

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Тверской государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Сутягин Андрей Андреевич

**ОПТИМИЗАЦИЯ СПОСОБОВ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ
И РЕНТГЕНОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЛЛИАТИВНЫХ
ДЕКОМПРЕССИОННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ
ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ ОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА**

3.1.9. Хирургия

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Сергей Михайлович Чудных

доктор медицинских наук, профессор

Татьяна Витальевна Хоробрых

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1 Современные возможности эндоскопических и антеградных методов при злокачественной обструкции желчных протоков.....	17
1.2 Выбор характеристик стента при использовании в случае злокачественной стриктуры внепеченочных желчных протоков	20
1.3 Влияние противоопухолевого лечения на длительность функции стента.....	23
1.4 Дополнительные способы физического воздействия на опухолевые стриктуры желчных протоков	24
1.5 Возможности предоперационного планирования и контроля процедуры внутрипротоковой радиочастотной абляции.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	31
2.1 Дизайн исследования	31
2.2 Общая характеристика исходной когорты исследуемых пациентов.....	34
2.2.1 Клиническая характеристика группы исследования способа комбинированного лечения (внутрипротоковая радиочастотная абляция с последующим стентированием).....	36
2.2.2 Формирование проспективной когорты пациентов и группы сопоставления.....	38
2.3 Характеристика пациентов, получавших декомпрессионное стентирование желчных протоков (ретроспективная когорта)	41
2.3.1 Характеристика когорты пациентов с дистальным уровнем блока внепеченочных желчных протоков	41
2.3.2 Характеристика когорты пациентов с проксимальным уровнем обструкции желчных протоков.....	49
2.4 Методы обследования больных.....	56
2.4.1 Лабораторные методы исследования.....	56
2.4.2 Инструментальные и клинические методы обследования	57

2.5 Методы эндоскопической и чрескожной постоянной билиарной декомпрессии	60
2.5.1 Эндоскопическое ретроградное стентирование желчных протоков	61
2.5.2 Чрескожное антеградное стентирование желчных протоков.....	64
2.5.3 Выбор конструкции и позиционирование стента.....	67
2.5.4 Внутрипротоковая радиочастотная абляция	70
2.5.5 Внутрипротоковое ультразвуковое исследование.....	73
2.6 Системное противоопухолевое лечение	76
2.7 Статистический анализ результатов и методы исследования	78
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО И РЕНТГЕНО-ХИРУРГИЧЕСКОГО СТЕНТИРОВАНИЯ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ ПРИ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ ОПУХОЛЯХ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ЗОНЫ	80
3.1 Анализ непосредственных результатов стентирования при дистальном уровне обструкции	80
3.1.1 Сравнение результатов при эндоскопическом и антеградном доступе при дистальном уровне обструкции	80
3.1.2 Сравнение результатов использования различных типов саморасширяющихся металлических стентов при дистальном уровне опухолевой обструкции	82
3.2 Отдаленные результаты стентирования при дистальном уровне блока	83
3.3 Непосредственные результаты стентирования при проксимальном уровне опухолевой обструкции	90
3.3.1 Сравнение результатов эндоскопического и антеградного стентирования при проксимальном уровне обструкции желчевыводящих протоков	91
3.3.2 Результаты применения стентов различных типов при проксимальном уровне опухолевого блока	92
3.4 Отдаленные результаты стентирования при проксимальном уровне блока	93

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ И ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМБИНИРОВАННОГО СПОСОБА ДЕКОМПРЕССИОННОГО СТЕНТИРОВАНИЯ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ВНУТРИПРОТОВОКОЙ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ.....	99
4.1 Техника и особенности метода внутриварикозной радиочастотной аблации	99
4.2 Непосредственные результаты и анализ осложнений.....	102
4.3 Отдаленные результаты комбинированного лечения в сравнении с группой изолированного стентирования	103
4.4 Системное противоопухолевое лечение в исследуемых группах.....	107
4.5 Исследование отдаленной выживаемости в исследуемых группах	108
4.6 Алгоритм использования и целесообразность применения	109
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	112
Перспективы дальнейшей разработки темы.....	123
ВЫВОДЫ	125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	127
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	130
Приложение А. Патент на изобретение № 2867935 «Способ лечения злокачественных опухолей желчных протоков»	148

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Ежегодно в Российской Федерации выявляется свыше 15 000 новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО) поджелудочной железы и внепеченочных желчных протоков, при этом выявляемость на ранних стадиях не превышает 7,1–9,3 %, что является одним из самых низких показателей в структуре онкологических заболеваний [14]. Агрессивный местный рост и раннее системное распространение приводят к тому, что не более 20 % пациентов имеют резектабельный статус на момент установления диагноза [29, 32, 34, 46, 105, 114].

Механическая желтуха опухолевого генеза, являясь часто первым симптомом заболевания и одновременно жизнеугрожающим осложнением опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны (ГПБЗ), диктует необходимость неотложной декомпрессии желчных протоков [22, 24, 96].

«Золотым стандартом» первичного лечения при опухолевой обструкции желчных протоков стали эндоскопические или чрескожные декомпрессионные вмешательства. Для первично нерезектабельных пациентов имплантация саморасширяющихся металлических стентов — наиболее эффективный метод долгосрочного желчеотведения, сохраняющий качество жизни [71, 90]. Однако, несмотря на высокий уровень технического успеха, отдаленные результаты стентирования остаются серьезной проблемой. Дисфункция стента вследствие опухолевой инвазии, гиперплазии слизистой или окклюзии билиарным сладжем развивается после 6–8 месяцев у 20–40 % пациентов, приводя к рецидиву билиарной обструкции и сложным повторным вмешательствам [81]. В связи с этим, ключевой задачей современной интервенционной гепатологии и онкологии является не просто восстановление оттока желчи, но и максимальное удлинение срока функции стента. Решение данной задачи лежит в двух взаимосвязанных плоскостях: оптимизация выбора типа стента и стратегии лечения, в которой применение дополни-

тельных технологий, направленных на подавление опухолевого роста в зоне стентирования играет все большую роль [104].

Внутрипротоковая радиочастотная абляция (ВРЧА) представляет собой одну из относительно новых технологий, которая позволяет локально девитализировать ткань опухоли, и потенциально замедлить ее прогрессирование в просвете желчного протока, увеличивая тем самым время первичной проходимости саморасширяющихся стентов [130, 131]. Результаты применения РЧА перед имплантацией стента по мнению зарубежных авторов, как в аспекте частоты ранних послеоперационных осложнений, так и в отношении отдаленных результатов остаются предметом дискуссии, требующим дальнейшего изучения. Хотя в большинстве исследований применение ВРЧА не было ассоциировано со значимым ростом частоты осложнений, в ряде публикаций говорится о более высокой частоте гемобилии, постпроцедурного холецистита и панкреатита после ВРЧА, по сравнению с обычным стентированием [89, 76]. Положительное влияние ВРЧА на длительность функции пластиковых и металлических билиарных стентов было продемонстрировано несколькими рандомизированными исследованиями и мета-анализами, показавшими преимущество от 1 до 5 месяцев для комбинации ВРЧА со стентированием над только стентированием [60, 67, 80]. В то же время аналогичные исследования показывали и негативные результаты при анализе времени первичной проходимости стентов и общей выживаемости [66]. Опубликованные литературные данные не дают однозначного представления об оптимальном подходе к отбору пациентов для ВРЧА, стратификации рисков развития осложнений и общем алгоритме клинического применения метода при неоперабельной опухолевой обструкции желчных протоков. Результаты российских сравнительных исследований по данному вопросу на сегодняшний день не опубликовано. Таким образом, решение перечисленных выше актуальных задач представляет собой важное теоретическое и практическое значение для повышения эффективности хирургического лечения больных с механической желтухой опухолевого генеза.

Степень разработанности темы исследования

Вопросы оптимизации тактики и выбора методов билиарной декомпрессии при механической желтухе опухолевого генеза на протяжении многих лет остаются в фокусе внимания ведущих отечественных и зарубежных хирургов, эндоскопистов и интервенционных радиологов. Тем не менее, несмотря на высокий уровень первичного технического и функционального успеха интервенционных вмешательств, отдаленные результаты изолированного паллиативного стентирования признаются неудовлетворительными. Согласно данным современных мета-анализов [81], рецидив билиарной гипертензии и холангита вследствие прорастания опухоли, развития реактивной тканевой гиперплазии или обтурации эндопротеза билиарным сладжем фиксируется у 20–40 % больных уже в течение первых 6–8 месяцев после имплантации. Это существенно снижает качество жизни пациентов и лишает их возможности получения полноценного системного противоопухолевого лечения.

В связи с этим в последнее десятилетие в мировой клинической практике активно исследуются методы локального физического воздействия на внутрипротоковый субстрат опухоли для пролонгации сроков функционирования стентов. Наряду с технологиями внутрипротоковой брахитерапии и фотодинамической терапии, в 2011 году был разработан и внедрен метод внутрипротоковой радиочастотной абляции (ВРЧА). Возможности применения данной методики перед имплантацией стента активно обсуждаются в актуальных зарубежных публикациях [44, 67, 130, 131]. В ряде рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) продемонстрировано преимущество комбинации ВРЧА со стентированием в отношении как увеличения времени первичной проходимости стентов, так и показателей общей выживаемости. Однако, несмотря на очевидную перспективность метода, степень разработанности этой темы характеризуется выраженной фрагментарностью. Опубликованные в мировой литературе данные по безопасности ВРЧА остаются противоречивыми. В работах W. Dolak и T. Tal сообщается о рисках развития тяжелых термических неселективных осложнений: массивных

отсроченных гемобилий, некрозов паренхимы печени, эмпиемы желчного пузыря и ятрогенных рубцовых стриктур [72, 97]. Более того, в подавляющем большинстве исследований процедура ВРЧА выполнялась исключительно эндоскопическим ретроградным доступом. Технические особенности и безопасность антеградного чрескожного применения ВРЧА, а также сравнительная эффективность доступов при различных анатомических уровнях блока (дистальном и проксимальном) изучены лишь на единичных малых выборках и не имеют систематизированного характера.

В литературе также отсутствует единый научно обоснованный протокол предоперационного планирования и интраоперационной навигации. Общепринятая холангиографическая оценка и данные статичных методов визуализации (КТ, МРТ) отражают лишь контур стеноза. Они не позволяют объективно определить радиальную толщину опухоли, глубину инвазии и ее точное пространственное взаимоотношение с прилежащими магистральными сосудами. Это создает предпосылки для неполной деструкции ткани (в том числе из-за эффекта «heat-sink») или термического повреждения сосудистых стенок. Таким образом, высокая клиническая значимость проблемы, отсутствие стандартизированных алгоритмов отбора пациентов, дефицит данных о дифференцированном выборе конструкции стента, имплантируемого после аблации, а также необходимость разработки объективных критериев интраоперационного контроля безопасности (в частности, с использованием высокочувствительного внутрипротокового ультразвукового исследования) предопределили направление настоящего исследования и обусловили выбор его целей и задач.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов с синдромом механической желтухи опухолевого генеза за счет комбинированного применения чрескожных и эндоскопических декомпрессионных вмешательств и радиочастотной аблации.

Задачи исследования

1. Оценить непосредственные и отдаленные результаты эндоскопических и рентгенохирургических декомпрессионных вмешательств с применением саморасширяющихся стентов у пациентов с синдромом механической желтухи опухолевого генеза.

2. Разработать и внедрить в клиническую практику способ рентгенохирургической чрескожной внутрипротоковой абляции с внутрисветовой эндосонографической навигацией.

3. Оценить непосредственные результаты эндоскопической и чрескожной внутрипротоковой радиочастотной абляции на основании результатов клинических, инструментальных и лабораторных методов обследования до и после операции.

4. Изучить отдаленные хирургические и онкологические результаты комбинированного стентирования желчных протоков и РЧА в разрешении механической желтухи опухолевого генеза.

5. Разработать алгоритм рационального применения комбинированного стентирования желчных протоков и внутрипротоковой радиочастотной абляции в лечении пациентов с синдромом механической желтухи опухолевого генеза.

Научная новизна исследования

1. Разработана и внедрена в клиническую практику основанная на инвазивной внутрипротоковой ультрасонографии методика планирования внутрипротоковой радиочастотной абляции злокачественных опухолей желчевыводящих протоков.

2. Разработаны эндосонографические критерии оценки безопасности выполнения радиочастотной абляции злокачественных опухолей панкреатобилиарной зоны.

3. Продемонстрированы преимущества комбинированной методики декомпрессионного стентирования и радиочастотной абляции в паллиативном лечении злокачественных опухолей панкреатобилиарной зоны.

4. Разработан и внедрен в клиническую практику дифференцированный алгоритм выбора конструкции саморасширяющегося стента и комбинирования методов радиочастотной внутрипротоковой аблации и декомпрессионного стентирования у пациентов с механической желтухой опухолевого генеза.

Теоретическая и практическая значимость работы

Анализ исследуемых групп пациентов дал возможность выделить основные факторы риска, влияющие на длительность первичной проходимости металлических саморасширяющихся стентов при дистальном и проксимальном уровне блока. Также были изучены осложнения и потенциальные методы улучшения непосредственных результатов рентгенохирургического и эндоскопического лечения, что определяет теоретическую значимость работы.

Предложенные инструменты — использование интраоперационной внутрипротоковой ультрасонографии минизондом, как чувствительного метода для оценки особенностей локальной распространенности опухолей желчных протоков, дает возможность контролируемо проводить эндолюминальную аблацию и минимизирует риск термической травмы сосудистых структур и нецелевой аблации.

Разработаны практические рекомендации по применению дифференцированного алгоритма для интервенционных радиологов, врачей-эндоскопистов, хирургов, онкологов.

Применение данных практических рекомендаций поможет оптимально выбирать методы длительной билиарной декомпрессии с применением саморасширяющихся стентов либо их комбинацию с внутрипросветными аблативными методами.

Методология проведения исследования

Представленная работа является нерандомизированным проспективно-ретроспективным исследованием. Объектом исследования являлись пациенты с неоперабельными злокачественными новообразованиями поджелудочной железы, ам-

пулы большого сосочка двенадцатиперстной кишки, дистальными и воротными холангиокарциномами, которым были выполнены внутриспросветные эндоскопические ретроградные или чрескожные рентгенохирургические антеградные вмешательства, с использованием различных конструкций саморасширяющихся металлических стентов в комбинации с внутрипротоковой радиочастотной аблацией.

Предмет исследования — анализ результатов эндоскопического и интервенционно-радиологического лечения пациентов с неоперабельными опухолями билиарного тракта и поджелудочной железы. В рамках исследования проведено проспективное наблюдение когорты пациентов, получавших перед установкой саморасширяющегося стента внутрипротоковую РЧА и ретроспективный анализ данных историй болезни и амбулаторных карт пациентов со злокачественными опухолями ГПБЗ, проходивших лечение в Отделении абдоминальной онкологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Тверской области «Тверской областной клинический онкологический диспансер» с 2020 по 2025 гг.

Проспективную группу исследования составили 39 пациентов которым была проведена внутрипротоковая аблация перед непосредственно имплантацией саморасширяющегося стента. Формирование ретроспективной когорты пациентов ($n = 132$) осуществлялось сплошным методом на базе данных ГБУЗ ТО ТОКОД за период 2020–2025 гг., ее составили 132 пациента, которым в связи с неоперабельными опухолями ГПБЗ выполнялась установка металлических саморасширяющихся стентов без ВРЧА.

Критериями включения в исследование были: а) мужчины и женщины в возрасте от 18 до 85 лет; б) морфологически подтвержденные злокачественные новообразования органов ГПБЗ (билиарный рак, рак головки поджелудочной железы, рак большого дуоденального сосочка, метастазы опухолей других локализаций в лимфатические узлы ворот печени и поджелудочную железу), осложненные механической желтухой; в) распространенность опухолевого процесса, не позволявшая провести радикальное хирургическое лечение на момент установки стента; г) ранее выполненные эндоскопические или чрескожные минимальноинвазивные способы временной билиарной декомпрессии; д) принятое онкологическим

мультидисциплинарным консилиумом решение о необходимости проведения минимальноинвазивной постоянной билиарной декомпрессии с использованием металлических саморасширяющихся стентов.

Критериями невключения были: а) билиарная обструкция на фоне лимфопролиферативных заболеваний, доброкачественных или неverified стриктур желчных протоков; б) проведение после стентирования радикального хирургического лечения или удаление металлического стента с наложением билиодигестивного анастомоза; в) пациенты с полиорганной недостаточностью на фоне механической желтухи или раковой интоксикации; г) терминальная стадия онкологического заболевания с прогнозируемой выживаемостью менее месяца.

Исследование проведено в соответствии с принципами доказательной медицины с применением клинических, лабораторных, инструментальных и статистических методов анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Внутрипротоковая радиочастотная абляция с применением интраоперационной эндосонографии является безопасной, воспроизводимой и эффективной методикой локорегионарного лечения больных с опухолевой обструкцией желчных протоков.

2. Внедрение в клиническую практику разработанного подхода к выполнению стентирования и внутрипротоковой радиочастотной абляции с применением интраоперационной эндосонографии позволяет повысить безопасность и эффективность лечения больных с опухолевой обструкцией желчных протоков, создавая дополнительные возможности для комбинированного лечения.

3. Применение внутрипротоковой радиочастотной абляции увеличивает срок первичной проходимости саморасширяющихся стентов у пациентов с холангиокарциномой и раком большого сосочка двенадцатиперстной кишки.

4. Комбинированное лечение, включающее внутрипротоковую радиочастотную абляцию и стентирование, с последующим системным противоопухоле-

вым лечением значимо увеличивает общую выживаемость пациентов, по сравнению с только стентированием и химиотерапией.

Личный вклад автора

В рамках исследования автор выполнил комплексный обзор актуальных российских и зарубежных публикаций, сформулировал цель и задачи работы, а также разработал ее методологический дизайн. Лично осуществил сбор и регистрацию данных, провел их статистическую обработку и последующий анализ результатов. На основании ретроспективного анализа лечения пациентов из группы сравнения была создана и внедрена в клиническую практику методика интраоперационной внутривидеоточковой ультрасонографии и дана система интерпретации её результатов. С опорой на полученные данные разработан дифференцированный алгоритм использования комбинированного способа внутривидеоточковой эндоскопической и антеградной радиочастотной абляции злокачественных опухолей панкреатобилиарной зоны и выбора типа стента для длительной билиарной декомпрессии. Кроме того, автор непосредственно осуществил рентгенохирургическое и эндоскопическое лечение всех пациентов, включенных в исследование. Текст диссертации и автореферата подготовлен автором самостоятельно.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Обоснованность и достоверность полученных в ходе исследования результатов обеспечены следующими факторами:

- репрезентативным объемом исследуемой выборки (171 пациент с морфологически подтвержденным злокачественным новообразованием панкреатобилиарной зоны, осложненным механической желтухой);
- наличием сравнительной (контрольной) группы;
- применением актуальных лечебно-диагностических методик;
- использованием современных методов статистической обработки и анализа исследовательского материала.

**Основные положения диссертационной работы
были доложены и обсуждены на следующих конференциях:**

1. Научно-практическая конференция «Интервенциология 2024» (г. Сочи, 2024);
2. Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы региональной хирургии» (г. Тверь, 2024);
3. Научно-практическая конференция «Хирургия Верхневолжья сквозь века» (г. Тверь, 2025);
4. Всероссийской конференции «Форум онкологов ЦФО» (г. Иваново, 2026);
5. Всероссийской научно-практической конференции «Современная лучевая диагностика: наследие, инновации и взгляд в будущее» (г. Тверь, 2026).

Внедрение результатов исследования

Разработанные в ходе диссертационного исследования алгоритмы ведения больных с механической желтухой опухолевого генеза внедрены и используются в клинической практике хирургических отделений ГБУЗ ТО «Тверской областной клинический онкологический диспансер», ФГБУЗ МСЧ № 57 ФМБА России, Университетской клинике ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России.

Результаты представленного исследования применяются в образовательном процессе у студентов и ординаторов кафедр факультетской хирургии и онкологии, аспирантов, слушателей циклов дополнительного профессионального образования кафедры онкологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России.

Публикации

Основные положения диссертации изложены в 6 печатных работах, в том числе 4 статьи — в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования результатов диссертационных исследований. По теме работы получен патент

на изобретение от 11.08.2026 г. № RU2867935 «Способ лечения злокачественных опухолей желчных протоков» (Приложение А).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 148 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, иллюстрирована 51 рисунком и 22 таблицами. Список литературы содержит 136 источников, из них 36 отечественных и 100 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Механическая желтуха (МЖ) — сложный синдром, осложняющий течение первичных и метастатических злокачественных новообразований (ЗНО) органов гепатопанкреатобилиарной зоны (ГПБЗ). Особенности клинической картины и течения, подходы к диагностике и тактика лечения у больных с опухолевой механической желтухой существенно отличаются от таковых при осложненной желчекаменной болезни.

По данным ежегодно публикуемого регистра онкологических заболеваний и докладам «О состоянии онкологической помощи», известно, что заболеваемость ЗНО ГПБЗ растет на 15 % за 10 лет, и для рака поджелудочной железы составляет 14,5 на 100000 населения, а для опухолей желчных протоков 2,5 случаев на 100000 населения. Выявляемость на ранних стадиях при ЗНО этой локализации остается низкой, и более 60 % больных на момент постановки диагноза имеют распространенные либо метастатические формы заболевания [14].

Следует признать, что совершенствование инструментальных диагностических методик повышает долю пациентов с I–II стадиями, с другой стороны, развитие технологий хирургического лечения и трансплантации, открывает окно возможностей для лечения погранично резектабельных случаев заболевания [2, 21, 25, 71, 88, 105].

Несмотря на инновационные методы диагностики и лечения, на сегодняшний день лишь около 20 % пациентов с ЗНО органов ГПБЗ — кандидаты на хирургическое лечение. Причина этого не только распространенность и стадия опухолевого процесса, но и преобладание в структуре заболеваемости больных пожилого возраста с комплексным коморбидным фоном, что обуславливает высокие периоперационные риски [9, 11, 22, 24, 84, 105].

В основе высокого уровня послеоперационной летальности (от 15 % до 40 %) при опухолевой обструкции панкреатобилиарной зоны лежит каскадный механизм, при котором длительный деструктивный холестаз инициирует печеночную недостаточность, быстро прогрессирующую до системного эндотоксикоза и полиорганной декомпенсации [1, 9, 16, 19, 30, 42, 71, 114].

В рамках современной мультимодальной стратегии ведения данной категории пациентов минимально инвазивное стентирование прочно утвердилось в качестве «золотого стандарта» паллиативного лечения. Эффективное устранение явлений холестаза позволяет декомпрессировать желчевыводящие пути, нормализовать функцию печени и значительно улучшить качество жизни больных [6, 13, 24, 31, 35, 36, 38, 40, 58, 62, 69, 71, 81, 96].

1.1 Современные возможности эндоскопических и антеградных методов при злокачественной обструкции желчных протоков

Выбор способа билиарной декомпрессии определяется множеством факторов, среди которых уровень опухолевой обструкции, тяжесть состояния больного и наличие у него осложнений печеночной недостаточности, прогноз по основному заболеванию, характер ранее проведенного лечения и перспективы дальнейшей противоопухолевой терапии [13, 22, 30, 50, 69, 71, 96, 105].

Разделение по уровню окклюзии желчного дерева — принципиальная клиническая характеристика, в рамках которой выделяются пациенты с дистальным блоком (ниже уровня впадения пузырного протока) и проксимальным, включающим обструкцию как на внепеченочном, так и на внутрипеченочном уровне [15, 35, 43, 96].

Механическая желтуха может быть купирована хирургическими методами (включая видеолапароскопические вмешательства), эндоскопическими транспапиллярными вмешательствами либо чрескожными рентгенохирургическими вмешательствами. Тем не менее, летальность после оперативных вмешательств, проведенных на высоте синдрома механической желтухи, остается

высокой и составляет 8–38 % [9, 15, 42]. В сравнении с традиционными хирургическими методами билиарного дренирования (наложение билиодегистивных анастомозов), характеризующимися уровнем послеоперационных осложнений от 20 % до 40 % и летальностью в пределах 15–25 %, транспапиллярные и чрескожные вмешательства менее травматичны, что позволяет снизить частоту развития послеоперационных осложнений до 5–12 %, а раннюю послеоперационную летальность — до 4–6 % [13, 22, 24, 31, 35, 36, 58, 81, 88, 50]. Однако немаловажным фактором остается доступность того или иного варианта вмешательства с учетом кадровых и материально-технических возможностей лечебных учреждений [7, 15, 16, 26].

При дистальном уровне опухолевого блока, эндоскопическая установка единственного саморасширяющегося металлического стента (СРМС) является общепризнанным стандартом, что подтверждается данными рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и метаанализов, демонстрирующих превосходство СРМС над пластиковыми стентами по функциональному успеху и долговечности [6, 13, 40, 62, 71].

Проксимальные опухолевые поражения, классифицируемые по Bismuth–Corlette, варьируются от простых внепеченочных или односторонних долевых до сложных многоуровневых. Эта анатомическая вариабельность требует более сложных стратегий дренирования, при которых оптимальный подход — эндоскопическое транспапиллярное вмешательство (ЭТВ), чрескожная чrespеченочная холангиостомия (ЧЧХС) или комбинированный метод — остается предметом дискуссий [8, 25, 35, 69, 88, 136]. Хотя современные рекомендации часто советуют транспапиллярный доступ при стриктурах типа I/II, а ЧЧХС при поражениях типах III/IV по Bismuth–Corlette, достижения в эндоскопических технологиях постоянно бросают вызов этой парадигме [7, 13, 24, 35, 69, 136].

Восстановление естественного пассажа желчи в двенадцатиперстную кишку позволяет ликвидировать билиарную гипертензию, осуществить профилактику развития инфекционных осложнений и улучшить общую эффективность лечения

без значительного снижения качества жизни. ЭТВ является наиболее часто используемым методом билиарной декомпрессии у пациентов с обструкцией дистальных желчных протоков. Показатель успешности выполнения данной методики составляет 90–95 %. Причинами неудач могут быть опухолевая инфильтрация, компрессия двенадцатиперстной кишки, предшествующие хирургические вмешательства или варианты нормальной анатомии (периампулярные дивертикулы и извитость протоков). Также к недостаткам эндоскопического стентирования можно отнести меньшую контролируемость билиарной декомпрессии, по сравнению с чрескожным вмешательством. Также риск развития рецидива механической желтухи и острого холангита, при возникшей обтурации билиарного эндопротеза или его миграции, при эндоскопическом вмешательстве выше, по сравнению с чрескожным дренированием [1, 20, 25, 71, 88].

Чрескожные вмешательства, такие как ЧЧХС, наружновнутреннее дренирование и антеградное стентирование сопряжены с меньшим риском развития осложнений чем хирургическая декомпрессия, однако их применение ассоциировано с такими нежелательными явлениями, как необходимость повторных вмешательств и потребность в длительном ношении наружного дренажа. Наружное желчеотведение снижает качество жизни пациентов и может сопровождаться развитием тяжелых функциональных нарушений в результате потери электролитов и белков.

В метаанализе C. Moll et al. (2023) изучены результаты 17 исследований чрескожной и эндоскопической билиарной декомпрессии (ЭБД) у 2 284 пациентов с резектабельной и нерезектабельной холангиокарциномой ворот печени, процент технической успешной декомпрессии был значимо выше в группе ЧЧХС, также отмечена большая частота кроссовера и постпроцедурного панкреатита в группе эндоскопического стентирования [69]. В более раннем метаанализе S. Hajibandeh et al. (2020) изучались также отдаленные результаты в группах ЭБД и ЧЧХС, и важным выводом стала большая частота имплантационных метастазов в группе чрескожного дренирования и меньшая медиана общей выживаемости, при

сопоставимой частоте технического успеха, что является существенным фактором, указывающим на потенциальное превосходство эндоскопических методов над чрескожными [88].

Таким образом, до настоящего времени отсутствует унифицированный подход к выбору лечебной тактики при МЖ с учетом клинической формы и прогноза основного заболевания.

1.2 Выбор характеристик стента при использовании в случае злокачественной стриктуры внепеченочных желчных протоков

Стентирование желчных протоков при нерезектабельной опухоли ГПБЗ улучшает выживаемость и значительно повышает качество жизни пациентов. Однако, существует проблема дифференцированного применения различного дизайна стентов, которые в настоящее время представлены большим многообразием технических решений и вариабельными свойствами. Пластиковые стенты — самый доступный вариант эндопротеза, чаще применяемый при доброкачественных структурах желчных протоков. Важной их характеристикой является низкая стоимость, а относительно короткий период функционирования до окклюзии может быть достаточным при планируемом коротком дожитии пациента, в случае же окклюзии пластиковый стент может быть достаточно легко заменен [6, 13, 15, 33, 40]. Тем не менее, большинство авторов указывают на преимущества металлических эндопротезов, такие как больший диаметр просвета и меньший размер системы их доставки, возможность использования нескольких стентов при высоких стриктурах, большие сроки функционирования и меньшее число осложнений и повторных вмешательств по поводу желтухи и холангита, чем при использовании пластиковых стентов [6, 8, 13, 22, 24, 62]. В целом, большая часть исследований в этой области направлена на решение двух основных проблем любого стентирования: снижение частоты осложнений и увеличение продолжительности функционирования стента.

Большинство саморасширяющихся желчных стентов можно условно разделить на два основных типа: непокрытые саморасширяющиеся металлические

стенты (НСМС) и покрытые саморасширяющиеся металлические стенты (ПСМС). НСМС можно установить в области слияния долевых протоков или даже проксимальнее, но существует риск окклюзии в результате прорастания опухоли внутрь стента. В то же время, использование ПСМС имеет недостаток в виде возможной обструкции боковых притоков, как внутripеченочных сегментных протоков, так и, например, устья пузырного протока, но наиболее частой проблемой остается высокая склонность к миграции ПСМС [35, 43, 54, 55, 69, 121].

В различных проведенных метаанализах не выявлено различий между использованием НСМС и ПСМС, с точки зрения частоты неудачной установки стента и смертности пациентов. Однако частота прорастания опухоли и миграции стента различалась: частота прорастания опухоли в НСМС была значительно выше, чем в ПСМС, и наоборот, частота миграции стента была выше у ПСМС по сравнению с НСМС. Несмотря на это, метаанализы не выявили разницы в общей частоте рецидивов билиарной обструкции и осложнений [17, 27, 52, 54, 55, 81, 96] для этих типов стентов.

В разное время производителями стентов были предложены несколько способов оптимизировать профиль осложнений и снизить частоту миграции при использовании покрытых стентов. В основном эти способы заключались в создании на концах покрытого стента различных механических антимиграционных средств, наиболее часто — оставление непокрытых участков металлического плетения (так называемые частичнопокрытые стенты), и формировании особых расширений на концах стента по типу «гантели». Исследователи, сравнивавшие причины повторной обструкции при использовании частичнопокрытых стентов, пришли к выводу, что, хотя такой стент и снижает частоту миграции с 24–30 % до 3–4 %, пропорционально возрастает частота гиперплазии и врастания ткани в области непокрытых концов стента [115, 129]. Таким образом, применение частичнопокрытых стентов не показало выигрышного результата в суммарной частоте обструкции и продолжительности функции билиарных стентов по сравнению с покрытыми моделями [115].

Использование стентов с выраженным расширением на проксимальном конце по типу «гантели» также имело успешный результат в аспекте снижения частоты миграции. Более крупные расширенные фланцы (как по диаметру, так и по длине) и больший угол между телом стента и расширением помогают предотвратить миграцию. Негативным эффектом стентов подобной конструкции является возрастающее радиальное давление на стенку желчного протока в области гантелевидного расширения, и как следствие, ускоренная пролиферация и гиперплазия ткани, приводящие к обструкции [86].

Еще одной разновидностью покрытых стентов стали мультиперфорированные покрытые стенты (МППС), особенностью конструкции которых является наличие микроперфораций по всей площади, позволяющих снизить натяжение покрывающей стент полимерной мембраны, обеспечивая лучший контакт каркаса стента со стенкой желчного протока, кроме того наличие этих перфораций призвано снизить риск перекрытия пузырного и главного панкреатического протоков [8, 15, 36, 59, 63, 70, 113]. Ряд авторов подчеркивает сопоставимую с полностью покрытыми стентами длительность функционирования МППС со значительно более низкой частотой их миграции, что отражается на общей частоте рецидивов билиарной обструкции и повторных вмешательств. Вращение опухоли или грануляционной ткани в перфорации МППС также имеет место, но происходит значительно медленнее чем при использовании НСМС, и не препятствовало удалению стента при развитии рецидива обструкции [39, 59, 63].

На сегодняшний день очевидна необходимость дальнейшего поиска доказательств преимуществ тех или иных конструкций саморасширяющихся стентов, наиболее эффективных в аспектах продления срока их функционирования в различных клинических ситуациях.

1.3 Влияние противоопухолевого лечения на длительность функции стента

Совершенствование режимов системного противоопухолевого лечения в последние десятилетия оказало значительное влияние на выживаемость пациентов с неоперабельными ЗНО органов ГПБЗ. Расширение показаний для проведения неоадьювантной химиотерапии у резектабельных пациентов улучшило результаты хирургического лечения, одновременно увеличив число пациентов, нуждающихся в билиарной декомпрессии по причине отсроченного хирургического вмешательства. Хотя вопрос о необходимости лечения желтухи у операбельных пациентов остается спорным, билиарная декомпрессия у неоперабельных пациентов необходима для предотвращения смерти от желтухи и улучшения качества их жизни [17, 21, 24, 35, 51, 79, 86].

В различных исследованиях неоднократно указано на наличие корреляции между проводимым после стентирования системным лечением, либо его отсутствием, и длительность функционирования стента и общей выживаемостью. Пациенты с нерезектабельными опухолями ГПБЗ, не получавшие химиотерапии, демонстрировали многократно худшие показатели общей выживаемости и сроков проходимости стентов [84, 111, 112, 119].

Еще одним дискуссионным вопросом является наличие влияния установленных стентов на частоту нежелательных явлений, ассоциированных с системным противоопухолевым лечением. В небольшом числе исследований изучены частота и тяжесть нежелательных явлений химиотерапии у пациентов с нерезектабельным раком поджелудочной железы, в зависимости от проводившегося ранее стентирования желчного протока. В одном из таких исследований А. Yoshikawa-Kimura et al. (2022), группа больных с местнораспространенным раком поджелудочной железы, которым перед началом терапии FOLFIRINOX проводилось стентирование желчного протока, значительно отличались по частоте фебрильной нейтропении 25,0 % и 4,6 %; $p = 0,01$ и демонстрировали меньшую медиану выживаемости 10,3 и 24,9 месяцев с, по

сравнению с группой пациентов без предыдущей истории билиарной декомпрессии, $p < 0,01$ [133].

Таким образом, с одной стороны, системное противоопухолевое лечение прямо влияет на продолжительность функции билиарных стентов и общую выживаемость, при сравнении с только симптоматической терапией. В тоже время, при сопоставлении групп больных со стентированием и без него, получавших одинаковое системное лечение, наблюдается независимое влияние фактора наличия стента на частоту нежелательных эффектов химиотерапии и продолжительность жизни [70, 87, 93].

Можно предполагать развитие дальнейшей стратификации групп пациентов с неоперабельными ЗНО ГПБЗ, по наличию прогноза к потенциально эффективному системному противоопухолевому лечению, для выработки оптимальной тактики постоянной билиарной декомпрессии.

1.4 Дополнительные способы физического воздействия на опухолевые стриктуры желчных протоков

Развитие рецидивов билиарной обструкции после стентирования происходит обычно в течение 6–12 месяцев после первичной имплантации стента при дистальном уровне блока и несколько раньше (по некоторым данным до 4–6 месяцев) после проксимальной установки [15, 37, 81, 83].

Возможность замены окклюзированного стента с использованием ретроградного доступа, проведение реканализирующих вмешательств, таких как баллонная дилатация просвета, установка пластиковых или металлических стентов «стент в стент», а также установка наружных и наружно — внутренних чреспеченочных дренажей при отсутствии эндоскопического доступа, хорошо изучены и широко применяются [6, 15, 36, 71]. Относительно новым локальным методом, получившим распространение в лечении злокачественных билиарных стриктур, является внутрипротоковая радиочастотная абляция (ВРЧА).

Радиочастотная абляция (РЧА) — физический метод воздействия, получивший широкое применение в аритмологии, нейрохирургии, гастроэнтерологии и онкологии, основанный на воздействии переменного тока частотой 400–500 кГц на биологические ткани, что приводит к коагуляционному некрозу, митохондриальному повреждению и апоптозу клеток [5, 23, 47, 56, 68, 108, 122, 123, 135]. Способ применения РЧА в просвете желчных протоков связан с разработкой нескольких устройств, первым из которых был биполярный катетер Habib EndoHPB (EMcision Ltd., London, UK) диаметром 8 Fr (2,6 мм) [82, 84, 118].

Преимуществами этой технологии над другими способами локального воздействия, такими как фотодинамическая терапия (ФДТ) [5, 27, 28, 32, 120] или брахитерапия [4, 103], являются относительная простота использования как в варианте эндоскопического использования, так и при чрескожном доступе, невысокая стоимость, по сравнению с использованием источников излучения, быстрое получение видимого эффекта, отсутствие дополнительных рисков, связанных с фототоксичностью, по сравнению с ФДТ [73, 76, 110, 119].

В последние годы внимание обращено на использование методов локального воздействия на стриктуру перед установкой саморасширяющегося стента, так по данным метаанализа D. Balducci (2024), радиочастотная абляция перед установкой стента, у пациентов с нерезектабельной холангиокарциномой, с локализацией преимущественно ниже конfluence, позитивно влияла на увеличение срока функционирования пластиковых стентов, по сравнению с группой без абляции. Показатель общей выживаемости также был незначимо выше в группе ВРЧА, а длительность функционирования металлических стентов значимо не отличалась [131].

В ретроспективном исследовании M. A. Gonzalez-Carmona (2022) приведены результаты лечения 40 пациентов с нерезектабельным билиарным раком, получавших стандартную химиотерапию 1-й линии в сочетании с повторно проводимыми РЧА (у 38 пациентов эндоскопическим доступом и у 2 чрескожным). При сравнении с сопоставимой группой пациентов, получавших только системное лечение, авторы выявили значимую разницу в медиане общей

выживаемости — 17,3 против 8,6 месяцев; $p = 0,004$ и выживаемости без прогрессирования 12,9 против 5,7 месяцев; $p = 0,045$ в пользу комбинированного лечения [91]. Особенностью этого исследования было отсутствие однообразного подхода к выбору стента, использовались как пластиковые, так и металлические стенты, а также наличие в группе исследования пациентов, переносивших резекцию печени (12 % пациентов) и фотодинамическую терапию (30 % пациентов).

В метаанализе de Oliveira Veras M. et al. (2024) исследованы данные шести РКИ, изучавших ВРЧА у пациентов с дистальными и проксимальными блоками, показал преимущество комбинированного лечения (ВРЧА со стентированием) в аспектах общей выживаемости и длительности функционирования стентов [98]. Важно отметить, что лишь в одном из включенных исследований, использован чрескожный доступ для абляции и имплантации стента, в остальных случаях применялся ретроградный доступ. В работе D. Ramai et al. (2025) проанализированы данные девяти РКИ, выявлено значимое положительное влияние ВРЧА на показатель общей выживаемости при отсутствии различий в длительности функции стентов [67]. Метаанализ H. Zhou et al. (2024) показал значимое положительное влияние комбинации ВРЧА со стентированием над только стентированием, у пациентов с неоперабельной воротной холангиокарциномой, а также отсутствие различий в частоте таких осложнений как холангит, постпроцедурный панкреатит и абсцесс печени. Авторы отметили значимое влияние системного противоопухолевого лечения после ВРЧА со стентированием на отдаленные результаты ($OR = 0,57$), что предсказуемо говорит о целесообразности комплексного подхода для увеличения общей выживаемости пациентов с билиарным раком [44].

