

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ХІРУРГІЇ
ТА ТРАНСПЛАНТОЛОГІЇ ІМЕНІ О. О. ШАЛІМОВА
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ПОПОВ ОЛЕКСІЙ ОЛЕГОВИЧ

УДК 616.36-006.6-002.9-089:616.149-089

ДИСЕРТАЦІЯ
ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ПЕРИХІЛЯРНОЇ
ХОЛАНГІОКАРЦИНОМИ З ІНВАЗІЄЮ В ВОРІТНУ ВЕНУ

14.01.03 – хірургія

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ О. О. Попов

Науковий керівник: **Салютин Руслан Вікторович**, доктор медичних наук

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Попов О. О. Хірургічне лікування перихілярної холангіокарциноми з інвазією в ворітну вену. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 «Хірургія» (22 «Охорона здоров'я»). – Державна установа «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України», Київ, 2023.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2024.

Дисертаційна робота присвячена покращенню результатів хірургічного лікування хворих на перихілярну холангіокарциному, ускладнену інвазією в ворітну вену, шляхом оптимізації доопераційної підготовки та розробки нових резекційних хірургічних методів.

Для вирішення поставлених в роботі завдань проаналізовано результати лікування 174 хворих на перихілярну холангіокарциному, які перебували на лікуванні у відділі хірургії і трансплантації печінки Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова Національної академії медичних наук України» з 2003 по 2018. У 43 (24,2 %) випадках пацієнтам не виконували радикального оперативного втручання. Протипоказом до радикальної резекції печінки вважали: білобарне ураження ворітної вени, печінкової артерії, канцероматоз очеревини, малий за об'ємом залишок функціонуючої печінкової тканини після емболізації ворітної вени. В дослідження було включено 131 пацієнт з перихілярною холангіокарциномою, яким виконані радикальні оперативні втручання. Залежно від виявленої інвазії в ворітну вену всі пацієнти розділені на дві групи. До основної групи увійшли 61 (46,6 %) пацієнт, у яких у зв'язку з інвазією перихілярної холангіокарциноми в ворітну вену резекцію печінки доповнювали резекцією та реконструкцією ворітної вени. До групи

порівняння увійшли 70 (53,4 %) пацієнтів з перихілярною холангіокарциномою, яким виконували резекцію печінки без судинної реконструкції. Досліджувані групи були співставними за більшістю проаналізованих передопераційних клінічних характеристик і показників лабораторних даних, що дозволило коректно оцінити відмінності в перебігу раннього післяопераційного періоду та віддалений прогноз у досліджуваних групах хворих. Діагностичний доопераційний алгоритм пацієнтів з перихілярною холангіокарциномою включав: 1) встановлення діагнозу перихілярна холангіокарцинома; 2) диференціальна діагностика з доброякісними стриктурами; 3) визначення рівня ураження жовчного дерева; 4) вивчення судинної анатомії портальних і кавальних воріт печінки; 5) виявлення інвазії пухлини в ворітну вену і печінкову артерію; 6) виявлення віддалених метастазів; 7) виявлення ураження регіональних лімфовузлів; 8) оцінка функціонального стану печінки; 9) визначення маси перспективного печінкового залишку.

У нашому дослідженні допустимим рівнем білірубінемії для виконання радикальної резекції печінки при перихілярній холангіокарциномі вважали < 60 мкмоль/л. У зв'язку з цим в 116 (88,5 %) випадках виконували декомпресію жовчних шляхів за допомогою черезшкірного черезпечінкового дренивання (в 103 (88,8 %) випадках) або ендобіліарного стентування (у 13 (11,2 %) випадках). При недостатньому розрахунковому печінковому залишку, з метою моделювання останнього у 36 (25,5 %) пацієнтів виконано емболізацію гілок ворітної вени частки печінки, що планували видаляти. У 9 (6,8 %) пацієнтів виконано одномоментну черезшкірну черезпечінкову холангіостомію та емболізацію ворітної вени, що дозволило зменшити термін передопераційної підготовки хворих на 42 %. На цей винахід отримано патент України на корисну модель № 116695 від 25.05.2017.

В якості хірургічного доступу у всіх випадках застосовували розріз типу «мерседес». Після лапаротомії оцінювали наявність метастатичних

вузлів печінки, ураження регіонарних та віддалених лімфатичних вузлів, канцероматозу вісцеральної та парієтальної очеревини з метою остаточної оцінки резектабельності. Обов'язковим при перихілярній холангіокарциномі вважали розширену лімфодисекцію та виконували скелетизацію печінкової артерії та ворітної вени з метою видалення нервово-лімфатичних сплетень. Для визначення об'єму резекції печінки опиралися на тип ураження жовчних протоків, відповідно до класифікації Bismuth-Corlette, інвазію в портальні судини і глибину ураження печінки У пацієнтів основної групи незалежно від ступеня циркулярної інвазії виконували резекцію ворітної вени з подальшою портопластикою по типу «кінець в кінець». При оцінці інтраопераційних даних, таких як час операції, перетиснення ворітної вени, об'єму крововтрати та обсягу переливання компонентів крові, статистично значимих відмінностей не виявлено.

Після виконання хірургічного втручання гістологічно оцінювали ступінь диференціювання холангіокарциноми, тип росту, інвазію в ворітну вену, наявність метастатичного ураження лімфатичних вузлів.

Кореляційний аналіз між характером росту перихілярної холангіокарциноми і частотою виявлення інвазії в ворітну вену показав, що саме склерозуючий тип росту перихілярної холангіокарциноми є ключовим фактором у виникненні ураження ворітної вени. Тип ураження жовчних шляхів і ступінь диференціювання перихілярної холангіокарциноми не є значимими факторами в поширенні пухлинного процесу на ворітну вену.

Для оцінки функціонального стану печінки в післяопераційному періоді вивчали динаміку біохімічних показників крові, таких як рівень загального і прямого білірубіну, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази і гамма-глутамілтранспептидази. Також проводилося динамічне дослідження білково-синтетичної функції печінки і коагулограми. Для цього визначали рівень загального білка, альбуміну, протромбінового часу і міжнародного

нормалізованого співвідношення. Для аналізу стану печінки також визначали добові втрати асцитичної рідини і проводили оцінку розвитку печінкової енцефалопатії. Динамічні дослідження зазначених параметрів проводили на 1, 3, 7, 10 доби післяопераційного періоду в основній групі і групі порівняння.

Частота післяопераційних ускладнень і летальності істотно не відрізнялася в обох групах. Найчастіше в післяопераційному періоді відзначалися явища печінкової недостатності. Резекція ворітної вени та портопластика при резекції печінки з приводу перихілярної холангіокарциноми не збільшують відсоток післяопераційних ускладнень і летальність. Порівняльний аналіз показав, що розвиток післяопераційної печінкової недостатності визначається об'ємом резекції печінки та не залежить від резекції ворітної вени.

Післяопераційна летальність значно не відрізнялась в основній групі та групі порівняння і склала 7 (11,5 %) і 8 (11,4 %) пацієнтів відповідно. Загальна 1-, 3- і 5-річна виживаність в основній групі склала 96 %, 68,3 %, 57,4 % відповідно, а медіана виживаності – 62,3 місяця. У групі порівняння 1-, 3- і 5-річна виживаність склала 98,4 %, 76,7 % і 47,3 % відповідно, медіана – 54,2 місяця. Вищі показники віддаленої 5-річної виживаності в основній групі, на нашу думку, пов'язані з радикальнішим об'ємом резекції печінки та ворітної вени, а також з вищою частотою виявлення нодулярного типу холангіокарциноми в групі порівняння ніж в основній групі (28,6 % проти 21,3 %). За даними багатofакторного аналізу впливу на віддалену виживаність, найбільший вплив на незадовільний прогноз мають наявність віддалених метастазів, ураження чотирьох і більше регіонарних лімфатичних вузлів (N2), нодулярний тип зростання і низька диференціювання пухлини.

Таким чином, встановлено, що радикальне оперативне втручання, що включає в себе резекцію печінки з обов'язковою тотальною каудальною лобектомією, розширеною лімфодиссекцією та резекцією і реконструкцією

ворітної вени є ефективним та достатньо безпечним методом лікування хворих на перихілярну холангіокарциному з інвазією в ворітну вену.

Наукова новизна одержаних результатів. Робота є комплексним науковим дослідженням оцінки ефективності хірургічного лікування перихілярної холангіокарциноми з інвазією у ворітну вену, в результаті проведення якого одержані нові наукові дані:

- науково обґрунтовано доцільність радикального хірургічного лікування перихілярної холангіокарциноми з інвазією в ворітну вену;
- вперше доведено кореляцію між характеристикою холангіокарциноми (тип росту, тип ураження жовчних протоків і ступінь диференціювання) та частотою виникнення інвазії в ворітну вену;
- науково доведено ефективність радикального лікування хворих із перихілярною холангіокарциномою, ускладненою інвазією в ворітну вену;
- вперше виявлено фактори резектабельності перихілярної холангіокарциноми.

Практичне значення одержаних результатів. Основні положення роботи науково обґрунтовують доцільність і ефективність напрацьованих діагностично-лікувальних заходів, направлених на покращення результатів хірургічного лікування хворих з перихілярною холангіокарциномою з інвазією в ворітну вену. У результаті наукових досліджень розроблено та впроваджено у практичну діяльність органів охорони здоров'я:

- спосіб передопераційної підготовки хворого з перихілярною холангіокарциномою, який включає в себе декомпресію жовчного дерева та моделювання печінкового залишку (патент на корисну модель № 116695 Україна);
- хірургічну тактику при перихілярній холангіокарциномі з інвазією та без інвазії в ворітну вену, залежно від типу ураження жовчних протоків за Bismuth – Corlette;

- інноваційні способи вдосконалення техніки оперативних втручань, профілактики та лікування післяопераційних ускладнень.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у відділенні хірургії та трансплантації печінки Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України».

Ключові слова: перихілярна холангіокарцинома, ворітна вена, резекція печінки, портопластика.

SUMMARY

Popov O. O. Surgical treatment of perihilar cholangiocarcinoma with portal vein invasion. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

The dissertation for obtaining the scientific degree of a candidate of medical sciences in the specialty 14.01.03 – surgery (22 «Health Care»). – State institution «Shalimov's national institute of surgery and transplantation of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2023.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2024.

The dissertation is devoted to improving the results of surgical treatment of patients with perihilar cholangiocarcinoma complicated by portal vein invasion by optimizing preoperative preparation and developing new resection surgical methods.

To solve the tasks set in the work, the results of treatment of 174 patients with perihilar cholangiocarcinoma who were treated in the Department of Surgery and Liver Transplantation at the State Institution "O. O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" from 2003 to 2018 were analyzed. In 43 (24.2%) cases, patients did not undergo radical surgery. Contraindications to radical liver resection were considered: bilobar lesion of the portal vein, hepatic artery,

carcinomatosis of the peritoneum, small residual functioning liver tissue after portal vein embolization. 131 patients with perihilar cholangiocarcinoma who underwent radical surgical interventions were included in the study. Depending on the detected portal vein invasion, all patients are divided into two groups. The main group included 61 (46.6%) patients in whom, in connection with the invasion of perihilar cholangiocarcinoma into the portal vein, liver resection was supplemented by resection and reconstruction of the portal vein. The comparison group included 70 (53.4%) patients with perihilar cholangiocarcinoma who underwent liver resection without vascular reconstruction. The studied groups were comparable in terms of most of the analyzed preoperative clinical characteristics and indicators of laboratory data, which made it possible to correctly assess the differences in the course of the early postoperative period and the long-term prognosis in the studied groups of patients. The preoperative diagnostic algorithm for patients with perihilar cholangiocarcinoma included: 1) establishing a diagnosis of perihilar cholangiocarcinoma; 2) differential diagnosis with benign strictures; 3) determination of the level of damage to the biliary tree; 4) study of the vascular anatomy of the portal and caval gates of the liver; 5) detection of tumor invasion into the portal vein and hepatic artery; 6) detection of distant metastases; 7) detection of damage to regional lymph nodes; 8) assessment of the functional state of the liver; 9) determination of the weight of the prospective liver remnant.

