желтуха

Ссылка для цитирования: Tidjane A., Bengueddach A., Kadri A., Derriche H., Ikhlef N., Iarbi H., Mansouri Ju., Meharzi S.I., Kehili H., Ourabah A., Tabeti B. Нейроэндокринные опухоли желчного пузыря: клинические характеристики, лечение и выживаемость на примере девяти наблюдений. *Анналы хирургической гепатологии*. 2025; 30 (1): 86–93.

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-86-93>

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Gallbladder neuroendocrine neoplasms: clinical characteristics, management, and survival in nine cases

Tidjane A.¹, Bengueddach A.², Kadri A.³, Derriche H.⁴, Ikhlef N.¹,
Iarbi H.¹, Mansouri Ju.¹, Meharzi S.I.¹, Kehili H.², Ourabah A.¹, Tabeti B.¹

¹ Department of Hepatobiliary Surgery, EHU-1st November 1954, University of Oran 1, Oran, Algeria

² Department of Medical Oncology, EHU-1st November 1954, University of Oran 1, Oran, Algeria

³ Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Dr Kadri, Oran, Algeria

⁴ Etablissement Hospitalier Kara, Oran, Algeria

Aims: Gastrointestinal and pancreatobiliary neuroendocrine tumors (GNETs) are rare malignancies, with gallbladder neuroendocrine neoplasms (GB-NENs) representing less than 0.5% of all NETs. This study aims to describe the clinical features, management strategies, and outcomes of gallbladder neuroendocrine neoplasms treated within the West Algerian NET Network.

Materials and Methods. A retrospective analysis was conducted on 9 cases of gallbladder neuroendocrine neoplasms diagnosed between December 2015 and September 2024 from a total of 301 patients with Gastrointestinal and pancreatobiliary neuroendocrine tumors. Data were collected on age, sex, clinical findings, tumor grade, Ki-67 levels, stage, management, and survival outcomes.

Results. Among the 9 patients (6 females, 3 males; mean age: 58.56 years), 4 had well-differentiated NETs, and 5 had large cell neuroendocrine carcinomas. Common clinical presentations included right hypochondrial pain (100%), jaundice (22%), palpable mass (33%), and weight loss (56%). Surgical resection was performed in 3 cases, achieving R0 resection with negative margins. The overall survival was 8.7 months, with those undergoing curative surgery surviving a mean of 17.7 months compared to 4.2 months for non-surgical patients. Jaundice at diagnosis was significantly associated with poorer survival (mean survival: 2.5 months vs. 10.4 months without jaundice).

Conclusion. Gallbladder neuroendocrine neoplasms are rare tumors that present unique clinical challenges. This case series highlights the importance of early diagnosis and aggressive management, with jaundice at presentation serving as a critical prognostic factor. Surgical resection appears to offer potential survival benefits, though further studies are needed to refine management strategies for these rare neoplasms.

Keywords: neuroendocrine tumors; gallbladder neoplasm; prognosis; surgery; jaundice

For citation: Tidjane A., Bengueddach A., Kadri A., Derriche H., Ikhlef N., Iarbi H., Mansouri Ju., Meharzi S.I., Kehili H., Ourabah A., Tabeti B. Gallbladder neuroendocrine tumors: clinical characteristics, treatment, and survival based on nine observations. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2025; 30 (1): 86–93. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-86-93> (In Russian)

The authors declare no conflict of interest.

● Introduction

Gastrointestinal and pancreatobiliary neuroendocrine tumors (GNETs) are rare malignancies that arise from neuroendocrine cells within the gastrointestinal, biliary, or pancreatic tract [1]. They are classified into functioning and non-functioning tumors based on their ability to secrete hormones. According to the 2022 WHO classification, neuroendocrine neoplasms are further categorized into neuroendocrine tumors (NETs), neuroendocrine carcinomas (NECs), and mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms (MiNENs). Histological analysis is crucial for confirming the diagnosis and staging the disease [2].

Neuroendocrine neoplasm of gallbladder (GB-NENs) is a very rare entity, and represent less than 0.5% of all NETs, and 2% of all gallbladder neoplasm [3]. The diagnosis of GB-NEN is often made incidentally during histological examination following a cholecystectomy. In cases where a gallbladder tumor is detected through radiological imaging, the diagnosis is confirmed through histological analysis of a biopsy or after final examination of the surgical specimen [3].

The management of GB-NENs is largely based on the treatment protocols for gallbladder adenocarcinoma, due to the lack of sufficient data specific to this rare disease. To date, no publication has provided enough comprehensive data to guide tailored management decisions for these tumors [4].

In this case series, we describe the clinical features, characteristics, histological findings, manage-

ment strategies, and outcomes of GB-NENs treated within the Algerian West NET Network.

● Material and methods

This study retrospectively recruited gallbladder neuroendocrine neoplasms (GB-NENs) through the West Algerian NET Network, which tracks neuroendocrine tumors diagnosed in the region. A multidisciplinary committee was responsible for case inclusion, management decisions, and outcome collection.

We reviewed cases diagnosed between December 2015 and September 2024, collecting data from 301 patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors (GNETs), of which 9 cases were identified as GB-NENs. The diagnosis was confirmed through histological examination performed on fine-needle biopsies or surgical specimens from operated patients. Immunohistochemical staining, including chromogranin A and synaptophysin, was utilized for further classification.

Patient-related data were screened and included age, sex, clinical findings, tumor grade, Ki-67 level, stage of disease, and management and treatment details. Tumor classification followed the 2022 WHO guidelines. Disease-free survival and overall survival outcomes were monitored through clinical and radiological follow-up.

The comparison of overall survival between different subgroups was performed using the Log-Rank test, with statistical analysis conducted using IBM SPSS version 24. A P value of 0.05 was considered statistically significant, indicating a 95% confidence level.

● Results

Of the total 301 patients diagnosed with gastrointestinal neuroendocrine tumors (GNETs), we identified 9 cases of gallbladder neuroendocrine neoplasms (GB-NENs), comprising 6 females and 3 males, resulting in a sex ratio of 0.5. The mean age was 58.56 ± 8.63 years. Among these cases, there were 4 instances of well-differentiated neuroendocrine tumors and 5 cases of large cell neuroendocrine carcinomas.

Regarding clinical presentation at diagnosis, right hypochondrial pain was present in all cases (9/9), jaundice in two cases (2/9), a palpable mass in three cases (3/9), and weight loss in five cases (5/9).

Regarding surgical management, 3 patients underwent surgical tumor resection with excision of segments 3 and 4b of the liver along with lymphadenectomy, while one this patients had an excision of the main bile duct. All details of our cases are presented in Table.

The mean overall survival of our patients was 8.7 ± 10.4 months (Fig. 1). When comparing overall survival between subgroups, patients who underwent curative surgery had a mean survival of 17.7 ± 15 months, compared to 4.2 ± 3.3 months for those managed without surgery. The log-rank test indicated that this difference was not statistically significant ($p = 0.317$) (Fig. 2).

When comparing overall survival between subgroups, patients who presented with jaundice had a mean survival of 2.5 ± 2.1 months, compared to 10.4 ± 11.3 months for those without jaundice at the time of diagnosis. The log-rank test indicated that this difference was statistically significant ($p = 0.004$) (Fig. 3).

The comparison of other patient subgroups, based on the presence or absence of weight loss ($p = 0.486$), palpable mass ($p = 0.107$), stage of cancer ($p = 0.849$), and grade of neuroendocrine tumor ($p = 0.317$), did not show any differences in survival.