Проведение процедуры ВРЧА в подавляющем большинстве исследований выполнялось эндоскопическим ретроградным доступом [64, 68, 74, 75]. Антеградный вариант использования ВРЧА для реканализации окклюзированных стентов у 9 пациентов впервые доложен в 2013 г. Madhava Pai [116]. Существующие публикации указывают на сопоставимую эффективность

эндоскопической и чрескожной аблации, но стоит отметить небольшой объем исследуемых групп, ретроспективный дизайн исследований, а также заметно более низкий показатель времени до рецидива билиарной обструкции (в среднем около 3 месяцев) при проведении антеградной ВРЧА [117, 118].

При изучении безопасности ВРЧА и рисков развития послеоперационных осложнений, большинство авторов указывают на незначительное увеличение частоты таких нежелательных явлений как постпроцедурный панкреатит, гемобилия и боль в послеоперационном периоде, по сравнению с только стентированием. Это связано напрямую с термическим неселективным воздействием на окружающие ткани и органы. В ряде публикаций приведены случаи развития жизнеугрожающей гемобилии, холангиосепсиса, некрозов печеночной ткани. В исследовании Tal et al. из 12 пациентов с внутри и внепеченочной холангиокарциномой, которым была выполнена ВРЧА со стентированием пластиковыми стентами, в период от 4 до 6 недель получено три случая массивной гемобилии, два из которых привели к фатальному геморрагическому шоку [97]. В ретроспективном исследовании W. Dolak et al. среди 58 пациентов (45 из них с опухолью Клацкина), получавших ВРЧА в комбинации со стентированием, гемобилия в послеоперационном периоде развилась у трёх, холангиогенный сепсис у двух и некроз сегмента печени у одного пациента [72]. Среди других, более редких осложнений радиочастотного воздействия на желчные протоки описаны формирование эмпиемы желчного пузыря, псевдоаневризмы печеночной артерии, рубцовая стриктура желчных протоков с развитием желтухи [61, 80, 84, 89, 92, 94, 97]. Кроме того, для ВРЧА в равной мере, как и для аблации опухолей печени, будет характерен эффект «heat sink», заключающийся в потере мощности за счет охлаждения током крови по крупным венозным сосудам [28, 48, 135].

Эти и другие примеры показывают потенциальную возможность развития тяжелых осложнений и необходимость осознанного подхода к выбору пациентов для применения аблативных методов перед стентированием.

1.5 Возможности предоперационного планирования и контроля процедуры внутрипротоковой радиочастотной абляции

Возможности предоперационного планирования ВРЧА с использованием методов прямой и не прямой визуализации на сегодняшний день не стандартизированы. Большинство авторов при проведении ВРЧА ориентировались на результаты КТ и МРТ, являющихся стандартом обследования больных с холангиокарциномой и ЗНО периампулярной зоны [3, 12, 17, 26] и холангиографическую картину билиарной стриктуры, в зависимости от протяженности которой рассчитывалась позиция катетера, длительность и мощность воздействия. Однако очевидна недостаточность такой оценки, так как результаты предоперационных статичных методов исследования не могут учитывать интраоперационных особенностей, связанных с проведением катетеризации желчных протоков, размещением в них рентгенохирургических или эндоскопических инструментов. При холангиографии же оценивается только контур просвета желчного протока и особенности его стенозирования, без информации о глубине инвазии опухоли в окружающие ткани или о контакте с чувствительными структурами, такими как сосуды или стенки полых органов.

Принимая во внимание результаты ранее проведенных экспериментальных работ, изучавших глубину и степень термического повреждения биологических тканей при воздействии РЧА, авторы указывают на невозможность унификации режимов ВРЧА для опухолей различной природы (рака поджелудочной железы, билиарного рака, метастатических опухолей) и различных способов последующего дренирования (пластиковых либо металлических стентов). К примеру, при билиарном раке могут быть значительные отличия в толщине опухоли при различных формах роста карциномы (перидуктальном, внутрипротоковом папиллярном или узловом), что должно адекватно оцениваться перед принятием решения о проведении процедуры и выбором мощности воздействия [42, 45, 53, 107].

В ряде работ предлагается использовать пероральную или чрескожную холангиоскопию с целью интраоперационного контроля [49, 77, 85, 99]. Методика холангиоскопии на сегодняшний день хорошо изучена и широко используется в диагностике стриктур желчных протоков и лечении доброкачественных и злокачественных поражений панкреатобилиарной зоны. Визуальный контроль позволяет оценить зону аблативного воздействия и своевременно выявить осложнения, такие как перфорация или кровотечение. Однако для предоперационной оценки значение прямой визуализации ограничено, далеко не всегда удается провести эндоскоп диаметром 10FR за зону стенозирования, а оценка глубины инвазии или анатомических взаимоотношений билиарной стриктуры с окружающими сосудами с помощью холангиоскопии невозможна. Также существенным ограничивающим фактором является высокая стоимость оборудования и расходных материалов (эндоскопов) для проведения холангиоскопии.

Одним из методов, сочетающим достаточную разрешающую способность и высокую точность, является внутрипротоковое ультразвуковое исследование. По данным Kim et al. сочетание внутрипротокового УЗИ и прямой визуализации с помощью холангиоскопии для оценки распространенности опухоли Клацкина показало точность 95 %, что превысило точность МРТ и КТ (84,2 % и 80 % соответственно) [99]. Использование внутрипротоковой ультрасонографии изучалось и при ретроградных вмешательствах, что позволило повысить чувствительность ЭРХПГ при дифференциальной диагностике стриктуры до 96,9 % [57, 101, 102]. В работе J. Yang et al. (2018) предлагается использовать внутрипротоковое ультразвуковое исследование для определения динамики радиальной толщины опухоли после выполнения ВРЧА [60]. Использование такой модальности для оценки объективного ответа на локорегионарное лечение подвергалось критике, в связи с инвазивностью и оператор-зависимостью метода, а также ограниченными пространственными возможностями визуализации лишь того протока, через который установлен холангиостомический дренаж [28].

Резюмируя, можно сделать вывод, что применение ВРЧА у пациентов с нерезектабельными опухолевыми стриктурами желчных протоков является перспективным методом улучшения показателей выживаемости и длительности функции стентов. Также очевидна необходимость более тщательной стандартизации метода у различных групп пациентов, выявление особенностей проведения процедуры при чрескожном или эндоскопическом доступе, разработка протокола предоперационного планирования и непосредственно послеоперационного наблюдения, для предотвращения нежелательных событий, таких как острый панкреатит, острый холецистит, термическая травма прилежащих сосудистых структур.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

Настоящее диссертационное исследование было выполнено в отделении абдоминальной онкологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Тверской областной клинический онкологический диспансер» — клинической базе кафедры факультетской хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В исследование включены пациенты, проходившие лечение в Тверском областном клиническом онкологическом диспансере с 2020 по 2025 гг., которым было выполнено паллиативное стентирование желчных протоков по поводу злокачественных новообразований ГПБЗ, осложненных механической желтухой ($n = 171$). Проведено проспективно-ретроспективное когортное исследование с историческим контролем. В проспективную группу ($n = 39$) последовательно включались пациенты, получавшие внутрипротоковую радиочастотную абляцию билиарной стриктуры с последующей установкой саморасширяющегося металлического стента в период с января 2022 г. по декабрь 2025 г. Группа сравнения ($n = 132$) сформирована ретроспективно из базы данных пациентов, которым было выполнено стентирование желчных протоков СРМС в ГБУЗ ТОКОД в период с 2020 по 2025 гг. Исследование не было рандомизированным, включало ретроспективный анализ истории болезни и проспективную оценку отдаленных результатов лечения с применением клинико—инструментальных и статистических методов.

Критериями включения в исследование были: а) мужчины и женщины в возрасте от 18 до 85 лет; б) морфологически подтвержденные злокачественные новообразования органов ГПБЗ (билиарный рак, рак головки поджелудочной же-

лезы, рак большого дуоденального сосочка, метастазы опухолей других локализаций в лимфатические узлы ворот печени и поджелудочную железу), осложненные механической желтухой; в) распространенность опухолевого процесса, не позволявшая провести радикальное хирургическое лечение на момент установки стента; г) ранее выполненные эндоскопические или чрескожные минимальноинвазивные способы временной билиарной декомпрессии; д) принятое онкологическим мультидисциплинарным консилиумом решение о необходимости проведения минимальноинвазивной постоянной билиарной декомпрессии с использованием металлических саморасширяющихся стентов.

Критериями невключения были: а) билиарная обструкция на фоне лимфо-пролиферативных заболеваний, доброкачественных или неверифицированных стриктур желчных протоков; б) проведение после стентирования радикального хирургического лечения или удаление металлического стента с наложением билиодигестивного анастомоза; в) пациенты с полиорганной недостаточностью на фоне механической желтухи или раковой интоксикации; г) терминальная стадия онкологического заболевания с прогнозируемой выживаемостью менее месяца.

Все включенные пациенты после установки стента наблюдались и получали лечение в ГБУЗ ТОКОД. Основной контрольной точкой было наступление события рецидива билиарной обструкции, критериями которого были приняты поднятие уровня билирубина сыворотки свыше 50 мкмоль/л либо развитие холангита, вторичной контрольной точкой была общая выживаемость.

Проспективную группу составили 39 пациентов с неоперабельными опухолями ГПБЗ, которым установка билиарного стента выполнялась после проведения радиочастотной аблации зоны опухолевой стриктуры. Критериями включения в группу исследования было соответствие критериям включения и возможность выполнения внутрипротоковой аблации по результатам оригинального протокола предоперационного планирования с использованием эндоскопической или чрескожной внутрипротоковой ультрасонографии.

В ретроспективную когорту вошли 132 пациента, получавшие только декомпрессионное стентирование желчных протоков с применением металлического са-

морасширяющегося стента. Среди данной группы пациентов ($n = 132$), в зависимости от уровня обструкции желчного протока (дистальный или проксимальный) и использованного доступа (чрескожного либо транспапиллярного) выделены подгруппы (рисунок 1) и проведен сравнительный анализ результатов лечения с определением прогностического влияния клинических факторов (пола, возраста, статуса ECOG, уровня билирубина, стадии заболевания, наличия внутривенных метастазов, выраженности асцита, стенозирования просвета двенадцатиперстной кишки) и технических особенностей лечения (расположения и типа использованного стента, вида доступа, объема проводимого после стентирования противоопухолевого лечения).



Рисунок 1 — Разделение пациентов ретроспективной группы по уровню обструкции желчных протоков и способа установки стента

Для минимизации систематической ошибки, связанной с несбалансированностью исходных групп, из исходного ретроспективного массива ($n = 132$) была отобрана подгруппа пациентов, сопоставимая с проспективной когортой ($n = 39$) по распределению основных факторов, потенциально влияющих на исход. Сопоставление проводилось методом частотного подбора вручную на основании следующих заранее определённых переменных: возраст, пол, этиология и стадия заболевания, уровень билирубина [126, 127]. Выбор данных переменных обусловлен их известной

прогностической значимостью в отношении выживаемости при данной патологии. Сопоставимость сформированных групп по исходным характеристикам оценивалась с помощью критерия χ^2 (для категориальных переменных) и U-критерия Манна — Уитни (для непрерывных переменных). Статистически значимых различий по переменным, использованным для сопоставления, между проспективной и исторической группами выявлено не было ($p > 0,05$ для всех сравнений).

2.2 Общая характеристика исходной когорты исследуемых пациентов

В исследование включен 171 пациент, 75 (43,9 %) мужчин и 96 (56,1 %) женщин, соотношение полов составило 0,78. Средний возраст на момент выявления заболевания составил $66,6 \pm 11,1$ лет [30–85]. По локализации первичного ЗНО преобладали протоковый рак головки поджелудочной железы (93 случая, 54,4 %), холангиокарцинома внепеченочных желчных протоков и рак желчного пузыря (59 случаев, 34,5 %), рак ампулы большого дуоденального сосочка (2) 6 случаев (3,5 %), метастазы опухолей других локализаций 15 случаев (8,8 %). Детальная характеристика выборки пациентов по локализации ЗНО и клинической стадии представлена в таблице 1. Во всех случаях диагноз ЗНО был морфологически подтвержден по результатам патогистологического исследования биоптатов.

Таблица 1 — Распределение по возрасту, стадии заболевания и первичной локализации ЗНО в общей популяции больных (n = 171)

Диагноз	Число случаев		Возраст		Стадия TNM, n (%)			
	n	%	M	SD	I	II	III	IV
РПЖ	93	54,4	67,1	11,3	2 (2,2)	19 (20,4)	38 (40,8)	34 (36,6)
Воротная ХК	37	21,6	67,5	9,0	0 (0,0)	2 (5,4)	22 (59,5)	13 (35,1)
Рак холедоха	18	10,5	69,4	10,7	0 (0,0)	3 (16,7)	5 (27,8)	10 (55,5)
Рак желчного пу- зыря	2	1,2	68,1	10,7	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)
Рак БСДК	6	3,5	64,3	6,9	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (16,7)	4 (66,6)
Метастазы	15	8,8	57,0	13,4	0 (0,0)	0 (0,0)	7(46,7)	8 (53,3)
Примечание. РПЖ — рак поджелудочной железы; ХК — холангиокарцинома.								

Пациенты стадированы в соответствии с TNM8, 145 (84,8 %) имели III и IV клинические стадии ЗНО. Клинические IIa–IIb стадии установлены у 19 (20,4 %) пациентов с раком головки поджелудочной железы и 6 больных с опухолями билиарного тракта, но по причине местнораспространенного процесса, возраста, либо наличия коморбидного фона случаи признаны неоперабельными. I клиническая стадия установлена у 2 (2,2 %) пациентов, один из которых отказался от дальнейшего хирургического либо системного лечения, и вторая пациентка 85 лет имела соматические противопоказания для специализированных видов помощи. По степени дифференцировки высоко и умеренно дифференцированные опухоли выявлены в 84 (53,2 %), низкодифференцированные в 73 (46,8 %) случаев.

Среди пациентов с дистальным уровнем билиарной обструкции (84 пациента) в 83,3 % случаев этиологической причиной желтухи был рак поджелудочной железы (рисунок 2).



Рисунок 2 — Диаграмма распределения пациентов с дистальным уровнем блока по этиологии механической желтухи в общей популяции

При проксимальном блоке (87 пациентов) наиболее частой причиной желтухи были опухоли билиарного тракта — холангиокарцинома внепеченочных желчных протоков и рак желчного пузыря — 49 (56,2 %) случаев (рисунок 3).

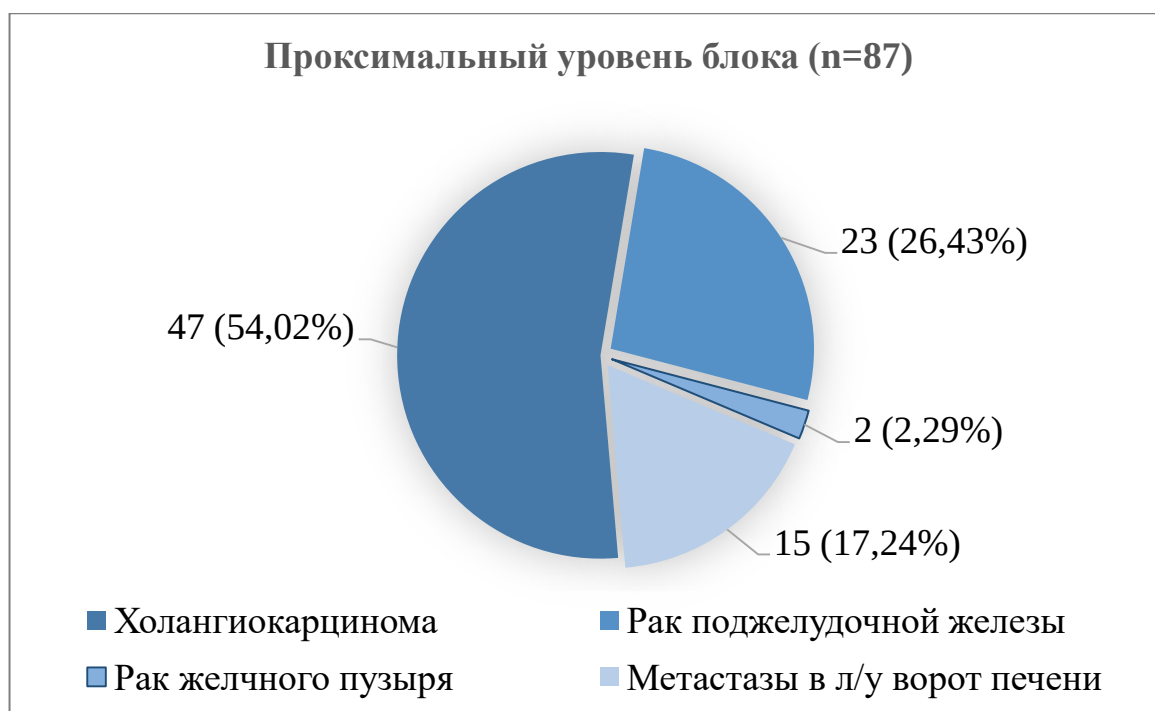


Рисунок 3 — Диаграмма распределения пациентов с проксимальным уровнем блока по этиологии механической желтухи в общей популяции

2.2.1 Клиническая характеристика группы исследования способа комбинированного лечения (внутрипротоковая радиочастотная абляция с последующим стентированием)

Согласно критериям включения, в группу исследования ($n = 39$) вошли 16 мужчин и 23 женщины, средний возраст $69 \pm 9,9$ лет, [44–85]. Первичная локализация ЗНО у 16 (41,0 %) — рак головки поджелудочной железы, 15 (38,5 %) с нерезектабельной холангиокарциномой ворот печени, 6 (15,4 %) с холангиокарциномой дистальных желчных протоков, 2 (5,1 %) с опухолями ампулы БСДК (рисунок 4).

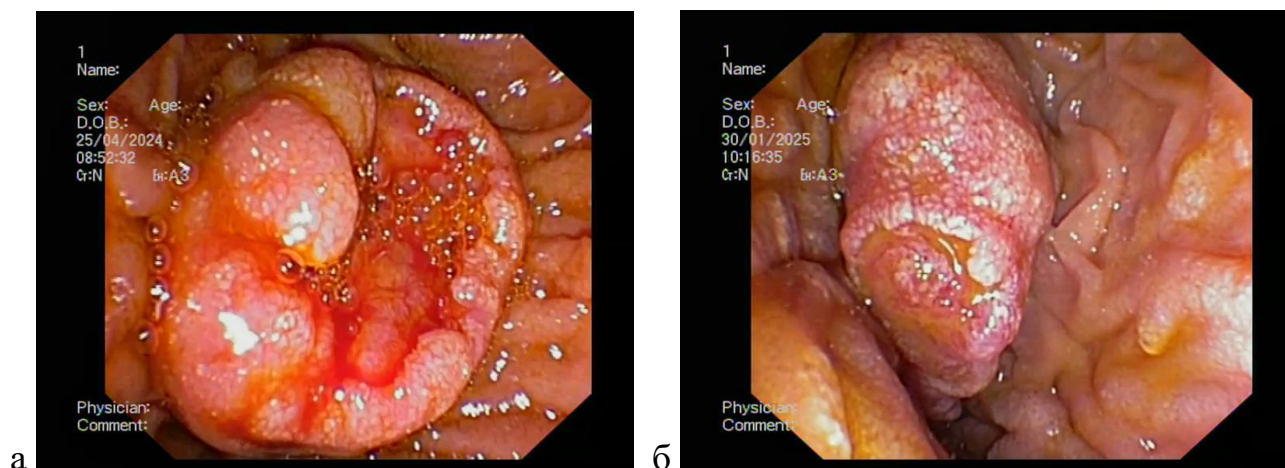


Рисунок 4 — Эндофото: а — экзофитная форма рака БСДК, аденокарцинома G2; б — метастатический рак БСДК, метастаз аденокарциномы слепой кишки G3, осложненный дистальным блоком холедоха

Диагноз ставился на основании заключения гистологического ($n = 37$) или цитологического ($n = 2$) исследования биопсийного материала. Пациенты считались неоперабельными по причине поздней стадии заболевания (инвазия сосудов, соответствующая стадии T4 по классификации TNM, или отдаленные метастазы, соответствующие стадиям N2 и/или M1 по классификации TNM8) или плохого общего состояния на фоне сопутствующих заболеваний. 9 (23 %) пациентов прошли до момента проведения РЧА со стентированием системное либо локорегионарное противоопухолевое лечение, согласно клиническим рекомендациям [12, 21]. По уровню блока желчных протоков (дистального либо проксимального) соотношение составило 19/20. По этиологии желтухи при проксимальном уровне обструкции преобладал рак гепатикохоледоха 17 (85 %), при дистальном — периампулярные опухоли, из них 13 (68,4 %) аденокарцинома головки поджелудочной железы.

Уровень билирубина на момент ВРЧА у 38 (97,4 %) больных не превышал 200 мкмоль/л, а уровень ПТИ был выше 60 % у 33 (84 %) пациентов. Статус ECOG у всех больных не выше 2 баллов, наличие значимой портальной гипертензии и асцита у одного пациента, признаков дуоденальной инвазии у 7 (17,9 %), у одного из которых было ранее проведено стентирование двенадцатиперстной кишки, по этим показателям группы статистически не отличались. Предыдущую историю билиарной декомпрессии имели 30 (76,9 %) пациентов, 21 (53,8 %) дре-

нированы чрескожным-чреспеченочным доступом, и у 9 (23,0 %) был ранее установлен пластиковый стент.

Для оценки возможных рисков термической травмы прилежащих сосудистых структур при проведении ВРЧА, пациентам выполнялось внутрипротоковое ультразвуковое исследование с использованием радиального высокочастотного зонда, что позволяло выявить анатомические особенности опухолевого процесса и сопоставить их с холангиографической картиной. После успешной реканализации желчного протока при ЭРХПГ или чрескожном вмешательстве, в желчный проток вводился ультразвуковой зонд 20 МГц / 6 Fr (UM-S20-20R, UM-DP12-25R, UM-G20-29R; Olympus Co., Токио, Япония) и оценивались особенности распространения, радиальная толщина и контакт с магистральными сосудами в зоне предполагаемой ВРЧА. На этапе отбора таким образом обследовано 54 пациента, те из них, у кого были выявлены ограничения для проведения ВРЧА при внутрипротоковом ультразвуковом исследовании ($n = 15$) исключены из дальнейшего исследования. Стентирование желчных протоков и ВРЧА были выполнены с помощью эндоскопического доступа у 19 и антеградно у 20 пациентов. Применялись саморасширяющиеся металлические стенты длиной до 100 мм, покрытые или непокрытые, диаметром 10 или 8 мм в зависимости от уровня и анатомии билиарной стриктуры. Расположение стента в 30 случаях (76,9 %) ниже конfluence и транспапиллярно, и у 9 (23,0 %) пациентов выше конfluence, в виде одностевого или бифуркационного стентирования.

2.2.2 Формирование проспективной когорты пациентов и группы сопоставления

Отдаленные результаты применения комбинации ВРЧА и стентирования, как окончательного метода билиарной декомпрессии, при дистальной и проксимальной опухолевой обструкции включали сравнение времени первичной проходимости билиарного стента, определяемое как время от момента установки стента до развития рецидива желтухи (повышение уровня билирубина более 50 мкмоль/л) либо манифестации клинической картины острого холангита. С целью

проведения статистического анализа сформированы две группы пациентов, основную группу составили 39 больных, которым перед установкой СРМС была проведена ВРЧА. Группа сравнения сформирована из пациентов, которым было выполнено только декомпрессионное стентирование ретроградным или антеградным доступом ($n = 132$), соответствующих критериям включения (п. 2.1). Подбор осуществлен с помощью ручного частотного сопоставления с проверкой сопоставимости с использованием четырехпольных таблиц (хи-квадрат) для номинальных переменных и критерия Манна — Уитни для количественных показателей.

По возрасту в обеих группах преобладали пациенты пожилого возраста, соотношение мужчин и женщин в основной группе составило 0,69 (16/23) и 0,77 (17/22) в группе сравнения, демографическая характеристика представлена на рисунке 5.

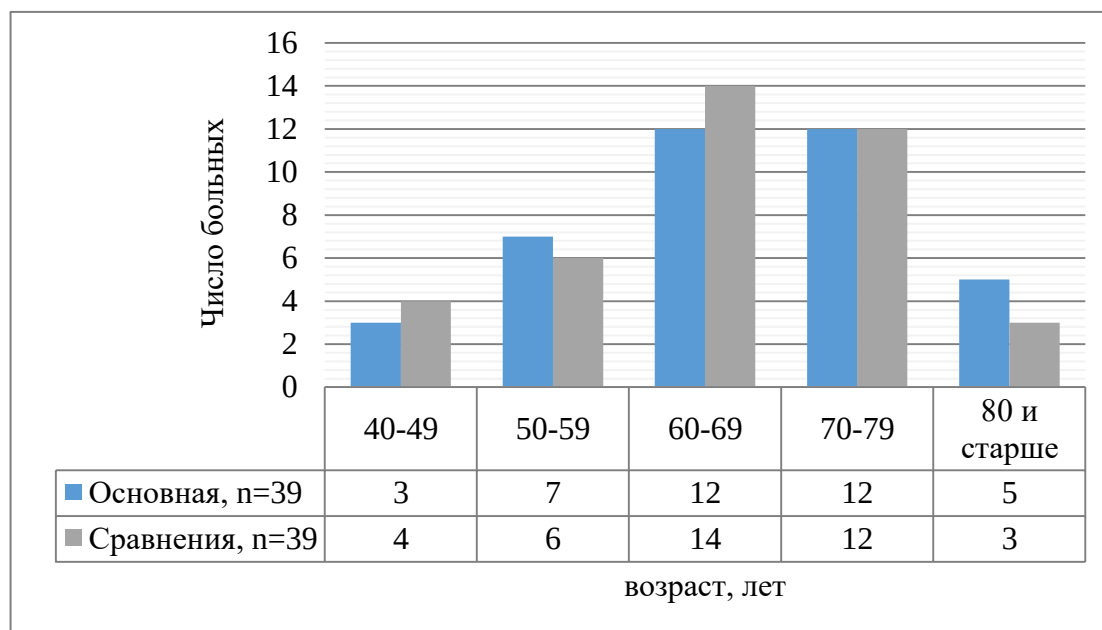


Рисунок 5 — Распределение пациентов проспективной группы и группы сравнения по возрасту ($n = 78$)

Клиническая характеристика сравниваемых групп представлена в таблице 2.

Этиологической причиной билиарной обструкции у больных с проксимальным уровнем обструкции были холангиоцеллюлярные опухоли ворот печени и внепеченочных протоков, а при дистальном — основной причиной был рак головки поджелудочной железы.

Таблица 2 — Распределение больных в зависимости от локализации, клинической стадии и способу декомпрессии в группах (n = 78), n (%)

Признак		Основная группа, n = 39	Группа сравнения, n = 39	Значение <i>p</i>
Локализация ЗНО:	- внепеченочная ХК*	23 (59,0)	19 (48,7)	0,88
	- рак поджелудочной железы	14 (35,9)	18 (46,2)	
	- рак БСДК	2 (5,1)	2 (5,1)	
Стадия TNM: III / IV		23 (59,0) / 16 (41,0)	19 (48,7) / 20 (51,3)	0,36
Доступ: чрескожный / эндоскопический		19 (48,7) / 20 (51,3)	20 (51,3) / 19 (48,7)	0,82
Тип стента: покрытый / непокрытый		25 (64,1) / 14 (35,9)	20 (51,3) / 19 (48,7)	0,25

Все пациенты имели морфологические подтвержденные ЗНО, соотношение дифференцированных и низкодифференцированных форм не отличалось. Больные стадированы согласно TNM-8 и имели III или IV стадию заболевания. Пациенты основной и группы сравнения не имели статистически значимых различий по общему соматическому статусу, уровню билирубина и предыдущим способам билиарной декомпрессии (таблица 3).

Таблица 3 — Исходная клинико-лабораторная характеристика исследуемых групп (n = 78)

Признак		Основная группа n = 39	Группа сравнения n = 39	<i>p</i>
Статус ECOG, n (%)	0 баллов	3 (7,7)	4 (10,3)	0,80
	1 баллов	14 (35,9)	11 (28,2)	
	2 балла	22 (56,4)	24 (61,5)	
Первичная декомпрессия, n (%)	ранее не проводилась	10 (25,6)	13 (33,3)	0,11
	чрескожный дренаж	20 (51,3)	23 (59,0)	
	пластиковый стент	9 (23,1)	3 (7,7)	
Уровень общего билирубина, мкмоль/л, Ме (Q1–Q3)		104 (61–139)	125 (76–190)	0,12
Наличие стеноза просвета ДПК (да/нет), n (%)		5 (12,8) / 34 (87,2)	6 (15,4) / 33 (84,6)	0,74

У большинства в обеих группах были установлены наружные или наружновнутренние дренажи (51,2 % и 59,0 % соответственно). Больных, которым ранее не проводились дренирующие вмешательства, было 10 (25,6 %) в группе ВРЧА и 13 (33,3 %) в группе изолированного стентирования.

Соотношение по уровню блока и способу декомпрессионного вмешательства также не различались, чрескожный доступ выполнен у 19 (48,7 %) в группе ВРЧА, и у 20 (51,2 %) в группе стентирования.

2.3 Характеристика пациентов, получавших декомпрессионное стентирование желчных протоков (ретроспективная когорта)

В рамках решения задач данной работы, проведен анализ эффективности и отдаленных результатов эндоскопических и рентгенохирургических декомпрессионных вмешательств у пациентов с синдромом механической желтухи опухолевого генеза. Пациенты, которым проводилось стентирование желчных протоков металлическими стентами ($n = 132$), не получавшие радиочастотной абляции, разделены на подгруппы (п. 2.1).

2.3.1 Характеристика когорты пациентов с дистальным уровнем блока внепеченочных желчных протоков ($n = 65$)

Дистальным уровнем обструкции принято считать блок внепеченочных желчных протоков локализованный ниже уровня слияния пузырного и общего печеночного протоков. Ретроспективно проанализирована медицинская документация 65 больных, имевших по данным предоперационного обследования и интраоперационной холангиографии дистальный уровень обструкции внепеченочных протоков. Пациенты разделены по способу стентирования на группы антеградного и ретроградного доступа (рисунок 6).

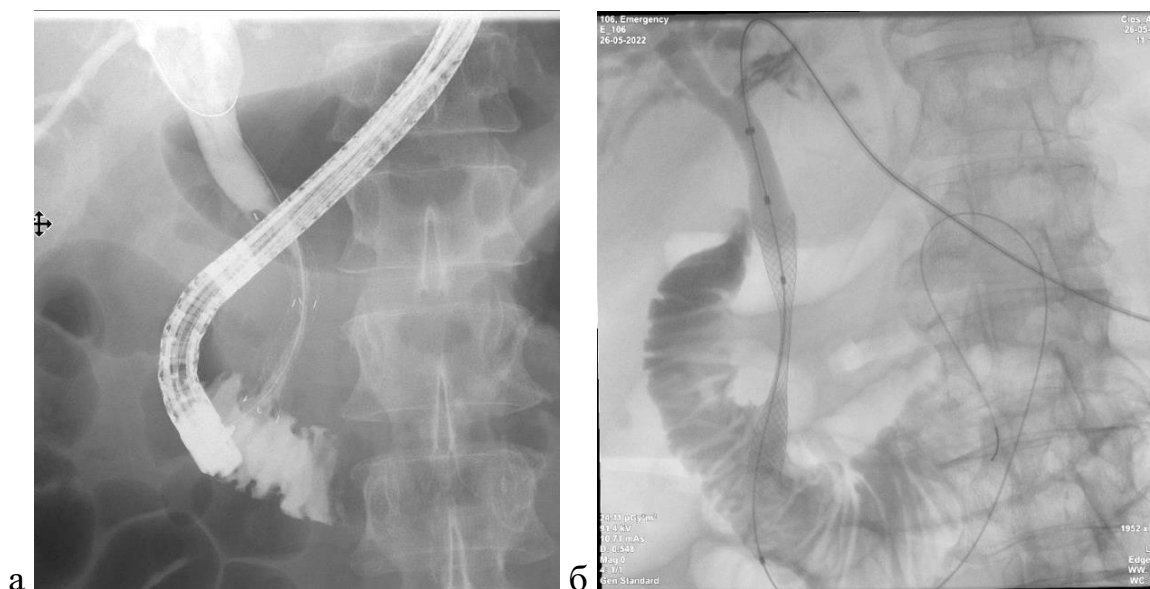


Рисунок 6 — Холангиограмма после установки СРМС при дистальном уровне обструкции ЖВП: а — ретроградная холангиография; б — чрескожная холангиография

В первую группу включены 29 пациентов, 18 мужчин и 11 женщин, средний возраст $70,4 \pm 9,4$ лет. Во вторую группу вошли 36 пациентов, 18 мужчин и 18 женщин, средний возраст $65,8 \pm 12,0$ лет. Распределение по полу показано на рисунке 7.

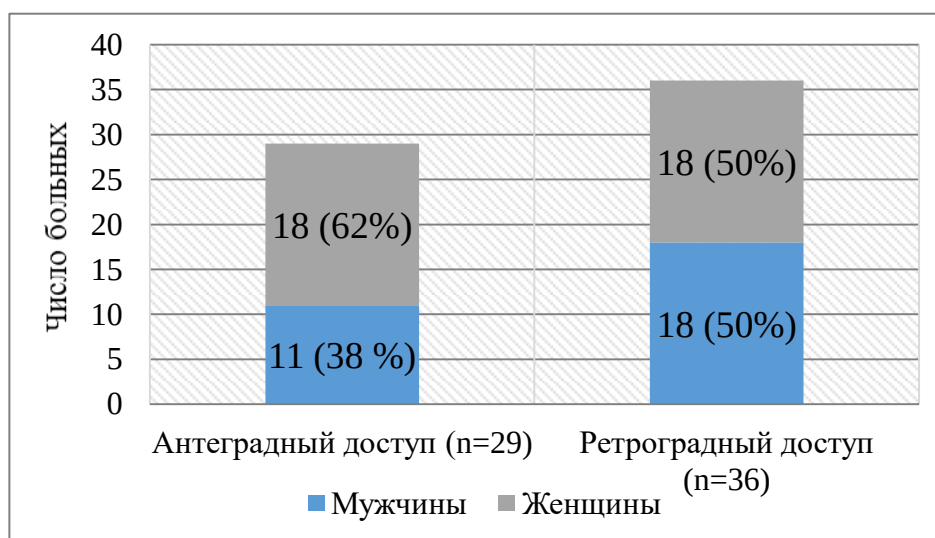


Рисунок 7 — Соотношение больных в группе дистальной опухолевой обструкции по полу (n = 65)

Спектр возрастного распределения представлен на рисунке 8. Как видно в обеих группах преобладали пациенты пожилого и старческого возраста.

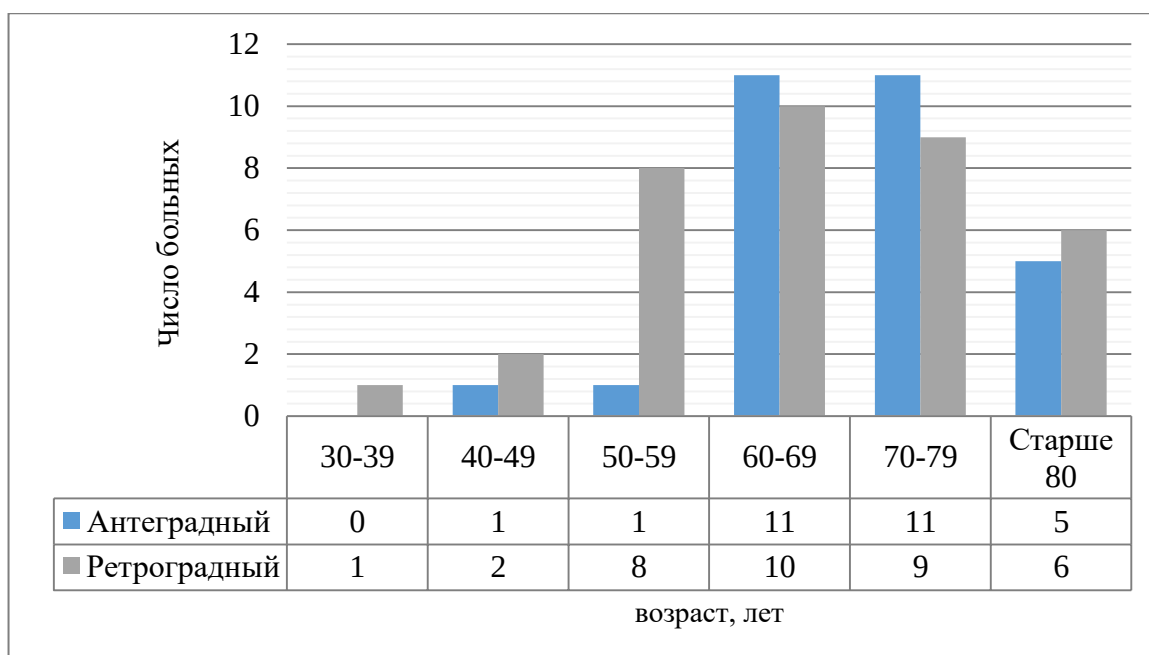


Рисунок 8 — Распределение пациентов с дистальным уровнем блока по возрасту (n = 65)

По локализации первичной опухоли в группе дистальной обструкции преобладал рак головки поджелудочной железы — 57 (87,6 %) случаев. Группы были сопоставимы по органной принадлежности опухоли, клинической стадии заболевания и степени гистологической дифференцировки, детально распределение представлено в таблице 4.

Таблица 4 — Характеристика пациентов с дистальной обструкцией по этиологии, стадиям и степени дифференцировки опухоли (n = 65), n (%)

Признак		Антеградный n = 29	Ретроградный n = 36	p
Локализация ЗНО	рак поджелудочной железы	25 (86,2)	32 (88,9)	0,34
	рак ампулы БСДК	1 (3,4)	3 (8,3)	
	дистальная холангиокарцинома	3 (10,4)	1 (2,8)	
Стадия TNM	II	8 (27,6)	10 (27,8)	0,71
	III	8 (27,6)	13 (36,1)	
	IV	13 (44,8)	13 (36,1)	
Дифференцировка опухоли	высоко/умеренно дифференцированная	12 (41,4)	21 (58,3)	0,21
	низкодифференцированная	17 (58,6)	15 (41,7)	

Ретроградный доступ чаще использован как метод первой линии у пациентов, ранее не переносивших дренирующих вмешательств. В группе антеградного стентирования преобладали пациенты с наружной холангиостомией в анамнезе — 23 случая (79,3 %, $p < 0,001$), а в группе ретроградного доступа 20 (55 %) не переносили ранее вмешательств по поводу желтухи, либо были ранее стентированы пластиковыми стентами 6 (16,6 %).

Распределение больных по исходным способам разгрузки желтухи (рисунок 9) имело значимые различия между группами и было определяющим фактором для выбора в пользу чрескожного или эндоскопического доступа для окончательного стентирования.