In our study, the acceptable level of bilirubinemia for performing radical liver resection for perihilar cholangiocarcinoma was considered to be $< 60 \mu\text{mol/L}$. In this regard, in 116 (88.5 %) cases, biliary tract decompression was performed using percutaneous transhepatic drainage (in 103 (88.8 %) cases) or endobiliary stenting (in 13 (11.2 %) cases). In case of insufficient estimated liver remnant, in order to simulate the latter, embolization of the branches of the portal vein of the lobe of the liver, which was planned to be removed, was performed in 36 (25.5 %) patients. In 9 (6.8 %) patients, one-moment percutaneous biliary drainage and embolization of the portal vein were performed, which made it possible to reduce

the period of preoperative preparation of patients by 42 %. This invention received Ukrainian utility model patent No. 116695 dated 05/25/2017.

A Mercedes incision was used as a surgical access in all cases. After laparotomy, the presence of metastatic liver nodes, lesions of regional and distant lymph nodes, carcinomatosis of the visceral and parietal peritoneum were assessed for the purpose of final assessment of resectability. Extended lymphodissection was considered mandatory for perihilar cholangiocarcinoma, and skeletonization of the hepatic artery and portal vein was performed in order to remove the neuro-lymphatic plexuses. To determine the volume of liver resection, we relied on the type of bile duct damage, according to the Bismuth-Corlette classification, invasion into the portal vessels, and the depth of liver damage. In patients of the main group, regardless of the degree of circular invasion, portal vein resection was performed with subsequent "end-to-end" portoplasty. When evaluating intraoperative data, such as operation time, portal vein compression, volume of blood loss, and volume of transfusion of blood components, no statistically significant differences were found.

After the surgical intervention, the degree of cholangiocarcinoma differentiation, growth type, invasion into the portal vein, and the presence of metastatic damage to the lymph nodes were histologically assessed.

Correlation analysis between the nature of the growth of perihilar cholangiocarcinoma and the frequency of detection of invasion into the portal vein showed that the sclerosing type of growth of perihilar cholangiocarcinoma is the key factor in the occurrence of damage to the portal vein. The type of damage to the biliary tract and the degree of differentiation of perihilar cholangiocarcinoma are not significant factors in the spread of the tumor process to the portal vein.

To assess the functional state of the liver in the postoperative period, we studied the dynamics of biochemical blood parameters, such as the level of total and direct bilirubin, ALT, AST, ALP, LDH and GGT. A dynamic study of the protein-synthetic function of the liver and coagulogram was also conducted. For

this, the level of total protein, albumin, prothrombin time and international normalized ratio were determined. Daily loss of ascitic fluid and assessment of the development of hepatic encephalopathy were also determined to assess the state of the liver. Dynamic studies of the specified parameters were performed on the 1st, 3rd, 7th, and 10th days of the postoperative period in the main group and the comparison group.

The frequency of postoperative complications and mortality did not differ significantly in both groups. Hepatic failure was observed most often in the postoperative period. Portal vein resection and portoplasty in liver resection for perihilar cholangiocarcinoma do not increase the percentage of postoperative complications and mortality. Comparative analysis showed that the development of postoperative liver failure is determined by the volume of liver resection and does not depend on portal vein resection.

Postoperative mortality did not differ significantly in the main group and the comparison group and amounted to 7 (11.5 %) and 8 (11.4 %) patients, respectively. The overall 1-, 3-, and 5-year survival rates in the main group were 96 %, 68.3 %, and 57.4 %, respectively, and the median survival rate was 62.3 months. In the comparison group, 1-, 3-, and 5-year survival rates were 98.4 %, 76.7 %, and 47.3 %, respectively, with a median of 54.2 months. Higher rates of long-term 5-year survival in the main group, in our opinion, are associated with a more radical volume of resection of the liver and portal vein, as well as with a higher frequency of detection of the nodular type of cholangiocarcinoma in the comparison group than in the main group (28.6 % vs. 21.3 %). According to multivariate analysis of the impact on long-term survival, the presence of distant metastases, involvement of four or more regional lymph nodes (N2), nodular type of growth and low differentiation of the tumor have the greatest impact on an unsatisfactory prognosis.

Thus, it was established that radical surgical intervention, which includes liver resection with mandatory total caudal lobectomy, extended lymphodissection

and resection and reconstruction of the portal vein, is an effective and sufficiently safe method of treatment for patients with perihilar cholangiocarcinoma with invasion into the portal vein.

Scientific novelty of the obtained results. The work is a comprehensive scientific study of the evaluation of the effectiveness of surgical treatment of perihilar cholangiocarcinoma with invasion into the portal vein, as a result of which new scientific data were obtained:

- the expediency of radical surgical treatment of perihilar cholangiocarcinoma with invasion into the portal vein has been scientifically substantiated;

- for the first time, the correlation between the characteristics of cholangiocarcinoma (type of growth, type of damage to the bile ducts and the degree of differentiation) and the frequency of invasion into the portal vein was proven;

- the effectiveness of radical treatment of patients with perihilar cholangiocarcinoma complicated by invasion into the portal vein has been scientifically proven;

- the resectability factors of perihilar cholangiocarcinoma were identified for the first time.

Practical significance of the obtained results. The main provisions of the work scientifically substantiate the expediency and effectiveness of developed diagnostic and therapeutic measures aimed at improving the results of surgical treatment of patients with perihilar cholangiocarcinoma with invasion into the portal vein. As a result of scientific research, the following were developed and implemented in the practical activities of health care bodies:

- a method of preoperative preparation of a patient with perihilar cholangiocarcinoma, which includes decompression of the biliary tree and modeling of the liver remnant (utility model patent No. 116695 Ukraine);

- surgical tactics for perihilar cholangiocarcinoma with and without invasion into the portal vein, depending on the type of bile duct damage according to Bismuth-Corlette;

- innovative ways of improving the technique of surgical interventions, prevention and treatment of postoperative complications.

The results of the dissertation work were implemented in the Department of Surgery and Liver Transplantation of the State Institution "National Institute of Surgery and Transplantation named after O. O. Shalimov of the National Academy of Sciences of Ukraine

Key words: perihilar cholangiocarcinoma, portal vein, liver resection, portal vein reconstruction.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Котенко ОГ, Гриненко АВ, **Попов АО**, Коршак АА, Гусев АВ, Федоров ДА. Реконструкция воротной вены при оперативных вмешательствах по поводу гепатоцеллюлярной карциномы. Клінічна хірургія. 2011;9(822):5-13.

2. Котенко ОГ, **Попов АО**, Коршак АА, Гриненко АВ, Гусев АВ, Федоров ДА, Григорян МС. Хирургическое лечение хиллярной холангиокарциномы с инвазией в воротную вену. Український журнал хірургії. 2013;3(22):7-13

3. Котенко ОГ, Кондратюк ВА, Федоров ДА, Гриненко АВ, Коршак АА, Гусев АВ, **Попов АО**, Григорян МС. Результаты предоперационной эмболизации воротной вены у пациентов при билиарных опухолях печени. Клінічна хірургія. 2014;11(865):5-7.

4. Котенко ОГ, Кондратюк ВА, Федоров ДА, Гриненко АВ, Коршак АА, Гусев АВ, **Попов АО**, Григорян МС. Предоперационная эмболизация воротной вены: динамика портального давления. Клінічна хірургія. 2014;6(859):37-39.

5. Котенко ОГ, Кондратюк ВА, Федоров ДА, Гриненко АВ, Коршак АА, Гусев АВ, **Попов АО**, Григорян МС. Рентгеноэндоваскулярная эмболизация ветвей воротной вены при подготовке больных к обширной резекции печени. Клінічна хірургія. 2015;4(872):5-8.

6. Котенко ОГ, **Попов АО**, Гриненко АВ, Гусев АВ, Григорян МС, Федоров ДА, Коршак АА, Остапишен АН, Минич АА. Резекция воротной вены в лечении перихилярной холангиокарциномы. Український журнал хірургії. 2017;4(35):10-17

7. Котенко ОГ, **Попов АО**, Гриненко АВ, Гусев АВ, Григорян МС, Федоров ДА, Коршак АА, Остапишен АН, Минич АА. Хирургическое лечение перихилярной холангиокарциномы с инвазией в воротную вену. Клінічна хірургія. 2018;1(85):12-16.

8. Котенко ОГ, Кондратюк ВА, **Попов АО**, Гриненко АВ, Гусев АВ, Федоров ДА, Коршак АА, Григорян МС, Остапишен АН, Минич АА, Жиленко АІ, Юзвик КА. Агрессивная тактика хирургического лечения перихилярной холангиокарциномы с инвазией в воротную вену. Український журнал хірургії. 2018;1(36):35-42.

9. Котенко ОГ, Кондратюк ВА, **Попов ОО**, Гриненко ОВ, Гусев АВ, Федоров ДО, Коршак ОО, Григорян МС, Остапишен ОА. Віддалені результати емболізації гілок ворітної печінкової вени у пацієнтів з розповсюдженими новоутвореннями печінки. Клінічна хірургія. 2018;6(85):18-20.

10. Усенко ОЮ, Гриненко ОВ, Жиленко АІ, **Попов ОО**, Гусев АВ, Власенко ДА. Хірургічне лікування периферичної холангіокарциноми з інвазією у вісцеральні вени. Клінічна хірургія. 2020;7-8(87):4-9.

11. **Попов ОО**. Surgical treatment of the perihilar cholangiocarcinoma with portal vein invasion. Journal of Education, Health and Sport. 2023;13(4):423-437.

12. Котенко ОГ, **Попов АО**, Гриненко АВ, Гусев АВ, Григорян МС, Федоров ДА, Коршак АА, Остапишен АН, Минич АА, Жиленко АИ, Юзвик КА. Выбор метода хирургического лечения перихилярной холангиокарциномы. Журнал НАМН України. 2018;24(3-4):250-257.

13. Котенко ОГ, **Попов АО**, Коршак АА, Кондратюк ВА, Федоров ДА, Гриненко АВ, Гусев АВ, Григорян МС, Остапишен АА, винахідники; ДУ «Національний Інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова» НАМН України, патентовласник. Спосіб передопераційної підготовки хворого з перихілярною холангіокарциномою. Патент України на корисну модель № 116695. 2017 трав. 25.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

14. Kotenko OG, **Popov AO**, Korshak AA, Grinenko AV, Fedorov DA, Husiev AV, Grigorjan MS. Aggressive surgical treatment for hilar cholangiocarcinoma (Ukrainian approach). НРВ. 2014;16:36-37.

15. Kotenko OG, **Popov AO**, Korshak AA, Grinenko AV, Fedorov DA, Husiev AV, Grigorjan MS. Surgical treatment of perichillar cholangiocarcinoma with vascular invasion. НРВ. 2014;16:259-260.

16. Котенко ОГ, **Попов АО**, Калита МЯ, Гриненко АВ, Гусев АВ, Коршак АА, Федоров ДА, Григорян МС, Остапишен АН. Хирургическое лечение холангиокарциномы конfluence желчных протоков. В: Материалы XXIII съезда хирургов Украины; 2015 октяб. 21-23; Киев. Киев; 2015. с. 116-117.

17. Kotenko OG, **Popov AO**, Korshak AA, Grinenko AV, Fedorov DA, Husiev AV, Grigorjan MS. Results of vascular resection for patient with perichilar cholangiocarcinoma. In: Abstracts of the 11th International Congress of the

European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association; 2015 April 21–24; Manchester. Manchester; 2015. p. 184.

18. Котенко ОГ, **Попов АО**, Гриненко АВ, Калита НЯ, Гусев АВ, Коршак АА, Федоров ДА, Григорян МС, Остапишен АА. Агрессивная тактика хирургического лечения перихилярной холангиокарциномы с инвазией в воротную вену. В: Матеріали XIII з'їзду онкологів та радіологів України; 2016 трав. 26-28; Київ. Київ; 2016. с. 82.

19. Котенко ОГ, Попов АО, Калита НЯ, Гриненко АВ, Гусев АВ, Коршак АА, Федоров ДА, Григорян МС, Остапишен АА. Хирургическое лечение перихилярной холангиокарциномы. В: Материалы международного конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ; 14-2016 сентяб. 16; Минск. Минск, 2016. С. 209-210.

20. Kotenko OG, **Popov AO**, Korshak AA, Grinenko AV, Fedorov DA, Husiev AV, Grigorjan MS, Ostapishen O.M., Minich A.A. Results of portal vein and hepatic artery resection for surgical treatment of Klatskin tumor. P45.07. In: Abstracts of the 12th Biennial E-ANPBA Congress 2017; May, 23rd – 26th, 2017; Mainz. Mainz; 2017. p. 229.