Таблица. Демографические данные пациентов, клинические проявления, стадии заболевания, методы лечения и результаты

Table. Patient Demographics, Clinical Manifestations, Disease stage, Management and Outcomes of our patients

Cases No	Age (Sex)	Clinical manifestation				Histology	Grade	KI-67	Stage (TNM)	Managment	Disease free survivor	Survivor (statut)
		Abdominal pain	Jaundice	Palpable mass	Weight loss							
Case 1	71 (F)	•	•	•	•	LCNEC	3	80%	IV	Palliative care	/	01 (DCD)
Case 2	60 (F)	•	•	•	•	NET	2	20%	IIIb	XELOX	/	04 (DCD)
Case 3	68 (F)	•			•	LCNEC	3	80%	IIIb	-Surgery (R0) -EP -5FU+Ox	29	33 (DCD)
Case 4	54 (F)	•				LCNEC	3	90	IIb	Surgery (R0)	17	17 (Alive)
Case 5	43 (F)	•				LCNEC	3	60	IIIb	EP	/	10 (Alive)
Case 6	58 (M)	•				NET	2	16	IV	TEMCAP	/	4 (Alive)
Case 7	64 (F)	•		•	•	NET	2	7	IV	TEMCAP	/	4 (Alive)
Case 8	58 (M)	•			•	LCNEC	3	70	IV	-Surgery (R0) +MBD -TEMCAP	03	03 (Alive)
Case 9	51 (M)	•				NET	2	10	IV	TEMCAP	/	01 (Alive)

TEMCAP: Temozolomide + Capicitabine, EP: Etoposide + Cisplatin, FU+OX: 5-Fluorouracil + Oxaliplatin XELOX: Capicitabine + Oxaliplatin, DCD = Decided. R0 = Surgical resection with negative margins, hepatectomy S4b + S5 and lymphadenectomy. MBD = Main bile duct excision.

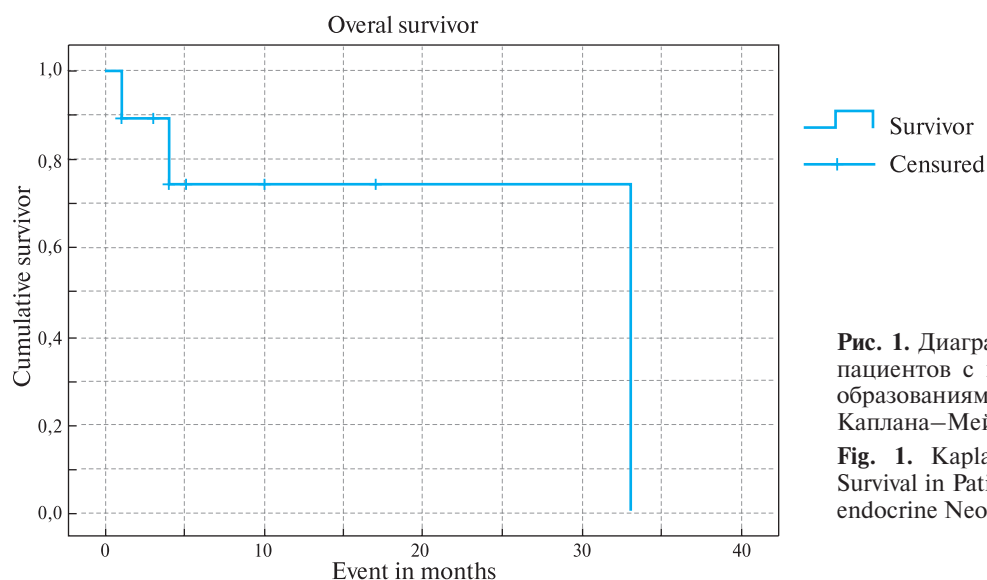


Рис. 1. Диаграмма. Общая выживаемость пациентов с нейроэндокринными новообразованиями желчного пузыря, метод Каплана–Мейера.

Fig. 1. Kaplan–Meier Curve of Overall Survival in Patients with Gallbladder Neuroendocrine Neoplasms).

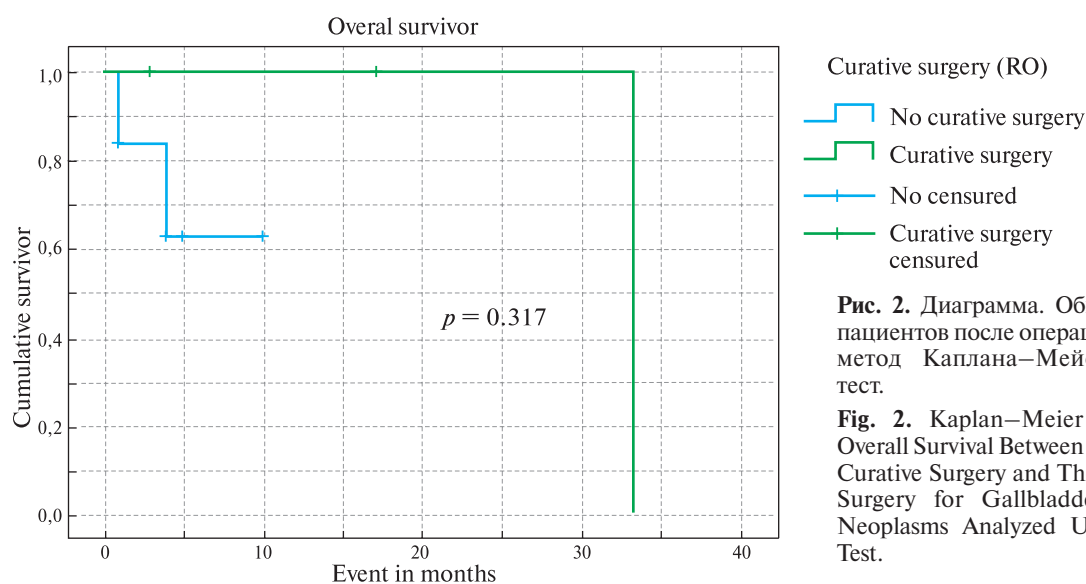


Рис. 2. Диаграмма. Общая выживаемость пациентов после операции и без операции, метод Каплана–Мейера, логранговый тест.

Fig. 2. Kaplan–Meier Curve Comparing Overall Survival Between Patients Undergoing Curative Surgery and Those Not Undergoing Surgery for Gallbladder Neuroendocrine Neoplasms Analyzed Using the Log-Rank Test.

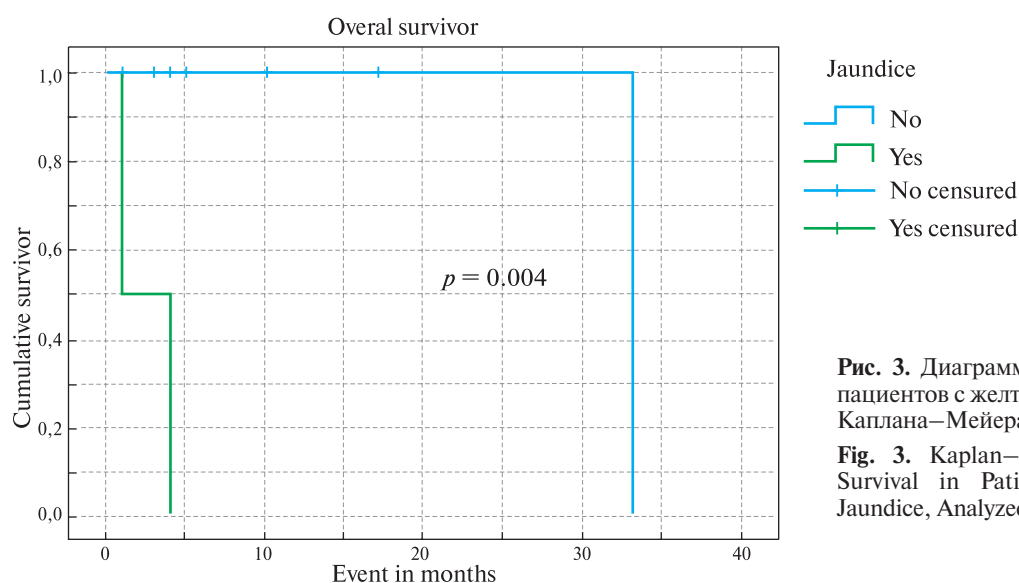


Рис. 3. Диаграмма. Общая выживаемость пациентов с желтухой и без желтухи, метод Каплана–Мейера, логранговый тест.

Fig. 3. Kaplan–Meier Curve for Overall Survival in Patients With and Without Jaundice, Analyzed Using the Log-Rank Test.

● Discussion

Gallbladder neuroendocrine neoplasms (GB-NENs) are exceedingly rare, representing less than 5% of all neuroendocrine tumors and only 2% of gallbladder neoplasms [3]. Gallbladder neuroendocrine neoplasms (GB-NENs) accounted for 2.9% of all gastrointestinal neuroendocrine tumors (GNETs) recorded in our West Algerian NET Network. In this case series of 9 patients with GB-NENs, we observed a predominance of well-differentiated neuroendocrine tumors (NETs) and large cell neuroendocrine carcinomas (LCNECs), each with varying clinical presentations and survival outcomes. Our study underscores the importance of clinical awareness, accurate histological diagnosis, and aggressive management in achieving favorable outcomes, although significant challenges persist due to the rarity of this disease.