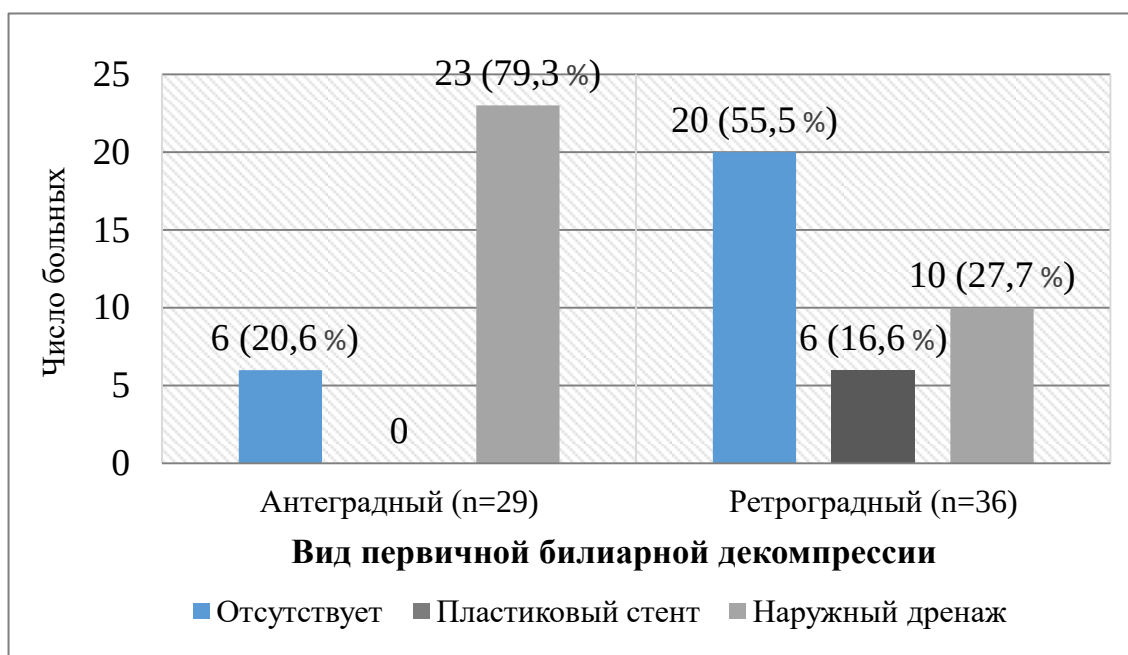


Рисунок 9 — Распределение пациентов в группе дистального уровня обструкции ЖВП по способу первичной билиарной декомпрессии

Группы не имели статистически значимых отличий по протяженности билиарной стриктуры, общесоматическому статусу по шкале ECOG, уровню билирубина, показателям свертывающей системы крови на момент стентирования.

Асцит как метастатический, так и связанный с внепеченочной портальной гипертензией, наблюдался у 8 (27,5 %) и 7 (19,4 %) пациентов в первой и второй группах. Важной характеристикой пациентов с дистальным уровнем обструкции было наличие опухолевой инвазии в просвет двенадцатиперстной кишки, в группе антеградного доступа таких пациентов было 12 (41,3 %), причем у 6 (20,6 %) был установлен пилорoduodenальный стент для восстановления проходимости желудочно-кишечного тракта (рисунок 10).

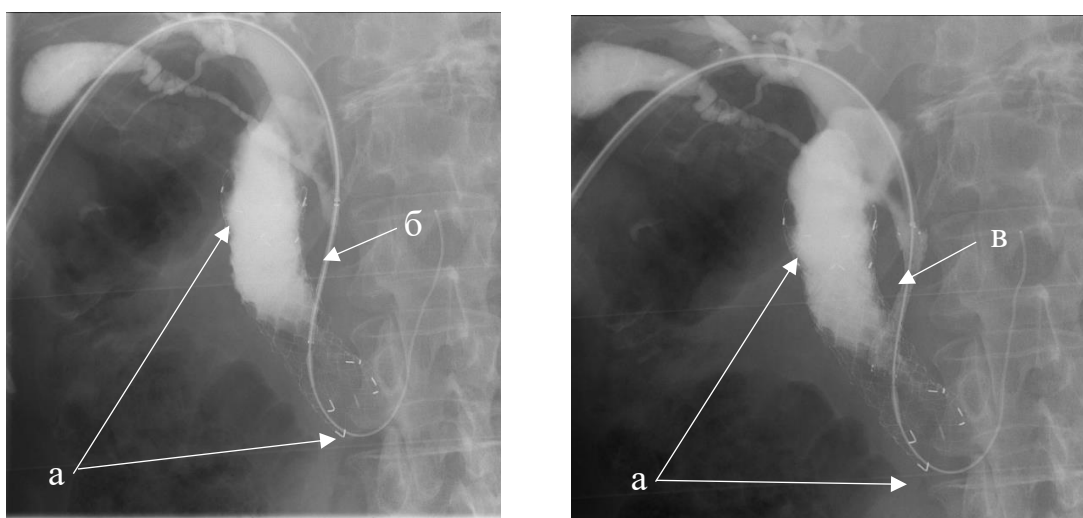


Рисунок 10 — Холангиограмма, этапы антеградного стентирования желчного протока у пациента с установленным пилорoduodenальным металлическим стентом: а — дуоденальный стент; б — билиарный стент в доставочном устройстве; в — раскрытый билиарный стент

Поскольку факт выявления значительного дуоденального стеноза ограничивает возможности транспапиллярных методов, в группе эндоскопического стентирования таких пациентов было 4 (11,1 %), различие было статистически значимым ($p < 0,05$). В таблице 5 приведены данные по основным клиническим характеристикам пациентов с дистальным блоком.

Таблица 5 — Клинико-лабораторная характеристика группы дистального блока (n = 65), n (%)

Признак		Антеградный n = 29	Ретроградный n = 36	Значение <i>p</i>
Статус ECOG	0 баллов	4 (13,8)	10 (27,8)	0,31
	1 балл	12 (41,4)	15 (41,7)	
	2 балла	9 (31,0)	9 (25,0)	
	3 балла	4 (13,8)	2 (5,5)	
Уровень билирубина, мкмоль/л	менее 100	12 (41,4)	13 (36,1)	0,72
	от 100 до 200	11 (37,9)	11 (30,6)	
	более 200	6 (20,7)	12 (33,3)	
Длина опухолевой стриктуры	до 2 см	9 (31,0)	10 (27,8)	0,89
	от 2 до 5 см	12 (41,4)	17 (47,2)	
	более 5 см	8 (27,6)	9 (25,0)	
Наличие асцита	отсутствует	21 (72,4)	29 (80,6)	0,73
	клинически незначимый	6 (20,7)	5 (13,9)	
	выраженный	2 (6,9)	2 (5,5)	
Наличие стеноза просвета ДПК	отсутствует	17 (58,6)	32 (88,8)	0,006
	компенсированный стеноз	6 (20,7)	4 (11,1)	
	дуоденальный стент	6 (20,7)	0 (0,0)	

Всем пациентам в группе дистального опухолевого блока (n = 65) проведено стентирование с использованием различных модификаций покрытых и непокрытых стентов (рисунок 11, 12, 13), выбор доступа для их установки определялся критериями, описанными в пп. 1.2.1. Базовые характеристики стентов выбирались с учетом данных предоперационного обследования и интраоперационной холангиографической картины. Диаметр раскрытого стента во всех случаях 8 либо 10 мм, длина варьировала от 40 до 80 мм, в зависимости от протяженности стриктуры и особенностей девиаций хода пораженных желчных протоков. Также учитывалось наличие функционирующего желчного пузыря, уровень впадения пузырного протока, наличие обструкции главного панкреатического протока.

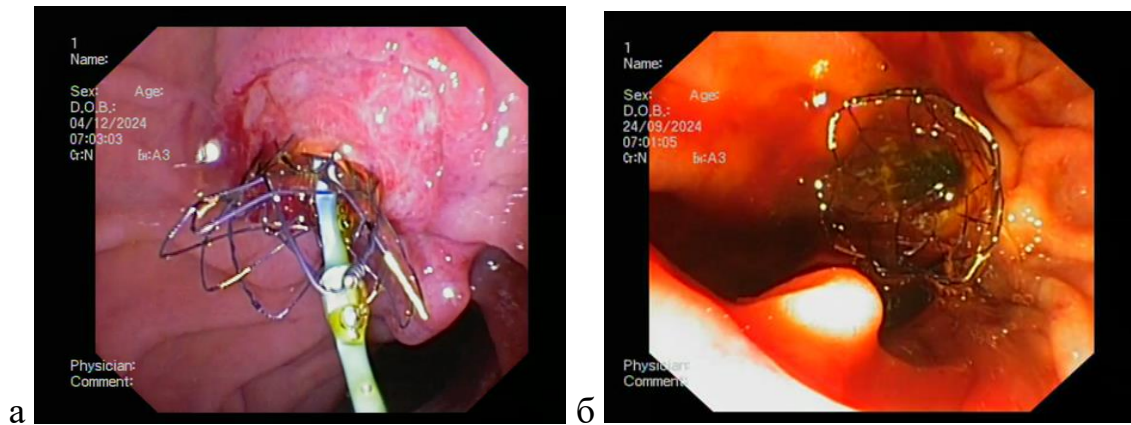


Рисунок 11 — Эндофото, эндоскопически установленные непокрытые саморасширяющиеся стенты у пациентов с метастатическим раком БСДК (а) и головки поджелудочной железы (б)

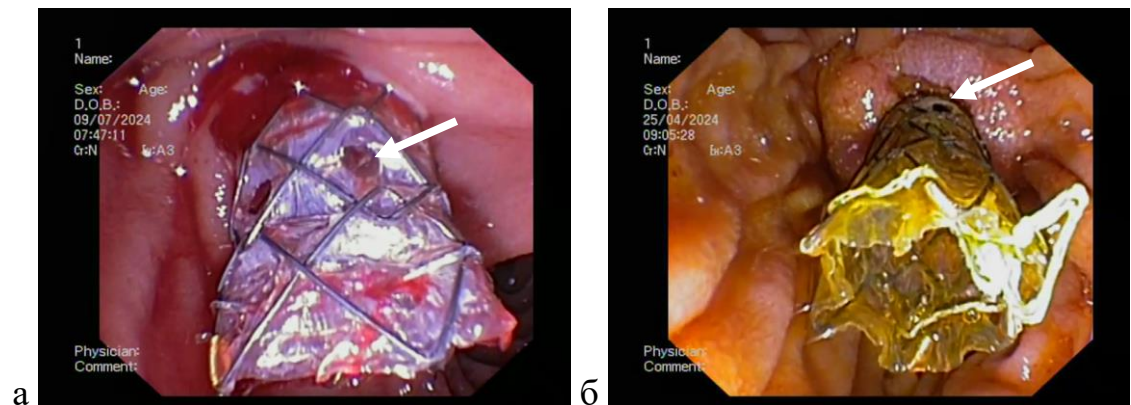


Рисунок 12 — Эндофото, установленные мультиперфорированные саморасширяющиеся стенты у пациентов с раком головки поджелудочной железы: а — непосредственно после установки; б — через 2 месяца после установки; стрелками отмечены боковые перфорации

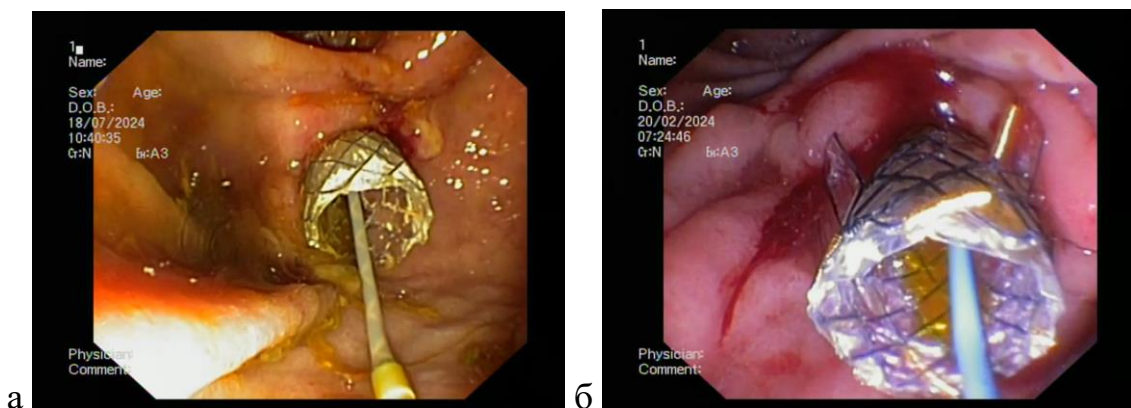


Рисунок 13 — Эндофото, эндоскопическое стентирование полностью покрытыми стентами при дистальном блоке холедоха: а — покрытый стент с расширением на концах в виде колокола; б — покрытый стент с антимиграционными лепестками

В зависимости от исходных данных применяли различные по степени покрытия модели СМС. В таблице 6 приведена статистика использования стентов различных типов в зависимости от первичной локализации ЗНО.

Таблица 6 — Статистика использования различных типов стентов при дистальном уровне блока (n = 65), n (%)

Тип стента	Рак головки поджелудочной железы, n = 57	Дистальная холангиокарцинома, n = 4	Рак БСДК, n = 4	Всего
Непокрытый СМС*	19 (33,3)	2 (50,0)	1 (25,0)	22 (33,8)
Покрытый СМС*	9 (15,8)	0	2 (50,0)	13 (20,0)
Перфорированный СМС*	29 (50,9)	2 (50,0)	1 (25,0)	30 (46,2)
Примечание.* — саморасширяющийся металлический стент.				

Анализ представленных данных показывает, что наиболее часто при стентировании дистальных желчных протоков применялись варианты покрытых стентов — 43 случая (66,2 %), среди которых отдавалось предпочтение перфорированным покрытым стентам, так как эта модель, по нашему мнению, снижает риск развития панкреатита, в особенности у пациентов с «не панкреатическими» формами ЗНО, а также обтурационного холецистита, даже при невозможности избежать перекрытия устья пузырного протока.

Полностью покрытые стенты применялись в модификациях с антимиграционными механизмами по типу концевых расширений или дополнительных боковых лепестков, что было направлено на профилактику миграции.

Непокрытые металлические стенты устанавливались чаще антеградно — 14 (63,6 %), чем эндоскопически — 8 (36,3 %), в отличие от покрытых моделей, где преобладал эндоскопический доступ — 15 (34,8 %) и 28 (65 %) соответственно, различие не было статистически значимым (критерий χ^2 с поправкой Йетса = 3,77; df = 1; p = 0,053).

2.3.2 Характеристика когорты пациентов с проксимальным уровнем обструкции желчных протоков

Группа пациентов с проксимальным опухолевым блоком желчевыводящих протоков ($n = 67$) была представлена преимущественно злокачественными новообразованиями билиарного тракта, такими как внутри- и внепеченочная холангиокарцинома (опухоль Клацкина) и рак желчного пузыря. В анализируемой когорте соотношение по полу составило 0,91: 32 (47,8 %) мужчины и 35 (52,2 %) женщин. В подгруппе антеградного доступа ($n = 42$) распределение по полу было равным — по 21 (50,0 %) пациенту мужского и женского пола. В подгруппе ретроградного доступа ($n = 25$) отмечалось незначительное преобладание женщин — 14 (56,0 %) против 11 (44,0 %) мужчин (рисунок 14).

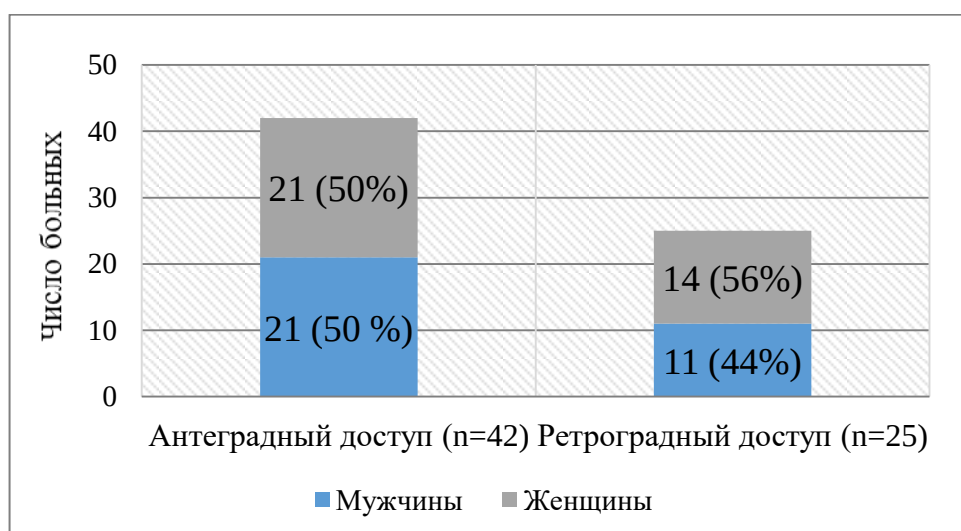


Рисунок 14 — Соотношение больных в группе проксимальной опухолевой обструкции по полу ($n = 67$)

Распределение по возрасту статистически не отличалось в группах антеградного и ретроградного доступа (рисунок 15), средний возраст $63,4 \pm 11,5$ лет ($p > 0,05$). По способу выполнения установки стента пациенты разделены на группы антеградного — 42 случая (62,6 %) и ретроградного доступа — 25 (37,3 %) случаев.

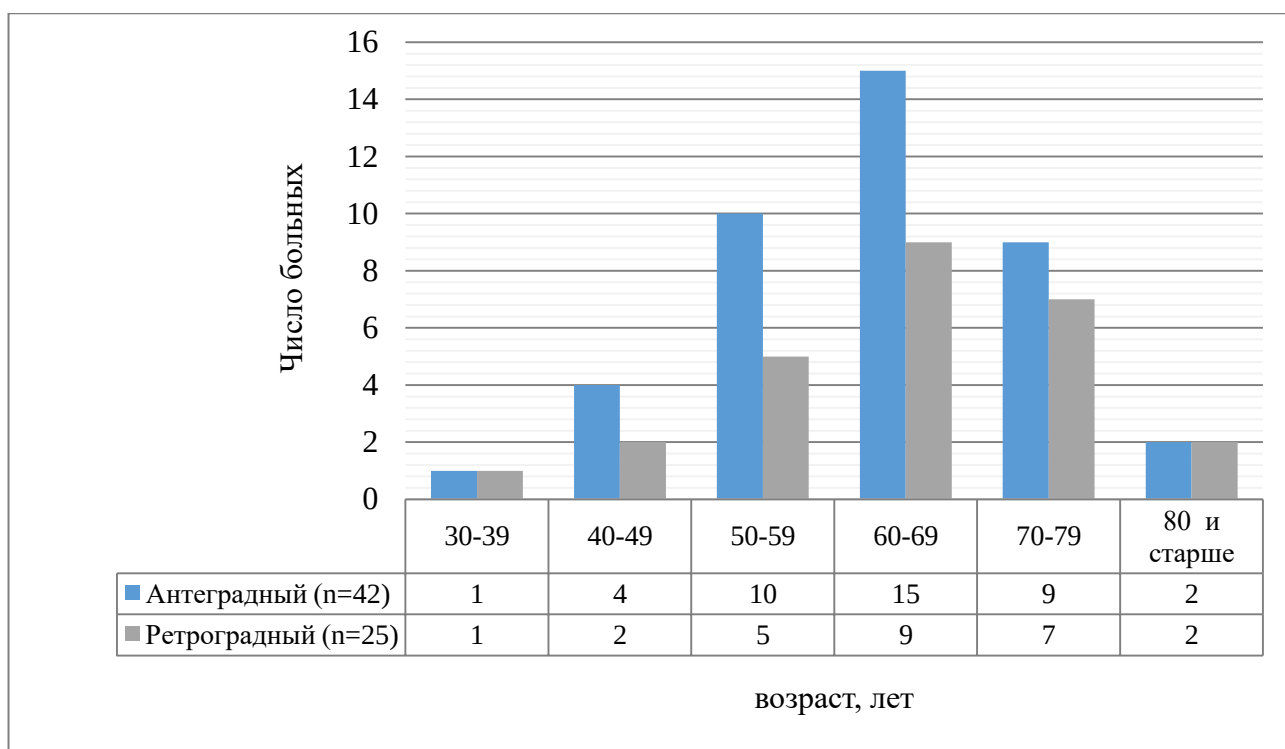


Рисунок 15 — Распределение больных в группе проксимальной опухолевой обструкции по возрасту (n = 67)

В структуре причин проксимальной обструкции желчных протоков преобладали опухоли билиарного тракта — 32 (44 %), представленные холангиокарциномой (рисунок 16) с локализацией в области ворот печени и раком желчного пузыря (рисунок 17).

Распространенные опухоли поджелудочной железы с инвазией в ворота печени и метастатические поражения лимфоузлов гепатодуоденальной связки составили 20 (29,7 %) и 15 (22,3 %) соответственно. Распределение пациентов по локализации ЗНО, клинической стадии и дифференцировке опухоли по результатам патогистологического исследования представлены в таблице 7.

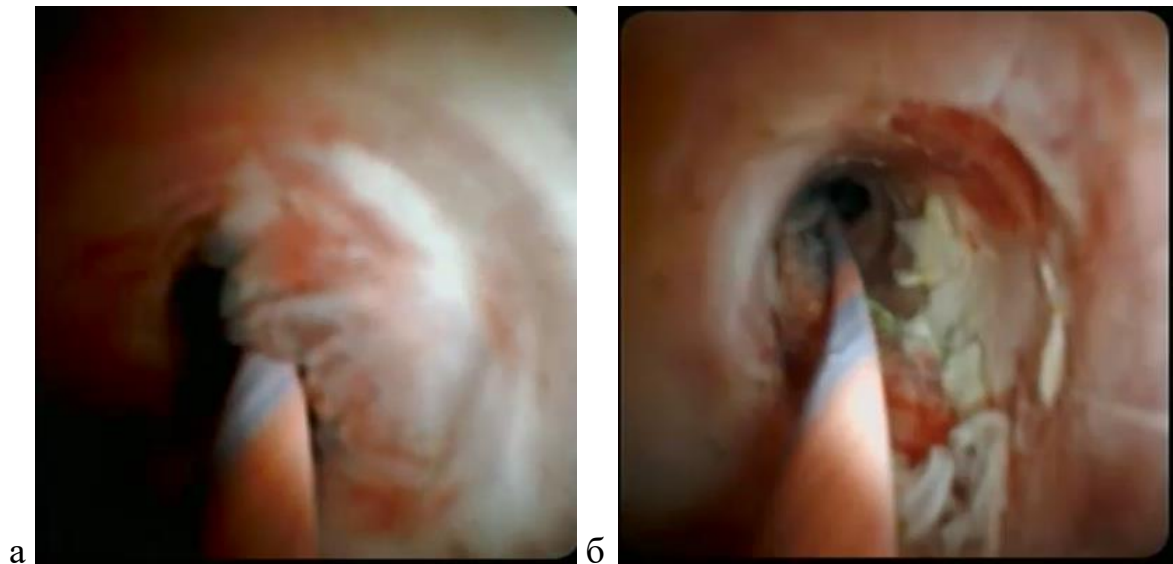


Рисунок 16 — Эндофото, изменения стенки правого печеночного протока при прямой холангиоскопии у пациента с воротной холангиокарциномой:
а — папиллярные изменения на слизистой; б — участки эрозии.

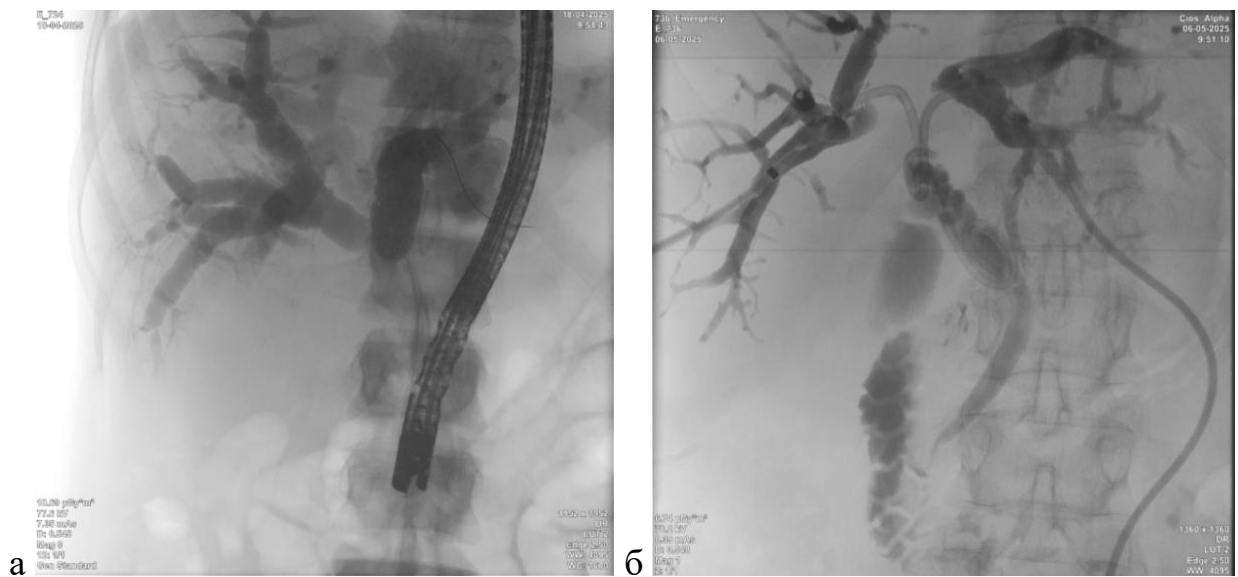


Рисунок 17 — Холангиограмма при опухолевой обструкции желчных протоков с проксимальным уровнем блока: а — ЭРХПГ при раке желчного пузыря Bismuth II;
б — чрескатетерная холангиография при опухоли Клацкина Bismuth IV).

Таблица 7 — Распределение больных с проксимальным блоком по локализации ЗНО, стадии и степени дифференцировки (n = 67), n (%)

Признак		Антеградный n = 42	Ретроградный n = 25	Значение <i>p</i>
Локализация ЗНО	билиарный рак	25 (59,5)	7 (28,0)	0,039*
	рак поджелудочной железы	9 (21,4)	11 (44,0)	
	метастазы ЗНО других локализаций	8 (19,1)	7 (28,0)	
Стадия TNM	II	4 (9,5)	3 (12,0)	0,91
	III	16 (38,1)	10 (40,0)	
	IV	22 (52,4)	12 (48,0)	
Дифференцировка опухоли	высоко и умеренно дифференцированная	20 (47,6)	14 (56,0)	0,76
	низкодифференцированная	22 (52,4)	11 (44,0)	
Примечание. При оценке структуры локализации первичного опухолевого процесса в сравниваемых группах был выполнен апостериорный (post-hoc) критерий попарного сравнения долей с применением поправки Шидака (Sidak) для качественных признаков. Коррекция на множественность сравнений показала, что статистически значимые различия присутствуют исключительно при сопоставлении пары «билиарный рак — рак поджелудочной железы» ($p < 0,05$).				

Ретроградное вмешательство чаще выполнялось при уровне блока I и II по Bismuth — Corlette — 20 (80 %) случаев эндоскопического стентирования, а при уровне III–IV чаще использован чрескожный доступ — 17 против 5 случаев ($p = 0,0248$, таблица 8).

Это статистически значимое различие обусловлено большей частотой использования наружного желчеотведения на этапе первичной декомпрессии при проксимальном уровне обструкции желчных протоков и технической сложностью эффективного эндоскопического внутреннего дренирования при разнообразных анатомических вариантах опухолевых поражений ворот печени. Характеристика больных по уровню блока и характеру предшествующих вмешательств приведена в таблице 8.

Клиническая характеристика пациентов обеих групп по уровню билирубина, соматическому статусу, наличию асцита и стенозов двенадцатиперстной кишки представлена в таблице 9.

Таблица 8 — Разделение пациентов с проксимальным блоком ЖВП по типу блока и способам первичной декомпрессии (n = 67), n (%)

Признак		Антеградный n = 42	Ретроградный n = 25	Значение <i>p</i>
Уровень поражения по Bismuth — Corlette	I тип	9 (21,4)	15 (60,0)	0,0248
	II тип	16 (38,1)	5 (20,0)	
	IIIa / IIIb тип	8 (19,1)	2 (8,0)	
	IV тип	9 (21,4)	3 (12,0)	
Предыдущий вид декомпрессии	вмешательства не проводились	9 (21,4)	12 (48,0)	< 0,0001*
	пластиковый стент	0	9 (36,0)	
	наружный дренаж	33 (78,6)	4 (16,0)	

Примечание. Парный post-hoc анализ распределения больных по критерию Bismuth — Corlette выявил, что значимое различие долей достигается только при сравнении пациентов с I и II типами обструкции ($p < 0,05$); в остальных пяти комбинациях типов (I vs III, II vs IV и т.д.) распределение было однородным ($p > 0,05$). Напротив, при оценке вариантов предшествующей декомпрессии статистически значимые различия ($p < 0,05$) были зафиксированы при межгрупповом парном анализе во всех трех возможных парах сравнения (отсутствие декомпрессии vs пластиковый стент vs наружный дренаж).

Таблица 9 — Клинико-лабораторная характеристика группы пациентов с проксимальным уровнем блока (n = 67), n (%)

Признак		Антеградный n = 42	Ретроградный n = 25	Значение <i>p</i>
Статус ECOG	0 баллов	3 (7,1)	2 (8,0)	0,49
	1 балл	24 (57,1)	10 (40,0)	
	2 балла	13 (31,0)	10 (40,0)	
	3 балла	2 (4,8)	3 (12,0)	
Уровень билирубина, мкмоль/л	менее 100	15 (35,7)	7 (28,0)	0,58
	от 100 до 200	17 (40,5)	8 (32,0)	
	более 200	10 (23,8)	10 (40,0)	
Наличие асцита	отсутствует	22 (52,4)	17 (68,0)	0,092
	клинически незначимый	13 (31,0)	2 (8,0)	
	выраженный	7 (16,6)	6 (24,0)	
Наличие стеноза просвета ДПК	отсутствует	35 (83,3)	23 (92,0)	0,47
	компенсированный стеноз	7 (16,7)	2 (8,0)	

Сравнительный анализ исходных клинико-демографических и лабораторных характеристик свидетельствует о сопоставимости сформированных ретроспективных подгрупп по ключевым параметрам. Пациенты обеих групп не имели статистически значимых различий по возрасту, половому составу, тяжести механической желтухи, асцита и наличию сопутствующего дуоденального стеноза. Выявленные статистически значимые отклонения по этиологии желтухи ($p = 0,0391$) и уровню блока по Bismuth — Corlette ($p = 0,0248$) отражают стандартные клинические подходы: чрескожный доступ являлся методом выбора при тяжелом опухолевом поражении ворот печени с наличием наружного дренажа, тогда как эндоскопические вмешательства преимущественно выполнялись у первичных больных со стриктурами I–II типов.

При проксимальном уровне блока непокрытые стенты использованы в 28 (41,8 %) случаев, покрытые (включая мультиперфорированные) в 39 (58,2 %) случаев. Распределение по типу установленного стента и положению относительно конфлюэнса желчных протоков представлена в таблице 10. В большинстве случаев стентирования ниже конфлюэнса, и при стентировании выше конфлюэнса в варианте унилобарного расположения стента, мы предпочитали использовать стенты с покрытием.

Таблица 10 — Использованные типы стентов в зависимости от уровня поражения желчевыводящих путей при проксимальном блоке, n (%)

Тип стента	Доступ				$p_{1,3}$	$p_{2,4}$
	Антеградное стентирование n = 42		Ретроградное стентирование n = 25			
	1. Ниже кон- флюэнса n = 22	2. Выше конфлюэнса n = 20	3. Ниже кон- флюэнса n = 18	4. Выше конфлюэнса n = 7		
НСМС	10 (45,5)	15 (75,0)	1 (5,6)	2 (28,6)	0,011	0,061
ПСМС	7 (31,8)	3 (15,0)	10 (55,6)	2 (28,6)		
МПСМС	5 (22,7)	2 (10,0)	7 (38,9)	3 (42,9)		

При билобарном стентировании в 12 случаях использованы непокрытые стенты и в 1 случае два мультиперфорированных стента в параллельной конфигурации. Установка непокрытых стентов значимо чаще выполнялась при антеградном вмешательстве, что было клинически обусловлено, либо необходимостью бифуркационного эндопротезирования, либо неблагоприятным прогнозом течения основного заболевания.

Для обеспечения методологической корректности последующего сравнительного анализа профиля послеоперационных осложнений при расположении СРМС на уровне или ниже конфлюэнса (соответствует поражению I–II типов по классификации Bismuth — Corlette) и выше конфлюэнса (III–IV типы по Bismuth — Corlette), сформированные подгруппы пациентов были сопоставлены по базовым клинико-демографическим параметрам (таблица 11).

Таблица 11 — Клинико-демографическая характеристика подгрупп больных с проксимальным блоком в зависимости от уровня поражения и способа стентирования, n (%)

Признак		Вид стентирования				<i>p</i> 1,3	<i>p</i> 2,4
		Антеградное n = 42		Ретроградное n = 25			
		1. Ниже конфлюэнса n = 22	2. Выше конфлюэнса n = 20	3. Ниже конфлюэнса n = 18	4. Выше конфлюэнса n = 7		
Пол (м/ж)		12/10	10/10	8/10	2/5	0,40	0,32
Средний возраст, лет (M ± m)		60,9 ± 2,5	65,0 ± 2,3	64,5 ± 2,7	63,8 ± 5,7	0,56	0,53
Локализация ЗНО	билиарный рак	10 (45,4)	14 (70)	5 (27,8)	3 (42,9)	0,31	0,43
	РПЖ	8 (36,4)	1 (5,0)	11 (61,1)	0 (0,0)		
	метастазы	4 (18,2)	5 (25,0)	2 (11,1)	4 (57,1)		
Примечание. Межгрупповые различия по полу и локализации ЗНО оценены точными методами Фишера, по возрасту — с помощью t-критерия Стьюдента; во всех случаях $p > 0,05$.							

Проведенный анализ исходных характеристик подтвердил высокую степень однородности выделенных подгрупп сравнения по показателям возраста, гендерного распределения и нозологической структуры злокачественной окклюзии ($p > 0,05$). Единственным статистически значимым исходным различием было превалирование использования НСМС (45,5 %) при антеградном доступе, тогда как при эндоскопическом — ПСМС (55,6 %). Выявленная сопоставимость групп по базовым признакам позволяет признать последующую оценку эффективности и безопасности различных тактических вариантов стентирования полностью корректной и репрезентативной.

2.4 Методы обследования больных

Все пациенты, включенные в исследование, проходили обследование согласно порядку, установленному Национальными клиническими рекомендациями [12, 14].

2.4.1 Лабораторные методы исследования

Выполнялись общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, группа крови и резус-фактор, анализ крови на онкомаркеры, анализы на RW, Hbs, HCV, ВИЧ. В биохимическом анализе крови обращали внимание на уровни общего и прямого билирубина, сывороточных трансаминаз, щелочной фосфатазы, общего белка и альбумина. Показатели оценивались в обязательном порядке при поступлении в стационар и после проведенного оперативного вмешательства. Уровень общего билирубина сыворотки оценивался непосредственно перед установкой СРМС. Поскольку большинство пациентов ранее проходили вмешательства, направленные на купирование билиарной гипертензии, у 74,7 % пациентов билирубин на момент установки СРМС был не выше 200 мкмоль/л. Уровень лейкоцитов периферической крови к моменту установки стента составлял $5,75\text{--}22,6 \times 10^9/\text{л}$ (медиана 7,9, норма $4\text{--}9 \times 10^9/\text{л}$), АЛТ 18,7–449,1 Ед/л (медиана 41,4, норма 4–40 Ед/л), АСТ 22,1–299,2 Ед/л (медиана 51,1, норма 4–37 Ед/л), общего белка 39–74,5 г/л (медиана 61,4, норма 66–87 г/л), аль-

бумина 27–45,1 (медиана 36,4, норма 35–50 г/л), общего билирубина 13,5–407,9 мкмоль/л (медиана 175,7, норма 1,7–20,5 мкмоль/л), прямого билирубина 7,9–401 мкмоль/л (медиана 109,4, норма 1,5–4,3 мкмоль/л), ЩФ 107–2800 Ед/л (медиана 996, норма 90–250 Ед/л). Исследование свертывающей системы крови являлось одним из основных лабораторных анализов, необходимых для обеспечения безопасности билиарной декомпрессии. Ориентировались на уровень МНО, безопасным значением которого считали 1,5 и ниже. У пациентов, включенных в исследование, ПТИ по Квику составил 30–104 % (медиана 68 %, норма 70–120 %), МНО 0,9–2,4 (медиана 1,2, норма 0,8–1,2). При выявлении гипокоагуляционных изменений проводилась их коррекция. Определение группы крови и резус-фактора является обязательным анализом перед выполнением билиарной декомпрессии в связи с тем, что при возникновении интраоперационных геморрагических осложнений может возникать необходимость в экстренной гемотрансфузии. Исследования крови на RW, Hbs, HCV, ВИЧ обязательны для обеспечения безопасности пациента и персонала. Это позволяет выявить скрытые инфекции, предотвратить заражение других, выбрать правильную тактику лечения, анестезии и снизить риски послеоперационных осложнений.

2.4.2 Инструментальные и клинические методы обследования

Объем инструментального обследования выполнялся в соответствии с утвержденными рекомендациями для каждой из нозологий. В таблице 12 представлены данные о частоте применения различных инструментальных методов исследования. Оценка протяженности и уровня билиарной стриктуры проводилась как на этапе дооперационного планирования с помощью МРТ (рисунок 18), МСКТ и эндосонографии (рисунок 19), так и непосредственно во время вмешательства по результатам чрескожной либо ретроградной холангиографии.

Таблица 12 — Частота применения инструментально-диагностических методов у исследуемых пациентов, n = 171

Вид исследования	Частота, n
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	171
Мультиспиральная компьютерная томография	171
Магнитно-резонансная холангиопанкреатография	102
Эзофагогастродуоденоскопия	171
Эндоскопическая ультрасонография	44
Внутрипротоковое ультразвуковое исследование	51
Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография	81
Эндоскопическая прямая холангиопанкреатоскопия	10
Фистулохолангиография	106
Эндоскопическая щипцовая биопсия	44
Тонкоигольная пункция под контролем ЭУС	18
Чрескожная трепанобиопсия опухоли и метастазов	158
Патоморфологическое исследование с ИГХИ	171

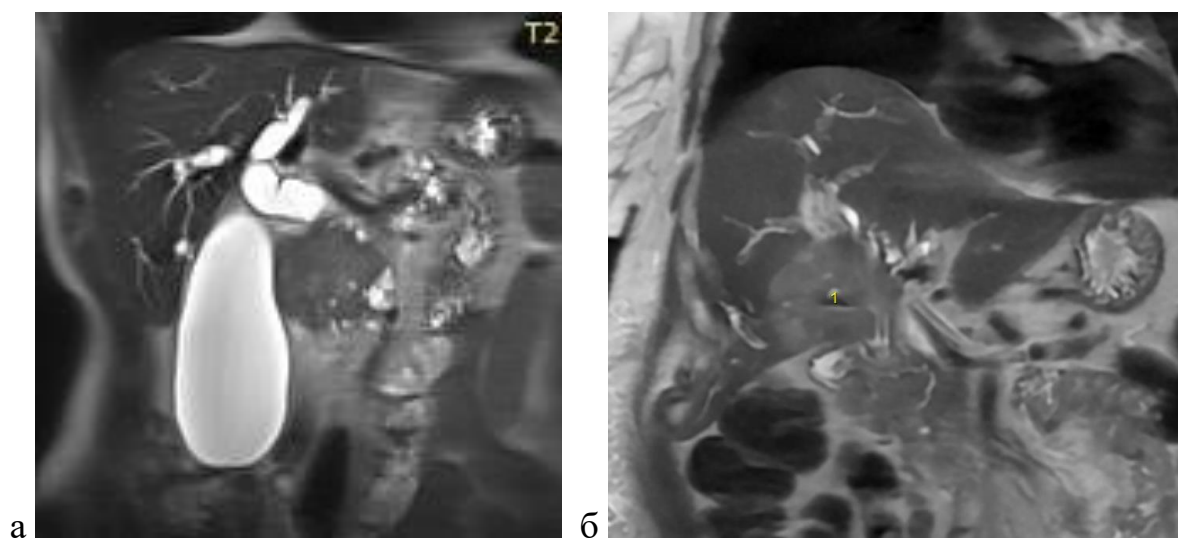


Рисунок 18 — МРТ (T2–ВИ HASTE) у больных с раком головки поджелудочной железы (а) и холангиокарциномой ворот печени (б)

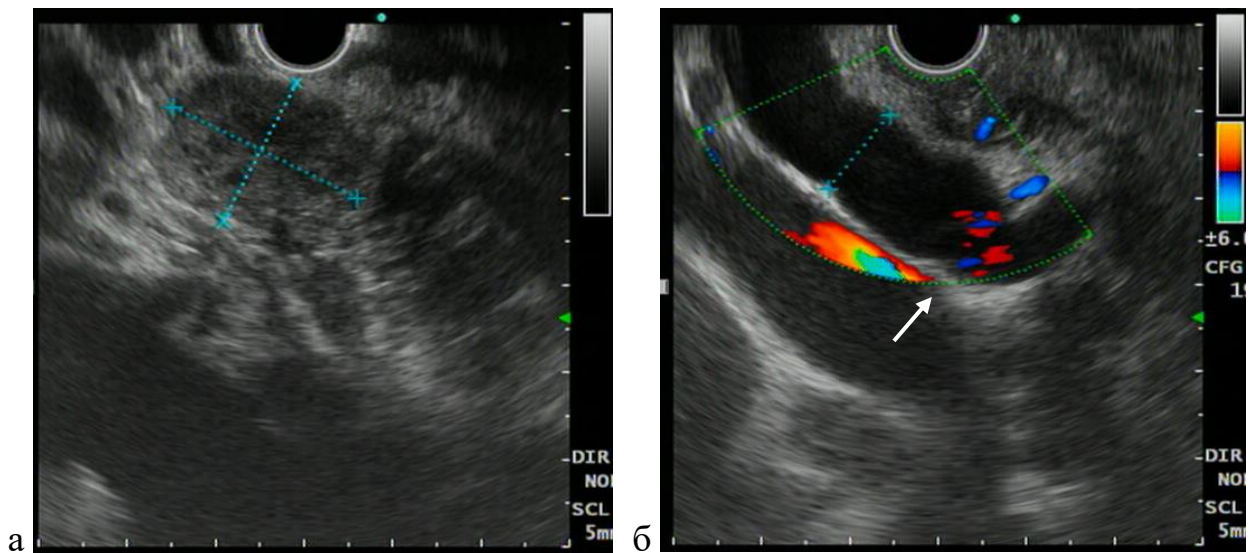


Рисунок 19 — Эндосонограмма, рак головки поджелудочной железы с механической желтухой (сT2N1M0, IIВ стадия): а — маркером отмечена опухоль головки поджелудочной железы; б — маркером отмечен расширенный общий желчный проток, стрелкой — просвет воротной вены

Уровень билиарной стриктуры оценивался как дистальный (ниже впадения пузырного протока), либо проксимальный с уточнением, в соответствии с классификацией Bismuth — Corlette. По протяженности опухолевой стриктуры пациенты преобладали пациенты с протяженностью опухолевой инвазии от 2 до 5 см, среднее значение длины стриктуры составило $3,74 \pm 1,78$ см.