21. Котенко ОГ, **Попов АО**, Калита НЯ, Гриненко АВ, Гусев АВ, Коршак АА, Федоров ДА, Григорян МС, Остапишен АА. Хирургическое лечение перихилярной холангиокарциномы. Клінічна хірургія. 2018;6.2:103.

22. Котенко ОГ, **Попов АО**, Калита НЯ, Гриненко АВ, Гусев АВ, Коршак АА, Федоров ДА, Григорян МС, Остапишен АА Минич АА. Резекция воротной вены в лечении перихилярной холангиокарциномы. В: Матеріали XXIV з'їзду хірургів України; 2018 верес. 26-28; Київ. Київ; 2018. с. 148.

23. Kotenko OG, **Popov AO**, Korshak AA, Grinenko AV, Fedorov DA, Husiev AV, Grigorjan MS, Ostapishen OM, Zhylenko AI, Uuzvyk KA. Surgical treatment of perihilar cholangiocarcinoma with vascular invasion. In: Abstracts of

the 13th Congress of the European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association (E-AHPBA 2019); 2019 June 4–5; Amstardam. Amstardam; 2019. Poster № 302.

24. **Popov O.** Surgical treatment of perihilar cholangiocarcinoma with vascular invasion. In: Abstracts of the 7th Biennial Congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association (A-HPBA 2019); 2019 September 4–7; Seoul. Seoul; 2019. Abstract № 1046.

25. Kotenko OG, **Popov OO**, Korshak OO, Grinenko OV, Fedorov DA, Husiev AV, Grigorjan MS, Ostapishen OM, Zhylenko AI. Single center results of visceral vascular resection for surgical treatment of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. In: Abstracts of the 3rd international advanced liver & pancreas surgery symposium (ISLS 2019); 2019 October 10-12; Istambul. Istambul; 2019. Abstract OP-11.

26. Kotenko OG, **Popov OO**, Korshak OO, Grinenko OV, Fedorov DA, Husiev AV, Grigorjan MS, Ostapishen OM, Zhylenko AI. The results of portal vein resection and reconstruction for treatment of Klatskin tumor. In: Abstracts of the 3rd international advanced liver & pancreas surgery symposium (ISLS 2019); 2019 October 10-12; Istambul. Istambul; 2019. Abstract EP-134.

27. **Popov O.** Single center experience of surgical treatment of perihilar cholangiocarcinoma with portal vein invasion. In: Abstracts of the HBP Surgery week 2020 & the 52nd Annual Congress of the Korean Association of HBP Surgery; 2020 July 27-29; Seoul. Seoul; 2020. EP004.

28. **Popov O**, Hrinenko O, Zhylenko A, Korshak O, Husiev A, Fedorov D, Ostapishen O, Khomiak A. Surgical treatment of perihilar cholangiocarcinoma. *Ann Hepatobiliary Pancreatic Surg.* 2021;25(Suppl 1):S220.

29. **Popov O.** Surgical treatment of the perihilar cholangiocarcinoma with portal vein invasion. In: Abstracts of the 15th Biennial Congress of the European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association (E-AHPBA 2023); 2023 June 6-9; Lion. Lion; 2023. Poster PBB-071.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	19
Вступ	20
Розділ 1 Сучасні методи діагностики та лікування перихілярної холангіокарциноми (огляд літератури)	26
1.1 Епідеміологія	26
1.2 Фактори ризику	27
1.3 Патоморфологія перихілярної холангіокарциноми	29
1.4 Класифікація перихілярної холангіокарциноми	32
1.5 Клініка та діагностика перихілярної холангіокарциноми	39
1.6 Передопераційна підготовка	43
1.7 Неoad'ювантна хіміо та променева терапія.	46
1.8 Хірургічне лікування	47
1.9 Трансплантація печінки	50
1.10 Хіміотерапія і променева терапія в лікуванні перихілярної холангіокарциноми	51
1.11 Ускладнення і летальність	53
Розділ 2 Клінічна характеристика досліджуваних груп пацієнтів та методи дослідження	56
2.1 Загальна характеристика хворих	56
2.2 Методи дослідження	64
Розділ 3 Передопераційна оптимізація стану пацієнтів із перихілярною холангіокарциномою	75
Розділ 4 Вибір об'єму і характеристика оперативних втручань у хворих із перихілярною холангіокарциномою	86
4.1 Основні принципи резекції печінки при перихілярній холангіокарциномі	88
4.2 Техніка резекції печінки.	91

4.2.1 Правобічна гемігепатектомія з тотальною каудальною лобектомією	91
4.2.2 Правобічна трисекціоектомія	92
4.2.3 Лівобічна гемігепатектомія з тотальною каудальною лобектомією	93
4.2.4 Лівобічна трисекціоектомія	95
4.3 Особливості хірургічних втручань основної групи	96
Розділ 5 Морфологічні особливості перихілярних холангіокарцином	102
5.1 Характеристика морфологічної будови перихілярної холангіокарциноми	102
5.2 Особливості інвазії ворітної вени	109
5.3 Характер метастазування в лімфатичні вузли	111
5.4 Кореляція між типом ураження жовчних шляхів та інвазією у ворітну вену	114
Розділ 6 Результати хірургічного лікування перихілярної холангіокарциноми	118
6.1 Порівняльна характеристика оперативних втручань	118
6.2 Порівняльна характеристика морфологічних типів і стадіювання пацієнтів із перихілярною холангіокарциномою	122
6.3 Порівняльна характеристика функціонального стану печінки в післяопераційному періоді	125
6.4 Порівняльна характеристика ускладнень і летальності	138
6.5 Віддалені результати оперативних втручань в контрольній і основній групах	143
Розділ 7 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	151
Висновки	161
Список використаних джерел	163
Додатки	192

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ – аспартатамінотрансфераза

ГГТП – гамма-глутамілтранспептидаза

ЕКГ – електрокардіограма

ЛДГ – лактатдегідрогеназа

ЕРХПГ – ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія

ЛФ – лужна фосфатаза

МНО – міжнародний нормалізований час

МРТ – магнітно-резонансна томографія

ПЕТ / КТ – позитронно-емісійна комп'ютерна томографія

ППН – післяопераційна печінкова недостатність

ПЧ – протромбіновий час

РЕА – раково-ембріональний антиген

СКТ – спіральна комп'ютерна томографія

УЗД – ультразвукове дослідження

УЗДС – ультразвукове дослідження судин

ЧЧХС – черезшкірна черезпечінкова холангіостомія

ФЕГДС – фіброезофагодуоденоскопія

FLR – перспективний печінковий залишок

PVE – емболізація ворітної вени

PV – ворітна вена

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Холангіокарцинома – є другим за частотою виявлення первинним раком печінки, і становить до 25 % всіх первинних злоякісних пухлин печінки і 2 % від усіх злоякісних новоутворень черевної порожнини. Перихілярна холангіокарцинома (пухлина Клацкіна) – це окремий тип холангіокарциноми, що уражує розгалуження жовчних протоків та анатомічно обмежується умбілікальною порцією ворітної вени зліва та місцем відходженням правої задньої ворітної вени справа [7]. Вперше перихілярну холангіокарциному описав американський патолог Gerald Klatskin [4] у 1965 році. Частота виявлення перихілярної холангіокарциноми варіює в залежності географічного регіону та пов'язана з різними факторами ризику, що переважають в різних країнах [3; 9], і складає від 1,2-1,5 випадки на 100000 населення в європейському регіоні до 113 випадків на 100 000 населення в азіатських країнах. На даний час перихілярна холангіокарцинома є складною онкологічною патологією, та її лікування залишається однією з важких проблем хірургічної гепатології. У зв'язку з резистентністю холангіокарциноми до системної хіміотерапії, тільки хірургічний метод залишається єдиним радикальним лікуванням, що може надати шанс хворим на довготривалу виживаність. Загальна кількість резекцій печінки, навіть у великих гепато-панкреато-біліарних центрах при пухлини Клацкіна залишається малою, а частота нерезектабельних випадків досягає від 35 до 94% і значно знаходиться в залежності від точної доопераційної діагностики та досвіду хірурга [6; 45; 55; 146–150]. Серед пацієнтів із перихілярною холангіокарциномою, яким виконано резекцію печінки, частота R0 резекцій коливається від 14 % до 78 % і також залежить від клініки [6; 45; 55; 146–150]. За даними більшості досліджень, R0 резекція печінки має першорядне значення для покращення віддаленої виживаності

[55; 151–154]. В даний час, всі великі гепато-панкреато-біліарні центри пропагують виконання великих резекцій печінки при перихілярній холангіокарциномі, що дозволяє отримати як поздовжній так і радіальний негативний край резекції [55; 102; 121; 130; 134; 144; 149; 151; 153; 154].

Однією з важливих і характерних особливостей перихілярної холангіокарциноми є інвазія пухлини в область біфуркації ворітної вени, яка зустрічається в 30–45 % випадків [144; 172]. Анатомічна варіабельність та складність структур воріт печінки, високий ризик виникнення масивної крововтрати під час оперативного втручання, висока ймовірність виникнення післяопераційної печінкової недостатності та інших ускладнень у хворих з перихілярною холангіокарциномою з інвазією в ворітну вену є стримуючими факторами для більшості онкологічних центрів. Тому інвазія перихілярної холангіокарциноми в ворітну вену або її гілки традиційно є проти показом до виконання радикальних резекцій печінки. Однак працями деяких авторів показана можливість лікування таких пацієнтів з прийнятними рівнями летальності та п'ятирічної виживаємості [7–9]. Це направлення хірургії перихілярної холангіокарциноми є найменш вивченим, перспективним та суперечливим.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи відділу трансплантації та хірургії печінки Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України на тему «Розробити способи хірургічного лікування перихілярної холангіокарциноми з інвазією в ворітну вену» (номер державної реєстрації 0115U006690). Автор – відповідальний виконавець цієї НДР.

Мета роботи: покращити результати хірургічного лікування хворих з перихілярною холангіокарциномою з інвазією в ворітну вену шляхом розробки і впровадження оптимального алгоритму доопераційної

діагностики та підготовки, критеріїв відбору пацієнтів, післяопераційного моніторингу та прогнозування ускладнень.

Завдання дослідження:

1. Розробити оптимальний алгоритм обстеження та підготовки до радикального оперативного втручання хворих з перихілярною холангіокарциномою

2. Визначити критерії резектабельності та розробити тактику хірургічного лікування перихілярної холангіокарциноми з інвазією в ворітну вену

3. Дослідити кореляційний взаємозв'язок між морфологічними характеристиками перихілярної холангіокарциноми та частотою її інвазії у ворітну вену.

4. Вивчити функціональний стан печінки після радикальних операцій з резекцією і без резекції ворітної вени у хворих з перихілярною холангіокарциномою.

5. Вивчити вплив резекції та реконструкції ворітної вени при резекції печінки у хворих з перихілярною холангіокарциномою на показники післяопераційних ускладнень та летальність.

6. Вивчити найближчі та віддалені результати хірургічного лікування перихілярної холангіокарциноми з інвазією в ворітну вену.

7. Вивчити фактори, які впливають на віддалену виживаність хворих з перихілярною холангіокарциномою.

Об'єкт дослідження – перихілярна холангіокарцинома.

Предмет дослідження – хірургічне лікування перихілярної холангіокарциноми з інвазією в ворітну вену.

Методи дослідження: клінічні (для аналізу клінічних характеристик доопераційного стану пацієнтів та перебігу післяопераційного періоду), лабораторні (для аналізу динаміки показників загального та біохімічного аналізів крові), інструментальні (для вивчення судинної анатомії портальних

і кавальних воріт печінки, виявлення інвазії пухлини в ворітну вену, печінкову артерію, наявності метастазування), гістологічні (для визначення типу будови холангіокарциноми, ступеня диференціювання, та оцінки ураження лімфатичних вузлів), статистичні (для обробки одержаних даних).