Our findings suggest that clinical presentation plays a critical role in determining patient prognosis. In our case series, all patients presented with right hypochondrial pain, which is consistent with previous reports of GB-NENs manifesting with non-specific symptoms. These vague symptoms often contribute to delayed diagnosis, as they can be easily mistaken for more common biliary or gastrointestinal conditions [5]. Interestingly, jaundice at diagnosis, observed in two cases, was associated with significantly poorer survival outcomes (mean survival of 2.5 months compared to 10.4 months in patients without jaundice). This mirrors findings from previous studies where jaundice has been recognized as a marker of advanced disease and worse prognosis, particularly in cases of gallbladder adenocarcinoma. The presence of jaundice likely indicates biliary tree involvement or extension into adjacent structures, which complicates surgical resection, increases post-operative challenges, and is associated with poorer overall survival [6, 7].

In our series, radical surgery was performed to manage resectable GB-NENs. This surgical approach included the resection of the gallbladder, segments 4b and 5 of the liver, and lymphadenectomy. In one case, additional procedures such as common bile duct excision and metastasectomy were also performed. In all cases, negative margins were obtained, assuring R0 resection. This radical surgical approach is associated with better overall survival in cases of gallbladder adenocarcinoma [8, 9].

In terms of surgical management, our data showed improved survival in patients who underwent curative resection compared to those treated non-surgically. The mean overall survival for surgical patients was 17.7 months, while non-surgical patients had a mean survival of only 4.2 months. However, this difference was not statistically significant ($p = 0.317$), likely due to the small sample size and insufficient follow-up in two surgically treated cases. Despite the lack of statistical significance, the trend suggests that surgical re-

section offers a potential survival advantage, as reported in other studies on gallbladder neuroendocrine tumors. Further research with larger cohorts and longer follow-up is needed to confirm this observation [3, 4, 10].

The histological classification of GB-NENs in our cohort ranged from well-differentiated NETs to high-grade LCNECs. Consistent with the literature, patients with high-grade tumors, particularly LCNECs, had poorer outcomes, reflecting the aggressive nature of these malignancies [10]. The Ki-67 proliferation index, which varied from 7% to 90% across cases, demonstrated a moderate positive correlation with survival; however, this correlation was not statistically significant ($p = 0.317$). This may be attributed to the fact that our series included only two cases of Grade 2 GB-NET. Nevertheless, this trend aligns with the 2022 WHO classification, which emphasizes the prognostic value of Ki-67 in neuroendocrine neoplasms (NENs), indicating that higher levels are generally associated with poorer outcomes [4, 10].

Despite advancements in understanding the biology of GB-NENs, optimal treatment strategies remain unclear. In the absence of specific guidelines, management is often based on protocols used for gallbladder adenocarcinoma. Chemotherapy regimens, such as XELOX, EP and most recently TEMCAP, were employed in our cohort, yet the outcomes varied widely. This further underscores the need for more comprehensive studies to establish standardized treatment protocols tailored to GB-NENs. The heterogeneity of treatments in our series also reflects the individualized approach often necessary for these rare cases [4, 11].

Our case series is not without limitations. First, the retrospective design introduces potential biases, particularly in the selection of patients for surgery versus palliative care. Additionally, the small sample size limits the generalizability of our findings, although it is in keeping with the rarity of the disease. Finally, the heterogeneous management strategies employed make it difficult to draw definitive conclusions about the best treatment approach for these tumors.

Looking forward, future research should focus on larger multicenter studies to better characterize the natural history of GB-NENs and refine treatment guidelines. Prospective studies exploring the role of surgery, chemotherapy, radiotherapy and targeted therapies will be crucial in improving outcomes for these patients.

In summary, gallbladder neuroendocrine neoplasms (GB-NENs) are rare malignancies that require careful diagnosis and management. This study, which includes Algerian patients, highlights the predominance of well-differentiated NETs and large cell neuroendocrine carcinomas, with jaundice at diagnosis serving as a critical prognostic factor linked

to poorer outcomes. While surgical resection shows potential survival benefits, the small sample size limits definitive conclusions.

Author contributions

Tidjane A. — data analysis, and study conception, participate to data collection, and participate to the writing of this manuscript.

Bengueddach A. — data analysis, and study conception, participate to data collection, and participate to the writing of this manuscript.

Kadri A. — participate to data collection, and participate to the writing of this manuscript.

Derriche H. — participate to data collection, and participate to the writing of this manuscript.

Ikhlef N. — participate to data collection, and participate to the writing of this manuscript.

Iarbi H. — participate to data collection, and participate to the writing of this manuscript.

Mansouri Ju. — participate to data collection, and participate to the writing of this manuscript.

Meharzi S.I. — participate to data collection, and participate to the writing of this manuscript.

Kehili H. — participate to data collection, and participate to the writing of this manuscript.

Ourabah A. — participate to data collection, and participate to the writing of this manuscript.

Tabeti B. — data analysis, and study conception, participate to data collection, and participate to the writing of this manuscript.

All authors approve the final version of this manuscript.

● Список литературы [References]

1. Ahmed M. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2020; 12 (8): 791. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v12.i8.791>
2. Rindi G., Mete O., Uccella S., Basturk O., La Rosa S., Brosens L.A.A., Ezzat S., de Herder W.W., Klimstra D.S., Papotti M., Asa S.L. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr. Pathol.* 2022; 33 (1): 115–154. <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09708-2>
3. Tidjane A., Boudjenan N., Bengueddach A., Kadri A., Ikhlef N., Benmaarouf N., Tabeti B. Pure large cell neuroendocrine

carcinoma of the gallbladder, is surgical relentlessness beneficial? A case report and literature review. *Int. Cancer Conf. J.* 2021; 10 (2): 127. <https://doi.org/10.1007/s13691-020-00461-z>

4. Cai X.C., Wu S.D. Gallbladder neuroendocrine carcinoma diagnosis, treatment and prognosis based on the SEER database: A literature review. *World J. Clin. Cases.* 2022; 10 (23): 8212–8223. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i23.8212>
5. Miyamoto R., Kikuchi K., Uchida A., Ozawa M., Nagai K., Maeda M., Kemmochi A., Inagawa S., Yamamoto M. Large cell neuroendocrine carcinoma of the gallbladder: a case report and literature review. *Int. Surg.* 2016; 101 (9–10): 458–464. <https://doi.org/10.9738/INTSURG-D-16-00122.1>
6. Dasari B.V.M., Ionescu M.I., Pawlik T.M., Hodson J., Sutcliffe R.P., Roberts K.J., Muiresan P., Isaac J., Marudanayagam R., Mirza D.F. Outcomes of surgical resection of gallbladder cancer in patients presenting with jaundice: A systematic review and meta-analysis. *J. Surg. Oncol.* 2018; 118 (3): 477–485. <https://doi.org/10.1002/jso.25186>
7. Yang X.W., Yuan J.M., Chen J.Y., Yang J., Gao Q.G., Yan X.Z., Zhang B.H., Feng S., Wu M.C. The prognostic importance of jaundice in surgical resection with curative intent for gallbladder cancer. *BMC Cancer.* 2014; 14 (1): 652. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-652>
8. IHPBA-APHPBA International Study Group of Gallbladder Cancer; Palepu J., Endo I., Chaudhari V.A., Murthy G.V.S., Chaudhuri S. et al. 'IHPBA-APHPBA clinical practice guidelines': international Delphi consensus recommendations for gallbladder cancer. *HPB (Oxford).* 2024; 26 (11): 1311–1326. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2024.07.411>
9. Tidjane A., Boudjenan-Serradj N., Khalifa S., Ikhlef N., Bengueddach A., Larbi H. et al. Adenosquamous carcinoma of gallbladder associated with biliopancreatic maljunction and Todani 1c choledochal cyst: A case report. *Adv. Dig. Med.* 2023; 10 (3): 184–188.
10. Gogna S., Samson D., Gachabayov M., Rojas A., Felsenreich D.M., Koo D., Gu K., Quintero L., Miller K.R., Azim A., Da Eric Dong X. Neuroendocrine neoplasms of the gallbladder: early detection and surgery is key to improved outcome. *Langenbecks Arch. Surg.* 2022; 407 (1): 197–206. <https://doi.org/10.1007/s00423-021-02256-z>
11. Arrivi G., Verrico M., Roberto M., Barchiesi G., Faggiano A., Marchetti P., Mazzuca F., Tomao S. Capecitabine and temozolomide (CAPTEM) in advanced neuroendocrine neoplasms (NENs): a systematic review and pooled analysis. *Cancer Manag. Res.* 2022; 14: 3507–3523. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S372776>