Наличие асцита, дуоденального стеноза, метастатического поражения печени, отягощают течение основного заболевания, и во многих случаях определяют выбор интервенционно радиологического или эндоскопического вмешательства, а кроме этого влияют на частоту осложнений билиарной декомпрессии. Так, наличие дуоденальной инвазии снижает шансы на успех ретроградных методов стентирования, а наличие асцита на фоне внепеченочной портальной гипертензии или перитонеальной диссеминации опухоли увеличивает частоту осложнений при чрескожных вмешательствах.

Наличие признаков стенозирования по данным ЭГДС выявлено у 26 (15,2 %) пациентов, у 10 (5,8 %) из которых было проведено эндоскопическое пилородуоденальное стентирование. Асцит: определен как незначительный у 31 (18,1 %) пациентов, при наличии жидкости при КТ /УЗИ исследовании в одной

анатомической области (например, в малом тазу), не вызывающий каких-либо симптомов и поддающийся контролю диуретической терапией. Асцит, клинически выраженный у 18 (10,5 %) пациентов, во всех случаях требовал удаления жидкости с помощью лапароцентеза, в связи с особенностями интервенционно-радиологического лечения. Оценка общего состояния проводилась по шкале ECOG (таблица 13) проведена у всех пациентов, 93 % не имели тяжелого снижения соматического статуса (ECOG не более 2 баллов).

Таблица 13 — Оценка общего соматического статуса пациентов по шкале ECOG-WHO [134]

Статус (баллы)	Клинические критерии и функциональные возможности пациента
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все виды деятельности без ограничений (соответствует доопухоловому уровню физической активности).
1	Пациент испытывает ограничения при выполнении физически тяжелой работы; способен выполнять легкую работу по дому или офисную деятельность (амбулаторный статус).
2	Пациент способен к полному самообслуживанию, но не может выполнять никакую работу; проводит в постели или кресле менее 50 % дневного времени.
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию; проводит в постели или кресле более 50 % дневного времени (инвалидизированный статус).
4	Пациент полностью инвалидизирован; абсолютно не способен к самообслуживанию; полностью прикован к постели или креслу.
5	Смерть пациента.
Примечание. Шкала ECOG-WHO (Eastern Cooperative Oncology Group / World Health Organization) используется для стандартизации исходного соматического статуса онкологических больных и определения их толерантности к проведению инвазивных вмешательств и системной химиотерапии.	

2.5 Методы эндоскопической и чрескожной постоянной билиарной декомпрессии

Стентирование желчных протоков выполнено у 171 пациента. Показанием к стентированию во всех случаях были морфологически верифицированные неоперабельные злокачественные новообразования, осложненные механической желтухой. Решение о необходимости стентирования принималось мультидисциплинар-

ным консилиумом на основании клинической картины неоперабельного ЗНО с опухолевой обструкцией желчных протоков и данным дополнительных методов обследования, в соответствии с клиническими рекомендациями.

При этом у 57 (33,3 %) пациентов установка СРМС была выполнена без предварительной билиарной декомпрессии, у 90 (52,6 %) ранее было проведено чрескожное-чреспеченочное дренирование, а у 24 (14,0 %) эндоскопическое стентирование пластиковым стентом. 39 пациентов (22,8 %), непосредственно перед имплантацией СРМС, прошли процедуру эндобилиарной радиочастотной абляции опухолевой стриктуры с использованием катетера HAVIB ENDO HPB, с целью потенцирования длительности функции СРМС. Выбор доступа для установки саморасширяющегося стента определялся уровнем желчного блока, видом предшествующей билиарной декомпрессии и наличием ограничивающих факторов, таких как асцит или дуоденальный стеноз. Среди пациентов с выполненным ранее наружным дренированием ($n = 90$), чрескожный доступ использован для установки стента у 69 (40,3 %), а у 21 (12,2 %) с ранее наложенной холецистостомой, проведено эндоскопическое стентирование. Антеградный доступ в целом использован чаще чем ретроградный, 90 (52,6 %) и 76 (47,3 %) соответственно.

2.5.1 Эндоскопическое ретроградное стентирование желчных протоков

Эндоскопическое вмешательство проводилось в условиях рентгеноперационной (рисунок 20) под внутривенной седацией или комбинированным эндотрахеальным наркозом, всем пациентам выполнялась эндоскопическая сфинктеротомия, и по показаниям, профилактическое стентирование главного панкреатического протока.

При наличии ранее установленного пластикового стента, он удалялся с помощью эндоскопической петли или экстрактора, после чего выполнялся забор желчи для бактериологического исследования, проводилась санация желчных протоков с введением физиологического раствора через катетер для ЭРХПГ. Ретроградная холангиография проводилась после введения 10–15 мл рентгенокон-

трастного препарата, под контролем непрерывной флюороскопии с частотой 15 кадров в секунду (рисунок 21).

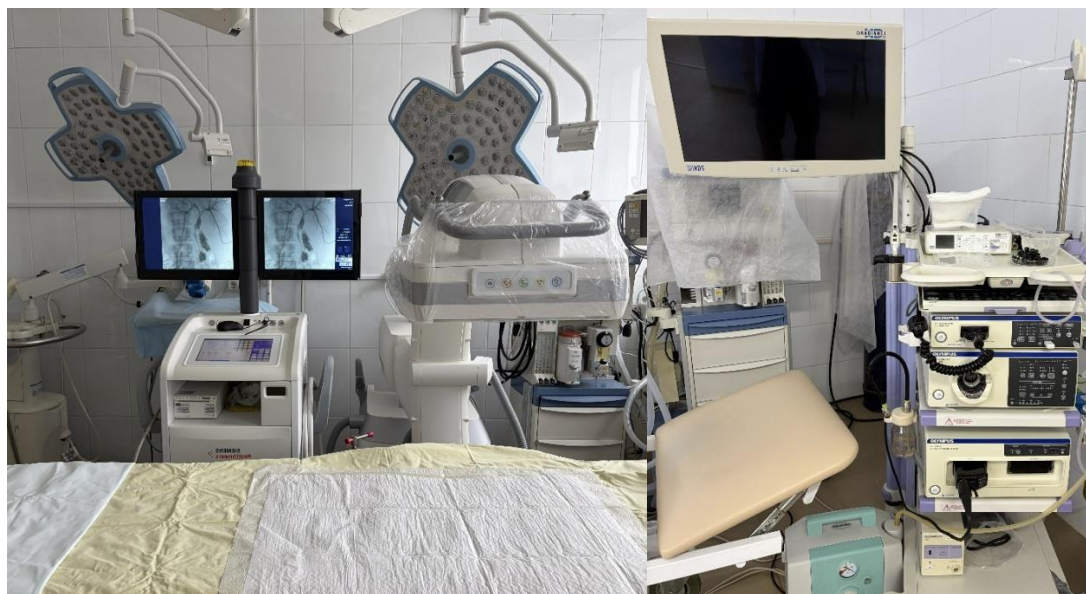


Рисунок 20 — Оборудование операционной для эндоскопических и интервенционно-радиологических вмешательств

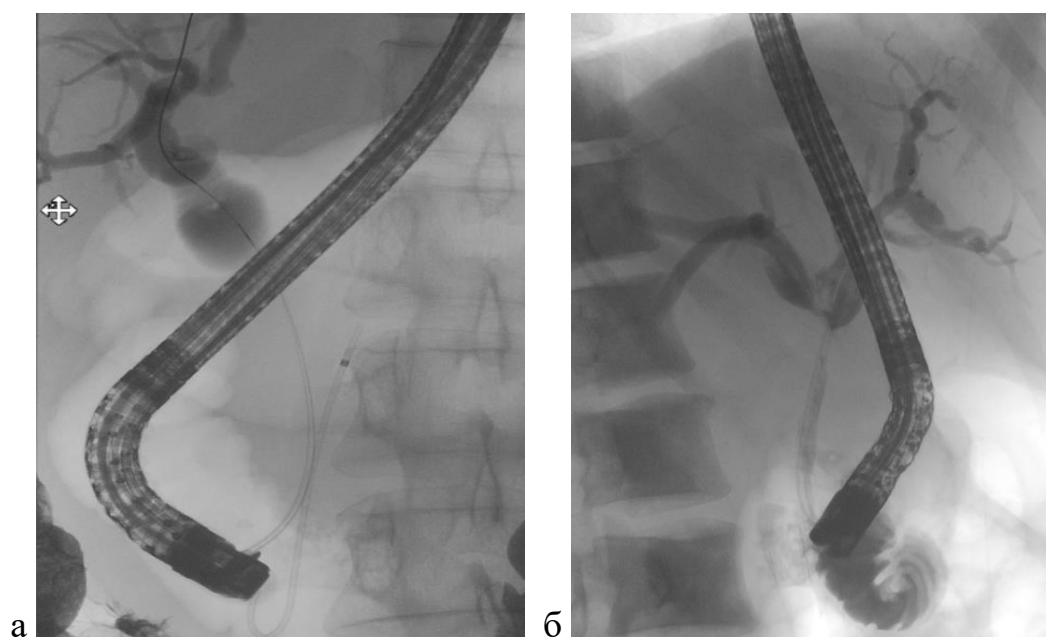


Рисунок 21 — Ретроградная холангиограмма при проксимальном опухолевом блоке у больных с внепеченочной холангиокарциномой:
а — Bismuth I; б — Bismuth II

При ЭРХГ оценивались анатомические особенности желчных протоков, локализация, число и протяженность стенозированных участков, наличие дефектов

контрастирования в просвете и наличие или отсутствие спонтанного оттока рентгеноконтрастного препарата. Длина стента выбиралась на основе холангиографической картины, таким образом, чтобы тело стента перекрывало по длине протяженность стриктуры как минимум на 1,0–1,5 см, а при наличии угловых деформация желчных протоков, проксимальный конец стента находился в наиболее прямом сегменте желчного протока (рисунок 22).

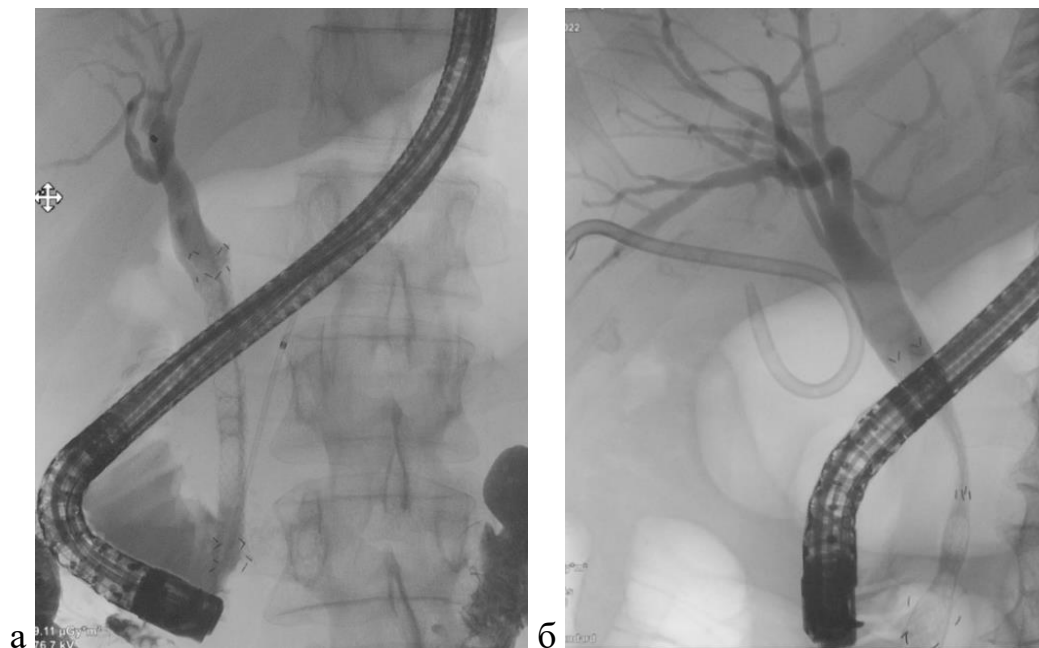


Рисунок 22 — Холангиограмма, а — при ретроградном стентировании на проксимальном уровне; б — стентирование при дистальном уровне блока желчных протоков

Установка стента выполнялась по проводнику диаметром 0,88 мм, момент раскрытия контролировался по рентгеноскопической картине. Установка стента в запланированное положение, получение оттока желчи и удаление всего контрастного препарата из просвета желчного протока при рентгеноскопии, принималось как технически успешное стентирование.

2.5.2 Чрескожное антеградное стентирование желчных протоков

Антеградное стентирование проводилось у большинства пациентов после премедикации наркотическими анальгетиками и местной анестезией области чрескожного доступа. У пациентов с ранее установленными холангиостомическими дренажами сначала аспирировалось содержимое дренажа для бактериоло-

гического исследования, затем выполнялась чрескатетерная холангиография, оценивалась позиция дистального конца катетера, уровень опухолевого блока, степень расширения желчных протоков.

При отсутствии парадренажных затеков контрастного препарата, признаков гемобилии или холангита, дренаж извлекался с оставлением в просвете протока проводника, по которому к месту билиарной опухолевой стриктуры низводился диагностический ангиографический катетер (рисунок 23) длиной 40 см, диаметром 1,67 мм, с 30 градусным угловым изгибом кончика (Ka-2 Performa, MeritMedical, США). Если катетер не проходил свободно через суженный участок желчного протока, то проводник заменялся на гидрофильный, что позволяло успешно реканализировать просвет во всех случаях. После низведения катетера дистальнее стриктуры, проводилась рентгеноскопия с контрастированием желчного протока и просвета двенадцатиперстной кишки (рисунок 24).

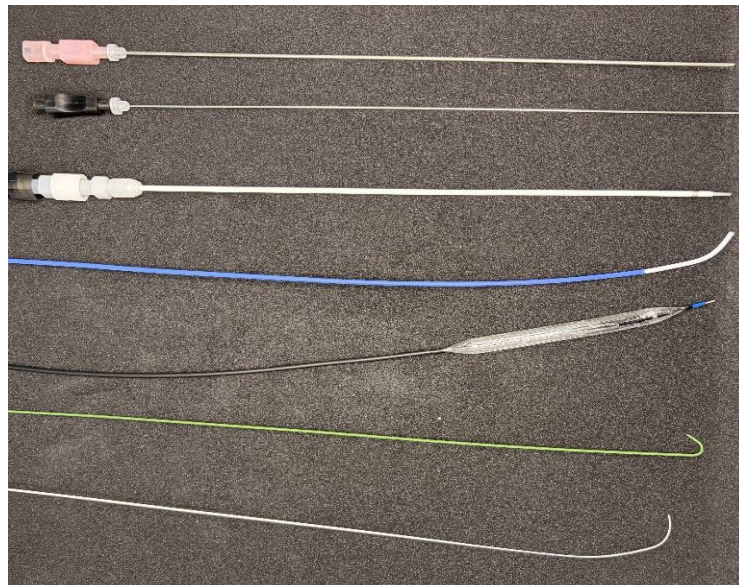


Рисунок 23 — Набор инструментов для чрескожной холангиографии и холангиостомии: Иглы типа «Chiba» 18 и 21 Gauge, коаксиальный буж-дилататор, манипуляционный катетер с кончиком типа «Ka-2», баллонный дилатационный катетер диаметром 7 мм, струна проводник с J-образным кончиком, гидрофильный ангулированный проводник диаметром 0.035 дюйма



Рисунок 24 — Холангиограммы на этапах антеградной установки СРМС у пациента с раком головки поджелудочной железы: а — холангиография через дренаж; б — проведение катетера за опухолевую стриктуру и дуоденография; в — раскрытие саморасширяющегося стента.

При проксимальном уровне блока определялось расстояние от нижнего края стриктуры до области панкреатобилиарного соустья, и темп эвакуации рентгеноконтрастного препарата из желчного протока в просвет кишки. Таким образом определялась требуемая длина и возможность супрапапиллярной установки саморасширяющегося стента.

При дистальном уровне опухолевого блока, диагностический катетер низводился в просвет двенадцатиперстной кишки для выполнения катетерной дуоденографии, с целью определить наличие опухолевого стеноза. При удовлетворительной перистальтике по данным рентгеноскопии, быстрой эвакуации контрастного препарата, принималось решение о возможности антеградного стентирования. По жесткому проводнику типа Amplatz диаметром 0,88 мм, стент в доставочном устройстве проводился за стриктуру в просвет желчного протока или двенадцатиперстной кишки, в зависимости от уровня препятствия. Длина, диаметр и дизайн стента подбирались в зависимости от предоперационной концепции и рентгенологической картины. Убедившись в правильной позиции стента при рентгеноскопии, выполнялось частичное раскрытие дистального конца стента, примерно на 20 % его длины, с целью позиционирования относительно края опухолевой стриктуры, после чего повторно оценивалось расположение рентгенконтрастных меток (рисунок 25) в средней и

проксимальной частях стента, для предотвращения неправильного расположения при дальнейшем раскрытии. Если позиционирование оценивалось как оптимальное, проводилось полное раскрытие стента.

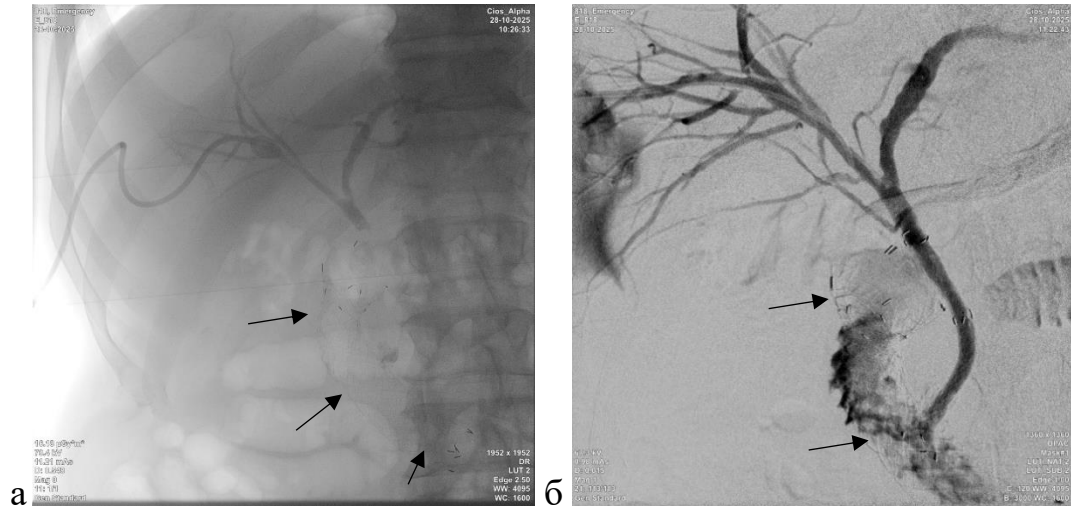


Рисунок 25 — Пациент Ш., 75 лет, аденокарцинома гепатикохоледоха IV ст., T4N2M1b, уровень блока Bismuth 1. Холангиограмма: а — до стентирования желчного протока, стрелками отмечен дуоденальный стент; б — после установки непокровного саморасширяющегося стента желчного протока

Контрольная холангиография выполнялась путем введения рентгеноконтрастного препарата через инъекционный порт, и при отсутствии ретенции контраста в протоках выше стента, доставочное устройство удалялось. При недостаточной скорости эвакуации контраста через просвет стента, проводник из его просвета не удалялся, а доставочное устройство заменялось на дилатационный баллонный катетер, по диаметру соответствующий номинальному диаметру стента. Выполнение постдилатации проводилось со ступенчатым увеличением давления с помощью ангиографического индефлятора, до расправления просвета стента в области стриктуры. После оптимального раскрытия стенозированной части желчного протока баллонный катетер удалялся, а в просвете желчного протока выше стента устанавливался дренаж типа «пиг-тэйл» диаметром 2,3–2,7 мм для проведения последующей контрольной холангиографии.

2.5.3 Выбор конструкции и позиционирование стента

Использование различного дизайна стентов для разрешения билиарной обструкции продиктовано клинической ситуацией, так для стентирования при дистальном уровне блока либо при уровне Bismuth I чаще применялись полностью покрытые стенты (Wallstent, BostonScientific, США, Hilzostent, Ю.Корея, Niti-S, Taewoong, Ю.Корея, Hanarostent M.I.Tech, Ю.Корея), при этом, если пациент ранее не переносил холецистэктомию, и при холангиографии имелась картина не вовлеченного в опухолевый инфильтрат пузырного протока, использовались мультиперфорированные (рисунок 26) покрытые стенты (Hanarostent Multihole, M.I.Tech, Ю.Корея) [63].



Рисунок 26 — Мультиперфорированный покрытый саморасширяющийся стент

При проксимальном уровне блока чаще использовались непокрытые (рисунок 27) саморасширяющиеся стенты (Benefit™ M.I.Tech, Ю.Корея, Wallstent, BostonScientific, США) либо мультиперфорированные покрытые стенты.

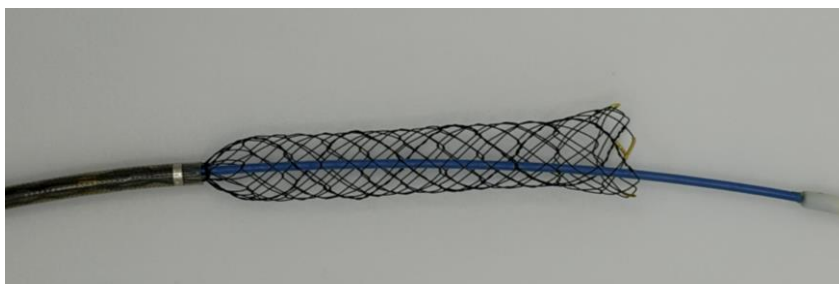


Рисунок 27 — Непокрытый саморасширяющийся стент диаметром 8мм в доставочном устройстве

Для бифуркационных поражений применялась техника Y-стентирования [125] или параллельное стентирование (side by side) с использованием непокрытых или мультиперфорированным стентов (рисунок 28).

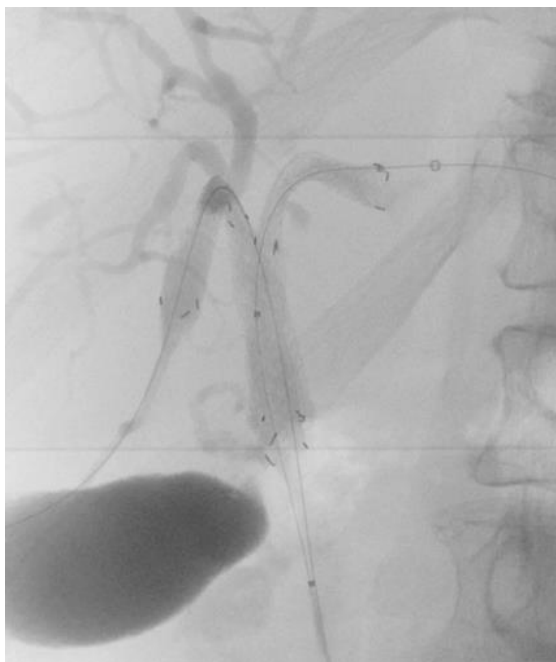


Рисунок 28 — Холангиограмма, стентирование долевых протоков «side by side» при проксимальном уровне блока у больных с нерезектабельной воротной холангиокарциномой

Диаметр стента 8 или 10 мм выбирался на усмотрение оперирующего хирурга. Длина стентов варьировала от 40 до 100 мм, в зависимости от локализации стеноза и его протяженности, при проксимальном уровне блока и ретроградном способе установки использовались стенты большей длины. При антеградном методе установки и проксимальном уровне блока, дистальный конец стента чаще размещался супрапапиллярно, а при ретроградном доступе — транспапиллярно в просвете двенадцатиперстной кишки, 28 (16,4 %) и 8 (4,7 %) соответственно. Баллонная постдилатация стента (рисунок 29), как способ оптимально раскрыть его просвет, чаще применялась при чрескожном доступе — 36 (21,1 %), при эндоскопическом вмешательстве раскрытие во всех случаях происходило за счет радиальной силы самого стента.

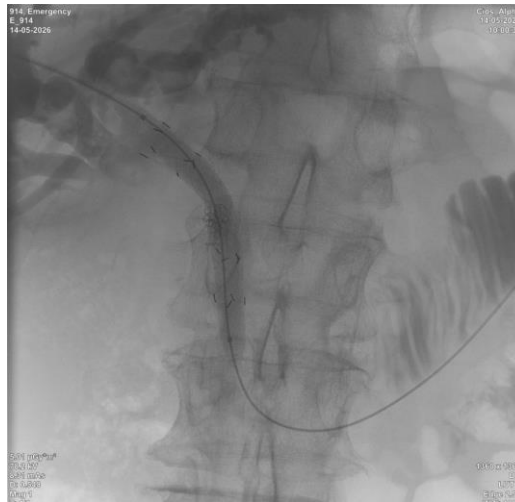


Рисунок 29 — Баллонная дилатация стента
в опухолевой стриктуре

При выполнении подолевого стентирования чаще использован чрескожный доступ — 13 (7,6 %), при этом в 10 (5,8 %) случаях применен способ создания Y-образной конфигурации (рисунок 30) с использованием стентов с разреженным плетением центральной части.

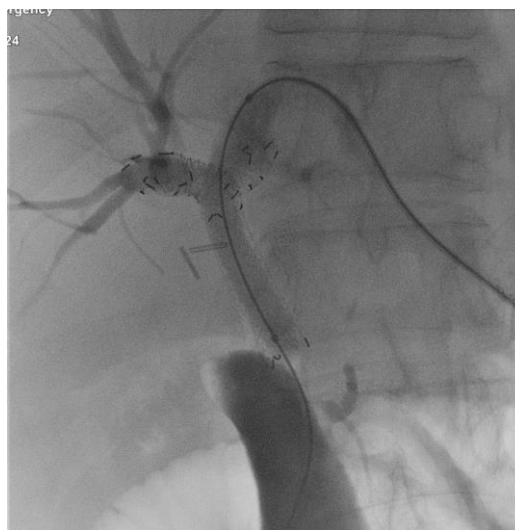


Рисунок 30 — Установка стентов на уровне конфлюэнса
для подолевого дренирования желчи способом
создания Y-конфигурации

Расположение стента относительно анатомических сегментов желчного дерева определялось вовлечением в опухолевый процесс области ампулы БСДК, конфлюэнса желчных протоков, распространенностью поражения долей печени и вовлечением ветвей воротной вены, предшествующими вмешательствами зоне БСДК.

У пациентов с массивным опухолевым поражением одной из долей печени, или окклюзией правой или левой ветви воротной вены, в 15 (8,8 %) случаях выполнялось унилобарное стентирование желчного протока на непораженной стороне [136].

2.5.4 Внутрипротоковая радиочастотная абляция

Внутрипротоковая термоабляция выполнялась у 39 пациентов с целью достижения оптимальной реканализации просвета опухолевой стриктуры и замедления врастания в стент или продолженного роста выше стента. В 19 (48,7 %) случаях ВРЧА проведена ретроградным способом, для ее выполнения использовано эндоскопическое оборудование Olympus (Япония), электрохирургический генератор ESG 100 (Olympus, Япония), одобренный производителем РЧА катетеров для совместного использования, катетеры РЧА (рисунок 31).



Рисунок 31 — Электрохирургический генератор ESG 100 (Olympus, Япония)

Устройство HAVIB ENDO HPB (производитель BostonScientific, США) для выполнения ВРЧА представляет собой 8-F (2,7 мм) биполярный РЧА-зонд длиной 180см с двумя рентгеноконтрастными электродами на конце (рисунок 32), доставляемый к точке воздействия по стандартной струне-проводнику диаметром 0.035 дюйма, и может быть одинаково использовано как в чрескожном, так и в эндоскопическом варианте применения (рисунок 33). Длина электродов составляет 8 мм, расстояние между ними — 8 мм, при этом дистальный электрод расположен в 5 мм от кончика зонда, длина зоны абляции может достигать 30 мм.



Рисунок 32 — Рабочая часть биполярного катетера для ВРЧА с двумя электродами

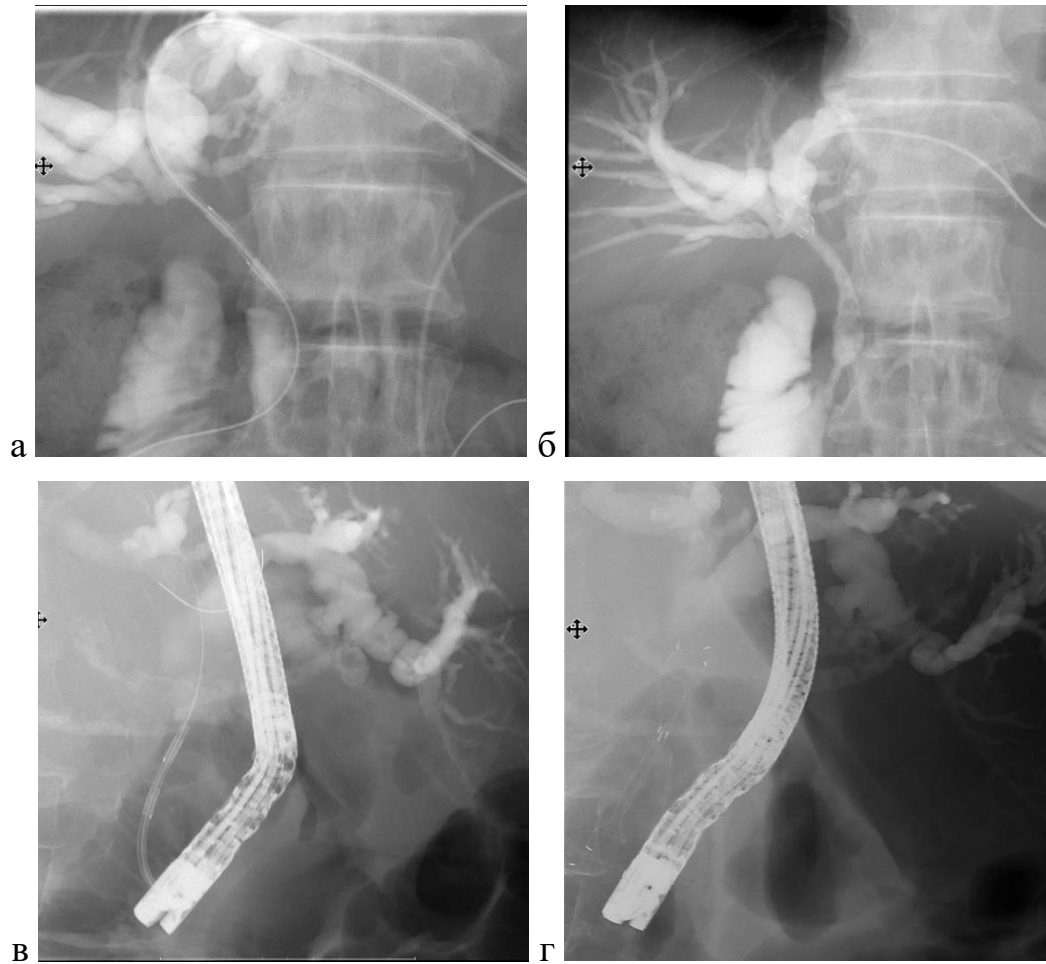


Рисунок 33 — Холангиограммы, антеградная (а, б) и ретроградная (в, г) ВРЧА со стентированием при метастатическом билиарном раке (стадия Т3–4N1M1)

Мощность и длительность воздействия подбиралась с учетом регистрационной информации к РЧА катетерам и ЭХ-генераторам, в среднем составили от 60 до 120 секунд на уровне мощности 24–30. ВРЧА проводилась в режиме Soft-coagulation, под визуальным и холангиографическим контролем. У 20 (51,3 %) пациентов ВРЧА и установка стента выполнялись чрескожным доступом под рентгеноскопическим контролем, и у двух пациентов дополнительно проводилась прямая видеохолангиоскопия (рисунок 34) с помощью SpyGlass Discover (производитель BostonScientific, США).

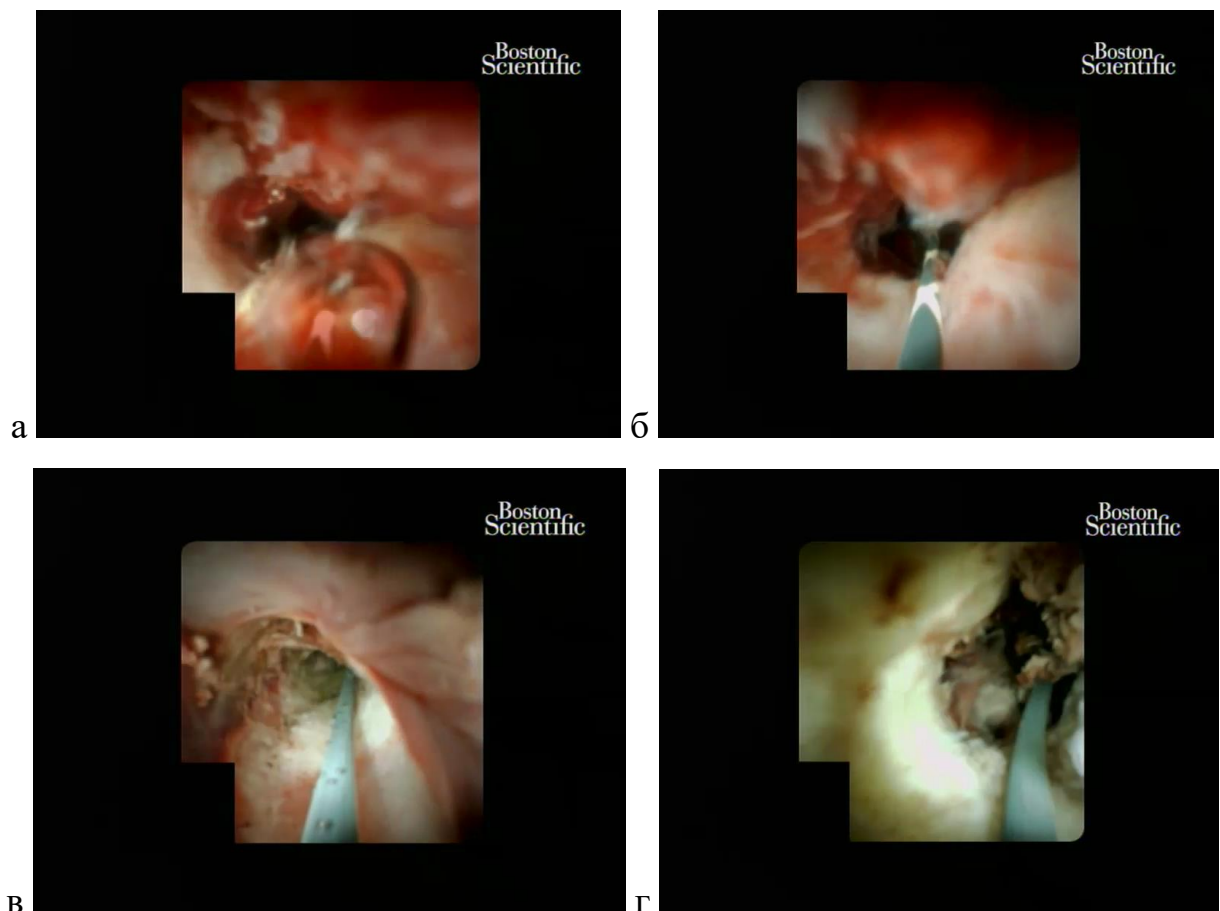


Рисунок 34 — Пациентка К. 75 лет, диагноз — опухоль Клацкина (тип IV по Bismuth — Corlette). Эндофото: прямая видеохолангиоскопия до воздействия ВРЧА (а, б) и после воздействия (в, г)

2.5.5 Внутривнутрипротоковое ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование проводилось пациентам, которым планировалась ВРЧА, с целью профилактики возможной термической травмы афферентных печеночных сосудов или непораженной стенки желчного протока. В случае планируемого антеградного вмешательства, после выполнения чрескожной чреспеченочной холангиографии и удаления ранее установленных дренажей, реканализировался просвет стенозированный участка желчного протока с применением катетера и проводника, устанавливался ангиографический интродьюсер с гемостатическим клапаном с диаметром внутреннего просвета 2,7 мм (№ 8 по шкале Шарьера), таким образом, чтобы рентгенконтрастный кончик наружного тубуса прошел через суженный участок желчного протока. Затем проводник и внутренний буж интродьюсера удалялись, и через гемостатический клапан в просвет желчного протока вводился стерильный ультразвуковой радиальный мини-зонд диаметром 2,5 мм UM-S20-20R, UM-DP12-25R (фирма Olympus, Япония) с частотой сканирования 20 МГц (рисунок 35).



Рисунок 35 — Ультразвуковой радиальный минизонд 2,5 мм с частотой 20 МГц

Выполнялось ультразвуковое исследование, для чего интродьюсер подтягивался в проксимальном направлении до области входа пункционного канала в желчный проток. Для обеспечения оптимальных условий сканирования через порт интродьюсера весь объем желчного протока заполняется стерильной

дезаэрированной водой. Внутрипротоковое ультразвуковое исследование проводилось путем подтягивания ультразвукового зонда, с определением его позиции на рабочем мониторе рентгеновской С-дуги, и сопоставлением с исходной холангиограммой, для локализации положения конца ультразвукового зонда относительно границ стриктуры (рисунок 36).