Наукова новизна одержаних результатів. Робота є комплексним науковим дослідженням оцінки ефективності хірургічного лікування перихілярної холангіокарциноми з інвазією у ворітну вену, в результаті проведення якого одержані нові наукові дані:

- науково обґрунтовано доцільність радикального хірургічного лікування перихілярної холангіокарциноми з інвазією в ворітну вену;
- вперше доведено кореляцію між характеристикою холангіокарциноми (тип росту, тип ураження жовчних протоків і ступінь диференціювання) та частотою виникнення інвазії в ворітну вену;
- науково доведено ефективність радикального лікування хворих із перихілярною холангіокарциномою, ускладненою інвазією в ворітну вену;
- вперше виявлено фактори резектабельності перихілярної холангіокарциноми.

Практичне значення одержаних результатів. Основні положення роботи науково обґрунтовують доцільність і ефективність напрацьованих діагностично-лікувальних заходів, направлених на покращення результатів хірургічного лікування хворих з перихілярною холангіокарциномою з інвазією в ворітну вену. У результаті наукових досліджень розроблено та впроваджено у практичну діяльність органів охорони здоров'я:

- спосіб передопераційної підготовки хворого з перихілярною холангіокарциномою, який включає в себе декомпресію жовчного дерева та моделювання печінкового залишку (патент на корисну модель № 116695 Україна);

- хірургічну тактику при перихілярній холангіокарциномі з інвазією та без інвазії в ворітну вену, залежно від типу ураження жовчних протоків за Bismuth – Corlette;

- інноваційні способи вдосконалення техніки оперативних втручань, профілактики та лікування післяопераційних ускладнень.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у відділенні хірургії та трансплантації печінки Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України».

Особистий внесок здобувача. Здобувач особисто проаналізовано наукову літературу і патентну інформацію за темою, сформульовано мету і завдання дослідження, визначено шляхи вирішення наукового завдання, види та обсяг досліджень, критерії оцінки одержаних результатів; виконано клінічну частину дисертаційної роботи, проведено формування груп спостереження, порівняльний аналіз, узагальнення та статистичну обробку даних клініко-лабораторного та інструментального обстеження хворих, запропоновано інноваційні способи вдосконалення техніки оперативних втручань, профілактики та лікування післяопераційних ускладнень. Автором проаналізовано отримані результати, написано всі розділи дисертації, сформульовано та науково обґрунтовано висновки і практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні результати та положення дисертації оприлюднено на: XXIII з'їзді хірургів України (Київ, 2015), 11th International Congress of the European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association (Manchester, 2015); XIII з'їзді онкологів та радіологів України (Київ, 2016), міжнародному конгресі «Актуальні питання надання хірургічної допомоги та анестезіологічного забезпечення в умовах воєнного і мирного часу» (Київ, 2016), міжнародному конгресі «Асоціації гепатопанкреато-біліарних хірургів країн СНД» (Київ, 2016), міжнародній конференції «Multidisciplinary approaches in treatment of liver diseases» (Tbilisi, 2016), 12th Biennial E-ANPBA Congress 2017 (Mainz, 2017), науково-практичній

конференції з міжнародною участю «Суперечливі та невирішені питання абдомінальної хірургії», присвяченій 115-річчю кафедрам загальної та факультетської хірургії Одеського національного медичного університету організованих професором К. М.Сапежко (Одеса, 2018), XXIV з'їзді хірургів України (Київ, 2018), 13th Congress of the European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association (E-АНРВА 2019) (Amsterdam, 2019), the 7th Biennial Congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association (Seoul, 2019), HBP Surgery week 2020 & the 52nd Annual Congress of the Korean Association of HBP Surgery (Seoul, 2020), the 15th Biennial Congress of the European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association (Lyon, 2023).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 29 наукових праць, з них 9 статей у наукових фахових виданнях України, 1 – в іноземному періодичному виданні, 2 – в наукових журналах, 16 публікацій у матеріалах з'їздів, конгресів, конференцій, 1 патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 200 сторінках машинописного тексту та складається з вступу, огляду літератури, трьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення їхніх результатів, висновків, рекомендацій в практику, списку використаних джерел, який включає 252 бібліографічних описів, та додатків. Дисертація ілюстрована 46 таблицями, 73 рисунком. Список використаних джерел і додатки викладено на 37 сторінках.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПЕРИХІЛЯРНОЇ ХОЛАНГІОКАРЦИНОМИ

Холангіокарцинома є другим, після гепатоцелюлярної карциноми, за частотою виявлення первинним раком печінки, і становить 15-25 % всіх первинних злоякісних новоутворень печінки [1-3].

У 1965 році, американський патолог Gerald Klatskin [4], вперше описав клінічні особливості 13 пацієнтів з аденокарциномою воріт печінки. На його честь перихілярну холангіокарциному було названо пухлиною Клацкіна. Слід зазначити, що в оригінальній статті 1965 року, 3 з 13 випадків описувалися як масформуюча пухлина від 5 до 15 см, яка інвазує у конфлюєнс жовчних протоків. В подальшому, К. Okuda і співавтори [5] у 1977 році вивчали результати аутопсії хворих із внутрішньопечінковою холангіокарциномою і прийшли до висновку, що хілярний тип внутрішньопечінкової холангіокарциноми має схожість з раком позапечінкових жовчних протоків. У 2009 році А. Nakeeb і співавтори [6], визначали перихілярну холангіокарциному, як пухлину, яка залучає або потребує резекції конфлюєнсу жовчних протоків, навіть при наявності великої внутрішньопечінкової пухлини. На сьогодні перихілярною холангіокарциномою називають холангіокарциному, яка виходить із розвилки жовчних протоків, анатомічно обмежується умбілікальною порцією ворітної вени зліва та місцем відходження правої задньої ворітної вени справа [7].

1.1 Епідеміологія

Холангіокарцинома є порівняно рідким видом злоякісних пухлин і становить близько 3 % від усіх злоякісних новоутворень органів черевної порожнини. [2; 8; 9].

Захворюваність на перихілярну холангіокарциному варіює в залежності від географічного регіону та пов'язана з різними факторами ризику, що переважають в різних країнах [3; 9]. Так, частота виникнення перихілярної холангіокарциноми в азіатських країнах становить 113 випадків на 100 000 населення [3; 9], в США – 0,85 випадків на 100000 населення [10]. В європейському регіоні частота виявлення перихілярної холангіокарциноми становить 1,2-1,5 на 100000 населення [9]. Холангіокарцинома рідко зустрічається у віці до 40 років, найбільш часто хвороба проявляється у осіб старше 60 років [9; 11], але виявляються випадки хвороби у пацієнтів молодого віку. Найбільш часто на перихілярну холангіокарциному хворіють чоловіки, ніж жінки і це співвідношення між чоловіками та жінками за даними різних авторів становить 1: (1,2-1,5) [1; 9; 12– 15].

1.2 Фактори ризику

Факторами ризику виникнення перихілярних холангіокарцином є: первинний склерозуючий холангіт, кісти холедоха, хвороба Каролі, гепатолітіаз. Іншими менш встановленими потенційними факторами ризику (табл. 1.1) можуть бути запальні захворювання кишечника, вірусний гепатит В, вірусний гепатит С, цироз печінки, цукровий діабет, ожиріння, зловживання алкоголем, куріння, генетична схильність [9]. Однак, у більшості пацієнтів неможливо ідентифікувати конкретні причини захворювання [1; 2].

Первинний склерозуючий холангіт є визнаним фактором ризику розвитку перихілярної холангіокарциноми. Хронічний запальний процес, проліферація біліарного епітелію, продукція ендогенних жовчних мутагенів і застій жовчі запускають механізми канцерогенезу [8]. Частота виникнення перихілярної холангіокарциноми серед пацієнтів із первинним склерозуючим холангітом становить від 6 % до 36 % [16; 17]. За даними дослідження,

проведеному в клініці Мейо, середній час від моменту постановки діагнозу первинного склерозуючого холангіту до виникнення перихілярної холангіокарциноми становить 4,1 року (діапазон 0,8-15 років) [18]. Кіста холедоха, яка зумовлює хронічний холестаза, внутрішньопротокове підвищення концентрації жовчних кислот є фактором ризику злоякісних новоутворень жовчних протоків [19]. У хворих із кістозною трансформацією жовчних проток ймовірність розвитку перихілярної холангіокарциноми в 10 – 50 разів вище в порівнянні з населенням в цілому [19; 20]. Також відзначається збільшення частоти розвитку перихілярної холангіокарциноми з 0,7 % у хворих до 20 років, до 14 % у більш старших пацієнтів з кістами жовчних проток [21]. Повідомляється, що виявлення перихілярної холангіокарциноми у пацієнтів із кистою холедоха в середньому відбувається у віці 32 роки [19; 22].

Таблиця 1.1 – Фактори ризику перихілярної холангіокарциноми

Встановлені	Менш встановлені	Потенційні
Первинний склерозуючий холангіт (ПСХ)	Запальні захворювання кишечника в поєднанні з ПСХ	Ожиріння
Кісти жовчних шляхів	Цироз печінки	Тютюнокуріння
Хвороба Каролі	Вірусний гепатит В	Генетична схильність
Гепатолітіаз	Вірусний гепатит С	Зловживання алкоголем

За даними літератури, ризик малігнізації різко знижується після повної резекції кісти холедоха, проте ці пацієнти все одно залишаються в зоні підвищеного ризику розвитку перихілярної холангіокарциноми, в порівнянні з рештою популяції [19; 23; 24; 25]. Наявність конкрементів в проксимальних відділах жовчного дерева або гепатолітіаз також є встановленим чинником

розвитку перихілярної холангіокарциноми. Найбільш часто гепатолітіаз зустрічається в країнах південно-східної Азії (до 20 % в Таїланді), і досить рідко (1-2 %) на європейському континенті. Було доведено, що тривалий холангіт, застій жовчі і бактеріальна інфекція призводять до малігнізації [26; 27]. Так, дослідження Zhou Y. M. і співавторів доводить, що гепатолітіаз є встановленим чинником ризику розвитку перихілярної холангіокарциноми з OR 58 % (95 % CI 1,97–16,9) [28]. У західній літературі не так багато джерел, які доводять зв'язок гепатолітіаза з розвитком перихілярної холангіокарциноми. Однак в італійському випадку – в контрольному дослідженні, Donato F. і співавтори, також показують значний зв'язок між гепатолітіазом і перихілярною холангіокарциномою на рівні OR 6,7 (95 % CI 1,3–33,4) [29].

1.3 Патоморфологія перихілярної холангіокарциноми

Макроскопічно, за характером росту перихілярної холангіокарциноми Todoroki T. і співавтори, виділяють поліпоїдний, нодулярний, скірозний і дифузно-інфільтративний типи [30]. За даними Sakamoto E. і співавторів, виділяють папілярний, нодулярний, дифузно – інфільтративний і нодулярно-інфільтративний тип росту перихілярної холангіокарциноми, кожен з яких відрізняється резектабельністю та віддаленим прогнозом [31]. Відповідно до класифікації Японського товариства гепато-панкреато-біліарних хірургів (JSHBPS) виділяють папілярний (папілярний-інфільтративний, папілярно-розширюючий підтипи), нодулярний (нодулярно-інфільтративний, нодулярно-розповсюджений підтипи) і плоский тип (плоско-інфільтративний, плоско-розповсюджений підтипи) [32]. Zaydfudim V. M. і співавтори, макроскопічно класифікують перихілярну холангіокарциному на три підтипи – папілярний, нодулярний і склерозуючий [33]. В даний час остання класифікація є найбільш прийнятою і часто цитованою. Поліпоїдний

або папілярний тип найбільш рідкісний тип поширення перихілярної холангіокарциноми, що представляє собою м'яко тканину, рихлу пухлину у вигляді цвітної капусти, що розповсюджується в просвіт жовчної протоки. Нодулярний тип характеризується сіро-білою твердою структурою, яка походить із слизової оболонки жовчної протоки та поширюється в її просвіт. Склерозуючий або скірозний тип або нодулярно-інфільтративний, найбільш часто розповсюджений тип, що представляє пухлини щільної структури з невеликим випинанням в просвіт жовчної протоки і поширюються в товщу стінки протоки зі схильністю до поширення на навколишні тканини. При дифузно-інфільтративному типі пухлина представлена у вигляді нечіткої стриктури жовчної протоки у вигляді волокнистого потовщення стінки жовчної протоки [34]. На практиці, така макроскопічна класифікація представляє труднощі виділення конкретного типу росту, в зв'язку з тим, що у більшості випадків перихілярна холангіокарцинома має змішані форми[35]. В даний час, згідно із 4-м виданням класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я пухлин шлунково-кишкового тракту, визнаний цілий ряд гістологічних підтипів перихілярної холангіокарциноми (табл. 1.2) [36].