Сведения об авторах [Authors info]

Anisse Tidjane — Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, EHU-1st November 1954, University of Oran 1, Oran, Algeria. <https://orcid.org/0000-0002-3264-2441>. E-mail: tidjane.anisse@univ-oran1.dz

Aicha Bengueddach — Associate Professor, Department of Medical Oncology, EHU-1st November 1954, University of Oran 1, Oran, Algeria. <https://orcid.org/0000-0002-8282-4534>. E-mail: aicha.bengueddach@gmail.com

Amine Kadri — Doctor, Head of Laboratory, Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Dr Kadri, Oran, Algeria. <https://orcid.org/0000-0001-6547-0714>. E-mail: kadriagnostic@gmail.com

Hamid Derriche — Doctor, Head of Department, Etablissement Hospitalier Kara, Oran, Algeria. <https://orcid.org/0009-0006-5295-6049>. E-mail: h.derriche@cliniquekara.dz

Nacim Ikhlef — Doctor, Department of Hepatobiliary Surgery, EHU-1st November 1954, University of Oran 1, Oran, Algeria. <https://orcid.org/0000-0001-8695-6297>. E-mail: ikhlef2000@yahoo.fr

Hakim Larbi – Doctor, Department of Hepatobiliary Surgery, EHU-1st November 1954, University of Oran 1, Oran, Algeria. <https://orcid.org/0000-0001-6144-9408>. E-mail: Larbi.hkmed@yahoo.fr

Juba Mansouri – Doctor, Department of Hepatobiliary Surgery, EHU-1st November 1954, University of Oran 1, Oran, Algeria. <https://orcid.org/0000-0003-2622-4507>. E-mail: jubamansouri91@gmail.com

Sif Islem Meharzi – Doctor, Department of Hepatobiliary Surgery, EHU-1st November 1954, University of Oran 1, Oran, Algeria. <https://orcid.org/0000-0001-6198-6879>. E-mail: Meharzisif@live.fr

Hakima Kehili – Professor, Department of Medical Oncology, EHU-1st November 1954, University of Oran 1, Oran, Algeria. <https://orcid.org/0000-0001-7881-5523>. E-mail: kehilihakima@yahoo.fr

Anissa Ourabah – Doctor Department of Hepatobiliary Surgery, EHU-1st November 1954, University of Oran 1, Oran, Algeria. <https://orcid.org/0009-0000-6389-5209>. E-mail: anissaourabah@hotmail.com

Benali Tabeti – Professor, Head of Department, Department of Hepatobiliary Surgery, EHU-1st November 1954, University of Oran 1, Oran, Algeria. <https://orcid.org/0000-0002-3391-2335>. E-mail: btabeti@yahoo.fr

For correspondence *: Pr Anisse Tidjane – e-mail: tidjane.anisse@univ-oran1.dz

Статья поступила в редакцию журнала 20.11.2024.

Received 20 November 2024.

Принята к публикации 28.01.2025.

Accepted for publication 28 January 2025.

Комментарий к статье**“Нейроэндокринные опухоли желчного пузыря: клинические характеристики, лечение и выживаемость на примере девяти наблюдений”**

Статья посвящена описанию крайне редкого заболевания — нейроэндокринной опухоли (НЭО) желчного пузыря. Частота этой опухоли составляет менее 5% всех НЭО желудочно-кишечного тракта при том, что распространенность собственно НЭО не превышает 0,75 на 100 тыс. населения. Авторы описали 9 наблюдений как высокодифференцированных НЭО, так и нейроэндокринных карцином (НЭК) желчного пузыря, что является наибольшим опытом, представленным из одного региона мира. Качественно проведенное иммуногистохимическое исследование позволяет отличить НЭК от смешанных форм злокачественных опухолей желчного пузыря (сочетание НЭК с аденокарциномой). Описана клиническая картина заболевания и ее связь с прогнозом выживаемости. Инструментальная диагностика, семиотика НЭО и рака желчного пузыря мало чем отличаются друг от друга, но позволяют установить стадию заболевания. Наверное, в связи с этим авторы статьи подробно не останавливаются на этом аспекте.

У большинства пациентов выявлен распространенный онкологический процесс, в связи с чем только 3 больным удалось выполнить хирургическое вмешательство в объеме R0, остальным применяли различные схемы химиотерапии. Выживаемость после радикального лечения была, несомненно, больше, чем после химиотерапии, что связано с агрессивностью хирургической тактики и у части больных с IV стадией заболевания (разница из-за небольшого числа наблюдений статистически не достоверна). Отдаленные результаты лечения при НЭК желчного пузыря хуже, чем при раке этого органа. Статья представляет интерес как для хирургов-гепатологов, онкологов, так и специалистов лучевой диагностики.

Заместитель председателя Медицинского общества по лечению нейроэндокринных опухолей, Россия
профессор А.В. Егоров

Comment on the article**“Gallbladder neuroendocrine tumors: clinical characteristics, treatment, and survival based on nine observations”**

The paper describes an extremely rare disease — neuroendocrine tumors of the gallbladder. The incidence of this kind of tumors accounts for less than 5% of all neuroendocrine tumors in the gastrointestinal tract, while the prevalence of neuroendocrine tumors does not exceed 0.75 per 100,000 population. The study involved nine cases, including both well-differentiated neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas of the gallbladder, constituting the largest experience reported from a single region in the world. A qualitative immunohistochemical study allows for the differentiation of neuroendocrine carcinomas from mixed forms of malignant tumors of the gallbladder (combination of neuroendocrine carcinoma with adenocarcinoma). The paper describes the clinical picture of the disease and its correlation with survival prognosis. Instrumental diagnostics and the semiotics of neuroendocrine tumors and gallbladder cancer are largely similar but specifically instrumental in staging of the disease. The authors of

the paper do not dwell upon this aspect in detail partly due to this similarity.

Most patients presented with advanced oncological processes, and therefore, only three patients underwent R0 surgical resection, while the others received various chemotherapy regimens. The survival rate after radical treatment was found to be clearly higher than after chemotherapy, which can be attributed to the aggressiveness of surgical tactics and, for some patients, to stage IV disease (the difference is statistically insignificant due to the small number of observations). Long-term treatment outcomes in gallbladder neuroendocrine carcinomas are found to be poorer than in gallbladder cancer. The paper is of interest to hepatobiliary surgeons, oncologists, and specialists in radiological diagnostics.

A.V. Egorov, Prof., Deputy Chairman
Medical Society for the Treatment
of Neuroendocrine Tumors, Russia

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-86-93>

Нейроэндокринные опухоли желчного пузыря: клинические характеристики, лечение и выживаемость на примере девяти наблюдений

Tidjane A.¹, Bengueddach A.², Kadri A.³, Derriche H.⁴, Ikhlef N.¹,
Iarbi H.¹, Mansouri Ju.¹, Meharzi S.I.¹, Kehili H.², Ourabah A.¹, Tabeti B.¹

¹ Department of Hepatobiliary Surgery, EHU-1st November 1954, University of Oran 1, Oran, Algeria

² Department of Medical Oncology, EHU-1st November 1954, University of Oran 1, Oran, Algeria

³ Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Dr Kadri, Oran, Algeria

⁴ Etablissement Hospitalier Kara, Oran, Algeria

Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и панкреатобилиарной системы являются редкими злокачественными новообразованиями, при этом нейроэндокринные новообразования желчного пузыря составляют менее 0,5% всех нейроэндокринных опухолей.

Цель. Описание клинических особенностей, стратегий лечения и исходов нейроэндокринных новообразований желчного пузыря у пациентов, проходивших лечение в западной части Алжира.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ девяти наблюдений нейроэндокринных новообразований желчного пузыря, диагностированных с декабря 2015 по сентябрь 2024 г. из общего числа пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта и панкреатобилиарной системы (301 пациент). Собранные данные включали возраст, пол, клинические проявления, гистологию опухоли, индекс Ki-67, стадии, методы лечения и выживаемость.