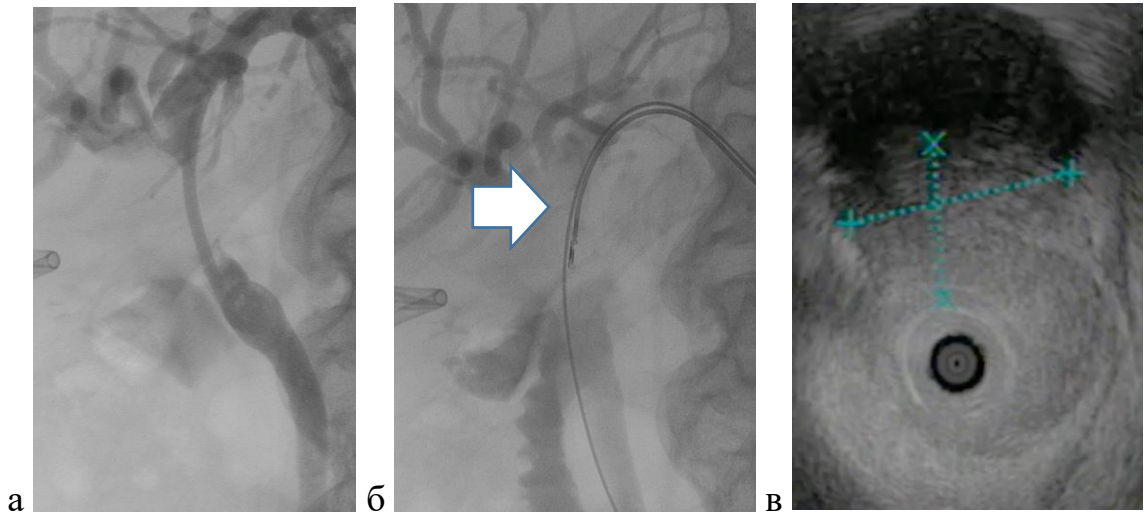


Рисунок 36 — Пациентка Л., 69 лет, диагноз — холангиокарцинома холедоха III ст.; а и б — холангиограммы, стрелка ультразвуковой датчик, в — ультрасонограмма, маркерами отмечен участок инвазии опухоли в просвет воротной вены

После получения серии поперечных ультрасонограмм пораженного желчного протока выполнялся анализ типа роста опухоли (внутрипротоковый, перидуктальный, масс-образующий), охвата опухолью протока, оцениваемого как циркулярный (360°), полуциркулярный или другой, а также измерялась минимальная толщина опухолевой ткани на разных уровнях опухолевой стриктуры и расстояние от датчика до ближайших кровеносных сосудов и стенки полых органов, при необходимости выполнялась дополнительная продольная или трехмерная реконструкция области исследования (рисунок 37).

В случае неполного циркулярного охвата опухолью стенки желчного протока, толщины опухолевой ткани менее 3,0 мм, близко прилежащем к зоне интереса кровеносном сосуде или кишечной стенке, принималось решение об установке стента без проведения ВРЧА (рисунок 38).

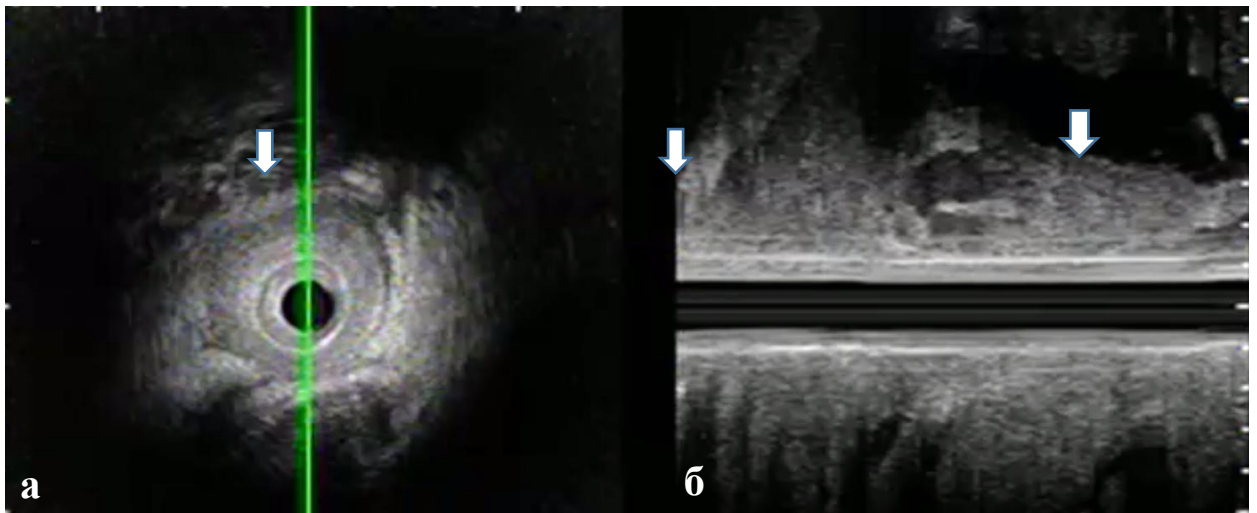


Рисунок 37 — Пациентка К., 55 лет, диагноз — холангиокарцинома гепатико-холедоха IV ст. Ультрасонограмма общего печеночного протока: а — поперечное сканирование; б — продольная реконструкция, стрелки — циркулярные перидуктальные инфильтративные изменения, соответствующие холангиокарциноме

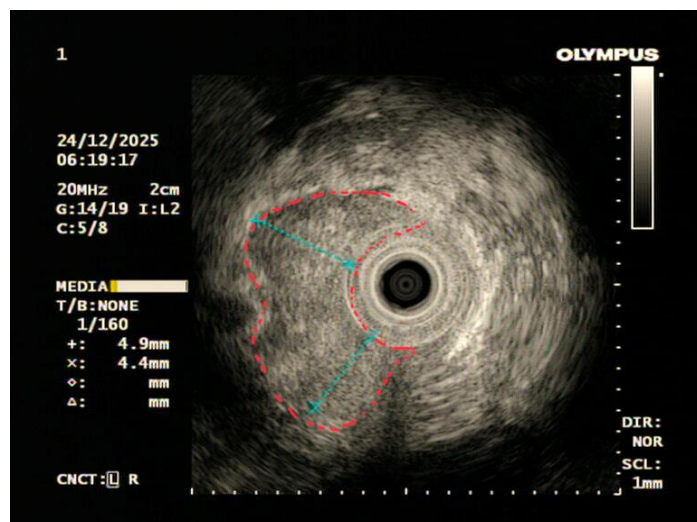


Рисунок 38 — Эндосонограмма: Пациент К., 45 лет, диагноз рак головки поджелудочной железы IV стадии, опухоль (отмечена пунктиром) инфильтрирует общий желчный проток на $\frac{1}{2}$ окружности

Критериями, по которым проведение абляции может быть признано невозможным, выступают — эксцентрический рост (рисунок 39) или неполный циркулярный охват опухолью стенки желчного протока, толщина опухолевой ткани менее 3,0 мм, близко прилежащий к зоне интереса кровеносный сосуд или кишечная стенка. В случае подтверждения циркулярного характера поражения и толщины опухоли

больше или равно 3 мм, отсутствии контакта опухоли с близлежащими сосудами принимается решение о проведении ВРЧА с дальнейшей установкой стента.

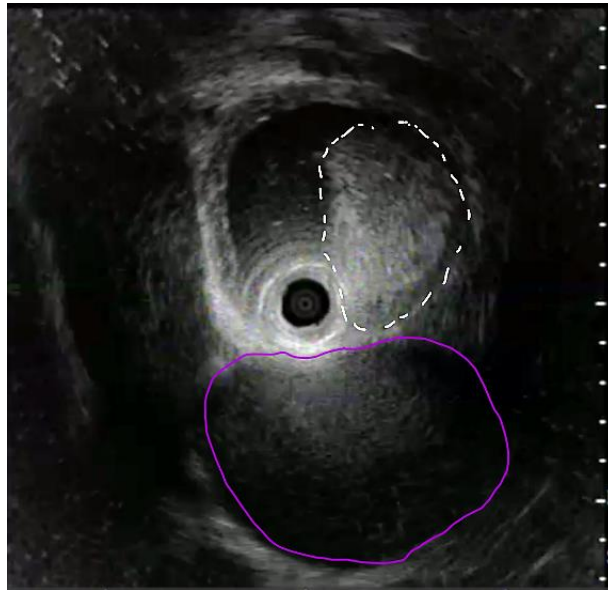


Рисунок 39 — Эндосонограмма: Пациент У., 60 лет, диагноз — рак холедоха II стадии (экзофитный компонент опухоли в просвете протока отмечен пунктиром), воротная вена (отмечена фиолетовой линией) прилежит к неизменной стенке желчного протока

2.6 Системное противоопухолевое лечение

Проведение системной химиотерапии является основным методом противоопухолевого лечения при нерезектабельных аденокарциномах панкреатобилиарной зоны и оказывает наиболее сильное влияние на общую выживаемость пациентов. Назначение лекарственного лечения проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями [12, 21]. Противопоказаниями к проведению химиотерапии после билиарной декомпрессии в изучаемых группах были общесоматический статус пациентов ECOG выше 2 баллов, наличие декомпенсированных сопутствующих заболеваний, наличие осложнений онкологического заболевания требующих первоочередного лечения. Среди пациентов с раком поджелудочной железы в первой линии лечения рака головки поджелудочной железы применяли модифицированный режим mFOLFIRINOX (оксалиплатин 85 мг/м^2 , иринотекан

150–180 мг/м², кальция фолинат 400 мг/м² в 1-й день с последующей 46-часовой инфузией фторурацила 2 400 мг/м² каждые 2 недели, либо при сниженном соматическом статусе схему GEMOX (гемцитабин 1 000 мг/м² в/в инфузия в течение 30 минут в 1-й день, оксалиплатин 100 мг/м² в/в инфузия в течение 2 часов во 2-й день, цикл 2 недели). При лечении опухолей билиарного тракта стандартом первой линии служила комбинация гемцитабина (1 000 мг/м²) и цисплатина (25–40 мг/м²) в 1 и 8-й дни 21-дневного цикла, в ряде случаев дополненная введением дурвалумаба (1 500 мг в 1-й день). Пациентам, не подходящим для этой схемы, предлагалась монотерапия гемцитабином, а при нарушении функции почек цисплатин заменялся оксалиплатином (80 мг/м²). Вторые линии терапии с FOLFIRI (фолиновая кислота, фторурацил и иринотекан), капецитабином или гемцитабином применялись у 28 (16,4 %) пациентов. 54 пациента (31,6 %) после установки стента получали только поддерживающее лечение, 51 (29,8 %) получали химиотерапию первой линии, но прошли менее 4 курсов, 38 (22,2 %) прошли более 4 курсов 1-й линии ХТ. Разделение пациентов в зависимости от количества курсов противоопухолевого лечения, пройденных после стентирования, по нозологиям представлено в таблице 14.

Таблица 14 — Структура проведенного системного противоопухолевого лечения у больных в зависимости от нозологической формы ЗНО (n = 171), n (%)

Лечение	Рак поджелудочной железы, n = 93	Рак билиарного тракта, n = 63	Рак БСДК, n = 6	Метастазы ЗНО иных локализаций, n = 15	Всего n = 171
Менее 4 курсов ХТ 1-й линии	28 (30,1)	17 (27,0)	0 (0,0)	6 (40,0)	51 (29,8)
4 и более курсов ХТ 1-й линии	20 (21,5)	13 (20,6)	3 (50,0)	2 (13,3)	38 (22,2)
ХТ 1 и 2-й линий	7 (7,5)	15 (23,8)	0 (0,0)	6 (40,0)	28 (16,4)
Симптоматическое лечение	38 (40,9 %)	18 (28,6)	3 (50,0)	1 (6,7)	54 (31,6)

Проведение исключительно симптоматического (поддерживающего) лечения после эффективной билиарной декомпрессии было показано 54 (31,6 %) пациентам общей когорты, среди которых преобладали лица с протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы (38 больных) и опухолями билиарного тракта (18 больных).

Основными клиническими критериями для отказа от назначения системной химиотерапии в первой линии у данного контингента служили стойкое сохранение или прогрессирование признаков печечно-клеточной недостаточности (билирубинемия выше 100 мкмоль/л на фоне дренирования), тяжелый общесоматический статус по шкале ECOG (3–4 балла), обусловленный раковой кахексией, а также наличие декомпенсированной сопутствующей патологии.

Кроме того, факторами, лимитирующими проведение цитостатического лечения при раке поджелудочной железы и желчных протоков, являлись некорректируемые инфекционные осложнения холестаза (гнойный холангит, абсцессы печени) и манифестация тотального карциноматоза брюшины с развитием напряженного асцита, требовавшие первоочередной поддерживающей терапии, направленной на дезинтоксикацию, нутритивную поддержку и адекватное обезболивание.

2.7 Статистический анализ результатов и методы исследования

В данном диссертационном исследовании статистическая обработка полученных данных выполнялась методами описательной и аналитической статистики с применением пакета прикладных программ Statistica 27.0.1.0 (StatSoft Inc., США). Для количественных параметров оценивали характер распределения с помощью критерия Шапиро — Уилка. В связи с распределением данных, отличным от нормального, количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного размаха — Me (Q1–Q3). Номинальные и категориальные переменные описывали с указанием абсолютных частот (n) и относительных долей (%). Сравнение двух независимых выборок по количественным признакам проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна — Уитни.

Сопоставление качественных признаков выполняли с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона, для четырехпольных таблиц сопряженности при наличии малых ожидаемых частот применяли поправку Йетса на непрерывность. В случаях, когда ожидаемые значения хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности были менее 5, для расчета уровней значимости применялся точный критерий Фишера (двусторонний вариант). Оценку продолжительности функции стентов осуществляли в соответствии с критериями TOKYO criteria (время до рецидива билиарной обструкции или смерти больного) [133]. Поскольку значительная часть пациентов с ЗНО панкреатобилиарной зоны умирает без возникновения РБО из-за агрессивного течения основной болезни, время до РБО оценивали с помощью метода Каплана — Мейера, учитывающего цензурированные случаи, а межгрупповое сравнение кривых выполняли на основе лог-рангового критерия (Log-rank test). Выявление независимых факторов, значимо ассоциированных с общей выживаемостью пациентов, осуществляли с помощью построения регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Статистически значимыми считали различия при достигнутом уровне вероятности $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО И РЕНТГЕНОХИРУРГИЧЕСКОГО СТЕНТИРОВАНИЯ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ ПРИ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ ОПУХОЛЯХ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ЗОНЫ

3.1 Анализ непосредственных результатов стентирования при дистальном уровне обструкции

Анализ непосредственных результатов стентирования у всех включенных в исследование пациентов, был направлен на поиск связи между способом стентирования, дизайном стента и ранними осложнениями, к которым относятся обтурационный холецистит, панкреатит, миграция стента, кровотечения, и необтурационный холангит. При анализе отдаленных результатов лечения проанализированы причины окклюзии стентов, классифицированные как врастание опухоли или гиперплазия слизистой, обрастание стента опухолевой тканью, формирование сладжа с конкрементами или без, обструкция пищей, гемобилия и другие, показатели длительности функции стентов и общая выживаемость.

3.1.1 Сравнение результатов при эндоскопическом и антеградном доступе при дистальном уровне обструкции

Клинический успех стентирования при дистальном уровне опухолевой обструкции был достигнут у 26 (89,6 %) больных при антеградном вмешательстве и у 35 (97,2 %) — при ретроградном, без статистически значимых межгрупповых различий ($p = 0,20$). Важно подчеркнуть, что в группе ретроградного стентирования в 8 (22,2 %) случаях технические сложности при реканализации стриктуры потребовали применения сочетанного доступа «рандеву». В 4 наблюдениях в связи с неполным раскрытием стента выполнены реинтервенции: в 1 (1,5 %) слу-

чае — дополнительное наружное холангиодренирование, в 3 (4,6 %) — баллонная дилатация установленного эндопротеза. Количественная характеристика и структура послеоперационных нежелательных явлений представлены в таблице 15. Анализ структуры осложнений не выявил статистически значимых различий между группами как по отдельным нозологиям, так и по их совокупной частоте. В когорте антеградного доступа осложнения зафиксированы у 11 (37,9 %) пациентов, в когорте ретроградного — у 9 (25,0 %) (расчет с использованием точного критерия Фишера: $p = 0,2864$).

Таблица 15 — Относительная частота осложнений при антеградной и ретроградной имплантации СРМС при дистальном уровне обструкции, n (%)

Осложнение	Антеградный $n = 29$	Ретроградный, $n = 36$	Всего, $n = 65$	p
Холангит	4 (13,8)	4 (11,1)	8 (12,3)	0,74
Панкреатит	1 (3,4)	1 (2,8)	2 (3,0)	0,87
Холецистит	2 (6,9)	1 (2,8)	3 (4,6)	0,43
Желчный затек	3 (10,3)	1 (2,8)	4 (6,1)	0,60
Кровотечение	1 (3,4)	2 (5,6)	3 (4,6)	0,68
Итого	11 (37,9)	9 (25,0)	20 (30,7)	0,26

Несмотря на отсутствие статистической значимости, отмечается клиническая тенденция к снижению общего числа нежелательных явлений при эндоскопическом стентировании, что обусловлено отсутствием необходимости формирования наружного холангиостомического доступа и сопутствующих ему специфических рисков. В частности, единственный случай желчеистечения в группе ретроградного доступа (2,8 %) имел место у пациента после использования методики «рандеву» и был спровоцирован преждевременным удалением страховочного дренажа.

3.1.2 Сравнение результатов использования различных типов саморасширяющихся металлических стентов при дистальном уровне опухолевой обструкции

Нежелательные явления, такие как постманипуляционный панкреатит, холецистит, острый холангит в группе НСМС наблюдались у 5 пациентов (22,7 %), в группе ПСМС у 7 (53,8 %) и в группе МПСМС у 8 (26,7 %). При сравнении суммарной частоты осложнений для различных типов стентов (таблица 16), статистически значимых различий между анализируемыми группами выявлено не было (расчет с использованием точного критерия Фишера — Фримана — Халтона: $p = 0,1479$).

Таблица 16 — Относительная частота нежелательных событий при использовании стентов различной конструкции при дистальном блоке, n (%)

Осложнение	НСМС $n = 22$	ПСМС $n = 13$	МПСМС $n = 30$	Всего $n = 65$	p
Холангит	2 (9,1)	2 (15,4)	4 (13,3)	8 (12,3)	0,91
Панкреатит	1 (4,5)	0 (0,0)	1 (3,3)	2 (3,0)	1,0
Холецистит	0 (0,0)	3 (23,1)	0 (0,0)	3 (4,6)	0,0056*
Желчный затек	2 (9,1)	1 (7,7)	1 (3,3)	4 (6,1)	0,69
Кровотечение	0 (0,0)	1 (7,7)	2 (6,7)	3 (4,6)	0,53
Итого	5 (22,7)	7 (53,8)	8 (26,7)	20 (30,7)	0,14
Примечание. * — различия статистически значимы ($p < 0,05$).					

Единственным осложнением, продемонстрировавшим статистически значимую межгрупповую вариабельность, стал острый обтурационный холецистит ($p = 0,0056$, точный критерий Фишера). Все 3 (23,1 %) случая данного нежелательного явления произошли в группе полностью покрытых стентов (ПСМС) в срок до 2 недель после вмешательства, что обусловлено механическим перекрытием устья пузырного протока силиконовой мембраной эндопротеза. В одном наблюдении потребовалось выполнение чрескожной холецистостомии под ультразвуковым наведением, в остальных 2 случаях процесс был успешно купирован консервативными методами. В группах НСМС и МПСМС случаев холецистита зафиксировано не было.

Постманипуляционный панкреатит имел место у 2 больных (3,1 %): один случай развился после антеградной установки непокрытого стента у пациентки с ранее имплантированным дуоденальным эндопротезом, второй — в группе МПСМС (различия незначимы, $p = 1,0000$). Наиболее частым инфекционным осложнением являлся острый холангит, зарегистрированный у 8 пациентов (12,3 %) и проявлявшийся фебрильной лихорадкой и цитолитическим синдромом в ближайшем послеоперационном периоде. В 4 случаях (6,1 % от общей когорты) причиной холангита послужило неполное расправление каркаса стента, у 4 пациентов (6,1 %) холангит носил необтурационный характер. Частота холангита значимо не отличалась в зависимости от модификации СРМС ($p = 0,9125$).

3.2 Отдаленные результаты стентирования при дистальном уровне блока

Частота наступления рецидива билиарной обструкции (рисунок 40) за период наблюдения составила 10 (34,4 %) случаев в группе антеградного доступа и 15 (41,7 %) в группе ретроградного стентирования, и статистически не отличалась ($p = 0,552$).

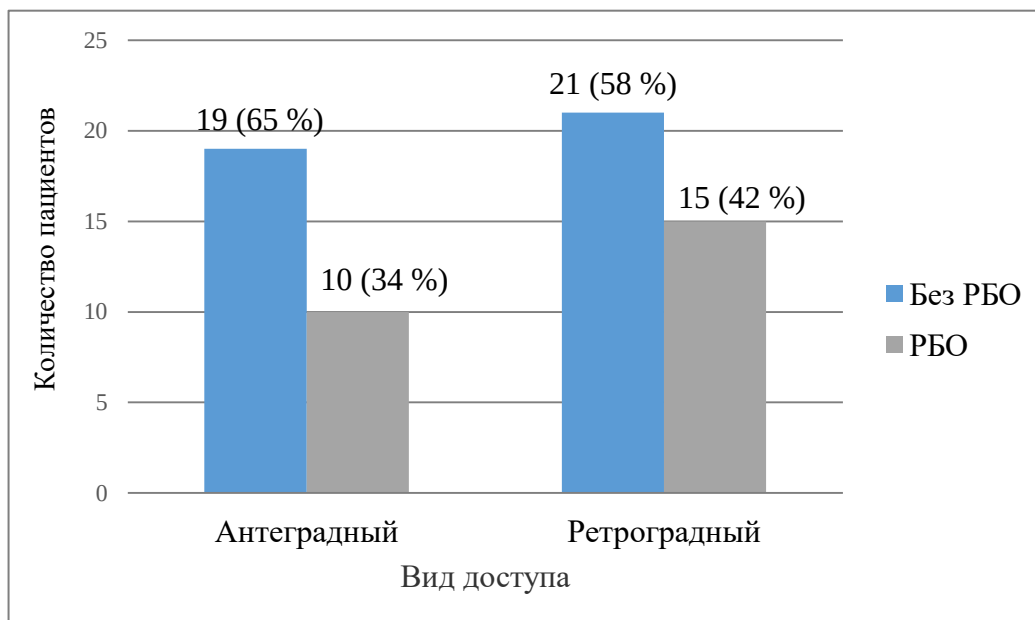


Рисунок 40 — Частота развития повторной билиарной обструкции у больных с дистальным блоком в зависимости от оперативного доступа ($n = 65$)

Медиана времени до развития повторной билиарной обструкции составила 327 дней (95 % доверительный интервал (ДИ): 201–388 дней) при использовании антеградного доступа и 300 дней (95 % ДИ: 187–366 дней) — при ретроградном стентировании. При сопоставлении кривых функции выживаемости с помощью лог-рангового критерия (рисунок 41) статистически значимых различий между группами обнаружено не было ($\chi^2 = 0,41$; $df = 1$; $p=0,510$).

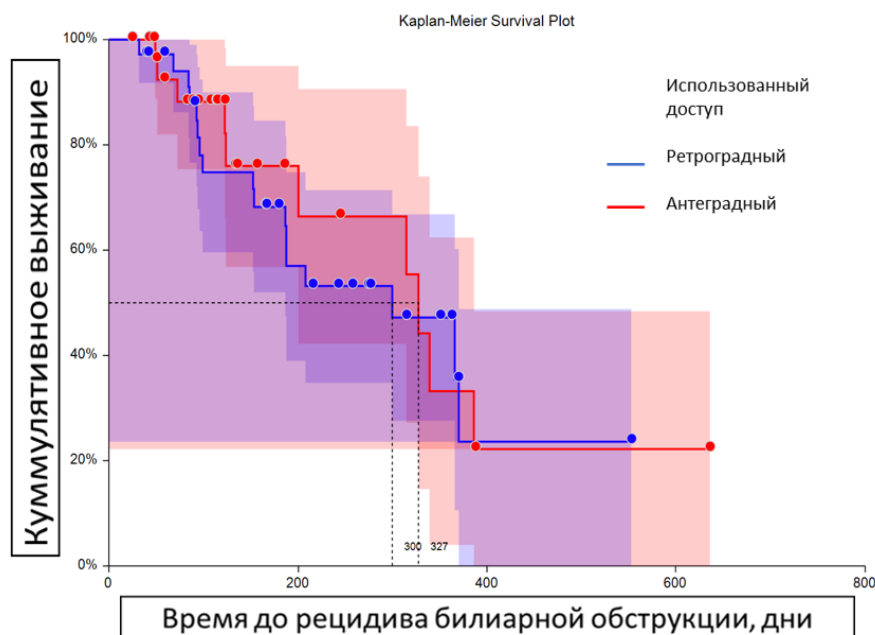


Рисунок 41 — Анализ времени до развития повторной билиарной обструкции в зависимости от способа доступа методом Каплана — Мейера ($n = 65$)

Примечание. Красная линия — антеградный доступ; синяя линия — ретроградный доступ; точки на линиях — цензурированные наблюдения. Межгрупповые различия статистически незначимы ($p = 0,510$).

Доля пациентов, у которых на момент смерти рецидив билиарной обструкции отсутствовал (рисунок 42), составляла 50,0 % (11 больных) в группе НСМС, 53,8 % (7 больных) — в группе ПСМС и 73,3 % (22 больных) — в группе МПСМС. При статистическом анализе трехпольной таблицы сопряженности значение критерия Хи-квадрат Пирсона составило 3,33 ($df = 2$; $p = 0,190$), что указывает на отсутствие статистически значимых межгрупповых различий.

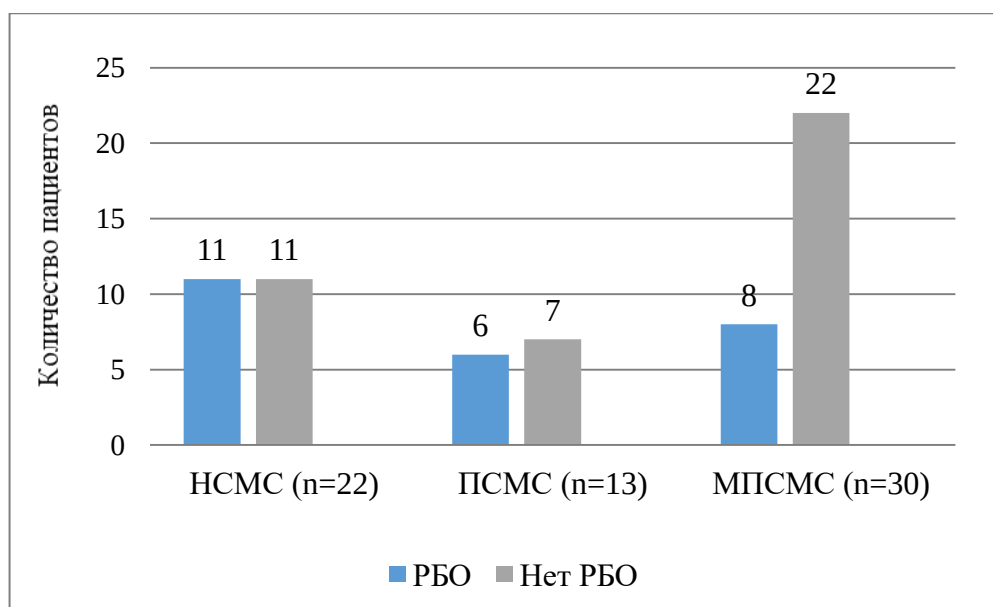


Рисунок 42 — Соотношение пациентов по частоте развития рецидива билиарной обструкции (РБО) при дистальном уровне блока (n = 65)

Медиана времени до развития повторной билиарной обструкции при использовании непокрытых металлических конструкций (НСМС) составила 315 дней (95 % ДИ: 123–342 дня), в то время как в объединенной группе покрытых моделей стентов, включающей полностью покрытые (ПСМС) и мультиперфорированные (МПСМС) варианты, данный показатель достиг 370 дней (95 % ДИ: 188–412 дней). Выявленное различие во времени функционирования было статистически значимым (лог-ранговый критерий: $\chi^2 = 5,23$; $df = 1$; $p = 0,022$), что наглядно демонстрирует общее преимущество параметров проходимости у покрытых моделей СРМС (рисунок 43).

При подгрупповом сравнении между основных типов стентов медиана времени до рецидива билиарной обструкции в подгруппе НСМС составила 315 (95 % ДИ: 123–321) дней, 300 (95 % ДИ: 187–320) дней в группе ПСМС и 370 (95 % ДИ: 188–386) дней в группе МПСМС. Логранговый тест не выявил статистически значимых различий между группами ($\chi^2 = 4,1$; $DF = 2$; $p = 0,12$).

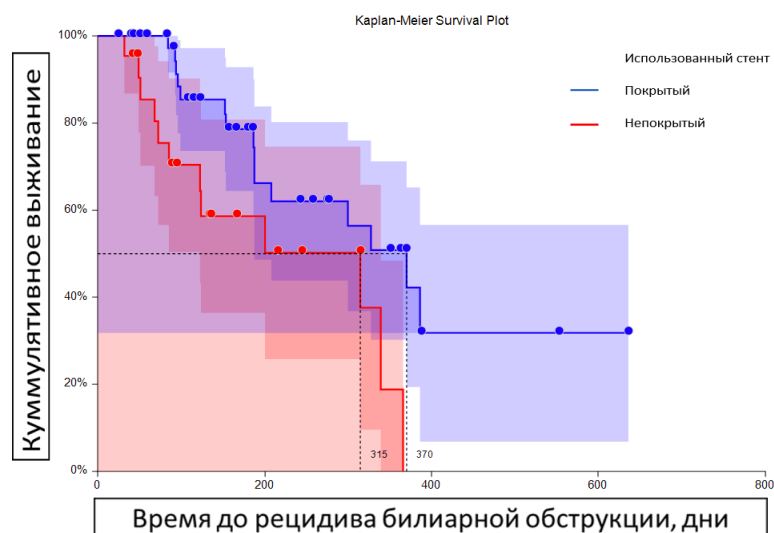


Рисунок 43 — Куммулятивная проходимость покрытых и непокрытых металлических стентов у больных с дистальным уровнем обструкции (метод Каплана — Мейера, $n = 65$)

Многофакторный анализ (Модель пропорциональных рисков Кокса) показал, что тип стента (покрытый или непокрытый) являлся единственным предиктором большего времени первичной проходимости — ОР 0,26; 95 % ДИ: 0,025–0,28; $p = 0,0027$.

При подгрупповом сопоставлении эффективности различных моделей стентов медиана времени до развития повторной билиарной обструкции в подгруппе НСМС составила 315 дней (95 % ДИ: 123–342 дня), в подгруппе ПСМС — 300 дней (95 % ДИ: 187–335 дней), а в подгруппе МПСМС достигла 370 дней (95 % ДИ: 188–412 дней). При оценке трехпольной таблицы сопряженности с помощью лог-рангового критерия статистически значимых различий между тремя изолированными подгруппами выявлено не было ($\chi^2 = 4,1$; $DF = 2$; $p = 0,12$). Однако при проведении многофакторного регрессионного анализа в модели пропорциональных рисков Кокса было установлено, что объединенный фактор конструкции стента (вариант с покрытием против непокрытого аналога) выступал значимым независимым предиктором увеличения времени его первичной проходимости (отношение рисков ОР = 0,26; 95 % ДИ: 0,09–0,74; $p = 0,012$).

На основании клинических, лабораторных и инструментальных данных, полученных в процессе динамического наблюдения, были проанализированы при-

чины наступления рецидива билиарной обструкции (РБО) при дистальном уровне опухолевого блока (таблица 17).

Таблица 17 — Причины случаев рецидива билиарной обструкции в зависимости от конструктивных особенностей стентов при дистальном блоке, n (%)

Клинический исход		НСМС, $n = 22$	МПСМС, $n = 30$	ПСМС, $n = 13$	p
Всего случаев РБО		11 (50,0)	8 (26,7)	6 (46,2)	0,20
РБО до 6 месяцев		6 (27,2)	4 (13,3)	4 (30,8)	0,31
<i>В том числе:</i>	миграция стента	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (15,3)	0,0378*
	окклюзия стента (все причины)	11 (50,0)	8 (26,7)	4 (30,7)	0,20
<i>Причины окклюзии:</i>	прорастание	9 (40,9)	2 (3,3 %)	0 (0,0)	0,0005*
	прогрессия выше/ниже стента	2 (9,0)	4 (6,6)	3 (23,0)	0,51
	окклюзия сладжем, пищей, кон-крементами	0 (0,0)	2 (3,3)	1 (7,6)	0,53
Примечание. * — различия статистически значимы ($p < 0,05$).					

Суммарная частота развития РБО существенно не отличалась в зависимости от модификации саморасширяющегося металлического стента, составив 50,0 % в группе НСМС, 26,7 % — в группе МПСМС и 46,2 % — в группе ПСМС ($p = 0,2014$, точный критерий Фишера–Фримана–Халтона). Частота возникновения рецидивов в ранние сроки (до 6 месяцев) также не имела значимых межгрупповых различий ($p = 0,3114$).

Дистальная миграция послужила причиной РБО исключительно в группе полностью покрытых стентов (ПСМС), составив 2 (15,4 %) случая в срок от 3 до 6 месяцев после вмешательства. В группах НСМС и МПСМС за счет более надежной фиксации стента в тканях случаев дислокации отмечено не было ($p = 0,0378$, точный критерий Фишера).

Напротив, прорастание ячеек стента опухолевой или грануляционной тканью являлось ключевым фактором обтурации в группе непокрытых моделей (НСМС) — 9 (40,9 %) наблюдений. В группе МПСМС зафиксировано только 2 (6,7 %) подобных случая, а в группе ПСМС данная причина полностью отсутствовала, что подтверждено высокой статистической значимостью различий

($p = 0,0005$, точный критерий Фишера). Различия по частоте окклюзии из-за продолженного роста в области концов стента ($p = 0,5174$) и блокирования его просвета сладжем или конкрементами ($p = 0,5345$) носили случайный характер. Гнойный холангит с формированием внутрипеченочных абсцессов диагностирован у трех пациентов (4,6 %), во всех случаях проведено их дренирование под ультразвуковым наведением.

Для выявления независимых предикторов общей выживаемости у пациентов с дистальной опухолевой обструкцией желчных протоков после стентирования был проведен многофакторный анализ с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. В модель были включены следующие ковариаты: пол, возраст, соматический статус (ECOG), основной диагноз, клиническая стадия заболевания, наличие асцита, сопутствующее дуоденальное стентирование, исходный уровень общего билирубина, наличие метастатического поражения печени, оперативный доступ, тип установленного стента, а также факт проведения системного противоопухолевого лечения после декомпрессии. Согласно полученным данным, независимыми факторами, ассоциированными со статистически значимым ухудшением прогноза и снижением выживаемости, являлись соматический статус по шкале ECOG 2 и более баллов (отношение рисков $OR = 2,25$; 95 % ДИ: 1,43–3,53; $p < 0,001$) и наличие клинически выраженного асцита ($OR = 1,75$; 95 % ДИ: 1,04–2,96; $p = 0,034$). Напротив, независимыми факторами благоприятного прогноза были проведение последующей системной химиотерапии и использование покрытого стента. Так, риск летального исхода у пациентов, получавших противоопухолевое лекарственное лечение, был на 33 % ниже по сравнению с лицами, находившимися на симптоматической терапии ($OR = 0,67$; 95 % ДИ: 0,51–0,87; $p = 0,003$), а использование покрытых стентов снижало риск смерти в сравнении с непокрытыми аналогами ($OR = 0,48$; 95 % ДИ: 0,24–0,95; $p = 0,048$). Метод оперативного доступа не продемонстрировал статистически значимой связи с исходом заболевания ($p > 0,050$). На момент окончания исследования в подгруппе антеградного доступа кумулятивная смертность составила 93,1 % (умерло 27 из 29 больных), в подгруппе ретроградного доступа —

86,1 % (умер 31 из 36 больных). Медиана общей выживаемости достигла 157 дней (95 % ДИ: 122–253 дня) в антеградной когорте и 132 дней (95 % ДИ: 111–198 дней) — в ретроградной, без выявления статистически значимых межгрупповых расхождений (лог-ранговый критерий: $\chi^2 = 0,273$; $df = 1$; $p = 0,601$).

Таким образом, в исследуемой группе пациентов вид оперативного доступа (антеградный или ретроградный) при паллиативном лечении больных с дистальной опухолевой обструкцией желчных протоков не оказывал изолированного статистически значимого влияния на параметры проходимости стентов. Частота развития рецидива билиарной обструкции (РБО) за период наблюдения составила 34,5 % (10 случаев) в антеградной группе и 41,7 % (15 случаев) — в ретроградной ($p = 0,551$), а медианы времени до РБО не имели достоверных расхождений, достигнув 327 дней (95 % ДИ: 201–388) и 300 дней (95 % ДИ: 187–366) соответственно (лог-ранговый критерий: $\chi^2 = 0,41$; $df = 1$; $p = 0,510$). Представляется обоснованным и эффективным использование чрескожной антеградной имплантации стента у пациентов, которые ранее переносили наружное холангиодренирование либо стентирование двенадцатиперстной кишки. В тоже время для пациентов не имевших ранее наружных дренажей приоритетным остается вариант эндоскопического ретроградного стентирования, как эффективного и безопасного способа одноэтапно обеспечить внутреннее желчеотведение на длительный период.

При подгрупповом анализе длительности функционирования СРМС в зависимости от их конструктивных особенностей установлено, что доля пациентов, у которых на момент смерти РБО отсутствовал, была максимальной при использовании мультиперфорированных стентов — 73,3 % (22 больных) против 53,8 % (7 больных) в группе покрытых и 50,0 % (11 больных) — в группе непокрытых эндопротезов ($\chi^2 = 3,33$; $df = 2$; $p = 0,190$). Согласно построенной многофакторной модели пропорциональных рисков Кокса, фактор конструкции эндопротеза (применение покрытых и мультиперфорированных моделей против непокрытых аналогов) выступает значимым независимым предиктором снижения риска окклюзии и пролонгации времени первичной проходимости стентов у больных с дистальным уровнем опухолевой

обструкции желчных протоков (ОР = 0,26; 95 % ДИ: 0,09–0,74; $p = 0,012$), увеличивая медиану времени до рецидива обструкции до 370 дней.

Показатели общей выживаемости пациентов не имеют статистически значимой зависимости от выбранного метода антеградной или ретроградной билиарной декомпрессии. Медиана продолжительности жизни больных в антеградной когорте составила 157 дней (95 % ДИ: 122–253), в ретроградной — 132 дня (95 % ДИ: 111–198) (лог-ранговый критерий: $\chi^2 = 1,16$; $df = 1$; $p = 0,281$), что подтверждает клиническую безопасность и паритетность обоих хирургических доступов.

3.3 Непосредственные результаты стентирования при проксимальном уровне опухолевой обструкции

Технически успешное стентирование выполнено у всех 67 пациентов. Клинический эффект при ретроградном вмешательстве достигнут у 19 (76 %) пациентов, у 2 (8 %) больных с воротной холангиокарциномой и раком желчного пузыря, эндоскопическая установка металлического стента не привела к разрешению желтухи, вследствие поражения большого объема печени метастазами, у 4 (16 %) пациентов эндоскопическое стентирование в послеоперационном периоде дополнялось чрескожным дренированием долевых или сегментарных протоков из-за развития холангита. При чрескожной установке стентов у 8 (19 %) пациентов не удалось полностью избавиться от необходимости чрескожного дренажа, также по причине высокого разобщения протоков.

3.3.1 Сравнение результатов эндоскопического и антеградного стентирования при проксимальном уровне обструкции желчевыводящих протоков

Проведен сравнительный анализ осложнений при использовании антеградной и ретроградной техники установки стента, при его расположении выше либо ниже конfluence долевых протоков (таблица 18).