У більшості випадків гістологічно, захворювання Клацкіна, являє собою добре чи помірно диференційовану аденокарциному [37; 38]. Аденокарцинома жовчних протоків характеризується тубулярною або залозистою структурою в типовій десмопластичній стромі з варіабельною запальною відповіддю [34]. Також можуть зустрічатися ущільнення і тяжі при низькодиференційованій аденокарциномі та такі ж папілярні групи можуть визначатися на поверхні пухлини. Пухлинні клітини мають стовпчасту або кубічну структуру з невеликою кількістю прозорої еозинофільної цитоплазми [39]. Для аденокарциноми жовчних протоків також характерна інвазія в лімфатичні протоки і воротну вену [39-41].

Таблиця 1.2 – Класифікація гістологічних підтипів перихілярної холангіокарциноми, згідно з ВООЗ (2010)

Код	Гістологічні підтипи
8010	Карцинома in situ
8148	Біліарна інтраепітеліальна неоплазія, високодиференційована (Billn-3)
8503	Інтрадуктальна папілярна неоплазія із високодиференційованою дисплазією
8470	Муциозна кістозна неоплазія із високодиференційованою інтраепітеліальною дисплазією
8140	Аденокарцинома
8140	Аденокарцинома, біліарний тип
8140	Аденокарцинома, шлунковий феволярний тип
8144	Аденокарцинома, кишкового типа
8310	Світлоклітинна аденокарцинома
8480	Муциозна аденокарцинома
8490	Персневидноклітинна карцинома
8070	Сквамозноклітинна карцинома
8560	Аденосквамозна карцинома
8020	Недиференційована карцинома
8246	Високодиференційована нейроендокринна карцинома
8041	Дрібноклітинна нейроендокринна карцинома
8503	Інтрадуктальна папілярна неоплазія із асоційованою інвазивною карциномою
8470	Муциозна кістозна неоплазія із асоційованою інвазивною карциномою

За даними японських авторів з Університету Нагоя, одним з найважливіших прогностичних факторів, є здатність перихілярної холангіокарциноми до периневральної інвазії [42]. Поширення шляхом прямої інвазії в перидуктальну жирову тканину, стінку ворітної вени,

печінкової артерії та передлежачі тканини печінки є характерними для аденокарциноми жовчних протоків [43; 44]. За даними досліджень перихілярна холангіокарцинома є пухлиною із повільним ростом та характерною в 30–50 % випадків периневральною і лімфатичною інвазією [35; 40; 41; 45]. Відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я, аденокарциноми жовчних протоків класифікуються за ступенем залозистої або тубулярної диференціації [38; 39]. Для високо-, помірно- і низькодиференційованих аденокарцином характерним є вміст відповідно 95 %, 40 % – 94 %, 5 % – 39 % залозистої тканини [38].

Останнім часом для верифікації гістології все більше застосовують імуногістохімічне дослідження перихілярної холангіокарциноми [47]. Так, Leong A. S. і співавтори, в своєму дослідженні показують, що холангіокарциноми експресують CK7, CK19, BerEP4 і проявляють цитоплазматичне фарбування раково-ембріонального антигену, на відміну від гепатоцелюлярної карциноми, яка експресує HerPer1 і мембранозне фарбування для поліклонального раково-ембріонального антигену [48]. Також з'являються дослідження про роль імуногістохімії для прогнозування довгострокового виживання пацієнтів після радикального лікування [47].

1.4 Класифікація перихілярної холангіокарциноми

В даний час найбільш широко використовується чотири основних класифікації перихілярної холангіокарциноми – класифікація Bismuth-Corlette, класифікація Американського Об'єданого Комітету Раку (AJCC), класифікація The Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) і класифікація Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancretic Surgery (JSHBPS). Перша класифікація перихілярної холангіокарциноми, яка залишається актуальною на сьогоднішній день, була запропонована Bismuth H. і Corlette

МВ. в 1975, і модифікована в 1992 році [49; 50]. Це проста система, яка фокусується виключно на рівні ураження жовчного дерева і поздовжньому поширенні перихілярної холангіокарциноми (рис. 1.1).

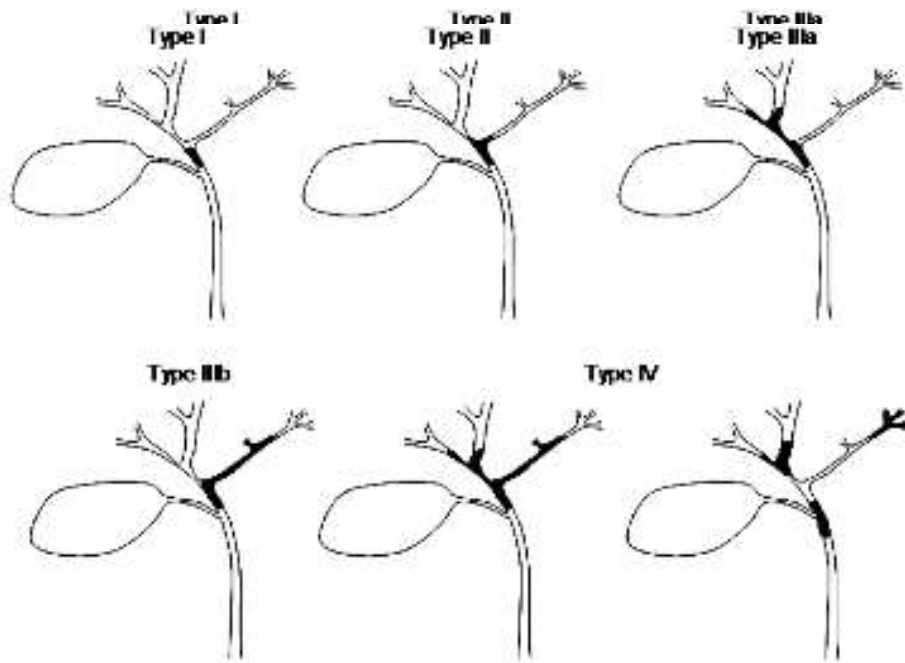


Рисунок 1.1. Класифікація Bismuth – Corlette

При типі I по Bismuth – Corlette пухлина вражає загальну печінкову протоку нижче злиття правої і лівої дольових жовчних протоків. До другого типу відносять перихілярну холангіокарциному, де уражено розвилку жовчних протоків. При типі IIIa перихілярна холангіокарцинома поширюється на праву дольову протоку, при типі IIIb – ліву дольову протоку. При типі IV по Bismuth-Corlette пухлина вражає розвилку жовчних проток, правий і лівий дольові протоки з поширенням на секційні жовчні протоки або включає кілька переривчастих вогнищ холангіокарциноми. Класифікація Bismuth-Corlette [49; 50] дозволяє оцінити рівень ураження жовчних протоків, але не враховує інвазію в вісцеральні судини, лімфатичні вузли і метастатичне ураження. Це різко знижує інформативність і прогностичну цінність цієї класифікації. Ще одним чинником, що знижує інформативність

класифікації Bismuth-Corlette є анатомічні варіанти розподілу жовчних шляхів [51].

Деякі гепато-панкреато-біліарні хірурги в своїх дослідженнях пропонують модифіковані варіанти класифікації Bismuth-Corlette. Так, група з Університету Пітсбурга (США), під керівництвом Т. Starzl запропонувала доповнити класифікацію Bismuth-Corlette. До IIIa + типу відносять пухлини, які інвазують в праву передню і праву задню жовчні протоки. До типу IIIb + запропоновано відносити пухлини, які проростають в 2,3,4 сегментарні жовчні протоки. Також запропонований тип IVa, при якому перихілярна холангіокарцинома уражає вторинні біфуркації правої жовчної протоки, тип IVb, при якому йде розповсюдження пухлини вздовж сегментарних протоків 2,3,4, I тип V, який є комбінацією IVa і IVb типів [52]. Pitt HA і співавтори з Університету Джона Хопкінса (США) запропонували розширити класифікацію Bismuth-Corlette до 9 типів ураження жовчних протоків, що включають рак жовчного міхура і рак великого дуоденального соска [53].

Класифікація AJCC

Одними із головних недоліків класифікації Bismuth-Corlette є відсутність оцінки радіального поширення перихілярної холангіокарциноми в паренхіму печінки, ворітну вену, печінкову артерію, навколишню клітковину, а також ураження регіонарних лімфовузлів і наявність віддалених метастазів. На ці запитання відповідає класифікація, яка розроблена американським об'єднаним комітетом раку (AJCC). Для класифікації перихілярної холангіокарциноми AJCC запропонували форму звіту, в яку збирається інформація про розміри пухлини, рівень ураження жовчних протоків, інвазії у вісцеральні судини, наявність інвазії в навколишні органи та метастазування.

1. Первинна пухлина

а) Двовимірний розмір пухлини

б) Локалізація пухлини

I. Проксимальна загальна печінкова протока

II. Конфлюєнс правої і лівої дольових жовчних шляхів

III. Ліва або права жовчні протоки

с) Морфологія: тип росту.

2. Локальне ураження

а) Інвазія в сегментарні жовчні протоки з кожного боку, вказуючи рівень ураження по Bismuth-Corlette, якщо є, то вказуються анатомічні варіанти жовчного дерева.

б) Лобарна атрофія

с) Інвазія в судини (праву, ліву дольову гілку або стовбур ворітної вени, і чи печінкову артерію)

3. Регіонарні лімфатичні вузли (N)

а) якщо наявні, описуються аномальні або підозрілі вузли вздовж розвилки жовчних шляхів, міхурової протоки, позапечінкових жовчних шляхів, головки підшлункової залози, проксимальної частини дванадцятипалої кишки, ворітної вени і печінкової артерії.

4. Метастази (M), якщо наявні описуються метастатичні ураження виявлені при спіральній комп'ютерній томографії (СКТ), магнітно-резонансній томографії (МРТ) або (ПЕТ / КТ) в печінці, очеревині, легенях, кістках, головному мозку або інших ділянках.

а) Якщо наявні, описуються підозрілі або патологічні парааортальні, паракавальні, мезентеріальні лімфатичні вузли.

На підставі отриманих результатів перихілярну холангіокарциному класифікують за TNM системою. Відповідно до класифікації американського об'єднаного комітету раку (AJCC) 8го видання виділяють наступні типи [54]. (табл. 1.3, 1.4, 1.5).

Таблиця 1.3 – Визначення первинної пухлини T

T категорія	T критерії
TX	Первинна пухлина не може бути оцінена
T0	Дані про первинну пухлину відсутні
Tis	Карцинома in situ / високодиференційована дисплазія
T1	Пухлина обмежена жовчною протокою, з поширенням у м'язову оболонку або фіброзну тканину
T2	Пухлина проростає за стінку жовчної протоки в навколишню жирову клітковину або інвазує в прилягаючу паренхіму печінки
T2a	Пухлина проростає за стінку жовчної протоки в навколишню жирову клітковину
T2B	Пухлина проростає за стінку жовчної протоки в прилягаючу паренхіму печінки
T3	Пухлина проростає в унілатеральну гілку ворітної вени або печінкової артерії
T4	Пухлина інвазує в стовбур ворітної вени або обидві її гілки або загальну печінкову артерію, або жовчні протоки другого порядку із проростанням на контрлатеральну гілку ворітної вени або печінкової артерії

Таблиця 1.4 – Визначення регіональних лімфатичних вузлів N

N категорія	N критерії
Nx	Регіональні лімфовузли не можуть бути оцінені
N0	Немає метастазів в регіональних лімфатичних вузлах
N1	Від одного до трьох позитивних лімфатичних вузлів, що включають вузли вздовж міхурової протоки, загальної печінкової протоки, печінкової артерії, ворітної вени та ретропанкреатичні лімфатичні вузли
N2	Чотири і більше позитивних лімфатичних вузлів, зазначених в N1

Таблиця 1.5 – Визначення віддалених метастазів M

M категорія	M критерії
M0	Немає віддалених метастазів
M1	Віддалені метастази

На підставі отриманих даних про поширення пухлини, ураження регіональних лімфатичних вузлів і наявності віддалених метастазів, для визначення тактики лікування та оцінки прогнозу, в класифікації TNM передбачено групування в стадії (табл. 1.6).