Результаты. Из 9 пациентов (6 женщин и 3 мужчин, средний возраст 58,56 года) у 4 диагностированы хорошо дифференцированные нейроэндокринные опухоли, у 5 — крупноклеточные нейроэндокринные карциномы. Общие клинические проявления включали боль в правом подреберье (100%), желтуху (22%), пальпируемую опухоль (33%) и потерю массы тела (56%). Трём больным удалось выполнить хирургическое вмешательство R0, достигнуты негативные края резекции. Общая выживаемость составила 8,7 мес, при этом выживаемость пациентов, перенесших радикальную операцию, в среднем составила 17,7 месяцев по сравнению с 4,2 мес у пациентов без операции. У пациентов с желтухой отмечена меньшая выживаемость: средняя выживаемость пациентов с желтухой составила 2,5 мес, пациентов без желтухи — 10,4 мес.

Заключение. Нейроэндокринные новообразования желчного пузыря являются редкими опухолями и представляют определенные клинические трудности. Настоящее исследование подчеркивает важность ранней диагностики и агрессивного лечения, при этом желтуха служит критическим прогностическим фактором. Хирургическое вмешательство обеспечивает потенциальные преимущества в выживаемости, хотя необходимы дальнейшие исследования для уточнения стратегий лечения этих редких новообразований.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли; новообразование желчного пузыря; прогноз; хирургия; желтуха

Ссылка для цитирования: Tidjane A., Bengueddach A., Kadri A., Derriche H., Ikhlef N., Iarbi H., Mansouri Ju., Meharzi S.I., Kehili H., Ourabah A., Tabeti B. Нейроэндокринные опухоли желчного пузыря: клинические характеристики, лечение и выживаемость на примере девяти наблюдений. *Анналы хирургической гепатологии*. 2025; 30 (1): 86–93.

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-86-93>

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Gallbladder neuroendocrine neoplasms: clinical characteristics, management, and survival in nine cases

Tidjane A.¹, Bengueddach A.², Kadri A.³, Derriche H.⁴, Ikhlef N.¹,
Iarbi H.¹, Mansouri Ju.¹, Meharzi S.I.¹, Kehili H.², Ourabah A.¹, Tabeti B.¹

¹ Department of Hepatobiliary Surgery, EHU-1st November 1954, University of Oran 1, Oran, Algeria

² Department of Medical Oncology, EHU-1st November 1954, University of Oran 1, Oran, Algeria

³ Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Dr Kadri, Oran, Algeria

⁴ Etablissement Hospitalier Kara, Oran, Algeria

Aims: Gastrointestinal and pancreatobiliary neuroendocrine tumors (GNETs) are rare malignancies, with gallbladder neuroendocrine neoplasms (GB-NENs) representing less than 0.5% of all NETs. This study aims to describe the clinical features, management strategies, and outcomes of gallbladder neuroendocrine neoplasms treated within the West Algerian NET Network.

Materials and Methods. A retrospective analysis was conducted on 9 cases of gallbladder neuroendocrine neoplasms diagnosed between December 2015 and September 2024 from a total of 301 patients with Gastrointestinal and pancreatobiliary neuroendocrine tumors. Data were collected on age, sex, clinical findings, tumor grade, Ki-67 levels, stage, management, and survival outcomes.

Results. Among the 9 patients (6 females, 3 males; mean age: 58.56 years), 4 had well-differentiated NETs, and 5 had large cell neuroendocrine carcinomas. Common clinical presentations included right hypochondrial pain (100%), jaundice (22%), palpable mass (33%), and weight loss (56%). Surgical resection was performed in 3 cases, achieving R0 resection with negative margins. The overall survival was 8.7 months, with those undergoing curative surgery surviving a mean of 17.7 months compared to 4.2 months for non-surgical patients. Jaundice at diagnosis was significantly associated with poorer survival (mean survival: 2.5 months vs. 10.4 months without jaundice).

Conclusion. Gallbladder neuroendocrine neoplasms are rare tumors that present unique clinical challenges. This case series highlights the importance of early diagnosis and aggressive management, with jaundice at presentation serving as a critical prognostic factor. Surgical resection appears to offer potential survival benefits, though further studies are needed to refine management strategies for these rare neoplasms.

Keywords: neuroendocrine tumors; gallbladder neoplasm; prognosis; surgery; jaundice

For citation: Tidjane A., Bengueddach A., Kadri A., Derriche H., Ikhlef N., Iarbi H., Mansouri Ju., Meharzi S.I., Kehili H., Ourabah A., Tabeti B. Gallbladder neuroendocrine tumors: clinical characteristics, treatment, and survival based on nine observations. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2025; 30 (1): 86–93. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-86-93> (In Russian)

The authors declare no conflict of interest.

● Introduction

Gastrointestinal and pancreatobiliary neuroendocrine tumors (GNETs) are rare malignancies that arise from neuroendocrine cells within the gastrointestinal, biliary, or pancreatic tract [1]. They are classified into functioning and non-functioning tumors based on their ability to secrete hormones. According to the 2022 WHO classification, neuroendocrine neoplasms are further categorized into neuroendocrine tumors (NETs), neuroendocrine carcinomas (NECs), and mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms (MiNENs). Histological analysis is crucial for confirming the diagnosis and staging the disease [2].

Neuroendocrine neoplasm of gallbladder (GB-NENs) is a very rare entity, and represent less than 0.5% of all NETs, and 2% of all gallbladder neoplasm [3]. The diagnosis of GB-NEN is often made incidentally during histological examination following a cholecystectomy. In cases where a gallbladder tumor is detected through radiological imaging, the diagnosis is confirmed through histological analysis of a biopsy or after final examination of the surgical specimen [3].

The management of GB-NENs is largely based on the treatment protocols for gallbladder adenocarcinoma, due to the lack of sufficient data specific to this rare disease. To date, no publication has provided enough comprehensive data to guide tailored management decisions for these tumors [4].

In this case series, we describe the clinical features, characteristics, histological findings, manage-

ment strategies, and outcomes of GB-NENs treated within the Algerian West NET Network.

● Material and methods

This study retrospectively recruited gallbladder neuroendocrine neoplasms (GB-NENs) through the West Algerian NET Network, which tracks neuroendocrine tumors diagnosed in the region. A multidisciplinary committee was responsible for case inclusion, management decisions, and outcome collection.

We reviewed cases diagnosed between December 2015 and September 2024, collecting data from 301 patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors (GNETs), of which 9 cases were identified as GB-NENs. The diagnosis was confirmed through histological examination performed on fine-needle biopsies or surgical specimens from operated patients. Immunohistochemical staining, including chromogranin A and synaptophysin, was utilized for further classification.

Patient-related data were screened and included age, sex, clinical findings, tumor grade, Ki-67 level, stage of disease, and management and treatment details. Tumor classification followed the 2022 WHO guidelines. Disease-free survival and overall survival outcomes were monitored through clinical and radiological follow-up.

The comparison of overall survival between different subgroups was performed using the Log-Rank test, with statistical analysis conducted using IBM SPSS version 24. A P value of 0.05 was considered statistically significant, indicating a 95% confidence level.

● Results

Of the total 301 patients diagnosed with gastrointestinal neuroendocrine tumors (GNETs), we identified 9 cases of gallbladder neuroendocrine neoplasms (GB-NENs), comprising 6 females and 3 males, resulting in a sex ratio of 0.5. The mean age was 58.56 ± 8.63 years. Among these cases, there were 4 instances of well-differentiated neuroendocrine tumors and 5 cases of large cell neuroendocrine carcinomas.

Regarding clinical presentation at diagnosis, right hypochondrial pain was present in all cases (9/9), jaundice in two cases (2/9), a palpable mass in three cases (3/9), and weight loss in five cases (5/9).

Regarding surgical management, 3 patients underwent surgical tumor resection with excision of segments 3 and 4b of the liver along with lymphadenectomy, while one this patients had an excision of the main bile duct. All details of our cases are presented in Table.

The mean overall survival of our patients was 8.7 ± 10.4 months (Fig. 1). When comparing overall survival between subgroups, patients who underwent curative surgery had a mean survival of 17.7 ± 15 months, compared to 4.2 ± 3.3 months for those managed without surgery. The log-rank test indicated that this difference was not statistically significant ($p = 0.317$) (Fig. 2).