Таблица 18 — Частота и структура осложнений при антеградном и ретроградном стентировании при проксимальном блоке ЖВП, n (%)

Событие	Вид доступа				p 1,3	p 2,4
	Антеградное стентирование		Ретроградное стентирование			
	ниже конфлюэнса n = 20	выше конфлюэнса n = 22	ниже конфлюэнса n = 18	выше конфлюэнса n = 7		
Холангит	0 (0,0)	4 (18,1)	1 (5,5)	2 (28,5)	0,47	0,61
Панкреатит	1 (5,0)	1 (4,5)	0 (0,0)	1 (14,2)	1,0	0,43
Холецистит	2 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,2)	0,48	0,24
Желчеистечение	3 (15,0)	3 (13,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,23	0,55
Кровотечение	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (11,1)	0 (0,0)	0,21	1,00
Всего	7 (35,0)	8 (36,3)	3 (16,6)	4 (57,1)	0,36	0,27

Анализ частоты развития типичных для данного вида оперативных вмешательств осложнений не выявил статистически значимых отличий между подгруппами с антеградным и ретроградным доступами. Это справедливо как при имплантации стентов выше конфлюэнса, в том числе при билобарном варианте в 13 (19,4 %) случаях, так и при установке одного стента ниже или непосредственно в зоне конфлюэнса, при поражении общего печеночного протока. Частота развития холангита была выше при ретроградном (эндоскопическом) вмешательстве по сравнению с антеградным доступом, однако эти различия не достигли уровня статистической значимости (для уровня ниже конфлюэнса — 5,5 % против 0 %, для уровня выше конфлюэнса — 28,5 % против 18,1 %; $p > 0,05$).

Все случаи желчеистечения имели место исключительно при антеградном стентировании: у 3 (15,0 %) пациентов при расположении стента ниже конфлюэнса и у 3 (13,6 %) — выше конфлюэнса. После удаления дренажа в 2 случаях сформировалось поддиафрагмальное скопление (билома), а еще в 2 случаях отмечалось истечение желчи по холангиостомическому каналу. Во всех ситуациях лечение проводилось интервенционно-радиологическими методами в виде дренирования билом либо реканализации свищевого хода с возвратом холангиостомы на срок до одного месяца. В свою очередь, кровотечения наблюдались только при

ретроградных вмешательствах у 2 (11,1 %) больных из группы стентирования ниже конfluence; для их купирования успешно применялись эндоскопический гемостаз и гемостатическая терапия. В целом общая частота осложнений, потребовавших реинтервенций (III класс и выше по классификации Clavien — Dindo), во всей когорте исследуемых пациентов ($n = 67$) составила 14 случаев (20,9 %).

3.3.2 Результаты применения стентов различных типов при проксимальном уровне опухолевого блока

Изучение профиля осложнений в исследуемой группе пациентов не показало статистически значимого преимущества какого-либо типа стента. Такие нежелательные явления, как кровотечение из области папиллотомии и развитие желчных затеков, не связаны напрямую с конструктивными характеристиками эндопротезов, а в большей степени зависят от анатомо-топографических условий установки. Острый обтурационный холецистит развился у 3 (4,5 %) пациентов: в 2 случаях при использовании ПСМС и в 1 случае — МПСМС; во всех наблюдениях осложнение было успешно разрешено консервативным путем. Сравнительный анализ частоты нежелательных событий в зависимости от модели стента представлен в таблице 19.

Таблица 19 — Сравнительный анализ частоты и структуры нежелательных явлений при использовании различных типов саморасширяющихся металлических стентов при проксимальной опухолевой обструкции желчевыводящих путей, n (%)

Осложнение	НСМС, $n = 28$	ПСМС $n = 22$	МПСМС $n = 17$	Всего $n = 67$	p
Холангит	2 (7,1)	5 (22,7)	1 (5,9)	8 (11,9)	0,24
Панкреатит	1 (3,5)	0 (0,0)	1 (5,9)	2 (3,0)	0,72
Холецистит	0 (0,0)	2 (9,0)	1 (5,9)	3 (4,5)	0,33
Желчный затек	1 (3,5)	0 (0,0)	2 (17,6)	3 (4,4)	0,25
Кровотечение	1 (3,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)	1,0
Итого пациентов	5 (17,9)	7 (31,8)	5 (29,4)	20 (29,8)	0,45

Суммируя данные по осложнениям антеградных и ретроградных вмешательств с использованием различных типов стентов при проксимальном блоке, можно констатировать, что общая частота и структура нежелательных явлений значительно не различались. Частота холангита была наиболее высокой в группе ПСМС (22,7 %), а желчных затеков — в группе МПСМС (17,6 %), однако при оценке таблиц сопряженности с помощью точного критерия Фишера — Фримана — Халтона данные отклонения признаны статистически несущественными ($p = 0,2449$ и $p = 0,2567$ соответственно). Учитывая отсутствие значимых различий, как по отдельным нозологиям, так и по совокупному числу пациентов с осложнениями ($p = 0,4559$), можно сделать вывод, что при проксимальном опухолевом блоке желчевыводящих протоков все исследованные типы стентов сопоставимы в плане клинической безопасности.

3.4 Отдаленные результаты стентирования при проксимальном уровне блока

За период наблюдения рецидив билиарной обструкции (РБО) развился у 36 (53,7 %) из 67 пациентов. Структура распределения случаев РБО в зависимости от варианта доступа для стентирования и расположения эндопротеза относительно конfluence долевых протоков представлена на рисунке 44. В группе антеградного доступа частота обтурации стента составила 61,9 % (26 из 42 больных: 14 случаев в подгруппе «ниже конfluence» и 12 — в подгруппе «выше конfluence»). В группе ретроградного стентирования РБО зафиксирован у 40,0 % пациентов (10 из 25 больных: 7 случаев в подгруппе «ниже конfluence» и 3 — «выше конfluence»). При межгрупповом сравнении частоты РБО статистически значимых различий не обнаружено ($p > 0,05$).

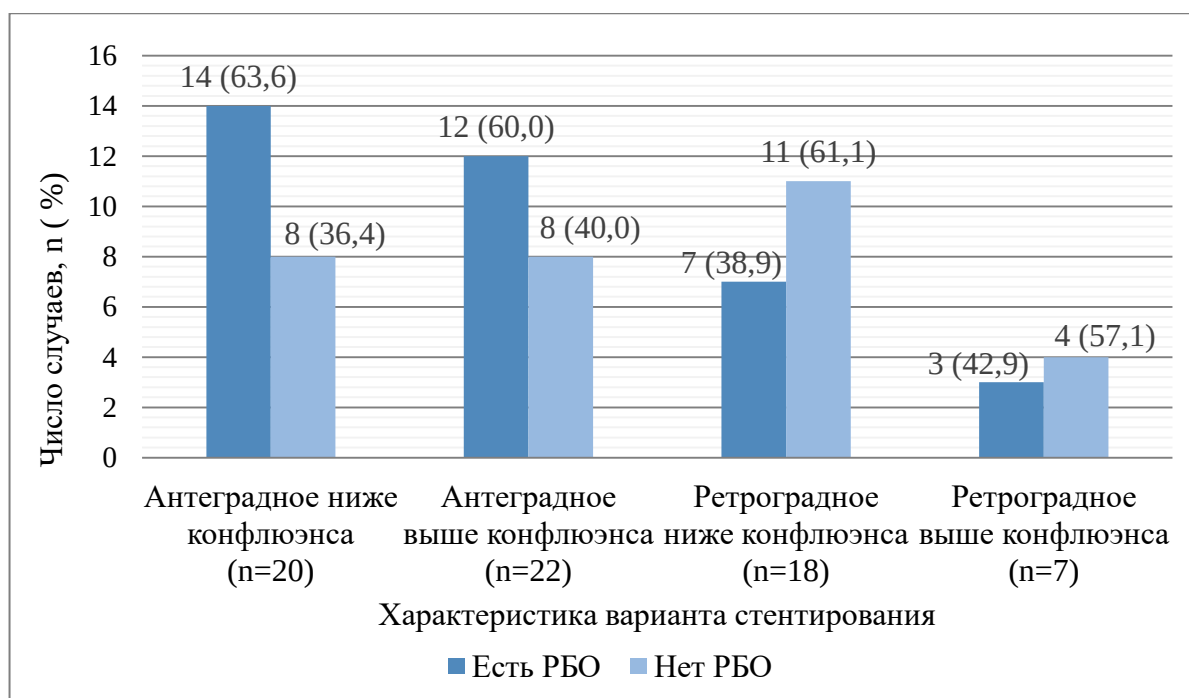


Рисунок 44 — Относительная частота случаев РБО в зависимости от положения стента относительно конфлюэнса долевых протоков

Медиана времени до рецидива билиарной обструкции при чрескожном (антеградном) стентировании была выше, чем при эндоскопическом (ретроградном) доступе, составив 282 дня (95 % ДИ: 189–497) против 174 дней (95 % ДИ: 109–195) соответственно. Кумулятивные кривые времени функционирования эндопротезов в зависимости от оперативного доступа представлены на рисунке 45.

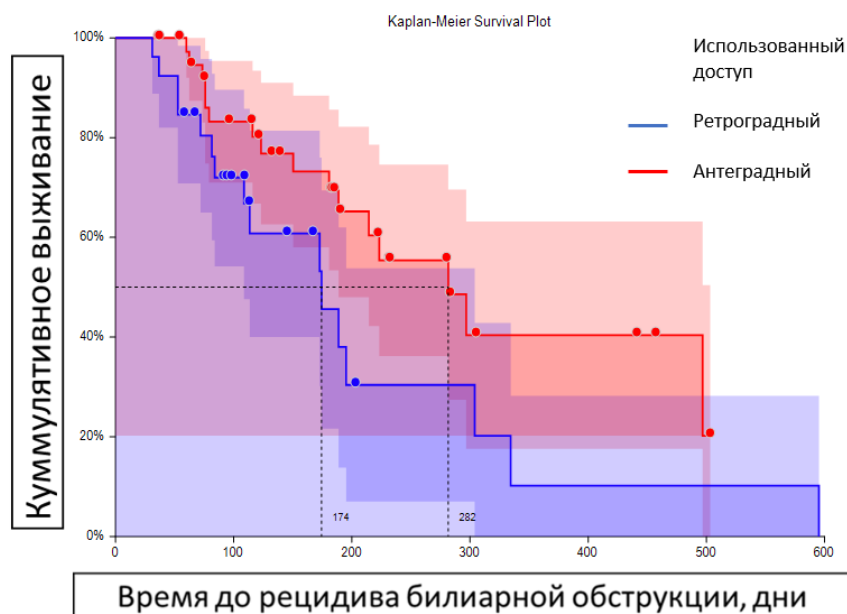


Рисунок 45 — Кумулятивная доля пациентов с проксимальным уровнем блока по времени функционирования СРМС в зависимости от способа установки

Согласно лог-ранговому критерию Каплана – Майера, данное различие находилось на уровне статистической тенденции, не достигнув критического уровня значимости ($\chi^2 = 3,46$; $df = 1$; $p = 0,063$).

Таким образом наблюдалась тенденция к более длительному времени до РБО в группе антеградного стентирования у пациентов с проксимальным уровнем обструкции, по сравнению с эндоскопическим доступом, однако различия не достигли статистической значимости ($p = 0,063$).

Анализ проходимости эндопротезов в зависимости от их конструктивных особенностей (наличия или отсутствия покрытия) не выявил значимых преимуществ. Медиана времени до РБО между когортами пациентов с непокрытыми (НСМС) и покрытыми стентами всех модификаций (ПСМС и МПСМС) существенно не отличалась: 223 дня (95 % ДИ: 82–297) и 195 дней (95 % ДИ: 174–334) соответственно (лог-ранговый тест: $\chi^2 = 0,21$; $df = 1$; $p = 0,63$; рисунок 46).

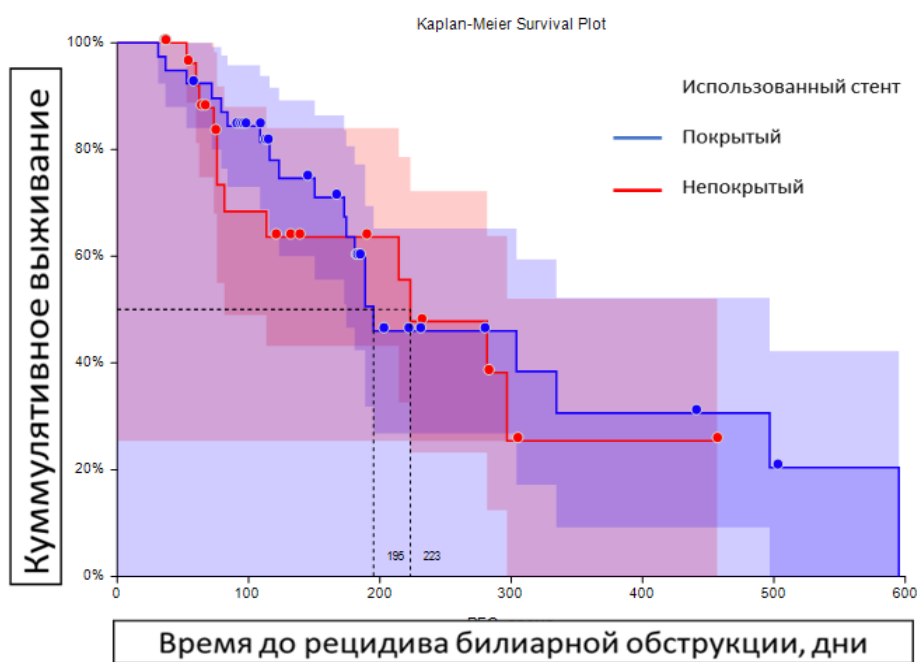


Рисунок 46 — Кумулятивная доля пациентов без рецидива билиарной обструкции по времени функционирования СРМС (в днях) в зависимости от наличия покрытия

При сравнении различных типов покрытых эндопротезов медиана времени до РБО в группе МПСМС составила 312 дней (95 % ДИ: 189–390), тогда как в группе

ПСМС — 181 день (95 % ДИ: 116–309), однако эти различия также не носили статистически значимого характера (лог-ранговый тест: $\chi^2 = 2,9$; $df = 1$; $p = 0,089$).

Доля больных, у которых стент сохранял проходимость на момент смерти, составила 60,7 % (17 из 28 пациентов) для НСМС, 40,9 % (9 из 22) для ПСМС и 58,8 % (10 из 17) для МПСМС. Оценка данных показателей с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона не выявила межгрупповых различий ($\chi^2 = 0,021$; $df = 2$; $p = 0,99$).

Показатели 3-месячной проходимости составили 70,5 % для МПСМС, 54,5 % для ПСМС и 42,8 % для НСМС ($p = 0,194$). К 6 месяцам наблюдения функция эндопротезов сохранялась у 41,1 % пациентов с МПСМС, 28,5 % — с НСМС и 18,1 % — с ПСМС ($p = 0,28$).

Для определения независимых предикторов ранней окклюзии и оценки длительности функционирования билиарных стентов был выполнен многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. В модель включали: возраст больных, этиологию стриктуры, степень дифференцировки опухоли, уровень блока по классификации Bismuth–Corlette, исходный уровень общего билирубина, наличие метастатического поражения печени, асцита, тип эндопротеза и проведение паллиативной химиотерапии. По результатам моделирования независимыми предикторами высокого риска ранней окклюзии стента выступили: низкая дифференцировка опухоли ($OR = 8,3$; 95 % ДИ: 1,49–50,0; $p = 0,016$) и обструкция, обусловленная метастатическим поражением лимфатических узлов ворот печени ($OR = 6,8$; 95 % ДИ: 1,3–33,0; $p = 0,018$). Также установлена выраженная тенденция к ускорению темпов окклюзии при исходной протяженности опухолевой стриктуры более 5 см ($OR = 4,4$; 95 % ДИ: 0,97–20,1; $p = 0,053$). Единственным независимым фактором, ассоциированным со снижением риска окклюзии и более длительной проходимостью эндопротеза, явился антеградный способ его установки ($OR = 0,36$; 95 % ДИ: 0,13–1,00; $p = 0,044$). Влияние остальных исследованных факторов оказалось статистически незначимым ($p > 0,05$).

При анализе структуры факторов, вызвавших рецидив билиарной обструкции (таблица 20), выявлены статистически значимые различия, обусловленные

конструктивными особенностями эндопротезов. В группе непокрытых стентов (НСМС) ведущей причиной нарушения функции выступала окклюзия просвета за счет прорастания (опухолевая или грануляционная ткань), что зафиксировано у 7 (25,0 %) пациентов, в то время как среди покрытых моделей данное явление наблюдалось лишь в 2 (11,8 %) случаях в группе МПСМС и полностью отсутствовало в группе ПСМС ($p = 0,016$, точный критерий Фишера).

Таблица 20 — Частота и причины рецидивов билиарной обструкции в зависимости от конструктивных особенностей стента, n (%)

Клинический исход		НСМС n = 28	МПСМС n = 17	ПСМС n = 22	p
Рецидив билиарной обструкции за весь период		11 (39,3)	7 (41,2)	13 (59,1)	0,33
РБО до 6 месяцев		5 (17,9)	3 (17,6)	8 (36,4)	0,28
<i>В том числе:</i>	миграция стента	0 (0,0)	2 (11,8)	5 (22,7)	0,028*
	окклюзия стента	11 (39,3)	5 (29,4)	8 (36,4)	0,81
<i>Причины окклюзии:</i>	прорастание	7 (25,0)	2 (11,8)	0	0,016*
	прогрессия выше/ниже стента	1 (3,6)	2 (11,8)	6 (27,3)	0,056
	окклюзия сладжем, пищей, конкрементами	3 (10,7)	1 (5,9)	2 (9,1)	0,84
Примечание. * — различия статистически значимы ($p < 0,05$).					

Напротив, покрытые стенты (ПСМС и МПСМС) были подвержены риску дислокации: суммарно зарегистрировано 7 случаев миграции. При этом полностью покрытые стенты (ПСМС) мигрировали чаще, чем частично покрытые (МПСМС) — 5 (22,7 %) случаев против 2 (11,8 %). Отсутствие случаев миграции в группе НСМС обусловлено их надежной фиксацией в опухолевой стриктуре, что подтверждено высокой статистической значимостью различий ($p = 0,028$, точный критерий Фишера). Прогрессирование опухолевого процесса выше или ниже краев стента превалировало в группе ПСМС — 6 (27,3 %) наблюдений, демонстрируя выраженную статистическую тенденцию ($p = 0,056$). Частота обтурации просвета сладжем или пищевыми массами между группами значимо не отличалась ($p = 0,847$).

Таким образом, характер и механизмы потери проходимости СРМС определялись наличием силиконового покрытия. Применение НСМС исключает риск миграции, однако ассоциировано со значимо более высокой частотой прорастания опухоли сквозь балки стента (25,0 %). Использование покрытых модификаций (ПСМС и МПСМС) эффективно предотвращает прорастание стента, но сопряжено с рисками его дислокации (до 22,7 % для полностью покрытых моделей) или продолженного опухолевого роста по краям эндопротеза.

На момент завершения исследования кумулятивная летальность в анализируемых когортах достигла субмаксимальных значений: умерло 40 из 42 пациентов в группе антеградного доступа и 24 из 25 — в группе ретроградного вмешательства. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 185 (95 % ДИ: 124–245) дней при чрескожном доступе и 145 (95 % ДИ: 80–209) дней при эндоскопическом. Согласно лог-ранговому критерию, способ введения стента не оказывал изолированного статистически значимого влияния на ОВ ($\chi^2 = 0,53$; $df = 1$; $p = 0,46$). При сопоставлении различных конструкций СРМС медиана ОВ составила 139 (95 % ДИ: 62–215) дней для НСМС, 234 (95 % ДИ: 142–287) дней для МПСМС и 167 (95 % ДИ: 104–229) дней для ПСМС, также не демонстрируя значимых межгрупповых различий ($\chi^2 = 2,1$; $df = 2$; $p = 0,34$). Для выявления независимых предикторов, ассоциированных с риском летального исхода, был выполнен многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. По его результатам независимыми факторами высокой смертности признаны: низкая дифференцировка опухоли (ОР = 2,16; 95 % ДИ: 1,0–7,3; $p = 0,01$), исходная тяжесть гипербилирубинемии более 300 мкмоль/л (ОР = 4,2; $p = 0,015$), наличие выраженного асцита (ОР = 2,5; 95 % ДИ: 1,30–4,85; $p = 0,005$), проксимальный блок III–IV типа по Bismuth — Corlette (ОР = 2,4; $p = 0,020$), а также верифицированное метастатическое поражение печени (ОР = 1,83; 95 % ДИ: 0,96–3,58; $p = 0,05$). Благоприятными прогностическими факторами, ассоциированными с увеличением ОВ, являлись малая протяженность стриктуры менее 2 см (ОР = 0,41; 95 % ДИ: 0,18–0,92; $p = 0,03$) и сохраненный соматический статус пациента, не более 1 балла по шкале ECOG (ОР = 0,35; 95 % ДИ: 0,09–1,02; $p = 0,048$).

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ И ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМБИНИРОВАННОГО СПОСОБА ДЕКОМПРЕССИОННОГО СТЕНТИРОВАНИЯ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ВНУТРИПРОТОВОКОЙ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ

4.1 Техника и особенности метода внутривнутрипротоковой радиочастотной аблации

При выполнении вмешательства ретроградным доступом первым шагом является диагностика точного местоположения, длины и протяженности стенозирующего поражения с помощью эндоскопической ретроградной холангиографии. Это позволяет нам точно определить пораженную область и соответственно спланировать лечение. После идентификации стеноза мы вводим проводник и проводим его через суженный участок. При опухолях ворот печени, в случае необходимости подолевого стентирования, выполняем селективную канюляцию протоков правой и левой долей печени с установкой двух параллельных проводников. Под рентгеноскопическим контролем мы затем вводим катетер для ВРЧА в суженную область и обеспечиваем его плотное прилегание к месту поражения. Следующий шаг — подключение катетера для РЧА к радиочастотному генератору и выполнение аблации, в соответствии с предустановленными параметрами. Оптимально, чтобы края электрода выходили за границу суженного участка на 0,4–0,5 см для адекватного лечения. При необходимости мы применяли тактику сегментарной аблации, начиная с проксимального конца и постепенно продвигаясь к дистальному, если длина стеноза превышает расстояние между электродами. В этом процессе важно минимизировать перекрытие между каждым сегментом аблации, чтобы предотвратить повреждение тканей из-за чрезмерные воздействия. Если

стеноз значительно короче расстояния между электродами, к РЧА-абляции следует подходить с осторожностью. Тщательное соблюдение этих шагов обеспечивает эффективное лечение для пациентов при минимизации рисков, связанных с чрезмерной абляцией или недостаточным охватом стенозированных участков.

При чрескожном варианте доступа, после выполнения чрескожной чреспеченочной холангиографии (ЧЧХГ), под контролем рентгеноскопии с режимом субтракции, мы уточняли место обструкции желчных протоков и оценивали длину и диаметр стенозированного сегмента желчного протока. Затем через диагностический ангулированный катетер проводили гидрофильный проводник через стриктуру. После удаления катетера зонд для ВРЧА устанавливали в целевую область желчного протока по проводнику. Наружный желчный дренаж рутинно устанавливался в конце антеградного вмешательства, его последующее удаление проводилось через 1–2 недели, по усмотрению лечащего интервенционного радиолога.

Дополнительно, предоперационные изображения магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ), а также данные внутрипротокового ультразвукового исследования, могут быть использованы для определения точной протяженности стеноза и особенностей распространения опухоли относительно желчного протока. Это помогает адаптировать наш подход к каждому конкретному случаю и обеспечивает оптимальные результаты.

При тяжелом стенозе желчного протока, препятствующем прохождению стандартных катетеров или стентов, мы можем выбрать предварительную дилатацию с помощью баллонного катетера перед проведением абляции. Такой ступенчатый подход к дилатации позволяет безопасно преодолевать плотные стриктуры, не вызывая дополнительного повреждения.

Параметры выходной мощности для электрохирургического генератора ESG–100 (Olympus, Япония), который мы использовали для выполнения РЧА, следующие: мощность устанавливалась на уровне 24–30 при экспозиции 60 — 120 секунд. Средняя мощность составила $26,6 \pm 2,9$ Вт, а длительность $90,1 \pm 25,6$ с.

Подбор мощности и длительности воздействия корректировался с учетом имеющихся экспериментальных данных о глубине некроза окружающих тканей

при использовании ВРЧА зондов и данных о распространенности опухоли, полученных при выполнении внутрипротоковой ультрасонографии. Минимальная допустимая толщина опухолевой инфильтрации вокруг стенки протока 3 мм, при нециркулярном распространении опухоли или отсутствии дифференцируемой опухолевой ткани в области контакта с магистральными сосудами ВРЧА не выполнялась. При глубине инвазии опухоли от 3 до 5 мм, применялся режим soft coagulation с уровнем 24 и экспозицией 60 с при расположении опухоли в области конfluence желчных протоков, и экспозицией 90 с при дистальном расположении стриктуры или уровне Bismuth I. При большей радиальной толщине (5 мм и более) воздействие выполнялось на уровне 24 и экспозиции 120 в зоне ворот печени и на уровне 30 с экспозицией 120 с в общем печеночном и общем желчном протоках. Баллон экстрактор после выполнения аблации при первичном стентировании нами не использовался, сразу после процедуры устанавливался саморасширяющийся стент.

4.2 Непосредственные результаты и анализ осложнений

Технический успех сочетанного интервенционного лечения, включавшего внутрипротоковую локальную деструкцию опухоли и последующее стентирование, зафиксирован у всех 39 пациентов основной группы. При удалении катетера для ВРЧА у 9 больных (23,0 %) была отмечена транзиторная гемобилия, купировавшаяся после раскрытия каркаса металлического стента. Тяжелых интраоперационных инцидентов, включая перфорацию стенки холедоха или двенадцатиперстной кишки, а также массивных профузных геморрагий зарегистрировано не было.

В раннем послеоперационном периоде у 2 (5,1 %) больных развился острый панкреатит. Оба случая имели место после антеградного вмешательства при проксимальном уровне блока, что было связано с транспапиллярной установкой саморасширяющегося стента. Клинически панкреатит проявлялся болью в эпигастрии до суток, повышением уровня сывороточной амилазы с трехкратным и более превышением референсных значений, оба пациента выздоровели после консервативной терапии.

Болевой синдром после ВРЧА отмечен у 19 (48,7 %) пациентов, включая легкую боль у 11 (28,2 %), требовавшую только кратковременного назначения ненаркотических анальгетиков, и умеренную боль у 8 (20,5 %), требовавшую назначения опиоидных анальгетиков и увеличения длительности послеоперационного койко-дня.

Желчеистечение после чрескожного вмешательства произошло в 1 случае (2,5 %) после чрескожного вмешательства, в связи, с чем было выполнено дренирование поддиафрагмального пространства под контролем ультразвуковой навигации. Холангит без признаков нарушения функции стента наблюдался у 6 пациентов (15,3 %) в интервале от 3 до 5 суток после операции. У 5 пациентов купирован системным введением антибиотиков, а 1 пациент в течение месяца после выписки обратился повторно с признаками формирования абсцесса печени. В 1 случае (2,5 %) после ВРЧА с установкой покрытого стента развился острый холецистит, регрессировавший после курса антибактериальной терапии. Также в течение первого месяца 2 пациента (5,1 %) обращались за помощью в связи с желудочно-кишечным кровотечением, по данным ЭГДС, в одном случае источником геморагии были острые эрозии антрального отдела желудка, во втором варикозно расширенные вены пищевода на фоне развившегося тромбоза воротной вены. Прямой патогенетической связи данных событий с проведенным вмешательством установлено не было. Статистически достоверных межгрупповых различий в общей частоте ранних осложнений между группами ВРЧА и изолированного стентирования установлено не было. Структура и детальный сравнительный анализ нежелательных явлений представлены в таблице 21.

Таким образом, дополнение стандартного эндопротезирования предварительной ВРЧА не приводит к увеличению частоты и тяжести нежелательных послеоперационных явлений. Болевой синдром, ассоциированный с использованием ВРЧА, характеризуется большей частотой и клинической выраженностью, но является прогнозируемым и эффективно поддается медикаментозной коррекции.

Таблица 21 — Относительная частота нежелательных событий в основной и контрольной группах, n (%)

Осложнение	ВРЧА+стент n = 39	Стентирование n = 39	Значение <i>p</i>
Холангит	6 (15,3)	4 (10,2)	0,49
Панкреатит	2 (5,1)	2 (5,1)	1,00
Холецистит	1 (2,5)	2 (5,1)	0,55
Желчный затек	1 (2,5)	2 (5,1)	0,55
Кровотечение	0 (0,0)	1 (2,5)	0,31
Абсцесс печени	1 (2,5)	1 (2,5)	1,00
Всего осложнений	11 (28,2)	12 (30,7)	0,80

4.3 Отдаленные результаты комбинированного лечения в сравнении с группой изолированного стентирования

В течение 30 суток с момента первичного эндобилиарного вмешательства летальных исходов в обеих группах пациентов зафиксировано не было. Средний период динамического наблюдения в основной группе составил $11,6 \pm 1,7$ месяца, при этом 14 человек (35,9 %) продолжали жить на момент финального сбора данных. Время наблюдения в группе исторического контроля составило $10,4 \pm 0,96$ месяца, 3 пациента (7,7 %) были еще живы.

В исследовательской группе из 25 умерших пациентов у 11 больных причиной послужило прогрессирование основного онкологического заболевания (наиболее часто верифицировались перитонеальная диссеминация и прогрессирование метастатического поражения печени). Причиной смерти 3 пациентов (7,7 %) стал геморрагический шок на фоне желудочно-кишечного кровотечения, 4 человека (10,3 %) умерли от сердечно-сосудистых или цереброваскулярных катастроф. У 7 больных (17,9 %) причиной летального исхода явился инфекционно-токсический шок, развившийся на фоне рецидивирующего холангита в неадекватно дренируемых сегментах и формирования множественных абсцессов печени.

Медиана времени функционирования эндопротеза (рисунок 47) в основной группе составила 313 дней (95 % ДИ: 237–349 дней), что статистически значимо

превышало аналогичный показатель в группе сравнения, где медиана составила 208 дней (95 % ДИ: 173–282 дня; лог-ранговый тест: ($\chi^2 = 3,9$; $df = 1$; $p = 0,048$).

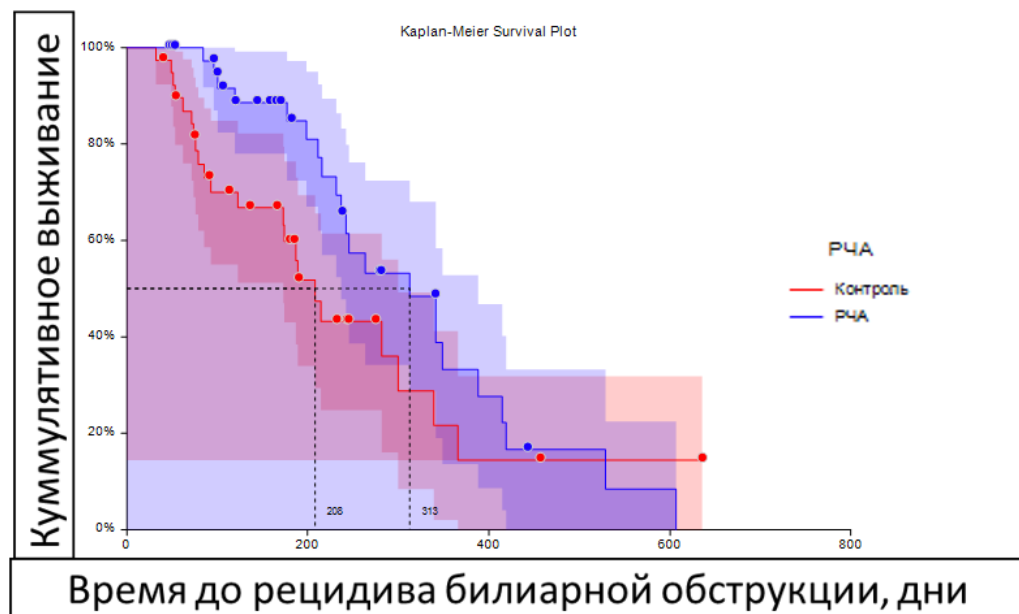


Рисунок 47 — Кумулятивная доля пациентов по времени функционирования СРМС

При рассмотрении показателей 3- и 6-месячной проходимости стентов, выявлено, что в группе исследования через 3 месяца сохраняли функцию 86,4 %, против 64,1 % в группе сравнения ($p = 0,025$). Показатель 6 месячной проходимости составил 56,7 % в группе исследования и 41 % для группы сравнения ($p = 0,171$).

Модель пропорциональных рисков Кокса для группы исследования не показала значимой связи между проходимостью стента и такими факторами, как возраст, пол, уровень билиарной обструкции, состояние функции печени, отдаленные метастазы, вид доступа для установки стента и тип устанавливаемого стента ($p > 0,05$).

При анализе зависимости времени до рецидива билиарной обструкции (РБО) от этиологии опухоли было выявлено статистически значимое отличие в подгруппе «непанкреатических» новообразований, включавшей пациентов с дистальными и воротными холангиокарциномами, а также раком большого дуоденального сосочка (рисунок 48). Медиана времени до РБО в группе, получавшей

комбинированное лечение (ВРЧА + стентирование), составила 341 день (95 % ДИ: 231–415 дней), в группе изолированного стентирования — 232 дня (95 % ДИ: 180–258 дней; $p = 0,005$). При расчете стандартизированной разницы времени до РБО преимущество в группе исследования составило 90,2 дня.

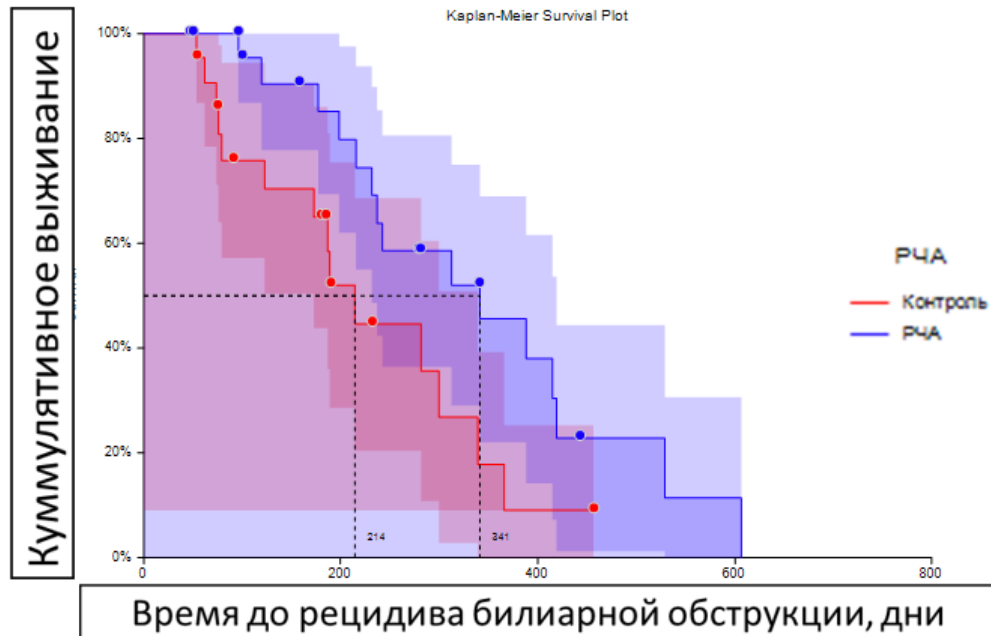


Рисунок 48 — Кумулятивная доля пациентов с «непанкреатическими» ЗНО по времени функционирования СРМС

При анализе зависимости времени до РБО от типа опухоли, было выявлено статистически значимое отличие по времени до РБО в подгруппе «непанкреатических» опухолей, включавшей пациентов с дистальными и воротными холангиокарциномами и раком БСДК (рисунок 48). Медиана времени до РБО в группе, получавшей комбинированное лечение (ВРЧА + стентирование) составила 341 дней (95 % ДИ: 231–415 дней), в группе только стентирования 232 дня (95 % ДИ: 180–258 дней; $p = 0,005$). При расчете стандартизированной разницы времени до РБО, преимущество в группе исследования составило 90,2 дня.

Структурный анализ факторов и механизмов потери проходимости стентов представлен в таблице 22.

Таблица 22 — Частота и причины случаев РБО в зависимости в основной группе и в группе сравнения, n (%)

Клинический исход		Основная, n = 39	Группа сравнения, n = 39	p
Рецидив билиарной обструкции за весь период		21 (53,8)	22 (56,4)	1,0
РБО до 6 месяцев		7 (17,9)	11 (28,2)	0,42
В том числе:	миграция стента	3 (7,7)	1 (2,6)	0,61
	окклюзия стента	18 (46,2)	21 (53,8)	0,64
Причины окклюзии:	прорастание	5 (12,8)	9 (23,1)	0,37
	прогрессия выше/ниже стента	10 (25,6)	9 (23,1)	1,0
	окклюзия сладжем, пищей, конкрементами	3 (7,7)	3 (7,7)	1,0

Изучение сроков до РБО при раке поджелудочной железы не показало значимых отличий между группами, получавшими комбинированную методику или только стентирование ($p = 0,24$), однако отмечалась выраженная тенденция к меньшей частоте обструкции стента в срок до 3 месяцев в группе исследования ($p = 0,049$).

Таким образом, включение внутрипротоковой радиочастотной абляции (ВРЧА) в схему эндобилиарного лечения позволяет достоверно увеличить медиану времени функционирования СРМС с 208 до 313 дней ($p = 0,048$), преимущественно за счет статистически значимого улучшения результатов у пациентов с «непанкреатической» этиологией обструкции ($p = 0,005$). При этом применение локальной деструкции не приводит к статистически значимому изменению общей частоты (53,8 % против 56,4 %; $p = 1,00$) и структуры причин РБО, сохраняя сопоставимый с изолированным стентированием профиль долгосрочной безопасности.

4.4 Системное противоопухолевое лечение в исследуемых группах

Все пациенты, получавшие системную противоопухолевую терапию, обсуждались на мультидисциплинарном консилиуме, лекарственное лечение и сопроводительная терапия проводились согласно действующим клиническим реко-

мендациям. Распределение больных по объемам полученного противоопухолевого лечения после стентирования отражено на рисунке 49.

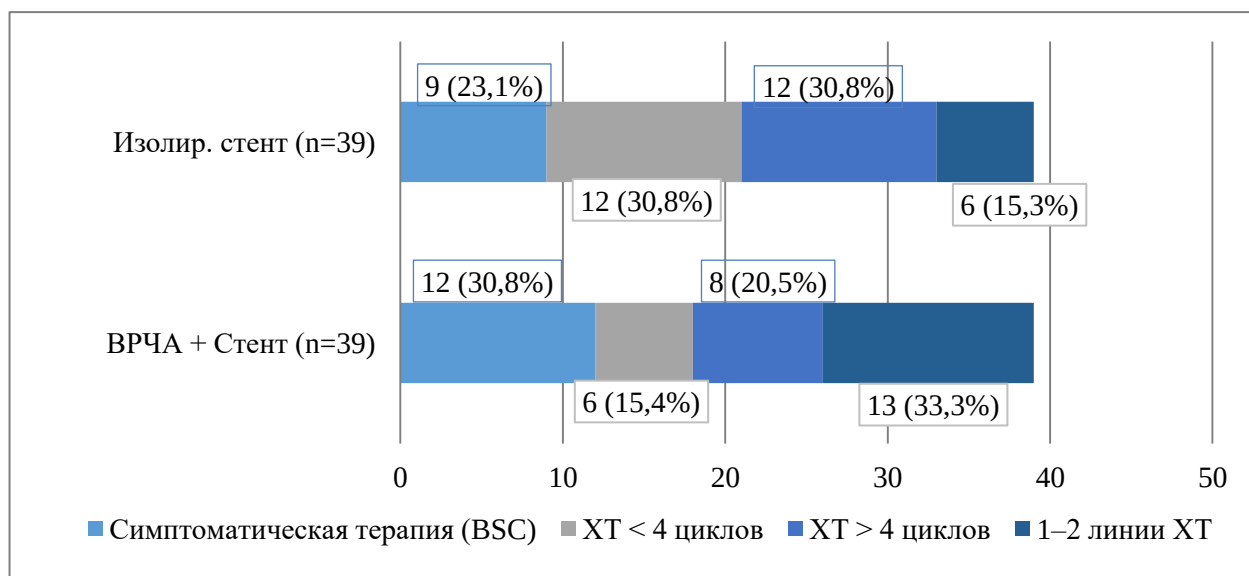


Рисунок 49 — Соотношение пациентов основной и контрольной групп по объему полученной химиотерапии после установки СРМС

В основной группе системную противоопухолевую терапию после интервенционного вмешательства получали 27 (69,2 %) пациентов, что статистически значимо не отличалось от аналогичного показателя в группе сравнения — 30 (76,9 %) больных (расчет с использованием точного критерия Фишера: $p = 0,612$). Отказ в проведении химиотерапии (ХТ) у 12 (30,8 %) пациентов первой группы и 9 (23,1 %) — второй группы был обоснован декомпенсацией сопутствующей соматической патологии, преклонным возрастом либо информированным отказом самого пациента и его родственников.