Таблиця 1.6 – AJCC прогностичні стадії

T	N	M	Стадія
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2a-b	N0	M0	II
T3	N0	M0	IIIА
T4	N0	M0	IIIВ
Будь-яка T	N1	M0	IIIС
Будь-яка T	N2	M0	IVА
Будь-яка T	Будь-яка N	M1	IVВ

Класифікація MSKCC

Клінічна класифікація перихілярної холангіокарциноми, розроблена в Memorial Sloan-Katterring Center, заснована на характеристиці місцевого поширення пухлини, не звертаючи увагу на ураження лімфатичних вузлів і наявність віддаленого метастазування [55]. Вони запропонували, для оцінки резектабельності, крім поздовжнього поширення пухлини, враховувати радіальні проростання в суміжні судинні структури. Так, іпсилатеральне залучення судин і жовчних протоків підлягає радикальному оперативному

втручанню, а контрлатеральна інвазія є протипоказом до операції. А атрофія частини печінки, викликана тривалою біліарною обструкцією або відсутністю порталного кровотоку є вирішальним фактором, що визначає можливість виконання радикального оперативного втручання (табл. 1.7.)

Таблиця 1.7 – Передопераційне стадіювання MSKCC

Стадія	Критерії
T1	Пухлина вражає розвилку жовчних протоків ± одностороннє поширення на жовчні протоки другого порядку
T2	Пухлина вражає розвилку жовчних протоків ± одностороннє поширення на жовчні протоки другого порядку із залученням іпсилатеральної гілки ворітної вени ± атрофією іпсилатеральної частки печінки
T3	Пухлина вражає розвилку жовчних протоків + білатерально поширюється на жовчні протоки другого порядку або одностороннє поширення на жовчні протоки другого порядку із залученням контралатеральної гілки ворітної вени або одностороннє поширення на жовчні протоки другого порядку з атрофією контралатеральної частки печінки або інвазія в стовбур або обидві гілки ворітної вени.

Класифікація JSHBPS

Не дивлячись на те, що в світі найбільш часто використовується класифікація AJCC, в 1981 Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancretic Surgery розробила свою класифікацію перихілярної холангіокарциноми. В даний час існує 5a, переглянута модифікація цієї класифікації [32] (табл. 1.8).

Таблиця 1.8 – Класифікація JSHBPS

Категорія	Критерії
1	2
TX	Первинна пухлина не може бути оцінена
T0	Дані про первинну пухлину відсутні

Продовження таблиці 1.8

1	2
Tis	Карцинома in situ
T1a	Пухлина обмежена слизовою оболонкою
T1b	Пухлина обмежена м'язовим шаром
T2a	Пухлина поширюється за стінку жовчної протоки в навколишні тканини
T2b	Пухлина поширюється за стінку жовчної протоки в прилягаючу паренхіму печінки
T3	Пухлина проростає в унілатеральну гілку ворітної вени або печінкової артерії
T4a	Пухлина проростає в жовчні протоки другого порядку
T4b	Пухлина інвазує в стовбур ворітної вени або обидві її гілки або загальну печінкову артерію, або жовчні протоки другого порядку з проростанням на контрлатеральну гілку ворітної вени або печінкової артерії
N0	Відсутні метастази в регіональних лімфатичних вузлах
N1	Метастази в регіональних лімфатичних вузлах
M0	Відсутні віддалені метастази
M1	Віддалені метастази

1.5 Клініка та діагностика перихілярної холангіокарциноми

Перихілярна холангіокарцинома на ранніх стадіях протікає безсимптомно або з неспецифічними проявами, такими як загальна слабкість, дискомфорт у верхніх відділах живота, анорексія, втрата ваги [56]. У зв'язку з цим пухлина рідко виявляється на ранніх стадіях. З поширенням холангіокарциноми відбувається перекриття жовчних протоків із розвитком симптомів, таких як жовтяниця, свербіж шкірних покривів, ахолічний стілець, темна сеча [56; 57]. У 10 % випадків відзначається лихоманка, пов'язана з розвитком гострого холангіту [58]. При виконанні біохімічного

аналізу крові відзначається підвищення рівня загального білірубіну, за рахунок прямої фракції, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ) і гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) [56; 58]. Для діагностики перихілярної холангіокарциноми важливими показниками є маркери вуглеводного антигену СА19-9 в поєднанні з раково-ембріональним антигеном (РЕА). Patel АН. повідомляє, що чутливість і специфічність Са 19-9 при диференціальній діагностиці із доброякісними стриктурами і перихілярної холангіокарциномою, становить 76 % і 92 % відповідно [59]. Окремо РЕА має низьку чутливість і специфічність [60; 61]. Juntermanns В. показує, що підвищення рівня Са 19-9 і РЕА, корелюють з стадією пухлини, її резектабельністю і загальною виживаністю [62]. Siquera E. в своєму дослідженні демонструє, що підвищення РЕА понад 5,2 нг/мл в поєднанні з підвищенням СА19-9 більше 180 Од/мл, мають 100 % чутливість і 78,4 % специфічність [63]. Останнім часом з'являються нові онкомаркери, такі як підтипи муцину А і С (mucin-5AC), трипсиноген і цитокератин-19, які знаходяться на етапах розробки. Діагностичні значення, їх чутливість і специфічність, цих маркерів поки остаточно не з'ясовані [64; 65]. Для неінвазивної діагностики перихілярної холангіокарциноми використовують УЗД, спіральну КТ, МРТ, МРТ-холангіографію, ретроградну холангіопанкреатографію.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини є первинним методом діагностики захворювань біліарного дерева [1; 66]. І хоча УЗД дозволяє виявити дилатацію жовчних протоків, локалізувати місце обструкції і виключити холедохолітиаз, в цілому ультразвукове дослідження має обмежені можливості для диференціювання між злоякісними і доброякісними ураженнями жовчних протоків [66-68]. Також УЗД має досить низьку чутливість для виявлення метастатичного ураження лімфатичних вузлів (37 %), метастазів в печінку (66 %), віддалених метастазів (33 %) [67;

68]. З іншого боку, ендоскопічне ультразвукове дослідження дозволяє краще виявити ураження ворітної вени, печінкової артерії і регіональних лімфовузлів з чутливістю до 86-89 % і специфічністю до 100 % [61; 67; 69; 70]. Останнім часом, все частіше застосовуються інтрадуктальне ультразвукове дослідження, для якого використовують 9 мм ультразвуковий датчик під час прямої холангіографії. Varadarajulu S. і співавтори повідомляють, що це дослідження дозволяє в 89 % диференціювати доброякісні та злоякісні стриктури та із точністю до 82 % визначити резектабельність пухлини [70].

Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ) забезпечує досить точну інформацію про анатомію та рівень ураження жовчного дерева [71; 72]. ХПГ має досить високу чутливість (75-85%), специфічність (70-75%) і точність до 95% для виявлення перихілярної холангіокарциноми та визначення типу ураження жовчного дерева [58; 68; 73]. Однак інвазивність процедури ЕРХПГ і можливий розвиток серйозних ускладнень, таких як гнійний холангіт, гострий панкреатит і панкреонекроз, перфорація, жовчотеча обмежують використання цієї методики [74; 75].

Передопераційна спіральна комп'ютерна томографія з внутрішньовенним контрастуванням займає провідне місце для диференційної діагностики доброякісних і злоякісних стриктур, інвазію у вісцеральні судини, регіональні лімфовузли, віддалені метастази [76; 77]. Багато авторів рекомендують виконувати комп'ютерну томографію до виконання декомпресії жовчного дерева, оскільки біліарні дренажі і (або) стенти можуть бути причиною артефактів в дослідженні [76; 77; 78; 79; 80]. Для отримання достовірної інформації, зображення спіральної КТ необхідно реконструювати в осьових, краніальних і сагітальних 1-5 мм зрізах, з метою можливості моделювання 3D моделі. Це дозволяє виявити поширення пухлини, інвазію в перихілярні судинні структури. Точність діагностики

спіральної КТ покращується при отриманні зображень в артеріальну, портальну венозну і відстрочених фазах. Umno M. і співавторами було показано, що достовірність виявлення поширення перихілярної холангіокарциноми за даними спіральної КТ становить 80% при оцінці горизонтального поширення і 100 % точності для характеристики вертикального росту [80]. Для визначення резектабельності і точного планування обсягу оперативного втручання при перихілярній холангіокарциномі, необхідна інформація про наявність інвазії пухлини в воротну вену і печінкову артерію. У дослідженнях повідомляється, що достовірність СКТ при інвазії в воротну вену становить 96 % і 93 % при залученні печінкової артерії [78]. Не дивлячись на високу достовірність цього методу діагностики, в 15-20 % випадків інвазія в перихілярні судини виявляється тільки під час оперативного втручання [76; 78].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) та МРТ- холангіографія є важливими методами передопераційної візуалізації перихілярної холангіокарциноми [81]. При МРТ дослідженні перихілярна холангіокарцинома являє собою на T1 зваженому зображенні гіпотензивний сигнал по відношенню до паренхіми печінки, та гіперінтенсивний сигнал на T2 зважених зображеннях. Пухлина характеризується нерівномірним потовщенням стінок жовчних протоків, гіперваскулярно щодо паренхіми печінки. Зображення, які отримані в ході МРТ -холангіографії, дозволяють оцінити поширення пухлини вздовж жовчних протоків і визначити тип ураження згідно класифікації Bismuth-Corlette [68; 82; 83]. При порівнянні зображень одержуваних при МРТ – холангіографії і ЕРХПГ дослідження отримали еквівалентну чутливість цих методів [84]. Однак прихильники МРТ-холангіографії вказують на неінвазивність, а відповідно безпеку цього методу. МРТ-холангіографія особливо інформативна на ранніх стадіях розвитку захворювання, з чутливістю до 90 % [68; 84]. Також

повідомляється, що точність МРТ для діагностики перихілярної холангіокарциноми за даними різних авторів коливається від 80 % до 95 % [83; 85]. Сui X. Y. і співавтори відзначають, що чутливість режиму МРТ дифузії при діагностуванні пухлини Клацкіна становить 94 % [86].

Роль позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) при діагностиці перихілярної холангіокарциноми на сьогоднішній день залишається дискутабельною. Ряд досліджень стверджують, що чутливість ПЕТ складає до 90 % [87; 88]. Однак, наявність у пацієнта первинного склерозуючого холангіту або біліарних стентів призводять до недостовірних відомостей. Також ПЕТ не інформативна при інфільтративному рості перихілярної холангіокарциноми [89; 90]. До того ж, виконання ПЕТ пов'язана з високою вартістю даного дослідження, що знижує поширеність цього методу діагностики. Провідну роль ПЕТ при перихілярній холангіокарциномі є виявлення відокремлених метастазів і канцероматозу [90]. Таким чином рутинне застосування ПЕТ багато дослідників вважають невиправданим і рекомендують застосовувати тільки у випадках необхідності виключення віддалених метастазів [88; 89; 90].

1.6 Передопераційна підготовка

Резекція печінки у пацієнтів з механічною жовтяницею пов'язана з підвищеним ризиком інтраопераційної крововтрати, післяопераційної жовчотечі, сепсисом, післяопераційною печінковою недостатністю [91-93]. Передопераційна декомпресія жовчних протоків проводиться з метою зниження рівня білірубіну, лікування гнійного холангіту, для оцінки типу ураження жовчного дерева [94]. Не зважаючи на це, роль передопераційної декомпресії жовчного дерева залишається дискутабельною [88; 91; 93; 94; 95]. Так, ряд досліджень пов'язують доопераційне дренивання жовчних шляхів із підвищенням ризику холангіту, збільшення тривалості перебування

пацієнта в стаціонарі, і пов'язане з цим поширення пухлини і метастазування по ходу дренажу [96; 97]. В Україні черезшкірне черезпечінкове дренивання жовчних проток під контролем УЗД у пацієнтів з пухлинами Клацкіна вперше впроваджено в Національному інституті хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова, Мошковським Г. Ю. [98]. За останні 10 років більшість досліджень, спрямованих на вивчення перихілярної холангіокарциноми, рекомендують застосовувати декомпресію жовчних протоків у випадках, коли запланований печінковий залишок становить менше 40 %, при сегментарному гнійному холангіті, при супутній нирковій недостатності [76; 93; 99; 100]. Однак, недостатня кількість досліджень конкретизують рівень білірубину [97; 101–106] при якому необхідне доопераційне дренивання жовчних протоків або потенційна користь [107] чи шкода [108] цих маніпуляцій. У 2013 році було проведено мультицентрове європейське дослідження [109], яке включало 366 пацієнтів з перихілярної холангіокарциномою. В результаті було встановлено, що рівень білірубину корелює із післяопераційною смертністю, яка варіювала від 9 % при рівні загального білірубину до 50 мкмоль/л, до 27 % при рівні вихідного білірубину вище 300 мкмоль/л.