When comparing overall survival between subgroups, patients who presented with jaundice had a mean survival of 2.5 ± 2.1 months, compared to 10.4 ± 11.3 months for those without jaundice at the time of diagnosis. The log-rank test indicated that this difference was statistically significant ($p = 0.004$) (Fig. 3).

The comparison of other patient subgroups, based on the presence or absence of weight loss ($p = 0.486$), palpable mass ($p = 0.107$), stage of cancer ($p = 0.849$), and grade of neuroendocrine tumor ($p = 0.317$), did not show any differences in survival.

Таблица. Демографические данные пациентов, клинические проявления, стадии заболевания, методы лечения и результаты

Table. Patient Demographics, Clinical Manifestations, Disease stage, Management and Outcomes of our patients

Cases No	Age (Sex)	Clinical manifestation				Histology	Grade	KI-67	Stage (TNM)	Managment	Disease free survivor	Survivor (statut)
		Abdominal pain	Jaundice	Palpable mass	Weight loss							
Case 1	71 (F)	•	•	•	•	LCNEC	3	80%	IV	Palliative care	/	01 (DCD)
Case 2	60 (F)	•	•	•	•	NET	2	20%	IIIb	XELOX	/	04 (DCD)
Case 3	68 (F)	•			•	LCNEC	3	80%	IIIb	-Surgery (R0) -EP -5FU+Ox	29	33 (DCD)
Case 4	54 (F)	•				LCNEC	3	90	IIb	Surgery (R0)	17	17 (Alive)
Case 5	43 (F)	•				LCNEC	3	60	IIIb	EP	/	10 (Alive)
Case 6	58 (M)	•				NET	2	16	IV	TEMCAP	/	4 (Alive)
Case 7	64 (F)	•		•	•	NET	2	7	IV	TEMCAP	/	4 (Alive)
Case 8	58 (M)	•			•	LCNEC	3	70	IV	-Surgery (R0) +MBD -TEMCAP	03	03 (Alive)
Case 9	51 (M)	•				NET	2	10	IV	TEMCAP	/	01 (Alive)

TEMCAP: Temozolomide + Capicitabine, EP: Etoposide + Cisplatin, FU+OX: 5-Fluorouracil + Oxaliplatin XELOX: Capicitabine + Oxaliplatin, DCD = Decided. R0 = Surgical resection with negative margins, hepatectomy S4b + S5 and lymphadenectomy. MBD = Main bile duct excision.

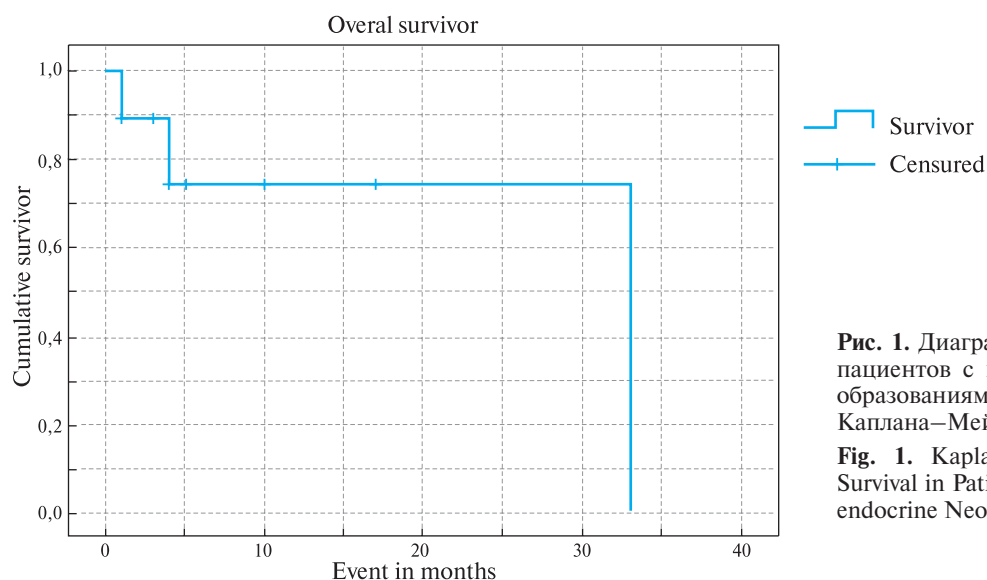


Рис. 1. Диаграмма. Общая выживаемость пациентов с нейроэндокринными новообразованиями желчного пузыря, метод Каплана–Мейера.

Fig. 1. Kaplan–Meier Curve of Overall Survival in Patients with Gallbladder Neuroendocrine Neoplasms).

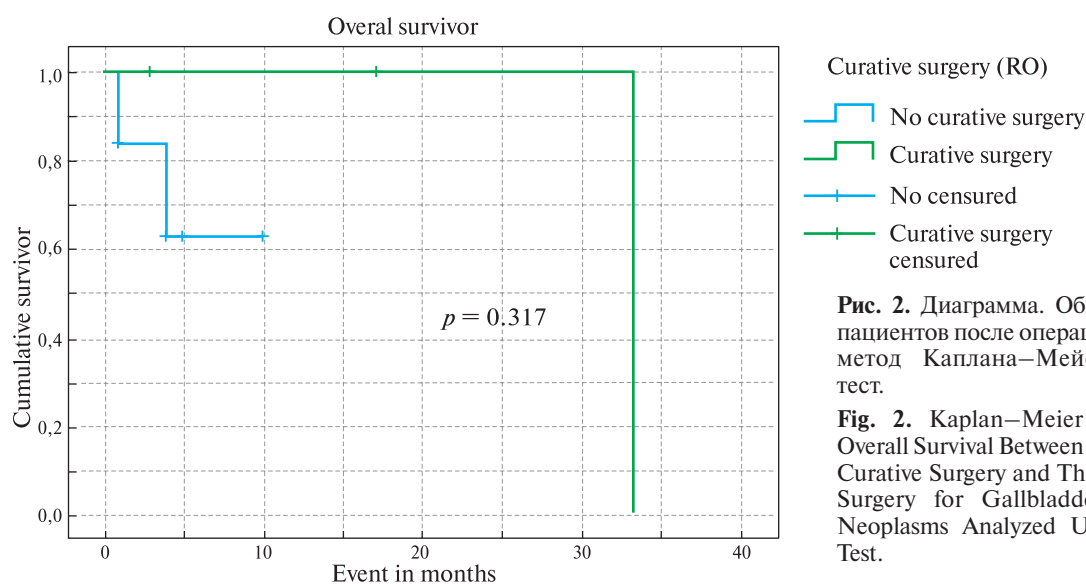


Рис. 2. Диаграмма. Общая выживаемость пациентов после операции и без операции, метод Каплана–Мейера, логранговый тест.

Fig. 2. Kaplan–Meier Curve Comparing Overall Survival Between Patients Undergoing Curative Surgery and Those Not Undergoing Surgery for Gallbladder Neuroendocrine Neoplasms Analyzed Using the Log-Rank Test.

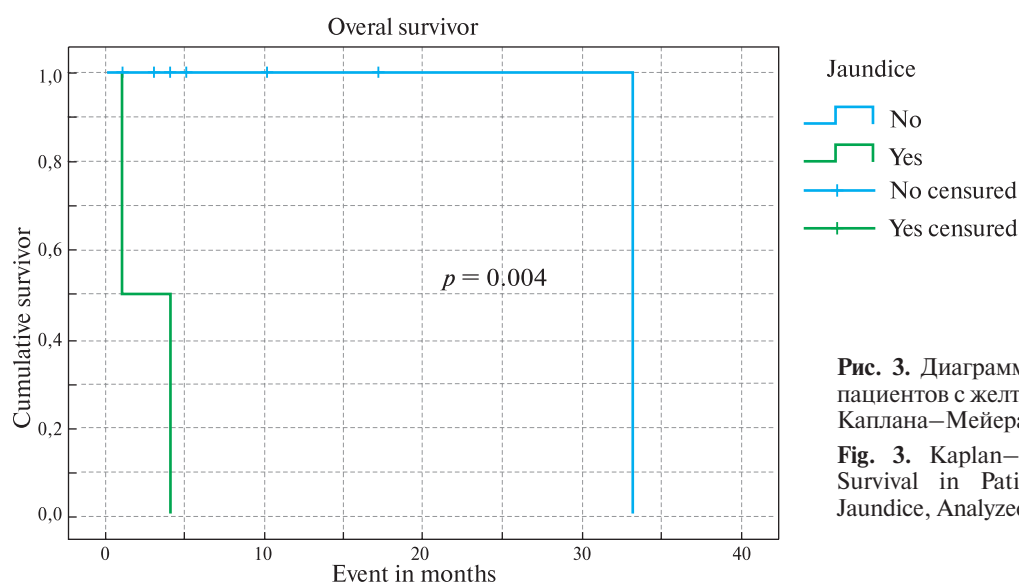


Рис. 3. Диаграмма. Общая выживаемость пациентов с желтухой и без желтухи, метод Каплана–Мейера, логранговый тест.