Число больных, не завершивших первую линию лекарственного лечения, составило 6 (15,4 %) в основной группе и 12 (30,8 %) — в группе сравнения. Проведение первой и второй линий химиотерапии было реализовано у 13 (33,3 %) пациентов основной группы, в то время как в группе сравнения число таких больных составило 6 (15,4 %); данное различие находилось на уровне выраженной аналитической тенденции (двусторонний точный критерий Фишера: $p = 0,086$).

4.5 Исследование отдаленной выживаемости в исследуемых группах

Медиана общей выживаемости (ОВ), рассчитываемая от даты выполнения первичной декомпрессионной процедуры до момента смерти пациента или последнего наблюдения, составила 260 дней (95 % ДИ: 165–354 дня) в основной группе и 206 дней (95 % ДИ: 139–278 дней) — в группе сравнения, без достижения статистически значимых межгрупповых различий ($p = 0,550$). По данным многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса, тип опухоли, вызвавшей билиарную обструкцию был независимым фактором (билиарный рак или рак поджелудочной железы: $OR = 0,51$; 95 % ДИ: 0,32–1,00; $p = 0,049$). Также сильным независимым предиктором благоприятного исхода, снижающим риск летальности, являлось проведение системного противоопухолевого лечения в послеоперационном периоде ($OR = 0,5$; 95 % ДИ: 0,27–0,91; $p = 0,022$).

Проведенный изолированный подгрупповой анализ среди пациентов, успешно получавших системную химиотерапию после эндобилиарного вмешательства, выявил статистически значимое и клинически выраженное увеличение медианы общей выживаемости до 388 дней (95 % ДИ: 260–454 дня) в основной группе против 243 дней (95 % ДИ: 180–258 дней) — в группе сравнения (лог-ранговый тест: $\chi^2 = 4,90$; $df = 1$; $p = 0,029$; рисунок 50).

Таким образом, изолированное применение ВРЧА в общей когорте больных не привело к достоверному увеличению общей выживаемости (260 против 206 дней; $p = 0,550$). Однако при стратификации выборки установлено, что у больных, успешно прошедших послеоперационную химиотерапию, предварительное проведение локальной термоабляции позволяет статистически значимо увеличить медиану общей выживаемости на 156 дней ($p = 0,029$), что подтверждает клиническую целесообразность использования комбинированного подхода.

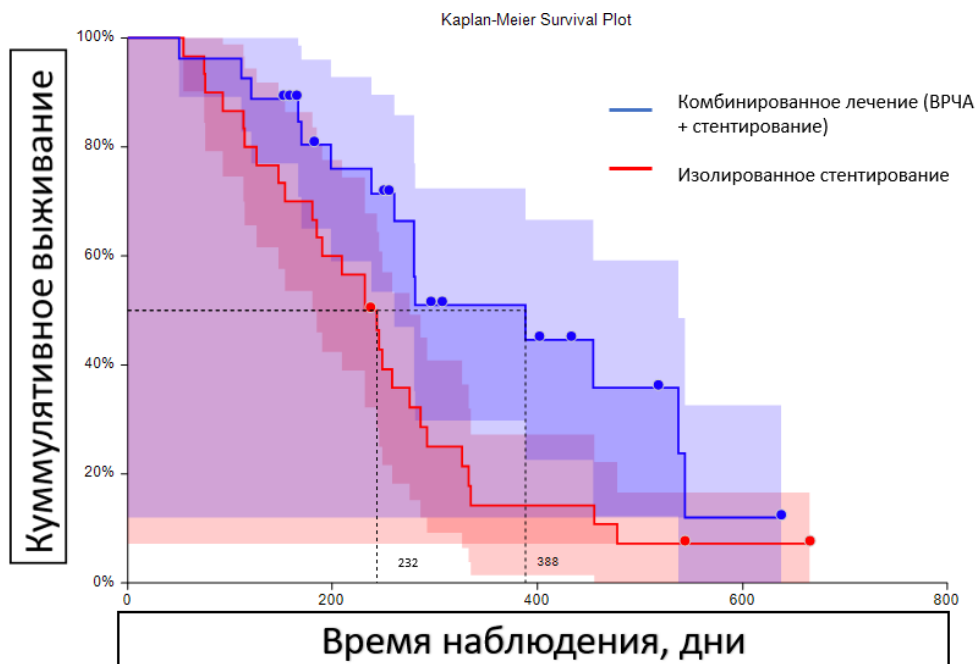


Рисунок 50 — Кумулятивная общая выживаемость пациентов основной и контрольной групп, успешно получавших послеоперационную системную химиотерапию

Примечание. Медиана выживаемости в основной группе составила 388 дней, в группе сравнения — 232 дня; анализ выполнен с помощью лог-рангового критерия ($p = 0,029$).

4.6 Алгоритм использования и целесообразность применения

Наш опыт использования внутрипросветной РЧА при билиарных стриктурах, вызванных злокачественными опухолями ГПБЗ, показывает техническую безопасность и выполнимость процедуры, и на этапе реканализации собственно опухолевой стриктуры до стентирования, так и для восстановления проходимости просвета уже установленных металлических стентов. Поскольку успешное билиарное дренирование, а также долгосрочная проходимость стента очень важны для пациентов со злокачественной механической желтухой, облегчая клинические симптомы, улучшая качество жизни и предоставляя возможность для последующей противоопухолевой терапии, вклад ВРЧА в лечение представляется значительным. Не следует забывать о таком малоизученном эффекте, как стимуляция системного противоопухолевого иммунитета в ответ на термическое воздействие, что потенциально может повышать чувствительность опухоли к химио- и иммунотерапевтическим противоопухолевым препаратам. Дискутабельным является

использование тактики неоднократных ВРЧА через определенные промежутки времени, с использованием для поддержания просвета желчного протока дренажей или пластиковых эндоскопических стентов. Как показало наше наблюдение, у большого процента пациентов ВРЧА сопровождается умеренным кровотечением в просвет протока, которое при использовании тонких пластиковых стентов может рецидивировать, а образование тромба, вероятно, вызовет рост частоты реобструкции стента или дренажей в короткие сроки. Таким образом, при неоперабельных ЗНО желчных протоков и периампулярной зоны, мы считаем использование комбинации ВРЧА с установкой саморасширяющихся стентов наиболее целесообразным.

На основании собственных и имеющихся литературных данных, о профиле осложнений и роли локальной циторедукции с помощью ВРЧА при раке поджелудочной железы и внепеченочных желчных протоков, нами был разработан алгоритм применения в клинической практике лечебно-диагностического комплекса, сочетающего интраоперационную ретроградную или чрескожную внутрипротоковую ультрасонографию и локальную абляцию опухолевой стриктуры с целью оптимизации результатов билиарной декомпрессии (рисунок 51).

Условием применения метода ВРЧА мы считаем случаи нерезектабельного билиарного рака у пациентов с сохранным соматическим статусом, которым планируется длительное системное лечение, и уже выполнена первичная билиарная декомпрессия с использованием пластиковых стентов или дренажей, поскольку неразгруженная желтуха и скомпрометированная свертывающая система крови могут негативно отразиться на частоте геморрагических осложнений. Отсекающим фактором в подборе пациентов, мы предлагаем использовать внутрипротоковое ультразвуковое исследование, как достаточно простой и воспроизводимый способ оценки перидуктальных тканей, который можно использовать непосредственно в процессе операции.

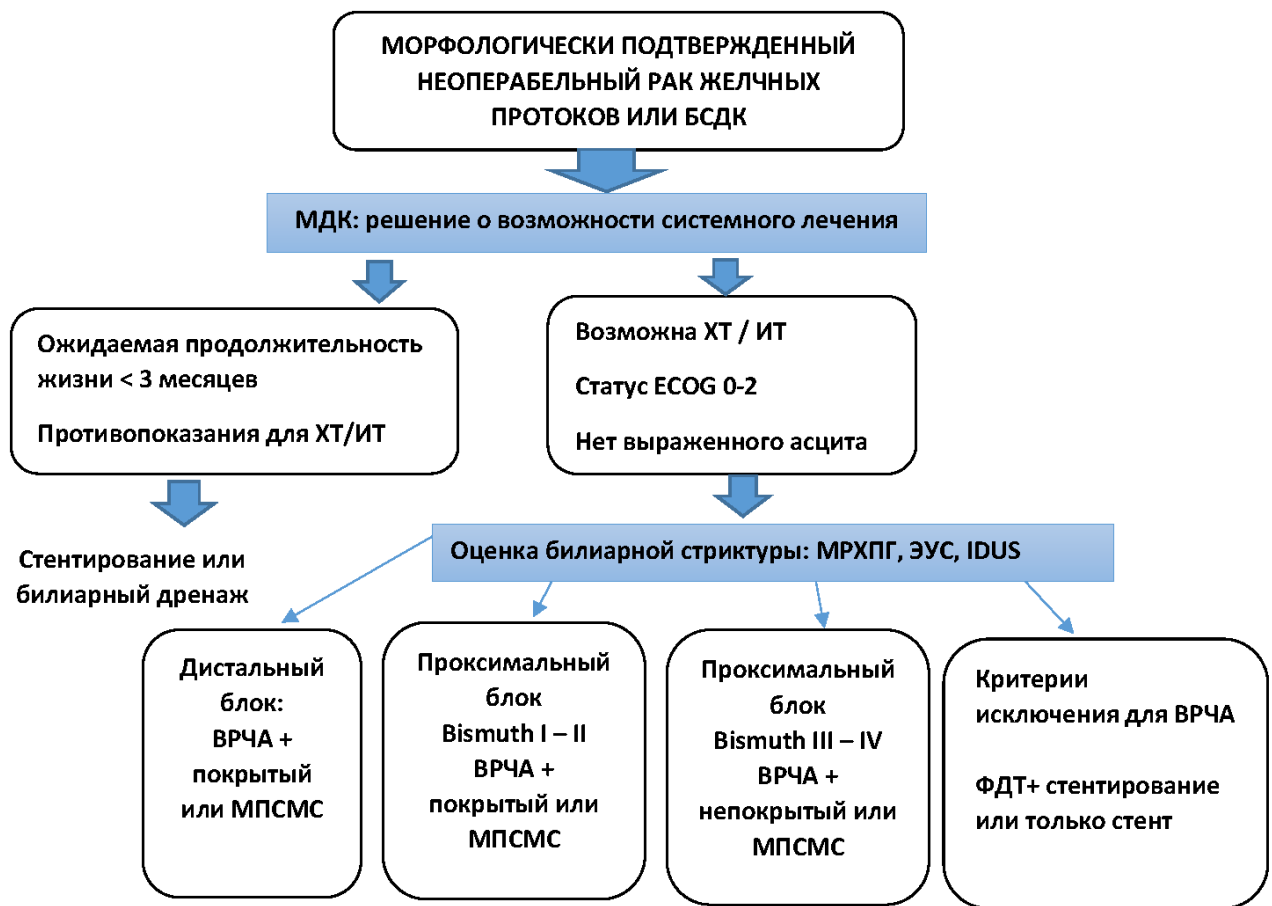


Рисунок 51 — Блок-схема предлагаемого лечебно-диагностического алгоритма применения ВРЧА при неоперабельных ЗНО ГПБЗ

Использование ВРЧА при билиарных стриктурах, вызванных раком поджелудочной железы, по нашему мнению, не дает значимого улучшения отдаленных результатов, но вероятно может быть полезно для реканализации сложных стриктур при первичном стентировании. Основным местом для ВРЧА при ЗНО поджелудочной железы, осложненных желтухой, является реканализация ранее установленных металлических стентов в случае прорастания опухолевой или грануляционной тканью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Механическая желтуха опухолевого генеза представляет собой актуальную мультидисциплинарную проблему для онкологов, хирургов, интервенционных радиологов и эндоскопистов. Заболеваемость ЗНО ГПБЗ неуклонно растет. Основной вклад в данную тенденцию вносит рак поджелудочной железы, частота которого увеличилась с 11,5 случаев на 100 тыс. населения в 2014 г. до 14,5 случаев на 100 тыс. населения в 2024 г., продемонстрировав рост на 26,0 % за десятилетний период [10, 14]. В подавляющем большинстве клинических наблюдений манифестация заболевания совпадает с развитием синдрома механической желтухи, причем до 70,0 % пациентов на момент обращения имеют местнораспространенный или метастатический характер опухолевого процесса, исключающий возможность выполнения радикального хирургического вмешательства [21, 32]. По данным онкологического регистра Тверской области, в 2024 году 74,0 % впервые выявленных пациентов с раком поджелудочной железы имели III или IV стадии заболевания, при этом показатель одногодичной летальности составил 61,9 %. При первичных ЗНО гепатобилиарной системы выявляемость поздних стадий достигла 79,6 %, а одногодичная летальность — 65,1 %. Таким образом, число больных, нуждающихся в паллиативном лечении и декомпрессионных вмешательствах на желчевыводящих путях, превышает долю резектабельных пациентов в 2,8–3,9 раза. Улучшение показателей общей выживаемости в данной когорте является приоритетной задачей, требующей разработки оптимальных стратегий сочетанного применения методов системной противоопухолевой терапии и минимальноинвазивных интервенционных технологий.

При нерезектабельных злокачественных опухолях ГПБЗ установка металлического стента является рекомендованным паллиативным лечением для купирования холангита и желтухи [22, 71]. Однако ключевой долгосрочной

проблемой остается рестеноз просвета эндопротеза, который лишает пациента возможности получать системное лекарственное лечение, требует повторных вмешательств и в конечном итоге негативно сказывается на общей выживаемости [15, 103]. Для предотвращения врастания опухоли и увеличения срока первичной проходимости стента за последние 20 лет были разработаны покрытые металлические стенты различного дизайна, однако их использование может повышать риск холецистита и окклюзию долевых и сегментарных желчных протоков при установке выше конfluence, также значимый негативный вклад вносит склонность покрытых стентов мигрировать, вызывая рецидив желтухи [8, 36, 52, 83, 125, 133].

При изучении результатов стентирования в группе пациентов с дистальным уровнем опухолевой обструкции внепеченочных желчных протоков ($n=65$) антеградный и ретроградный доступ для стентирования показали сопоставимую эффективность. Частота непосредственного успеха вмешательства составила 89,6 % и 97,2 % ($p = 0,20$), а совокупная частота послеоперационных нежелательных явлений — 37,9 % и 25,0 % ($p = 0,2864$) соответственно. Антеградный чрескожный доступ патогенетически обоснован и наиболее эффективен у пациентов, ранее перенесших наружное холангиодренирование либо имеющих сопутствующий опухолевый стеноз двенадцатиперстной кишки. В то же время у первичных пациентов без предшествующего наружного отведения желчи приоритетным остается эндоскопический ретроградный доступ как безопасный способ одноэтапного восстановления внутреннего желчеотведения на длительный период.

Сравнение различного дизайна стентов не показало статистически значимого влияния на длительность жизни пациентов. При дистальных поражениях выявлено превосходство покрытых моделей над непокрытыми в медиане времени до рецидива билиарной обструкции: 370 против 315 дней ($p = 0,022$), что объяснялось большей частотой прорастания каркаса стента опухолью ($p = 0,017$) при использовании непокрытых стентов. Также отмечена значимая пролонгация времени функционирования эндопротезов при

использовании мультиперфорированных стентов (МПСМС), у которых общая частота РБО составила 26,7 % против 50,0 % в группе непокрытых моделей (НСМС) и 46,2 % — в группе полностью покрытых стентов (ПСМС) ($p = 0,2014$).

В группе пациентов с проксимальным уровнем обструкции желчных протоков ($n = 67$) при сопоставимой частоте клинического успеха отмечена выраженная статистическая тенденция к увеличению сроков функционирования стентов при их антеградной установке по сравнению с ретроградным доступом: медиана составила 282 дня против 174 дней соответственно ($p = 0,063$). Конструктивные особенности СРМС при имплантации на данном анатомическом уровне также определили характер рецидивов обструкции — полностью покрытые модели (ПСМС) продемонстрировали более высокую склонность к дислокации при установке выше конфлюэнса — 22,7 % случаев миграции ($p = 0,028$). По показателям 3- и 6-месячной проходимости стенты с перфорированным силиконовым покрытием (МПСМС) превосходили альтернативные модели, сохраняя функцию в 70,5 % и 41,1 % наблюдений соответственно, против 54,5 % и 18,1 % для ПСМС, и 42,8 % и 28,5 % — для НСМС ($p = 0,194$).

Анализ частоты специфических обтурационных осложнений во всей когорте металлических стентов ($n = 132$) выявил большую частоту развития острого холецистита при использовании ПСМС — 14,3 % случаев против 2,1 % в группе МПСМС ($p = 0,097$), что обуславливает целесообразность применения стентов с перфорированным покрытием у пациентов с функционирующим желчным пузырем.

По результатам многофакторного анализа, проведенного среди пациентов, которым выполнялось стентирование металлическими стентами ($n=132$), были определены ключевые независимые прогностические маркеры, влияющие на выживаемость. Исходная концентрация общего билирубина сыворотки крови менее 200 мкмоль/л достоверно ассоциировалась с более высокими показателями выживаемости по сравнению с пациентами, имевшими гипербилирубинемия более 200 мкмоль/л, отражающую тяжелую дисфункцию печеночной паренхимы. Наличие выраженного опухолевого асцита выступало сильным негативным

предиктором как при дистальном ($OR = 1,75$; $p = 0,034$), так и при проксимальном уровнях блока ($OR = 2,5$; $p = 0,005$). Соматический статус по шкале ECOG более 2 баллов при дистальной обструкции более чем в два раза увеличивал риск летального исхода ($OR = 2,25$; $p = 0,0004$). Единственным мощным регулируемым фактором улучшения прогноза являлось проведение системной противоопухолевой терапии после билиарной декомпрессии, снижавшее относительный риск смерти на 33,0 % ($OR = 0,67$; 95 % ДИ: 0,51–0,87; $p = 0,003$).

Данные доступной литературы подтверждают роль ВРЧА как адъювантного метода, который увеличивает как проходимость стента, так и общую выживаемость у пациентов с неоперабельной ХК. Эти эффекты могут суммироваться с эффектами химиотерапии, оказывая совокупное влияние комбинированной терапии на функциональный статус, ВБП и ОВ пациентов с неоперабельной ХК [80, 131]. Кроме того, Kallis et al. обнаружили, что эндоскопическая ВРЧА является безопасным и эффективным адъювантным лечением пациентов с билиарной обструкцией, вызванной распространенным раком поджелудочной железы, и предположили, что она может обеспечить раннее преимущество в выживаемости [41].

Эффективность ВРЧА может зависеть от морфологии билиарной стриктуры и ее локализации [95, 123]. Абляция может быть недостаточной при неравномерном контакте между электродами зонда и тканью–мишенью, кроме того, электроды катетера могут перекрывать стриктуру и воздействовать на нормальный желчный проток за пределами опухолевого стеноза. Это обычно происходит во время абляции коротких стриктур, но также может возникать при протяженных стенозах, когда выполняются последовательные перекрывающиеся абляции [94]. В обоих случаях это может приводить к развитию рубцовой ткани, которая увеличивает протяженность исходной стриктуры и теоретически повышает риск окклюзии стента [107]. Анатомические характеристики желчных протоков могут влиять на эффективность ВРЧА и повышать риск осложнений. Извитость желчных протоков или деформация за счет опухоли может усложнять проведение абляции, поскольку достаточно жесткие эндобилиарные катетеры могут не пройти

через изгибы [132]. Стриктуры, расположенные в воротах печени, находятся вблизи от воротной и печеночных вен, а также печеночных артерий: кровоток действует как охлаждающий контур (эффект heat sink), что может помешать эффективной абляции ткани [53, 123].

С целью решения описанных технических проблем рекомендуется предоперационное планирование с помощью МРТ и МРХПГ для точной оценки окружающих опухоль структур и оценки взаимоотношения целевой билиарной стриктуры с окружающими сосудистыми и билиарными структурами, особенно при лечении воротных и внутрипеченочных стенозов [72]. В ряде случаев дополнительная оценка может быть выполнена с помощью стандартной эндоскопической ультрасонографии [18, 60, 109].

Нами впервые предложено использование внутрипротокового ультразвукового исследования, как минимально инвазивного критерия оценки характеристик злокачественной билиарной стриктуры непосредственно перед применением ВРЧА. Разрешающая способность данного метода позволяет измерить длину стриктуры и толщину стенки желчного протока, особенно если нет видимой опухолевой массы на предоперационных изображениях КТ и МРТ. Эта информация максимизирует эффективность ВРЧА, снижая риск нецелевого термического повреждения, за счет правильной настройки генератора и продолжительности абляции.

По сообщениям ряда авторов ранние исследования Kuroiwa и Tamada демонстрируют высокую точность внутрипротокового УЗИ в оценке инвазии опухолью печеночной артерии, воротной вены, поджелудочной железы. Обзор Inui также описывает высокую разрешающую способность внутрипротокового ультразвукового исследования при визуализации слоев стенки желчного протока, как критерия диагностики опухолевой инвазии [100, 128].

В нашей работе мы отметили, что глубина сканирования радиальным зондом полностью сопоставима с глубиной воздействия ВРЧА, что является основным предрасполагающим фактором для совместного применения этих методов. Применение внутрипротокового ультразвукового исследования в

сочетании с ВРЧА при опухолевых стриктурах желчных протоков открывает новые возможности для персонализированного подхода — в то время как РЧА выполняет лечебную функцию (абляцию опухоли), внутрипротоковое УЗИ выступает в роли высокоточного навигационного инструмента, который позволяет провести процедуру более безопасно и эффективно.

Главная задача внутрипротокового УЗИ перед проведением РЧА — это точное определение границ опухоли и её взаимоотношения с окружающими структурами. Использование высокочастотного датчика (20 МГц) позволяет детально визуализировать структуру опухоли, окружающей желчный проток, и выявить проходящие в непосредственной близости сосуды. В случае неполного циркулярного охвата опухолью стенки желчного протока, толщины опухолевой ткани менее 3,0 мм, близко прилежащем к зоне интереса кровеносном сосуде или кишечной стенке, решение о возможности ВРЧА отклонялось в пользу проведения стентирования.

Техника выполнения чрескожного (чресфистульного) УЗИ с использованием направляющей системы (интродьюсера) делает процедуру более удобной и эффективной. Использование ультратонкого радиального зонда (диаметром 1,7–2,5 мм), проводимого через систему направляющего катетера, позволяет выполнять как ультразвуковое сканирование, так и при необходимости, последующую биопсию или ВРЧА с максимально точным позиционированием. Для получения четкого изображения во время исследования через направляющий катетер вводится физиологический раствор, который расправляет стенки протока и устраняет артефакты от воздуха, что критически важно для точного измерения толщины стенки и расстояния до сосудов. При исследовании возможностей чрескожной внутрипротоковой ультрасонографии мы убедились, что метод не требует специальной подготовки пациента, существенно не увеличивает время рентгеноскопии и количество вводимого контрастного препарата.

Еще один способ контроля ВРЧА внутри билиарной стриктуры — установка катетера после прямой визуализации и оценки стеноза с помощью пероральной или чрескожной холангиоскопии [75, 77, 85]. Холангиоскопия

позволяет оценить эффективность аблации и исключить возможные непосредственные осложнения, такие как кровотечение и перфорация [49].

В нашей работе двум пациентам выполнена ВРЧА после предварительной чресфистульной холангиоскопии, что позволило убедиться в полноте аблации и отсутствии значимого кровотечения после удаления катетера. Очевидным недостатком рутинного использования холангиоскопии является высокая стоимость эндоскопов, а также необходимость дилатации пункционного канала до сопоставимого диаметра — не менее 3,3 мм (10Fr по шкале Шарьера), тогда как при использовании внутрипротокового УЗИ достаточно канала 2,7 мм.

Установка металлических стентов рекомендована, в том числе для предотвращения желчеистечения при непреднамеренном повреждении желчных протоков и обеспечения немедленной декомпрессии желчного дерева. Сосудистые, а также билиарные повреждения, приводящие к тяжелым осложнениям, в основном связаны с глубоким термическим повреждением желчного протока внутри и за пределами стриктуры, которое распространяется на окружающие сосудистые структуры [89, 94]. Кроме того, аберрантный ангиогенез после ВРЧА может объяснить позднюю спонтанную гемобилию [72, 97]. Установка СРМС после ВРЧА может быть эффективным методом предотвращения позднего кровотечения и билиарных свищей. Было высказано предположение, что высокая радиальная сила СРМС может оказывать как тампонирующий гемостатический эффект на капиллярное кровотечение из некротической ткани, образующейся после ВРЧА [68, 74].

Как показало наше наблюдение, у 9 (23 %) пациентов ВРЧА сопровождалась умеренным кровотечением в просвет протока, которое при использовании тонких пластиковых стентов может рецидивировать, а образование тромба, вероятно, вызовет рост частоты ранней окклюзии стента или дренажей в короткие сроки. Таким образом, при неоперабельных ЗНО желчных протоков и периампулярной зоны, использование комбинации ВРЧА с установкой саморасширяющихся стентов показало себя наиболее целесообразным.

Наблюдается значительная вариабельность в сообщаемой частоте нежелательных явлений после ВРЧА, которая может колебаться от 7 % до 48 % [41, 95, 108, 124]. Эта вариабельность может быть связана с тем, что некоторые нежелательные явления после ВРЧА не являются строго связанными с ней, а представляют собой возможные осложнения после ЭРХПГ или ЧЧХС, и поэтому могли быть не зарегистрированы. Другие причины, вероятно, заключаются в различной этиологии, локализации и морфологии стриктуры; степени инфильтрации стенки желчного протока; близости сосудов к билиарной стриктуре; различиях в настройках генераторов и продолжительности абляции; типе билиарных стентов (пластиковых или металлических), установленных после ВРЧА.

В нашем исследовании частота осложнений в группе ВРЧА не отличалась от группы сравнения. Частота выраженного болевого синдрома после использования ВРЧА была заметно выше (48 % против 28 %), по сравнению с группой стентирования, но была медикаментозно управляемой, что согласуется с результатами других исследований [51, 76].

Большой срок проходимости металлических билиарных стентов обеспечивает непрерывное проведение химиотерапии, но несмотря на использование саморасширяющихся стентов, желтуха и холангит имеют тенденцию рецидивировать из-за повторной обструкции просвета вследствие продолженного роста опухоли [62, 136]. Среди эндобилиарных методов, рассматриваемых в аспекте увеличения срока первичной проходимости стентов, ВРЧА — наиболее привлекательный вариант, благодаря своей простоте, низкой стоимости и относительно небольшому количеству серьезных побочных эффектов [110, 119]. В результатах опубликованных исследований наиболее часто оценивалось влияние ВРЧА на проходимость стента и на общую выживаемость пациентов с билиарной обструкцией, вызванной раком ГПБЗ [41, 97, 121, 123]. Большинство из этих исследований пришли к выводу, что ВРЧА улучшает как проходимость стента, так и общую выживаемость пациентов с неоперабельной опухолевой обструкцией желчных протоков.

На основании проведенного сравнительного анализа комбинированного подхода (ВРЧА + стентирование, $n = 39$) и изолированной имплантации СРМС ($n = 39$) доказано, что локальная деструкция обеспечивает статистически значимое увеличение медианы времени функционирования стентов с 208 до 313 дней ($p = 0,048$). Средневзвешенная разница времени до рецидива обструкции между группами составила 75 дней, что близко сопоставимо с результатами других исследований [60, 61, 80, 106, 132]. При подгрупповом анализе среди пациентов с «непанкреатическим» раком медиана проходимости достигла 341 дня против 232 дней в группе сравнения ($p = 0,005$), что подтверждает результаты недавнего метаанализа de Oliveira Veras et al., что ВРЧА значимо увеличивает проходимость стента при протоковых опухолях, имеющих более высокую чувствительность к термическому воздействию [98].

Наиболее ценным эффектом ВРЧА является ее влияние на общую выживаемость пациентов с неоперабельными ЗНО ГПБЗ, подвергающихся билиарному дренированию и установке стента. Общая выживаемость пациентов с неоперабельной ХК значимо улучшается после ВРЧА со стентированием, по сравнению с только установкой стента [60, 80, 119]. Аналогичные данные были получены в метаанализе, который сообщил о медиане выживаемости 294 дня у пациентов, перенесших ВРЧА, по сравнению с 216 днями у пациентов, которым выполнялось только стентирование, независимо от типа, установленного стента [51]. Как уже упоминалось, лучшая выживаемость пациентов, перенесших ВРЧА, может быть связана с местным иммунным ответом, который потенциально усиливает подавление опухоли и уменьшает опухолевую нагрузку, задерживая прогрессирование как внутри, так и вне желчного протока [61, 106, 130]. Прямое воздействие эндобилиарной аблации на опухоль, в сочетании с опосредованными местными и системными иммунными механизмами, могут объяснить позитивное влияние на общую выживаемость пациентов [79].

В нашем наблюдении при межгрупповом анализе не было выявлено статистически значимого различия в медиане ОВ: 260 (165–354) дней в группе ВРЧА и 206 (139–278) дней в группе сравнения ($p = 0,55$). Многофакторный

анализ показал, что на относительный риск смерти оказывает протективное влияние получение пациентом противоопухолевого лечения после стентирования (OR 0,5; $p = 0,029$).и тип опухоли (для рака БСДК: OR = 0,13; $p = 0,010$). В подгруппе больных, успешно получавших послеоперационную химиотерапию, комбинированная методика позволила увеличить медиану общей выживаемости до 388 дней против 232 дней в группе исторического контроля ($p = 0,029$).

Возможное преимущество комбинации ВРЧА и паллиативной химиотерапии было изучено в трех исследованиях, два из которых были ретроспективными, а другое — рандомизированным контролируемым исследованием [65, 78, 91]. В двух ретроспективных исследованиях пациенты, получавшие комбинированную терапию, сравнивались с теми, кто получал только химиотерапию после билиарного дренирования, с целью оценки влияния комбинированной терапии, как на общую выживаемость, так и на выживаемость без прогрессирования у пациентов с неоперабельной ХК. Превосходство комбинированной терапии над одной только ВРЧА было затем продемонстрировано рандомизированным контролируемым исследованием, которое изучило влияние последовательного применения ВРЧА и нового противоопухолевого препарата (S1) на улучшение, как общей выживаемости, так и выживаемости без прогрессирования у пациентов с местнораспространенной неоперабельной ХК. Все данные, представленные в этих исследованиях, подтверждают эффективность дополнительного эффекта ВРЧА к химиотерапии, со средней медианой выживаемости 16,6 месяцев по сравнению с 10,3 месяцами у пациентов, получавших только химиотерапию. Эти преимущества были очевидны для местнораспространенной ХК, но становились менее выраженными у пациентов с метастатической ХК, для которых комбинация ВРЧА и химиотерапии не приводила к значимому увеличению как медианы выживаемости, так и ВБП по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию.

Таким образом в результате проведенного исследования доказано, что комбинированный метод ВРЧА + стентирование имеет сопоставимый с изолированным стентированием профиль долгосрочной безопасности, не вызывая

увеличения общей частоты РБО или изменения структуры его причин. Клиническая ценность метода полностью раскрывается при его интеграции в комплексное лечение. За счет достижения локального контроля и стабильной декомпрессии метод оказывает непосредственное позитивное влияние на отдаленные результаты лечения. Таким образом, результаты проведенного исследования полностью согласуются с современными тенденциями и научно обосновывают высокую эффективность внедрения внутривидеопроводной радиочастотной абляции и дифференцированного выбора дизайна СРМС в алгоритмы комплексного лечения пациентов со злокачественной билиарной обструкцией.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективы дальнейшей теоретической и практической разработки темы видятся в следующих аспектах:

1. Персонализация режимов внутривидеопроводной радиочастотной абляции (ВРЧА), создание математических и компьютерных моделей теплового распределения энергии в стенке желчного протока в зависимости от гистологического типа опухоли (аденокарцинома поджелудочной железы, холангиокарцинома, метастатическое поражение) и характера её роста. Это позволит разработать индивидуальные номограммы с точным расчетом мощности и экспозиции электрохирургического воздействия на опухолевую ткань при сохранении приемлемого профиля безопасности вмешательства.

2. Модернизация медицинского инструментария и импортозамещение. Изучение дифференцированного подхода к локальной деструкции тканей открывает широкие перспективы для отечественных инженеров и производителей медицинских изделий. Дальнейшая совместная разработка темы заключается в адаптации существующих катетеров для ВРЧА к использованию совместно с отечественными электрохирургическими высокочастотными генераторами, а также в проектировании и создании специализированных отечественных катетеров для антеградной ВРЧА.

3. Исследование мультимодальных эффектов и повторных вмешательств. Высокий научный интерес представляет применение ВРЧА для синергетического усиления эффекта системной иммунохимиотерапии у пациентов с неоперабельной холангиокарциномой. Необходима детальная оценка частоты объективных ответов и выживаемости без прогрессирования заболевания у данной категории больных в сравнении с пациентами, получавшими фотодинамическую терапию (ФДТ). Кроме того, перспективным является изучение целесообразности и режимов проведения повторных сеансов ВРЧА при рецидиве опухолевой обструкции.

4. Мониторинг качества жизни и клинико-экономический анализ. Будущие исследования целесообразно дополнить анализом качества жизни пациентов на

основе стандартизированных опросников (EORTC QLQ-C30 и специализированного модуля QLQ-BIL21) в динамике, а также проведением фармакоэкономической оценки (анализ «затраты — эффективность»). Доказанное снижение частоты рецидивов механической желтухи и повторных госпитализаций для реканализации окклюзированных стентов позволит экономически обосновать широкое внедрение методики ВРЧА в стандарты оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

ВЫВОДЫ

1. При дистальном уровне блока, чрескожный и эндоскопический доступ для установки стента не различались по длительности первичной проходимости стента и числу нежелательных явлений. При этом длительность функции непокрытых стентов была значимо ниже, чем при использовании стентов с покрытием (370 vs 315 дней, $p = 0,022$). При проксимальном уровне блока наблюдалась тенденция к более длительному времени до наступления рецидива билиарной обструкции при антеградной установке стента (282 vs 174 дней, $p = 0,063$), длительность функции покрытых и непокрытых стентов при этом значимо не различалась ($p > 0,05$). Использование мультиперфорированных покрытых стентов независимо от уровня блока сопровождалось меньшей частотой их миграции ($p = 0,02$) и острого холецистита ($p = 0,067$), по сравнению с полностью покрытыми вариантами стентов.

2. Использование внутрипротоковой ультрасонографии перед выполнением эндоскопической или чрескожной внутрипротоковой абляции — достаточно простой и воспроизводимый способ оценки собственно опухолевой стриктуры и перидуктальных тканей, позволяющий выявить пациентов с высоким риском термического повреждения неизменной стенки желчного протока и окружающих сосудистых структур. Критериями безопасности являются циркулярная распространенность опухоли вокруг желчного протока, толщина слоя инфильтрации не менее 3 мм, отсутствие контакта опухоли с просветом сосуда в радиусе термического воздействия.

3. Внутрипротоковая РЧА является безопасным методом лечения неоперабельных больных с раком ГПБЗ. Технический успех вмешательства был достигнут в 100 % случаев. Осложнения возникали в 28,2 % случаев, и не превышали аналогичных показателей в группе стентирования ($p = 0,80$). При этом для их коррекции потребовались только повторные эндоскопические или интервенционные вмешательства. Летальные исходы и послеоперационные осложнения категорий более III степени по Clavien — Dindo отсутствовали.

4. Применение внутрипротоковой радиочастотной аблации в комплексе с имплантацией металлического стента, у пациентов с нерезектабельными ЗНО желчных протоков и БСДК, позволило увеличить срок первичной проходимости саморасширяющихся стентов в среднем на 3,0 месяца ($p = 0,005$), при сопоставимой частоте нежелательных явлений по сравнению с обычным стентированием

5. Больные, получавшие комбинированную билиарную декомпрессию с использованием радиочастотной аблации и последующее системное противоопухолевое лечение, имели лучшие показатели выживаемости, по сравнению с только стентированием и химиотерапией (ОР 0,5; 95 % ДИ: 0,27–0,91; $p = 0,022$).

6. Алгоритм планирования внутрипротоковой радиочастотой аблации опухолевых стриктур желчных протоков, основанный на использовании внутрипротоковой ультрасонографии, как критерия оценки рисков нецелевого термического воздействия, позволяет оптимизировать риск осложнений и улучшить результаты паллиативного лечения больных с механической желтухой опухолевого генеза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При дистальной обструкции антеградный и ретроградный доступы сопоставимы по эффективности и безопасности; предпочтение следует отдавать ретроградному стентированию покрытыми стентами, как одноэтапному методу у пациентов без наружных дренажей. Антеградный доступ целесообразен при наличии ранее наложенной чрескожной холангиостомы или дуоденального стента. При проксимальном блоке (воротная холангиокарцинома) чрескожная установка стента обеспечивает тенденцию к более длительной проходимости. Для снижения риска миграции и острого холецистита у пациентов с сохранённым желчным пузырём предпочтительно использовать непокрытые или мультиперфорированные покрытые саморасширяющиеся стенты.

2. Внутрипротоковая ультрасонография показана для безопасного и эффективного проведения эндобилиарной РЧА. Необходимо непосредственно перед вмешательством оценивать опухолевую стриктуру с помощью радиального мини-зонда (20 МГц). Это позволяет измерить толщину опухолевой инфильтрации, определить циркулярность поражения и расстояние до прилежащих сосудистых структур. РЧА не должна выполняться при неполной циркулярной инвазии, толщине опухоли менее 3 мм или непосредственной близости магистральных сосудов и кишечной стенки; в этих случаях показано только стентирование.