Більшість досліджень рекомендують проводити декомпресію жовчного дерева з метою поліпшення регенерації та гіпертрофії залишкового об'єму печінки при проведенні емболізації ворітної вени [97; 103; 110; 111]. Для декомпресії жовчних проток використовується черезшкірна черезпечінкова холангіостомія (ЧЧХС), ретроградне ендобіліарне стентування і варіант останньої ендоскопічне назобіліарне стентування. В даний час залишається невирішеним питання про вибір методу декомпресії жовчних протоків. Так, Takahashi Y., Nagino M. з Nagoya University [112] наводять дані, що ЧЧХС жовчних протоків у 5 % випадків може призводити до поширення пухлини по дренажному каналу [113; 114] і збільшує ризик розвитку гнійного холангіту. Тому вони рекомендують використовувати назобіліарне

стенування жовчних шляхів [100]. Проведене в Нідерландах в 2018 році мультицентрове рандомізоване дослідження показує, що ЧЧХС призводить до підвищеного ризику післяопераційних ускладнень [115]. За даними інших авторів виконання ЧЧХС пов'язано з меншою кількістю ускладнень і навпаки ендобіліарне стентування призводить до більш частого до розвитку гнійного холангіту, панкреатиту, кровотечі, а також до дистального поширення пухлини в інтрапанкреатичний відділ холедоха [116; 117].

Передопераційна емболізація ворітної вени.

Пацієнти з нормальною функцією печінки, у яких перспективний печінковий залишок менше 20 %, і у пацієнтів із супутніми захворюваннями печінки, такими як цироз печінки, хронічний гепатит при перспективному печінковому залишку менше 40 % схильні до ризику розвитку післяопераційної печінкової недостатності [118]. Емболізація ворітної вени дозволяє збільшити залишковий об'єм печінки. Ця методика базується на дослідженнях Rous P., який в 1920 році спостерігав гіпертрофію частки печінки кролика після контралатерального лігування дольової гілки ворітної вени [119]. У клініці вперше емболізацію правої дольової гілки ворітної вени застосувала група японських хірургів, під керівництвом Макуuchi М., в 1990 році [120]. Чітких рекомендацій, коли необхідно виконувати цю методику на даний час немає. Однак, існують дослідження, які рекомендують виконувати емболізацію гілок ворітної вени при прогнозованому залишку печінки 25-50 % від загального об'єму печінки [101–103; 105–107; 110; 111; 118; 121–132]. Найчастіше виконують емболізації правої дольової гілки для безпечного виконання правобічної гемігепатектомії [102; 130; 133]. Для виконання правобічної трисекціоектомії 2000 року Nagino M. запропонував емболізацію правої дольової гілки ворітної вени доповнювати емболізацією гілки ворітної вени 4-го сегмента печінки, використовуючи іпсилатеральний доступ [134]. Кондратюк В. А. для емболізації гілок ворітної вени запропонував черезшкірний

черезселезінковий доступ, що знижує ризик травмування печінки і розповсюдження пухлини [132]. Madoff D. C. і співавтори, підтвердили ефективність емболізації гілки ворітної вени 4-го сегмента печінки, з метою отримання достатньої гіпертрофії лівої латеральної секції печінки перед виконанням правобічної трисекціоектомії [135]. З іншого боку, Capussotti L. не виявив значної різниці в гіпертрофії 2,3 сегментів печінки після емболізації ізольовано правої дольової гілки ворітної вени і розширеної емболізації з 4 сегментом печінки. Nagino M. рекомендує виконувати оцінку об'єму гіпертрофії залишкової частини печінки через 2-3 тижні [134]. У західних країнах оцінку емболізації гілок ворітної вени проводять через 4-6 тижнів [111; 130; 136].

Доопераційне лапароскопічне стадіювання.

За даними Jamagin W. R., Matsuo K., до 50 % пацієнтів з перихілярною холангіокарциномою у зв'язку з нерезектабельністю виконувалася експлоративна лапаротомія [55; 137]. Деякі дослідження доводять, що передопераційна лапароскопія дозволяє виявити метастатичне ураження печінки і канцероматоз із точністю 14–45 %, таким чином уникаючи невиправдану лапаротомію [137–142].

1.7 Неoad'ювантна хіміо- та променева терапія

На сьогодні, за даними літератури, немає ніяких доказів, які вказують на будь-яке збільшення виживаності при проведенні неoad'ювантної терапії у пацієнтів із перихілярною холангіокарциномою. Так, van Gulik досліджував використання низьких доз променевої терапії [143]. de Jong M. C. проводив низькодозову променеву терапію і системну неoad'ювантну хіміотерапію [144]. Проте неoad'ювантна променева і хіміотерапія не призводить до зменшення пухлини або переведення пацієнтів із неоперабельного стану в операбельний [3; 6; 52; 99; 134; 130; 143; 144].

1.8 Хірургічне лікування

Хірургічна резекція печінки є єдиним методом радикального лікування пацієнтів із перихілярною холангіокарциномою [2; 5; 6; 31; 41; 57; 99; 102; 126; 130; 134]. В Україні піонером і засновником школи гепатобілярної хірургії був видатний хірург, академік О. О. Шалімов [145]. Загальна кількість резекцій печінки, навіть у великих гепато-панкреато-білярних центрах при пухлини Клацкіна залишається малою, а частота нерезектабельних випадків досягає від 35 % до 94 % і сильно залежить від точної доопераційної діагностики та досвіду хірурга [6; 45; 55; 146–150]. Серед пацієнтів із перихілярною холангіокарциномою, яким виконано резекцію печінки, частота R0 резекцій коливається від 14 % до 78 % і також залежить від клініки [6; 45; 55; 146–150]. За даними більшості досліджень, R0 резекція печінки має першорядне значення для покращення віддаленої виживаності [55; 151–154]. В даний час всі великі гепато-панкреато-білярні центри пропагують виконання великих резекцій печінки при перихілярній холангіокарциномі, що дозволяє отримати як поздовжній так і радіальний негативний край резекції [55; 102; 121; 130; 134; 144; 149; 151; 153; 154]. Так, при виконанні економних резекцій печінки частота виявлення негативного краю резекції становить не більше 10–30 % [150; 155; 156], тоді як при проведенні великих і розширених резекцій в 68–95 % виявляється негативний край [125; 157; 158]. Так, на думку Cannon RM, виконання радикальних великих R0 резекцій печінки і отримання задовільних віддалених результатів, можливо тільки в спеціалізованих гепатобілярних центрах [101]. Nimura Y. в 1990 довів необхідність виконання тотальної каудальної лобектомії, незалежно від об'єму резекції печінки [158]. Не зважаючи на те, що основна жовчна протока хвостатої долі печінки дронується у ліву дольову жовчну протоку, існують додаткові жовчні протоки, які впадають в праву, ліву

дольові протоки і розвилку. У зв'язку з цим, у 40–98 % хворих є поширення пухлини в хвостату долю печінки [130; 154; 158; 159]. Так, Gazzaniga G. M. провівши ретроспективне дослідження показав, що при доповненні до резекції печінки, тотальної каудальної лобектомії, знижується ризик локального рецидиву і збільшення 5-річної виживаності з 15 % до 44 % [160; 161]. Tsaο Ji. і співавтори, в мультицентровому дослідженні, так само показали необхідність виконання тотальної каудальної лобектомії, яка дає значний приріст до п'ятирічної виживаності [162]. Вибір об'єму оперативного втручання в даний час залишається предметом дискусій. Так, японська школа гепатобіліарної хірургії визначає об'єм резекції печінки в залежності від типу ураження жовчного дерева [163]. Розширену правобічну гемігепатектомію із тотальною каудальною лобектомією і резекцією Sg 4a виконують при IIIA типі по Bismuth-Corlette ураження жовчного дерева. Лівобічну розширену гемігепатектомію із тотальною каудальною лобектомією і резекцією ворітної пластинки правої передньої секції печінки виконують при IIIb типі по Bismuth-Corlette. Обидві операції виконують із резекцією позапечінкових жовчних протоків, і розширеною лімфодисекцією [149; 157; 164]. В 1999 році Neuhaus P. запропонував нову методику радикальних операцій при перихілярній холангіокарциномі, hilar en bloc або non-touch technique [154]. Дана методика включає в себе рутинну правобічну трисекціоектомію з тотальною каудальною лобектомією, резекцією і пластиком ворітної вени. У 2012 році Neuhaus P. провів вивчення віддалених результатів, і повідомляє про збільшення 5-річної виживаності з 28 % до 58 % [165], при цьому летальність склала 12 % проти 5 %, в групі без резекції ворітної вени [165]. Однак, багато гепатобіліарних хірургів, які застосовують методику hilar en bloc, запропоновану Neuhaus P., не отримали значного зниження кількості рецидивів, приросту до п'ятирічної виживаності хворих із перихілярною холангіокарциномою [106; 123; 137; 166–169], а деякі повідомляють про збільшення післяопераційної летальності [107; 168; 170] і

навіть зниження віддаленої виживаності [102; 107; 125; 126; 169; 171]. Інвазія перихілярної холангіокарциноми у ворітну вену залишається основною перешкодою до виконання оперативних втручань. Проте, розвиток гепатобілярної хірургії та впровадження трансплантаційних технологій, дозволили розширити покази до радикальних оперативних операцій. Ebata T. і співавтори, в своєму дослідженні повідомляють, що при інвазії перихілярної холангіокарциноми в ворітну вену, резекція ворітної вени з подальшою портопластиком, призводить до збільшення 5-річної виживаності з 10 % до 37 % [102].

Однією з важливих і характерних особливостей перихілярної холангіокарциноми є інвазія пухлини в область біфуркації ворітної вени, яка зустрічається в 30–45 % випадків [144; 172]. У ранніх повідомленнях більшість пухлин з інвазією стовбур і гілки ворітної вени вважалися нерезектабельними [173]. І отже ранні публікації про судинних резекціях при перихілярної холангіокарциноми обмежувалися описами рідкісних клінічних випадків [174; 173; 175]. У 1984 році, Beazley і співавтори, повідомили про свій перший досвід резекції та реконструкції ворітної вени в серії з 16-ти пацієнтів, з периопераційною летальністю 30 % [174]. Згодом, Ebata T. і співавтори, в своєму дослідженні повідомили, що при інвазії перихілярної холангіокарциноми в ворітну вену, резекція ворітної вени з подальшою портопластиком, призводять до збільшення 5-річної виживаності з 10 % до 37 % [102]. З іншого боку, de Jong MC і співавтори повідомляють про збільшення летальності з 12 % до 18 % у пацієнтів, яким виконано резекцію ворітної вени [144].

Роль лімфодисекції при резекції печінки у хворих з перихілярною холангіокарциномою

При виконанні радикальної резекції печінки у хворих з перихілярною холангіокарциномою більшість авторів рекомендують виконувати розширену лімфодисекцію, що включає лімфатичні вузли, лімфатичні протоки і нерви,

які оточують ворітну вену і печінкову артерію [126; 154; 176–183]. Розширена лімфаденектомія має як лікувальне так і прогностичне значення. Так, деякі дослідження показали, що інвазія в парааортальні лімфатичні вузли призводить до зниження 5- річної виживаності до 0–12 % [178; 180]. З іншого боку, ряд ретроспективних досліджень показали співставну виживаність у пацієнтів з інвазією в регіональні і парааортальні лімфатичні вузли (14,7 % проти 12,3 %) [184-188]. Американський об'єднаний комітет раку (AJCC) в бму виданні для стадіювання перихілярної холангіокарциноми рекомендував досліджувати як мінімум 3 регіональних лімфатичних вузли. Тоді як 7 і 8 видання рекомендують виконувати розширену лімфаденектомію і досліджувати мінімум 15 лімфовузлів. Однак, ряд ретроспективних досліджень повідомляють про доцільність виконання видалення і дослідження від 3 до 10 лімфовузлів [184; 187; 189; 190]. Статус регіональних лімфатичних вузлів також є ключовим фактором щодо виконання трансплантації печінки при перихілярній холангіокарциномі.