Fig. 3. Kaplan–Meier Curve for Overall Survival in Patients With and Without Jaundice, Analyzed Using the Log-Rank Test.

● Discussion

Gallbladder neuroendocrine neoplasms (GB-NENs) are exceedingly rare, representing less than 5% of all neuroendocrine tumors and only 2% of gallbladder neoplasms [3]. Gallbladder neuroendocrine neoplasms (GB-NENs) accounted for 2.9% of all gastrointestinal neuroendocrine tumors (GNETs) recorded in our West Algerian NET Network. In this case series of 9 patients with GB-NENs, we observed a predominance of well-differentiated neuroendocrine tumors (NETs) and large cell neuroendocrine carcinomas (LCNECs), each with varying clinical presentations and survival outcomes. Our study underscores the importance of clinical awareness, accurate histological diagnosis, and aggressive management in achieving favorable outcomes, although significant challenges persist due to the rarity of this disease.

Our findings suggest that clinical presentation plays a critical role in determining patient prognosis. In our case series, all patients presented with right hypochondrial pain, which is consistent with previous reports of GB-NENs manifesting with non-specific symptoms. These vague symptoms often contribute to delayed diagnosis, as they can be easily mistaken for more common biliary or gastrointestinal conditions [5]. Interestingly, jaundice at diagnosis, observed in two cases, was associated with significantly poorer survival outcomes (mean survival of 2.5 months compared to 10.4 months in patients without jaundice). This mirrors findings from previous studies where jaundice has been recognized as a marker of advanced disease and worse prognosis, particularly in cases of gallbladder adenocarcinoma. The presence of jaundice likely indicates biliary tree involvement or extension into adjacent structures, which complicates surgical resection, increases post-operative challenges, and is associated with poorer overall survival [6, 7].

In our series, radical surgery was performed to manage resectable GB-NENs. This surgical approach included the resection of the gallbladder, segments 4b and 5 of the liver, and lymphadenectomy. In one case, additional procedures such as common bile duct excision and metastasectomy were also performed. In all cases, negative margins were obtained, assuring R0 resection. This radical surgical approach is associated with better overall survival in cases of gallbladder adenocarcinoma [8, 9].

In terms of surgical management, our data showed improved survival in patients who underwent curative resection compared to those treated non-surgically. The mean overall survival for surgical patients was 17.7 months, while non-surgical patients had a mean survival of only 4.2 months. However, this difference was not statistically significant ($p = 0.317$), likely due to the small sample size and insufficient follow-up in two surgically treated cases. Despite the lack of statistical significance, the trend suggests that surgical re-

section offers a potential survival advantage, as reported in other studies on gallbladder neuroendocrine tumors. Further research with larger cohorts and longer follow-up is needed to confirm this observation [3, 4, 10].

The histological classification of GB-NENs in our cohort ranged from well-differentiated NETs to high-grade LCNECs. Consistent with the literature, patients with high-grade tumors, particularly LCNECs, had poorer outcomes, reflecting the aggressive nature of these malignancies [10]. The Ki-67 proliferation index, which varied from 7% to 90% across cases, demonstrated a moderate positive correlation with survival; however, this correlation was not statistically significant ($p = 0.317$). This may be attributed to the fact that our series included only two cases of Grade 2 GB-NET. Nevertheless, this trend aligns with the 2022 WHO classification, which emphasizes the prognostic value of Ki-67 in neuroendocrine neoplasms (NENs), indicating that higher levels are generally associated with poorer outcomes [4, 10].

Despite advancements in understanding the biology of GB-NENs, optimal treatment strategies remain unclear. In the absence of specific guidelines, management is often based on protocols used for gallbladder adenocarcinoma. Chemotherapy regimens, such as XELOX, EP and most recently TEMCAP, were employed in our cohort, yet the outcomes varied widely. This further underscores the need for more comprehensive studies to establish standardized treatment protocols tailored to GB-NENs. The heterogeneity of treatments in our series also reflects the individualized approach often necessary for these rare cases [4, 11].

Our case series is not without limitations. First, the retrospective design introduces potential biases, particularly in the selection of patients for surgery versus palliative care. Additionally, the small sample size limits the generalizability of our findings, although it is in keeping with the rarity of the disease. Finally, the heterogeneous management strategies employed make it difficult to draw definitive conclusions about the best treatment approach for these tumors.

Looking forward, future research should focus on larger multicenter studies to better characterize the natural history of GB-NENs and refine treatment guidelines. Prospective studies exploring the role of surgery, chemotherapy, radiotherapy and targeted therapies will be crucial in improving outcomes for these patients.

In summary, gallbladder neuroendocrine neoplasms (GB-NENs) are rare malignancies that require careful diagnosis and management. This study, which includes Algerian patients, highlights the predominance of well-differentiated NETs and large cell neuroendocrine carcinomas, with jaundice at diagnosis serving as a critical prognostic factor linked

to poorer outcomes. While surgical resection shows potential survival benefits, the small sample size limits definitive conclusions.

Author contributions

Tidjane A. — data analysis, and study conception, participate to data collection, and participate to the writing of this manuscript.

Bengueddach A. — data analysis, and study conception, participate to data collection, and participate to the writing of this manuscript.

Kadri A. — participate to data collection, and participate to the writing of this manuscript.

Derriche H. — participate to data collection, and participate to the writing of this manuscript.

Ikhlef N. — participate to data collection, and participate to the writing of this manuscript.

Iarbi H. — participate to data collection, and participate to the writing of this manuscript.

Mansouri Ju. — participate to data collection, and participate to the writing of this manuscript.

Meharzi S.I. — participate to data collection, and participate to the writing of this manuscript.

Kehili H. — participate to data collection, and participate to the writing of this manuscript.

Ourabah A. — participate to data collection, and participate to the writing of this manuscript.

Tabeti B. — data analysis, and study conception, participate to data collection, and participate to the writing of this manuscript.

All authors approve the final version of this manuscript.

Список литературы [References]

1. Ahmed M. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2020; 12 (8): 791. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v12.i8.791>
2. Rindi G., Mete O., Uccella S., Basturk O., La Rosa S., Brosens L.A.A., Ezzat S., de Herder W.W., Klimstra D.S., Papotti M., Asa S.L. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr. Pathol.* 2022; 33 (1): 115–154. <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09708-2>
3. Tidjane A., Boudjenan N., Bengueddach A., Kadri A., Ikhlef N., Benmaarouf N., Tabeti B. Pure large cell neuroendocrine

carcinoma of the gallbladder, is surgical relentlessness beneficial? A case report and literature review. *Int. Cancer Conf. J.* 2021; 10 (2): 127. <https://doi.org/10.1007/s13691-020-00461-z>