3. Комбинированное применение внутрипротоковой РЧА и установки саморасширяющегося металлического стента у пациентов с неоперабельными злокачественными новообразованиями желчных протоков и большого дуоденального сосочка, при планируемой системной химиотерапии, обеспечивает статистически значимое увеличение срока первичной проходимости стента (в среднем на 3 месяца) и улучшает общую выживаемость. Пациенты имеющие статус ECOG > 2 баллов, выраженный асцит либо противопоказания к системному лечению, могут рассматриваться для проведения только стентирования с паллиативной целью.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АЛТ — аланинаминотрансфераза
АСТ — аспартатаминотрансфераза
БСДК — большой сосочек двенадцатиперстной кишки)
ВРЧА — внутрипротоковая радиочастотная абляция
ГПБЗ — гепатопанкреатобилиарная зона
ДПК — двенадцатиперстная кишка
ЖВП — желчевыводящие протоки
ЗНО — злокачественное новообразование
КТ — компьютерная томография
МЖ — механическая желтуха
МППС — мультиперфорированный покрытый стент
МРТ — магнитно-резонансная томография
НСМС — непокрытый саморасширяющийся металлический стент
ПСМС — покрытый саморасширяющийся металлический стент
ПТИ — протромбиновый индекс
РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
РПЖ — рак поджелудочной железы
РЧА — радиочастотная абляция
СРМС — саморасширяющийся металлический стент
УЗИ — ультразвуковое исследование
ХК — холангиокарцинома
ХТ — химиотерапия
ЧЧХС — чрескожная чреспеченочная холангиостомия
ЩФ — щелочная фосфатаза
ЭБД — эндоскопическая билиарная декомпрессия
ЭРХПГ — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

ЭТВ — эндоскопическое транспапиллярное вмешательство

ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group (шкала оценки общего состояния онкологического больного)

Fr — Шаррьер (френч, шкала наружных диаметров катетеров: 1 Fr = 1/3 мм)

TNM — Tumor, Node, Metastasis (международная классификация стадий злокачественных новообразований)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антеградное билиарное стентирование в лечении механической желтухи / А. В. Андреев, В. М. Дурлештер, А. И. Левешко [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2019. — Т. 24, № 2. — С. 25–35. — DOI: 10.16931/1995-5464.2019225-35
2. Ахаладзе, Д. Г. Радикальное хирургическое лечение рака желчного пузыря / Д. Г. Ахаладзе, Р. Б. Алиханов, М. Г. Ефанов // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2018. — Т. 22, № 4. — С. 81–88. — DOI: 10.16931/1995-5464.2017481-88
3. Васильев, А. Ю. Магнитно-резонансная холангиография в диагностике заболеваний желчевыводящих путей / А. Ю. Васильев, В. А. Ратников. — М. : Медицина, 2006. — 200 с.
4. Внутрипротоковая лучевая терапия неоперабельных больных холангиоцеллюлярным раком: технические аспекты и отдаленные результаты / Е. С. Макаров, М. И. Нечушкин, Б. И. Долгушин [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2014. — Т. 19, № 4. — С. 48–55. — DOI: 10.16931/1995-5464.2014.4.48-55
5. Внутрипротоковая фотодинамическая терапия при воротной холангиокарциноме у неоперабельных больных / Б. И. Долгушин, О. Н. Сергеева, Д. Ю. Францев [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2018. — Т. 21, № 3. — С. 106–118. — DOI: 10.16931/1995-5464.20163106-118
6. Возможности лечебных ретроградных миниинвазивных технологий при синдроме механической желтухи / М. И. Быков, В. А. Порханов, С. Л. Гобаева [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2019. — Т. 24, № 2. — С. 60–73. — DOI: 10.16931/1995-5464.2019260-73
7. Возможности эндоскопических транспапиллярных вмешательств в диагностике и лечении при патологии панкреатобилиарной зоны / С. А. Габриэль, В. Ю. Дынько, В. В. Гольфанд, А. Я. Гучетль // *Эндоскопическая хирургия*. — 2013. — Т. 19, № 4. — С. 14–23.

8. Выбор метода дренирования при резектабельной холангиокарциноме, осложненной механической желтухой / А. Н. Поляков, А. Г. Котельников, В. И. Егоров [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2026. — № 4. — С. 22–31. — DOI: 10.17116/hirurgia202604122

9. Гальперин, Э. И. Классификация тяжести механической желтухи / Э. И. Гальперин, О. Н. Момунова // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2014. — № 1. — С. 5–9. — DOI: 10.18484/2305-0047.2014.1.5

10. Давыдов, М. И. Актуальные вопросы совершенствования онкологической помощи населению Российской Федерации / М. И. Давыдов // Здравоохранение России: Федеральный справочник. — 2014. — № 15. — С. 115–118.

11. Долгушин, Б. И. Локальная термодеструкция колоректальных метастазов в печень / Б. И. Долгушин, Ю. И. Патютко, В. Н. Шолохов // Анналы хирургической гепатологии. — 2004. — Т. 9, № 2. — С. 80.

12. Злокачественные опухоли печени и желчевыводящей системы / В. В. Бредер, И. С. Базин, П. В. Балахнин [и др.] // Злокачественные опухоли. — 2023. — Т. 13, № 3s2–1. — С. 494–538. — DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-494-538

13. Индивидуальный подход к выбору тактики билиарной декомпрессии у больных с опухолями гепатобилиопанкреатодуоденальной зоны / М. С. Бурдюков, Д. В. Гусев, А. А. Гвоздев [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. — 2014. — Т. 3, № 3. — С. 52–56. — DOI: 10.17116/dokgastro20143352-56

14. Каприн, А. Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. — М. : МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. — С. 275. — ISBN 978–5–85502–309–1.

15. Кулезнева, Ю. В. Механическая желтуха: учебно-методическое пособие / под ред. Ю. В. Кулезневой. — М.: Медконгресс, 2025. — 148 с.

16. Маады, А. С. Миниинвазивные технологии дренирования желчных путей при нерезектабельных опухолях гепатопанкреатодуоденальной зоны, ослож-

ненных механической желтухой: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.17 / Маады Аныр Саянович. — М., 2015. — С. 263.

17. Осипова, Н. Ю. Магнитно–резонансная холангиопанкреатография в дифференциальной диагностике заболеваний желчных путей и выборе тактики хирургического лечения: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.13 / Осипова Н. Ю. — М., 2008. — 154 с.

18. Первый опыт применения эндоскопической радиочастотной абляции при опухолевом стенозе внепеченочных желчных протоков / О. А. Малихова, Ю. Г. Старков, В. В. Лозовая [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. — 2024. — Т. 29, № 1. — С. 54–61. — DOI: 10.16931/1995-5464.2024-1-54-61

19. Прединдикторы печеночной недостаточности при механической желтухе / Ю. С. Винник, Р. А. Пахомова, Л. В. Кочетова [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2018. — № 3. — С. 37–41. — DOI: 10.17116/hirurgia2018337-41

20. Предоперационная холангиостомия при раке головки поджелудочной железы / О. И. Охотников, Н. И. Шевченко, О. С. Горбачева [и др.] // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. — 2022. — Т. 5, № 4. — С. 89–95. — DOI: 10.37174/2587–7593–2022–5–4–89–95

21. Рак поджелудочной железы : клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1 / Н. Е. Кудашкин, О. А. Гладков, В. Е. Загайнов [и др.] // Злокачественные опухоли. — 2025. — Т. 15, № 3s2. — С. 464–479. — DOI: 10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-18

22. Российский консенсус по актуальным вопросам диагностики и лечения синдрома механической желтухи / И. Е. Хатьков, Р. Г. Аванесян, Г. Г. Ахаладзе [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2020. — № 6. — С. 5–17. — DOI: 10.17116/hirurgia20200615

23. Сергеева, О. Н. Радиочастотная абляция при очаговых образованиях печени : дис. ... канд. мед. наук / Сергеева Ольга Николаевна. — М., 2005. — 131 с.

24. Современные возможности эндоскопического ретроградного протезирования желчных протоков в разрешении механической желтухи при злокачественных опухолях органов панкреатобилиарной зоны / С. А. Будзинский, С. Г. Шапо-

вальянц, Е. Д. Федоров [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2014. — Т. 24, № 5. — С. 11–21. — DOI: 10.31146/1382-4376-rggc-2014-5-11-21

25. Спорные вопросы стентирования желчных протоков при проксимальном опухолевом билиарном блоке / Ю. В. Кулезнева, О. В. Мелехина, А. Б. Мусатов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. — 2021. — Т. 26, № 3. — С. 79–88. — DOI: 10.16931/1995–5464.2021–3–79–88

26. Труфанов, Г. Е. Лучевая диагностика (МРТ, КТ, УЗИ, ОФЭКТ и ПЭТ) заболеваний печени : руководство для врачей / Г. Е. Труфанов. — М. : ГЭОТАР–Медиа, 2008. — 264 с.

27. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в комбинированном лечении холангиоцеллюлярного рака / А. А. Ширяев, Г. Х. Мусаев, М. В. Лощенов [и др.] // Лазерная медицина. — 2016. — Т. 20, № 4. — С. 15–24. — DOI: 10.24931/2413-9432-2016-5-4-15-24

28. Францев, Д. Ю. Методика и непосредственные результаты чрескожной эндобилиарной фотодинамической терапии неоперабельных больных гильозной холангиокарциномой : дис. ... канд. мед. наук / Францев Дмитрий Юрьевич. — М., 2019. — 145 с.

29. Хатьков, И. Е. Стратегия лечения рака поджелудочной железы на современном этапе / И. Е. Хатьков // Анналы хирургической гепатологии. — 2019. — Т. 24, № 3. — С. 110–114.

30. Хромов, В.В. Возможности различных методов лечения механической желтухи, обусловленной опухолью органов билипанкреатодуоденальной зоны / В. В. Хромов // Клиническая эндоскопия. — 2012. — № 1 (32). — С. 24–33.

31. Хрусталева, М. В. Эндоскопическое дуоденобилиарное дренирование в лечении опухолевых стенозов панкреатобилиарной зоны / М. В. Хрусталева, Д. Г. Шатвердян, Э. А. Годжелло // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б. В. Петровского. — 2014. — № 3. — С. 90–98.

32. Чжао, А. В. Холангиоцеллюлярная карцинома / под ред. А. В. Чжао. — М., 2021. — 368 с.

33. Шутов, Ю. М. Биохимические показатели и морфофункциональное состояние печени в оценке прогнозирования заболевания у больных с механической желтухой, печеночной недостаточностью и принципы корригирующей терапии / Ю. М. Шутов, К. Г. Пахомов // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. — 2018. — № 5. — С. 211–215.

34. Эволюция хирургии рака головки поджелудочной железы и периампулярной зоны / Ю. И. Патютко, А. Г. Котельников, А. Н. Поляков [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. — 2019. — Т. 24, № 3. — С. 45–53. — DOI: 10.16931/1995-5464.2019345-53

35. Эндоскопические методы диагностики и лечения проксимальной билиарной обтурации опухолевого генеза (обзор литературы) / Л. А. Маринова, М. Д. Байдарова, А. И. Леонова [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. — 2023. — Т. 28, № 4. — С. 42–48. — DOI: 10.16931/1995-5464.2023-4-42-48

36. Эндоскопическое стентирование при опухолевых стриктурах панкреато-билиарной зоны / Ю. Д. Куликов, Ю. С. Тетерин, А. С. Миронова [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2024. — № 1. — С. 29–33. — DOI: 10.17116/hirurgia202401129

37. A prospective randomised study of «covered» versus «uncovered» diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction / H. Isayama, Y. Komatsu, T. Tsujino [et al.] // Gut. — 2004. — Vol. 53, N 5. — P. 729–734. — DOI: 10.1136/gut.2003.018945

38. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Biliary Strictures / B. J. Elmunzer, J. L. Maranki, V. Gómez [et al.] // American Journal of Gastroenterology. — 2023. — Vol. 118, N 3. — P. 405–426. — DOI: 10.14309/ajg.0000000000002190

39. Almadi, M. A. No benefit of covered vs uncovered self-expandable metal stents in patients with malignant distal biliary obstruction: a meta-analysis / M. A. Almadi, A. N. Barkun, M. Martel // Clinical Gastroenterology and Hepatology. — 2013. — Vol. 11, N 1. — P. 27–37. — DOI: 10.1016/j.cgh.2012.10.019

40. Almadi, M. A. Plastic vs. Self-Expandable Metal Stents for Palliation in Malignant Biliary Obstruction: A Series of Meta-Analyses / M. A. Almadi, A. Barkun, M. Martel // *American Journal of Gastroenterology*. — 2017. — Vol. 112, N 2. — P. 260–273. — DOI: 10.1038/ajg.2016.512

41. Analysis of endoscopic radiofrequency ablation of biliary malignant strictures in pancreatic cancer suggests potential survival benefit / Y. Kallis, N. Phillips, A. Steel [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. — 2015. — Vol. 60, N 11. — P. 3449–3455. — DOI: 10.1007/s10620-015-3731-8

42. Application of POSSUM and P-POSSUM in Surgical Risk Assessment of Elderly Patients Undergoing Hepato-biliary and Pancreatic Surgery / Z. W. Hu, R. Q. Xin, Y. J. Xia [et al.] // *Clinical Interventions in Aging*. — 2020. — Vol. 15. — P. 1121–1128. — DOI: 10.2147/CIA.S258659

43. ASGE guideline on the role of endoscopy in the management of malignant hilar obstruction / B. J. Qumseya, L. H. Jamil, B. J. Elmunzer [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. — 2021. — Vol. 94, N 2. — P. 222–234. — DOI: 10.1016/j.gie.2020.12.035

44. Assessing the impact of radiofrequency ablation on hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis / H. Zhou, H. Khizar, J. Wang [et al.] // *International Journal of Surgery*. — 2025. — Vol. 111, N 12. — P. 9686–9695. — DOI: 10.1097/JS9.00000000000003242

45. Assessment of safety and adverse events in endoscopic radiofrequency ablation for malignant biliary obstruction / H. Khizar, Y. Hu, W. Gu [et al.] // *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. — 2024. — Vol. 17. — Art. 17562848241294002. — DOI: 10.1177/1756284824129400

46. Cancer statistics, 2023 / R. L. Siegel [et al.] // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. — 2023. — Vol. 73, N 1. — P. 17–48. — DOI: 10.3322/caac.21763

47. Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients With a Ventricular Assist Device: A Systematic Review of Procedural Characteristics and Outcomes / R. D. Anderson, G. Lee, S. Virk [et al.] // *JACC: Clinical Electrophysiology*. — 2019. — Vol. 5, N 1. — P. 39–51. — DOI: 10.1016/j.jacep.2018.08.009

48. Chandrasekhara, V. Biliary radiofrequency ablation: burning issues / V. Chandrasekhara, M. Topazian // *Gastrointestinal Endoscopy*. — 2018. — Vol. 88, N 3. — P. 519–520. — DOI: 10.1016/j.gie.2018.05.006

49. Cholangioscopic appearance after radiofrequency ablation of cholangiocarcinoma / S. R. S. Mok, H. S. Khara, A. S. Johal [et al.] // *VideoGIE*. — 2017. — Vol. 2, N 10. — P. 279–283. — DOI: 10.1016/j.vgie.2017.07.005

50. CIRSE Standards of Practice on Percutaneous Transhepatic Cholangiography, Biliary Drainage and Stenting / M. Das, C. van der Leij, M. Katoh [et al.] // *Cardiovascular and Interventional Radiology*. — 2021. — Vol. 44, N 10. — P. 1499–1509. — DOI: 10.1007/s00270-021-02903-4

51. Comparison of intraductal RFA plus stent versus stent-only treatment for unresectable perihilar cholangiocarcinoma — a systematic review and meta-analysis / D. M. de Jong, J. A. Fritzsche, A. S. Audhoe [et al.] // *Cancers*. — 2022. — Vol. 14, N 9. — Art. 2079. — DOI: 10.3390/cancers14092079

52. Comparison of the efficacy of covered versus uncovered metallic stents in treating inoperable malignant common bile duct obstruction: a randomized trial / S. J. Lee, M. D. Kim, M. S. Lee [et al.] // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. — 2014. — Vol. 25, N 12. — P. 1912–1920. — DOI: 10.1016/j.jvir.2014.05.021

53. Controlled swine bile duct ablation with a bipolar radiofrequency catheter / E. S. Daglilar, W. J. Yoon, M. Mino-Kenudson [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. — 2013. — Vol. 77, N 5. — P. 815–819. — DOI: 10.1016/j.gie.2013.01.005

54. Covered versus uncovered metal stent for endoscopic drainage of a malignant distal biliary obstruction: Meta-analysis / Y. Yamashita, A. Tachikawa, T. Shimokawa [et al.] // *Digestive Endoscopy*. — 2022. — Vol. 34, N 5. — P. 938–951. — DOI: 10.1111/den.14260

55. Covered vs. uncovered self-expandable metal stents for malignant distal biliary strictures: a systematic review and meta-analysis / A. Tringali, C. Hassan, M. Rota [et al.] // *Endoscopy*. — 2018. — Vol. 50, N 6. — P. 631–641. — DOI: 10.1055/s-0043-125062

56. Curley, S. A. Radiofrequency ablation of malignant liver tumors / S. A. Curley // *The Oncologist*. — 2001. — Vol. 6, N 1. — P. 14–23. — DOI: 10.1634/theoncologist.6-1-14

57. Diagnostic utility of endoscopic retrograde cholangiography/intraductal ultrasound (ERC/IDUS) in distinguishing malignant from benign bile duct obstruction / L. Chen [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. — 2016. — Vol. 61, N 2. — P. 610–617. — DOI: 10.1007/s10620-015-3896-1

58. Do preoperative biliary stents increase postpancreaticoduodenectomy complications? / T. A. Sohn, C. Y. Yeo, J. L. Cameron [et al.] // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. — 2000. — Vol. 4, N 3. — P. 258–267. — DOI: 10.1016/s1091-255x(00)80074-8

59. Efficacy and safety of a novel multi-hole fully covered self-expandable metallic stent for malignant distal biliary obstruction: Multicenter retrospective study / S. Takahashi, T. Takeda, M. Kobayashi [et al.] // *Digestive Endoscopy*. — 2025. — Vol. 37, N 7. — P. 766–774. — DOI: 10.1111/den.15006

60. Efficacy and safety of endoscopic radiofrequency ablation for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: a randomized trial / J. Yang, J. Wang, H. Zhou [et al.] // *Endoscopy*. — 2018. — Vol. 50, N 8. — P. 751–760. — DOI: 10.1055/a-0639-5285

61. Efficacy and safety of temperature-controlled intraductal radiofrequency ablation in advanced malignant hilar biliary obstruction: a pilot multicenter randomized comparative trial / H. Kang, S. Y. Han, J. H. Cho [et al.] // *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. — 2022. — Vol. 29, N 4. — P. 469–478. — DOI: 10.1002/jhbp.1082

62. Efficacy of metal and plastic stents in unresectable complex hilar cholangiocarcinoma: a randomized controlled trial / A. Sangchan, W. Kongkasame, A. Pugkhem [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. — 2012. — Vol. 76, N 1. — P. 93–99. — DOI: 10.1016/j.gie.2012.02.048

63. Efficacy of multi-hole self-expandable metal stent compared to fully covered and uncovered self-expandable metal stents in patients with unresectable malignant distal biliary obstruction: a propensity analysis / S. Kulpatcharapong, P. Piyachaturawat,

P. Mekaroonkamol [et al.] // *Surgical Endoscopy*. — 2024. — Vol. 38, N 1. — P. 212–221. — DOI: 10.1007/s00464-023-10541-9

64. Endobiliary radiofrequency ablation combined with bilateral metal stent placement for malignant hilar biliary obstruction / T. Inoue, M. Ibusuki, R. Kitano [et al.] // *Endoscopy*. — 2020. — Vol. 52, N 7. — P. 595–599. — DOI: 10.1055/a-1133-4448

65. Endobiliary radiofrequency ablation combined with gemcitabine and cisplatin in patients with unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma / T. Inoue, I. Naitoh, R. Kitano [et al.] // *Current Oncology*. — 2022. — Vol. 29, N 4. — P. 2240–2251. — DOI: 10.3390/curroncol29040182

66. Endoluminal radiofrequency ablation in patients with malignant biliary obstruction: a randomised trial / J. Jarosova, L. Zarivnijova, I. Cibulkova [et al.] // *Gut*. — 2023. — Vol. 72, N 12. — P. 2286–2293. — DOI: 10.1136/gutjnl-2023-329700

67. Endoluminal radiofrequency ablation with stenting versus stenting alone in patients with malignant biliary obstruction: a meta-analysis of randomized trials / D. Ramai, M. Maida, E. R. Smith [et al.] // *Endoscopy*. — 2025. — Vol. 57, N 3. — P. 272–281. — DOI: 10.1055/a-2378-9533

68. Endoscopic ablation therapy for biliopancreatic malignancies / J. Roque, S. H. Ho, N. Reddy [et al.] // *Clinical Endoscopy*. — 2015. — Vol. 48, N 1. — P. 15–19. — DOI: 10.5946/ce.2015.48.1.15

69. Endoscopic Biliary Drainage (EBD) versus Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage (PTBD) for biliary drainage in patients with Perihilar Cholangiocarcinoma (PCCA): A systematic review and meta-analysis / C. F. Moll, D. T. H. de Moura, I. B. Ribeiro [et al.] // *Clinics*. — 2023. — Vol. 78. — Art. 100163. — DOI: 10.1016/j.clinsp.2022.100163

70. Endoscopic biliary drainage with multi-hole self-expandable metallic stent during neoadjuvant chemoradiotherapy in pancreatic cancer / S. Asada, K. Kitagawa, J. Hanatani [et al.] // *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. — 2025. — Vol. 17, N 11. — Art. 111107. — DOI: 10.4253/wjge.v17.i11.111107

71. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline — Updated October 2017 / J. M. Dumonceau, A. Tringali, I. S. Papanikolaou [et al.] // *Endoscopy*. — 2018. — Vol. 50, N 9. — P. 910–930. — DOI: 10.1055/a-0659-9864

72. Endoscopic radiofrequency ablation for malignant biliary obstruction: a nationwide retrospective study of 84 consecutive applications / W. Dolak, F. Schreiber, H. Schwaighofer [et al.] // *Surgical Endoscopy*. — 2014. — Vol. 28, N 3. — P. 854–860. — DOI: 10.1007/s00464-013-3232-9

73. Endoscopic radiofrequency ablation for malignant biliary obstruction / J. Jarosova, P. Macinga, A. Hujova [et al.] // *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. — 2021. — Vol. 13, N 10. — P. 1383–1396. — DOI: 10.4251/wjgo.v13.i10.1383

74. Endoscopic radiofrequency ablation for malignant biliary strictures / F. Wang, Q. Li, X. Zhang [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. — 2016. — Vol. 11, N 6. — P. 2484–2488. — DOI: 10.3892/etm.2016.3235

75. Endoscopic radiofrequency ablation for palliative treatment of hilar cholangiocarcinoma / P. Pereira, A. L. Santos, R. Morais [et al.] // *VideoGIE*. — 2021. — Vol. 6, N 5. — P. 195–198. — DOI: 10.1016/j.vgie.2020.12.009

76. Endoscopic radiofrequency ablation may be preferable in the management of malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis / X. Zheng, Z. Y. Bo, W. Wan [et al.] // *Journal of Digestive Diseases*. — 2016. — Vol. 17, N 11. — P. 716–724. — DOI: 10.1111/1751-2980.12429

77. Endoscopic radiofrequency ablation of a cholangiocarcinoma with targeted intraductal cholangioscopic access / L. Marti Romero, V. Martínez Escapa, I. Castelló Miralles [et al.] // *Endoscopy*. — 2020. — Vol. 52, N 11. — P. E445–E446. — DOI: 10.1055/a-1174-5399

78. Endoscopic radiofrequency ablation plus a novel oral 5-fluorouracil compound versus radiofrequency ablation alone for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma / J. Yang, J. Wang, H. Zhou [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. — 2020. — Vol. 92, N 6. — P. 1204–1212. — DOI: 10.1016/j.gie.2020.04.075

79. Endoscopic radiofrequency ablation plus plastic stent placement versus stent placement alone for unresectable extrahepatic biliary cancer: a multicenter randomized controlled trial / D. J. Gao, J. F. Yang, S. H. Ma [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. — 2021. — Vol. 94, N 1. — P. 91–100. — DOI: 10.1016/j.gie.2020.12.016

80. Endoscopic radiofrequency ablation prolongs survival of patients with unresectable hilar cholangiocellular carcinoma — a case-control study / A. Bokemeyer, P. Matern, D. Bettenworth [et al.] // *Scientific Reports*. — 2019. — Vol. 9. — Art. 13685. — DOI: 10.1038/s41598-019-50132-0

81. Endoscopic stenting for inoperable malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis / L. Z. Pu, E. G. Hourneaux de Moura, W. M. Bernardo [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. — 2015. — Vol. 21, N 47. — P. 13374–13385. — DOI: 10.3748/wjg.v21.i47.13374

82. Endoscopically applied radiofrequency ablation appears to be safe in the treatment of malignant biliary obstruction / A. W. Steel [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. — 2011. — Vol. 73, N 1. — P. 149–153. — DOI: 10.1016/j.gie.2010.09.031

83. ePTFE/FEP-covered metallic stents for palliation of malignant biliary disease: can tumor ingrowth be prevented? / A. Hatzidakis, M. Krokidis, K. Kalbakis [et al.] // *Cardiovascular and Interventional Radiology*. — 2007. — Vol. 30, N 5. — P. 950–958. — DOI: 10.1007/s00270-007-9049-y

84. Evaluation of effects of a novel endoscopically applied radiofrequency ablation biliary catheter using an ex-vivo pig liver / T. Itoi, H. Isayama, A. Sofuni [et al.] // *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. — 2012. — Vol. 19, N 5. — P. 543–547. — DOI: 10.1007/s00534-011-0465-7

85. Evaluation of the safety of endoscopic radiofrequency ablation for malignant biliary stricture using a digital peroral cholangioscope (with videos) / T. Ogura, S. Onda, T. Sano [et al.] // *Digestive Endoscopy*. — 2017. — Vol. 29, N 6. — P. 712–717. — DOI: 10.1111/den.12837

86. Feasibility and safety of deploying dumbbell-type fully-covered, self-expandable metal stents in patients with benign pancreatic duct stricture / S. B. Park,

J. H. Kim, J. H. Cho [et al.] // Journal of Gastrointestinal Surgery. — 2018. — Vol. 22, N 12. — P. 2122–2128. — DOI: 10.1016/j.bpg.2015.02.008

87. Folfirinox chemotherapy prolongs stent patency in patients with malignant biliary obstruction due to unresectable pancreatic cancer / J. Kang, L. SH. Lee, J. H. Choi [et al.] // Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International. — 2020. — Vol. 19, N 6. — P. 590–595. — DOI: 10.1016/j.hbpd.2020.05.005

88. Hajibandeh, S. Endoscopic Versus Percutaneous Preoperative Biliary Drainage in Patients With Klatskin Tumor Undergoing Curative Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Short-Term and Long-Term Outcomes / S. Hajibandeh, S. Hajibandeh, T. Satyadas // Surgical Innovation. — 2020. — Vol. 27, N 3. — P. 279–290. — DOI: 10.1177/1553350620911291

89. Hepatic artery pseudoaneurysm formation following intraductal biliary radiofrequency ablation / M. Topazian, M. J. Levy, S. Patel [et al.] // Endoscopy. — 2013. — Vol. 45, N 2. — P. E161–E162. — DOI: 10.1055/s-0032-1326644

90. Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement / J. C. Mansour [et al.] // HPB. — 2015. — Vol. 17, N 8. — P. 691–699. — DOI: 10.1111/hpb.12450

91. Impact of regular additional endobiliary radiofrequency ablation on survival of patients with advanced extrahepatic cholangiocarcinoma under systemic chemotherapy / M. A. Gonzalez-Carmona, C. Möhring, R. Mahn [et al.] // Scientific Reports. — 2022. — Vol. 12, N 1. — P. 1011–1022. — DOI: 10.1038/s41598-021-04297-2

92. Improving biliary stent patency for malignant obstructive jaundice using endobiliary radiofrequency ablation: experience in 150 patients / Y. L. Kong, H. Y. Zhang, C. L. Liu [et al.] // Surgical Endoscopy. — 2022. — Vol. 36, N 3. — P. 1789–1798. — DOI: 10.1007/s00464-021-08457-3

93. Influence of a biliary stent in patients with advanced pancreatic cancer treated with modified FOLFIRINOX / A. Yoshikawa-Kimura, K. Taira, H. Maruyama [et al.] // Medicine (Baltimore). — 2022. — Vol. 101, N 49. — Art. e32150. — DOI: 10.1097/MD.00000000000032150

94. Inoue, T. Pseudoaneurysm after endoscopic biliary radiofrequency ablation for malignant biliary stricture / T. Inoue, M. Ibusuki, M. Yoneda // Journal of Gastroin-

testinal and Liver Diseases. — 2022. — Vol. 31, N 2. — P. 161. — DOI: 10.15403/jgld-4354

95. Inoue, T. Updated evidence on the clinical impact of endoscopic radiofrequency ablation in the treatment of malignant biliary obstruction / T. Inoue, M. Yoneda // Digestive Endoscopy. — 2022. — Vol. 34, N 3. — P. 345–358. — DOI: 10.1111/den.14059

96. International consensus statements for endoscopic management of distal biliary stricture / Y. Nakai, H. Isayama, H. P. Wang [et al.] // Journal of Gastroenterology and Hepatology. — 2020. — Vol. 35, N 6. — P. 967–979. — DOI: 10.1111/jgh.14955

97. Intraductal endoscopic radiofrequency ablation for the treatment of hilar non-resectable malignant bile duct obstruction / A. O. Tal, J. Vermehren, M. Friedrich-Rust [et al.] // World Journal of Gastrointestinal Endoscopy. — 2014. — Vol. 6, N 1. — P. 13–19. — DOI: 10.4253/wjge.v6.i1.13

98. Intraductal radiofrequency ablation plus biliary stent versus stent alone for malignant biliary obstruction: a systematic review and meta-analysis / M. de Oliveira Veras, D. T. H. de Moura, T. R. McCarty [et al.] // Endoscopy International Open. — 2024. — Vol. 12, N 1. — P. E23–E33. — DOI: 10.1055/a-2204-8316

99. Intraductal ultrasonography combined with percutaneous transhepatic cholangioscopy for the preoperative evaluation of longitudinal tumor extent in hilar cholangiocarcinoma / H. M. Kim, G. B. Ko, L. T. Lee [et al.] // Journal of Gastroenterology and Hepatology. — 2010. — Vol. 25, N 2. — P. 286–292. — DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05944.x

100. Intraductal ultrasonography for the diagnosis of proximal invasion in extrahepatic bile duct cancer / M. Kuroiwa, H. Goto, Y. Hirooka [et al.] // Journal of Gastroenterology and Hepatology. — 1998. — Vol. 13, N 7. — P. 715–719. — DOI: 10.1111/j.1440-1746.1998.tb00719.x

101. Intraductal ultrasound for the evaluation of patients with biliary strictures and no abdominal mass on computed tomography / S. Stavropoulos, A. Larghi, E. Verna [et al.] // Endoscopy. — 2005. — Vol. 37, N 8. — P. 715–721. — DOI: 10.1055/s-2005-870132

102. Inui, K. Three-dimensional intraductal ultrasonography / K. Inui // *Journal of Gastroenterology*. — 2000. — Vol. 35, N 12. — P. 951–952. — DOI: 10.1007/s005350070014

103. Irradiation stents vs. conventional metal stents for unresectable malignant biliary obstruction: A multicenter trial / H. D. Zhu, J. H. Guo, M. Huang [et al.] // *Journal of Hepatology*. — 2018. — Vol. 68, N 5. — P. 970–977. — DOI: 10.1007/s10620-025-09225-2

104. John, E. S. Ablative therapies of the biliary tree / E. S. John, P. R. Tarnasky, P. Kedia // *Translational Gastroenterology and Hepatology*. — 2021. — Vol. 6. — Art. 63. — DOI: 10.21037/tgh.2020.02.03

105. Lai, E. C. H. The current status of preoperative biliary drainage for patients who receive pancreaticoduodenectomy for periampullary carcinoma: a comprehensive review / E. C. H. Lai, S. H. Y. Lau, W. Y. Lau // *The Surgeon*. — 2014. — Vol. 12, N 5. — P. 290–296. — DOI: 10.1016/j.surge.2014.02.004

106. Liang, H. Metal stenting with or without endobiliary radiofrequency ablation for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma / H. Liang, Z. Peng, L. Cao // *Journal of Cancer Therapy*. — 2015. — Vol. 6, N 11. — P. 981–992. — DOI: 10.4236/jct.2015.611106

107. Long-term results of temperature-controlled endobiliary radiofrequency ablation in a normal swine model / J. H. Cho, S. Jeong, E. Kim [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. — 2018. — Vol. 87, N 4. — P. 1147–1150. — DOI: 10.1016/j.gie.2017.09.013

108. McCarty, T. R. New indications for endoscopic radiofrequency ablation / T. R. McCarty, T. Rustagi // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. — 2018. — Vol. 16, N 7. — P. 1007–1017. — DOI: 10.1016/j.cgh.2017.10.023

109. Mensah, E. T. Radiofrequency ablation for biliary malignancies / E. T. Mensah, J. Martin, M. Topazian // *Current Opinion in Gastroenterology*. — 2016. — Vol. 32, N 3. — P. 238–243. — DOI: 10.1097/MOG.0000000000000258

110. Mohammad, T. Comparing palliative treatment options for cholangiocarcinoma: photodynamic therapy vs. radiofrequency ablation / T. Mohammad, M. Kahaleh

// Clinical Endoscopy. — 2022. — Vol. 55, N 3. — P. 347–354. — DOI: 10.5946/ce.2021.274

111. Natural History and Prognostic Factors of Advanced Cholangiocarcinoma without Surgery, Chemotherapy, or Radiotherapy: A Large-Scale Observational Study / J. Park, M. H. Kim, K. P. Kim [et al.] // Gut and Liver. — 2009. — Vol. 3, N 4. — P. 298–305. — DOI: 10.5009/gnl.2009.3.4.298

112. Natural history of metastatic biliary tract cancer (BTC) patients with good performance status (PS) who were treated with only best supportive care (BSC) / J. H. Ji, H. N. Song, R. B. Kim [et al.] // Japanese Journal of Clinical Oncology. — 2015. — Vol. 45, N 3. — P. 256–260. — DOI: 10.1093/jjco/hyu210

113. Outcomes of multi-hole self-expandable metal stents versus fully covered self-expandable metal stents for malignant distal biliary obstruction in unresectable pancreatic cancer / T. Takeda, T. Sasaki, T. Okamoto [et al.] // DEN Open. — 2025. — Vol. 5, N 1. — Art. e70014. — DOI: 10.1002/deo2.70014

114. Pancreatic cancer: a review of current treatment and novel therapies / H. M. Kolbeinsson [et al.] // Journal of Investigative Surgery. — 2023. — Vol. 36, N 1. — Art. 2129884. — DOI: 10.1080/08941939.2022.2129884

115. Partially Covered Metal Stents May Not Prolong Stent Patency Compared to Uncovered Stents in Unresectable Malignant Distal Biliary Obstruction / J. Y. Kim, G. B. Ko, L. T. Lee [et al.] // Gut and Liver. — 2017. — Vol. 11, N 3. — P. 440–446. — DOI: 10.5009/gnl16245

116. Percutaneous intraductal radiofrequency ablation for clearance of occluded metal stent in malignant biliary obstruction: feasibility and early results / M. Pai, V. Valek, A. Tomas [et al.] // Cardiovascular and Interventional Radiology. — 2014. — Vol. 37, N 1. — P. 235–240. — DOI: 10.1007/s00270-013-0688-x

117. Percutaneous intraductal radiofrequency ablation for extrahepatic distal cholangiocarcinoma: a method for prolonging stent patency and achieving better functional status and quality of life / T. T. Wu, W. M. Li, H. C. Li [et al.] // Cardiovascular and Interventional Radiology. — 2017. — Vol. 40, N 2. — P. 260–269. — DOI: 10.1007/s00270-016-1483-2

118. Percutaneous intraductal radiofrequency ablation is a safe treatment for malignant biliary obstruction: feasibility and early results / M. Mizandari, M. Pai, F. Xi [et al.] // *Cardiovascular and Interventional Radiology*. — 2013. — Vol. 36, N 3. — P. 814–819. — DOI: 10.1007/s00270-012-0529-3

119. Photodynamic therapy (PDT), radiofrequency ablation (RFA) with biliary stents in palliative treatment of unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis / B. P. Mohan, S. Chandan, S. R. Khan [et al.] // *Journal of Clinical Gastroenterology*. — 2022. — Vol. 56, N 3. — P. e153–e160. — DOI: 10.1097/MCG.0000000000001524

120. Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma / M. A. Ortner [et al.] // *Gastroenterology*. — 1998. — Vol. 114, N 3. — P. 536–542. — DOI: 10.1016/s0016-5085(98)70537-2

121. Radiofrequency ablation combined with biliary stent placement versus stent placement alone for malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis / A. A. Sofi, M. A. Khan, A. Das [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. — 2018. — Vol. 87, N 4. — P. 944–951. — DOI: 10.1016/j.gie.2017.10.029

122. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia / N. J. Shaheen, P. Sharma, B. Overholt [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. — 2009. — Vol. 360, N 22. — P. 2277–2288. — DOI: 10.1053/j.gastro.2011.04.061

123. Radiofrequency ablation in the management of primary hepatic and biliary tumors / R. Hendriquez, T. Keihanian, J. Goyal [et al.] // *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. — 2022. — Vol. 14, N 1. — P. 203–215. — DOI: 10.4251/wjgo.v14.i1.203

124. Radiofrequency and malignant biliary strictures: an update / F. Auriemma, L. De Luca, M. Bianchetti [et al.] // *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. — 2019. — Vol. 11, N 2. — P. 95–102. — DOI: 10.4253/wjge.v11.i2.95

125. Safety and efficacy of percutaneous Y-configured covered stent placement for malignant hilar biliary obstruction: a prospective, pilot study / D. I. Gwon, G. Y. Ko, H. K. Yoon [et al.] // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. — 2012. — Vol. 23, N 4. — P. 528–534. — DOI: 10.1016/j.jvir.2011.12.022

126. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration / J. P. Vandenbroucke, E. von Elm, D. A. Altman [et al.] // PLoS Medicine. — 2007. — Vol. 4, N 10. — P. e297. — DOI: 10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010-w1

127. Stuart, E. A. Matching methods for causal inference: A review and a look forward / E. A. Stuart // Statistical Science. — 2010. — Vol. 25, N 1. — P. 1–21. — DOI: 10.1214/09-STS313

128. Tamada, K. Intraductal ultrasonography of the bile duct system / K. Tamada, K. Inui, J. Menzel // Endoscopy. — 2001. — Vol. 33, N 10. — P. 878–885. — DOI: 10.1055/s-2004-814512

129. The anti-migration effect of partially covered self-expandable metal stents for unresectable malignant distal biliary obstruction: A multicenter comparative study / S. Kohashi, A. Sakai, K. Furumatsu [et al.] // DEN Open. — 2025. — Vol. 5, N 1. — Art. e70100. — DOI: 10.1002/deo2.70100

130. The combination of endoluminal radiofrequency ablation and metal stent implantation for the treatment of malignant biliary stenosis — randomized study / T. Andrasina, T. Rohan, J. Panek [et al.] // European Journal of Radiology. — 2021. — Vol. 142. — Art. 109830. — DOI: 10.1016/j.ejrad.2021.109830

131. The Impact of Radiofrequency Ablation on Survival Outcomes and Stent Patency in Patients with Unresectable Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / D. Balducci, M. Montori, F. Martini [et al.] // Cancers. — 2024. — Vol. 16, N 7. — Art. 1372. — DOI: 10.3390/cancers16071372

132. The usefulness of endobiliary radiofrequency ablation before metal stent placement in unresectable malignant hilar obstruction / D. Oh, J. Chong, T. J. Song [et al.] // Journal of Gastroenterology and Hepatology. — 2022. — Vol. 37, N 10. — P. 1948–1955. — DOI: 10.1111/jgh.15967

133. TOKYO criteria 2024 for the assessment of clinical outcomes of endoscopic biliary drainage / H. Isayama, T. Hamada, T. Fujisawa [et al.] // Digestive Endoscopy. — 2024. — Vol. 36, N 11. — P. 1195–1210. — DOI: 10.1111/den.14825

134. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group / M. M. Oken, R. H. Creech, D. C. Tormey [et al.] // American Journal of Clinical Oncology. — 1982. — Vol. 5, N 6. — P. 649–655. — PMID: 7165009

135. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio–frequency ablation: complications encountered in a multicenter study / T. Livraghi, L. T. Lee, M. S. Lee [et al.] // Radiology. — 2003. — Vol. 226, N 2. — P. 441–451. — DOI: 10.1148/radiol.2262012198

136. Unilateral versus bilateral hilar stents for the treatment of cholangiocarcinoma: a multicenter international study / J. Staub, A. Siddiqui, M. Murphy [et al.] // Annals of Gastroenterology. — 2020. — Vol. 33, N 2. — P. 202–209. — DOI: 10.20524/aog.2020.0451

Приложение А

Патент на изобретение № 2867935

«Способ лечения злокачественных опухолей желчных протоков»

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2867935

Способ лечения злокачественных опухолей желчных протоков

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Тверской государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Чудных Сергей Михайлович (RU), Хоробрых Татьяна Витальевна (RU), Сутягин Андрей Андреевич (RU), Вакулин Георгий Владимирович (RU)*

Заявка № 2025135113

Приоритет изобретения 10 декабря 2025 г.

Дата государственной регистрации

в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 11 августа 2026 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 10 декабря 2045 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 00a570e47Глд4b8531b4b8818e75f29506
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 04.09.2025 по 28.11.2026

Ю.С. Зубов