4. Cai X.C., Wu S.D. Gallbladder neuroendocrine carcinoma diagnosis, treatment and prognosis based on the SEER database: A literature review. *World J. Clin. Cases.* 2022; 10 (23): 8212–8223. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i23.8212>
5. Miyamoto R., Kikuchi K., Uchida A., Ozawa M., Nagai K., Maeda M., Kemmochi A., Inagawa S., Yamamoto M. Large cell neuroendocrine carcinoma of the gallbladder: a case report and literature review. *Int. Surg.* 2016; 101 (9–10): 458–464. <https://doi.org/10.9738/INTSURG-D-16-00122.1>
6. Dasari B.V.M., Ionescu M.I., Pawlik T.M., Hodson J., Sutcliffe R.P., Roberts K.J., Muiesan P., Isaac J., Marudanayagam R., Mirza D.F. Outcomes of surgical resection of gallbladder cancer in patients presenting with jaundice: A systematic review and meta-analysis. *J. Surg. Oncol.* 2018; 118 (3): 477–485. <https://doi.org/10.1002/jso.25186>
7. Yang X.W., Yuan J.M., Chen J.Y., Yang J., Gao Q.G., Yan X.Z., Zhang B.H., Feng S., Wu M.C. The prognostic importance of jaundice in surgical resection with curative intent for gallbladder cancer. *BMC Cancer.* 2014; 14 (1): 652. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-652>
8. IHPBA-APHPBA International Study Group of Gallbladder Cancer; Palepu J., Endo I., Chaudhari V.A., Murthy G.V.S., Chaudhuri S. et al. 'IHPBA-APHPBA clinical practice guidelines': international Delphi consensus recommendations for gallbladder cancer. *HPB (Oxford).* 2024; 26 (11): 1311–1326. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2024.07.411>
9. Tidjane A., Boudjenan-Serradj N., Khalifa S., Ikhlef N., Bengueddach A., Larbi H. et al. Adenosquamous carcinoma of gallbladder associated with biliopancreatic maljunction and Todani 1c choledochal cyst: A case report. *Adv. Dig. Med.* 2023; 10 (3): 184–188.
10. Gogna S., Samson D., Gachabayov M., Rojas A., Felsenreich D.M., Koo D., Gu K., Quintero L., Miller K.R., Azim A., Da Eric Dong X. Neuroendocrine neoplasms of the gallbladder: early detection and surgery is key to improved outcome. *Langenbecks Arch. Surg.* 2022; 407 (1): 197–206. <https://doi.org/10.1007/s00423-021-02256-z>
11. Arrivi G., Verrico M., Roberto M., Barchiesi G., Faggiano A., Marchetti P., Mazzuca F., Tomao S. Capecitabine and temozolomide (CAPTEM) in advanced neuroendocrine neoplasms (NENs): a systematic review and pooled analysis. *Cancer Manag. Res.* 2022; 14: 3507–3523. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S372776>

Сведения об авторах [Authors info]

Anisse Tidjane — Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, EHU-1st November 1954, University of Oran 1, Oran, Algeria. <https://orcid.org/0000-0002-3264-2441>. E-mail: tidjane.anisse@univ-oran1.dz

Aicha Bengueddach — Associate Professor, Department of Medical Oncology, EHU-1st November 1954, University of Oran 1, Oran, Algeria. <https://orcid.org/0000-0002-8282-4534>. E-mail: aicha.bengueddach@gmail.com

Amine Kadri — Doctor, Head of Laboratory, Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Dr Kadri, Oran, Algeria. <https://orcid.org/0000-0001-6547-0714>. E-mail: kadridiagnostic@gmail.com

Hamid Derriche — Doctor, Head of Department, Etablissement Hospitalier Kara, Oran, Algeria. <https://orcid.org/0009-0006-5295-6049>. E-mail: h.derriche@cliniquekara.dz

Nacim Ikhlef — Doctor, Department of Hepatobiliary Surgery, EHU-1st November 1954, University of Oran 1, Oran, Algeria. <https://orcid.org/0000-0001-8695-6297>. E-mail: ikhlef2000@yahoo.fr

Hakim Larbi – Doctor, Department of Hepatobiliary Surgery, EHU-1st November 1954, University of Oran 1, Oran, Algeria. <https://orcid.org/0000-0001-6144-9408>. E-mail: Larbi.hkmed@yahoo.fr

Juba Mansouri – Doctor, Department of Hepatobiliary Surgery, EHU-1st November 1954, University of Oran 1, Oran, Algeria. <https://orcid.org/0000-0003-2622-4507>. E-mail: jubamansouri91@gmail.com

Sif Islem Meharzi – Doctor, Department of Hepatobiliary Surgery, EHU-1st November 1954, University of Oran 1, Oran, Algeria. <https://orcid.org/0000-0001-6198-6879>. E-mail: Meharzisif@live.fr

Hakima Kehili – Professor, Department of Medical Oncology, EHU-1st November 1954, University of Oran 1, Oran, Algeria. <https://orcid.org/0000-0001-7881-5523>. E-mail: kehilihakima@yahoo.fr

Anissa Ourabah – Doctor Department of Hepatobiliary Surgery, EHU-1st November 1954, University of Oran 1, Oran, Algeria. <https://orcid.org/0009-0000-6389-5209>. E-mail: anissaourabah@hotmail.com

Benali Tabeti – Professor, Head of Department, Department of Hepatobiliary Surgery, EHU-1st November 1954, University of Oran 1, Oran, Algeria. <https://orcid.org/0000-0002-3391-2335>. E-mail: btabeti@yahoo.fr

For correspondence *: Pr Anisse Tidjane – e-mail: tidjane.anisse@univ-oran1.dz

Статья поступила в редакцию журнала 20.11.2024.

Received 20 November 2024.

Принята к публикации 28.01.2025.

Accepted for publication 28 January 2025.

Комментарий к статье**“Нейроэндокринные опухоли желчного пузыря: клинические характеристики, лечение и выживаемость на примере девяти наблюдений”**

Статья посвящена описанию крайне редкого заболевания — нейроэндокринной опухоли (НЭО) желчного пузыря. Частота этой опухоли составляет менее 5% всех НЭО желудочно-кишечного тракта при том, что распространенность собственно НЭО не превышает 0,75 на 100 тыс. населения. Авторы описали 9 наблюдений как высокодифференцированных НЭО, так и нейроэндокринных карцином (НЭК) желчного пузыря, что является наибольшим опытом, представленным из одного региона мира. Качественно проведенное иммуногистохимическое исследование позволяет отличить НЭК от смешанных форм злокачественных опухолей желчного пузыря (сочетание НЭК с аденокарциномой). Описана клиническая картина заболевания и ее связь с прогнозом выживаемости. Инструментальная диагностика, семиотика НЭО и рака желчного пузыря мало чем отличаются друг от друга, но позволяют установить стадию заболевания. Наверное, в связи с этим авторы статьи подробно не останавливаются на этом аспекте.

У большинства пациентов выявлен распространенный онкологический процесс, в связи с чем только 3 больным удалось выполнить хирургическое вмешательство в объеме R0, остальным применяли различные схемы химиотерапии. Выживаемость после радикального лечения была, несомненно, больше, чем после химиотерапии, что связано с агрессивностью хирургической тактики и у части больных с IV стадией заболевания (разница из-за небольшого числа наблюдений статистически не достоверна). Отдаленные результаты лечения при НЭК желчного пузыря хуже, чем при раке этого органа. Статья представляет интерес как для хирургов-гепатологов, онкологов, так и специалистов лучевой диагностики.

Заместитель председателя Медицинского общества по лечению нейроэндокринных опухолей, Россия
профессор А.В. Егоров

Comment on the article**“Gallbladder neuroendocrine tumors: clinical characteristics, treatment, and survival based on nine observations”**

The paper describes an extremely rare disease — neuroendocrine tumors of the gallbladder. The incidence of this kind of tumors accounts for less than 5% of all neuroendocrine tumors in the gastrointestinal tract, while the prevalence of neuroendocrine tumors does not exceed 0.75 per 100,000 population. The study involved nine cases, including both well-differentiated neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas of the gallbladder, constituting the largest experience reported from a single region in the world. A qualitative immunohistochemical study allows for the differentiation of neuroendocrine carcinomas from mixed forms of malignant tumors of the gallbladder (combination of neuroendocrine carcinoma with adenocarcinoma). The paper describes the clinical picture of the disease and its correlation with survival prognosis. Instrumental diagnostics and the semiotics of neuroendocrine tumors and gallbladder cancer are largely similar but specifically instrumental in staging of the disease. The authors of

the paper do not dwell upon this aspect in detail partly due to this similarity.

Most patients presented with advanced oncological processes, and therefore, only three patients underwent R0 surgical resection, while the others received various chemotherapy regimens. The survival rate after radical treatment was found to be clearly higher than after chemotherapy, which can be attributed to the aggressiveness of surgical tactics and, for some patients, to stage IV disease (the difference is statistically insignificant due to the small number of observations). Long-term treatment outcomes in gallbladder neuroendocrine carcinomas are found to be poorer than in gallbladder cancer. The paper is of interest to hepatobiliary surgeons, oncologists, and specialists in radiological diagnostics.

A.V. Egorov, Prof., Deputy Chairman
Medical Society for the Treatment
of Neuroendocrine Tumors, Russia