1.9 Трансплантація печінки

Трансплантація печінки є ще одним методом радикального лікування перихілярної холангіокарциноми, особливо у пацієнтів з первинним склерозуючим холангітом [191-194]. Перші повідомлення про проведення трансплантації печінки показали гнітючі результати з високою частотою розвитку рецидиву і 5-річною виживаністю 9 % [195]. За даними Maуar С. G. і співавторів, показники рецидивування протягом першого року склали 50 %, а 5-річна виживаність – 28 % [196]. Подальший аналіз даних, проведених Shimoda M. [197], показав, отримання задовільних результатів трансплантації печінки при перихілярній холангіокарциномі, що можливе при наявності пухлини малих розмірів, відсутності ураження лімфовузлів та інвазії у вісцеральні судини. У клініці Мауо в 2005 році розробили протокол

передтрансплантаційної підготовки пацієнтів, який включає неоад'ювантну радіотерапію, брахітерапію і хіміотерапію 5-фторурацилом [198]. Початкові результати, представлені групою з клініки Мауо, показали 5-річну виживаність 82 % [198], а наступні публікації повідомляють про 73 % [199]. Також в цьому дослідженні виявлено, що предикторами рецидиву перихілярної холангіокарциноми після ортотопічної трансплантації печінки, є підвищення Ca 19-9 понад 500 ОД/л та інвазія в ворітну вену [200]. Nonh J. C. і співавтори в ретроспективному дослідженні показали, що неоад'ювантна хіміо-та радіотерапія із трансплантацією печінки має достатні переваги показників 5-річної виживаності над резекцією печінки [201]. Однак, Nagino M. ставить під сумнів наведені дані, відзначаючи надзвичайно жорсткі критерії включення і виключення пацієнтів для цього дослідження [180]. Трансплантація печінки при перихілярній холангіокарциномі на сьогодні є прийнятним варіантом радикального лікування, але покази та відбір пацієнтів залишається дискутабельним [41; 101; 163; 191–194].

1.10 Хіміотерапія і променева терапія в лікуванні перихілярної холангіокарциноми

За даними Soares K. C. і співавторів проведення хіміотерапії 5-фторурацил із променевою терапією для неоперабельної перихілярної холангіокарциноми показали уповільнення місцевого прогресування пухлини і приводить до продовження виживаності [202]. Більшість наявних в літературі даних про використання ад'ювантної променевої терапії обмежені невеликими ретроспективними дослідженнями і є неоднозначними [203-210]. Деякі дослідження показують збільшення виживаності [204-206; 208; 211], тоді як інші цього не підтверджують [203; 205; 208; 212]. У дослідженні Todoroki T. і співавтори повідомляють про проведення інтраопераційного і післяопераційного опромінення із резекцією печінки у пацієнтів з

перихілярною холангіокарциномою. У цій групі хворих отримано збільшення 5-річної виживаності з 13,5 % до 33,9 % [211]. Gerhards M. F. і співавтори, проводили комбінацію інтраопераційної і післяопераційної променевої терапії пацієнтам з R1 резекцією печінки та отримали збільшення виживаності на 24 місяці в порівнянні з групою хворих без опромінення [204]. Проте, єдине проспективне дослідження, проведене у госпіталі John Hopkins [212], не показало збільшення виживаності в групі пацієнтів, яким проводилося комбіноване лікування, яке включало радикальну резекцію печінки і ад'ювантну променеву терапію. Таким чином, використання променевої терапії виправдано тільки у неоперабельних хворих з перихілярною холангіокарциномою і у пацієнтів, які перенесли R1 резекцію [2; 213–215].

На сьогоднішній день, даних за ад'ювантну хіміотерапію для перихілярної холангіокарциноми не достатньо і більшість досліджень відносяться до пацієнтів з неоперабельними пухлинами [213]. Найбільш часто використовують гемцитабін і 5-фторурацил в якості монотерапії або в поєднанні з оксиплатином, епірубіцином, капацетабіном, цисплатином і лейковерином. Takada T. і співавтори провели масштабне мультицентрове дослідження ад'ювантної поліхіміотерапії різної локалізації холангіокарциноми, що включало мітоміцин С і 5-фторурацил [216]. За даними дослідження, ніякої переваги в порівнянні з ізольованою радикальною резекцією печінки не отримано. Ад'ювантна хіміотерапія визнана корисною тільки у пацієнтів із раком жовчного міхура. Chang і співавтори, за результатами проспективного дослідження 75 пацієнтів з перихілярною холангіокарциномою, також не отримали покращення виживаності за допомогою ад'ювантної хіміотерапії [217]. З іншого боку, Murokami і співавтори, в невеликому дослідженні, що включало 42 пацієнти, продемонстрували поліпшення виживаності у пацієнтів, яким проводилася ад'ювантна хіміотерапія гемцитабіном і S-1 (Taiho Pharmaceutical) [218]. Таким чином, дані за ад'ювантну хіміотерапію після радикальної резекції

печінки при перихілярній холангіокарциномі залишаються недостатніми, а результати незадовільними [22; 13].

1.11 Ускладнення і летальність

Незважаючи, на успіхи радикального лікування перихілярної холангіокарциноми за останні десятиліття, все одно залишаються досить високі ризики післяопераційних ускладнень і летальності. Так, за даними різних груп авторів, які займаються цією проблемою, післяопераційні ускладнення зустрічаються від 14 % до 66 % [6; 35; 45; 55; 107; 146–150; 155]. Найчастіше виникають ускладнення, такі як кровотеча, печінкова енцефалопатія, жовчні нориці, гемобілія, тромбоз ворітної вени [6; 35; 45; 55; 107; 146–150; 155]. Інфекційні ускладнення, такі як ранова інфекція, холангіт, внутрішньочеревні абсцеси, пневмонія найбільш поширені і зустрічаються в 60–80 % випадків. Післяопераційна летальність при резекції печінки з резекцією і реконструкцією ворітної вени, за даними літератури, становить 2–33 % [123; 165; 168; 219; 220]. Gerhards M. F. і співавтори показали, що реконструкція ворітної вени, є головним фактором що збільшує післяопераційну смертність з 12 % до 15 % [155]. З іншого боку деякі публікації демонструють зниження післяопераційної летальності в групах із резекцією ворітної вени при перихілярній холангіокарциномі. Так, Nagino M. опублікував результати серії з 50 пацієнтів з резекцією і реконструкцією ворітної вени, з післяопераційною летальністю 2 % [220]. Lee та співавтори також повідомляють про 0 летальності у 40 послідовних пацієнтів із перихілярною холангіокарциномою з інвазією у ворітну вену [126]. Автори цих досліджень прийшли до висновку, що загальне вдосконалення хірургічної техніки, в тому числі використання мікросудинної техніки, покращення периопераційного забезпечення, виконання емболізації ворітної

вени, декомпресії жовчного дерева призвело до поліпшення результатів [126; 220].

За даними літератури 3 і 5-річна виживаність пацієнтів з перихілярною холангіокарциномою з інвазією в воротну вену становить 36–65 % і 13–40 % відповідно [45; 102; 110; 122; 124; 126; 128; 136; 146; 167; 152; 157; 198]. Частота розвитку рецидиву перихілярної холангіокарциноми становить 50 – 60 %, і найчастіше виникає на 12–44 місяці після оперативного втручання [186; 198; 221; 222]. Найбільш часто виявляються локальні рецидиви, канцероматоз і метастази в легені [6; 152; 198; 221].

Прогностичними факторами, пов'язаними з поліпшенням віддаленої виживаності, є чистий край резекції, неуражені пухлиною регіональні лімфатичні вузли, непапілярний тип росту пухлини, високодиференційована холангіокарцинома [102; 122; 126; 128; 152; 198]. За даними Hemming AW., виконання розширеної лімфаденектомії при метастатичному ураженні віддалених лімфатичних вузлів не дає зростання показників виживаності [124]. Також деякі дослідження повідомляють покращену виживаність хворих, яким виконувалася R1 резекція в порівнянні з паліативними втручаннями. За даними Buettner S і співавт., при проведенні мультицентрового дослідження було показано, що загальна виживаність після паліативних втручань при перихілярній холангіокарциномі склала 7,8 місяців [223]. Таким чином, тільки агресивна тактика хірургічного лікування дозволяє отримати задовільні результати лікування пацієнтів із перихілярною холангіокарциномою із інвазією у воротну вену.

Резюме.

Таким чином, перихілярна холангіокарцинома, є другим найпоширенішим первинним раком печінки, і становить 15-25% всіх первинних злоякісних новоутворень печінки. Факторами ризику виникнення перихілярної холангіокарциноми є первинний склерозуючий холангіт, кісти холедоха, хвороба Каролі, гепатолітіаз,. Однак, у більшості пацієнтів

неможливо ідентифікувати конкретні фактори ризику. На сьогодні, найбільш широко використовуються чотири основних класифікації перихілярної холангіокарциноми – класифікація Bismuth-Corlette, класифікація американського об'єднаного комітету раку (AJCC), класифікація The Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) і класифікація Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancretic Surgery (JSHBPS). Найінформативнішим онкомаркером, для діагностики перихілярної холангіокарциноми є маркер вуглеводного антигену CA19-9. Для не інвазивної діагностики перихілярної холангіокарциноми використовують УЗД, СКТ, МРТ, МРТ холангіографію, ретроградну холангіопанкреатографію. В передопераційній підготовці пацієнтів із перихілярною холангіокарциномою залишається дискусатабельною роль методів декомпресії жовчного дерева [94; 91; 88; 93; 95]. На сьогодні, немає чітких рекомендацій із виконання емболізації гілок ворітної вени з метою моделювання печінкового залишку. Інвазія перихілярної холангіокарциноми у ворітну вену залишається основною перешкодою щодо виконання оперативних втручань. Однак, розвиток гепатобілярної хірургії та впровадження трансплантаційних технологій, дозволили розширити покази до радикальних оперативних втручань. Проте, залишається дискусатабельним питання щодо достатнього об'єму резекції печінки та лімфаденектомії. Хіміотерапія та променева терапія показують не задовільні результати лікування, та навпаки агресивна тактика хірургічного лікування, яка включає резекцію жовчних шляхів відповідної паренхіми печінки і обов'язково хвостатої долі, з резекцією ворітної вени, забезпечує максимальну радикальність, дозволяє збільшити резектабельність

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП ПАЦІЄНТІВ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика хворих

З 2003 по 2018 роки у відділі трансплантації та хірургії печінки НІХТ НАМН України було обстежено 174 пацієнти із перихілярною холангіокарциномою. У 43 (24,2 %) випадках пацієнтам не виконували радикального оперативного втручання. У 20 (12,2 %) випадках виконана експлоративна лапаротомія у зв'язку з виявленими білобарними ураженнями ворітної вени, печінкової артерії або канцероматозом вісцеральної і парієтальної очеревини. У 18 (11%) випадках при виконанні діагностичної лапароскопії виявлено канцероматоз очеревини. В 5-ти (3,1 %) випадках пацієнтам відмовлено у виконанні резекції печінки. Протипоказаннями до оперативного втручання були в 3х (1,8 %) випадках малий печінковий залишок після емболізації ворітної вени, в одному (0,6 %) випадку – ішемічна хвороба серця із серцево-судинною недостатністю і в 1 (0,6 %) випадку – морбідне ожиріння 3 ступеня (рис. 2.1).

В дане дослідження було включено 131 пацієнт з перихілярною холангіокарциномою, що перебували на лікуванні у відділі хірургії і трансплантації печінки НІХТ ім. О. О. Шалімова з 2003 по 2018, яким виконані радикальні оперативні втручання.

Вік хворих коливався в межах 26–81 рік і середній вік складав 57 років. Перихілярна холангіокарцинома частіше спостерігалася у чоловіків – 83 (63 %) ніж у жінок 48 (37 %). Аналіз розподілу за віковими групами показав, що найбільш часто пухлину виявляли у віці 50–69 років (96 випадків) (рис. 2.2).

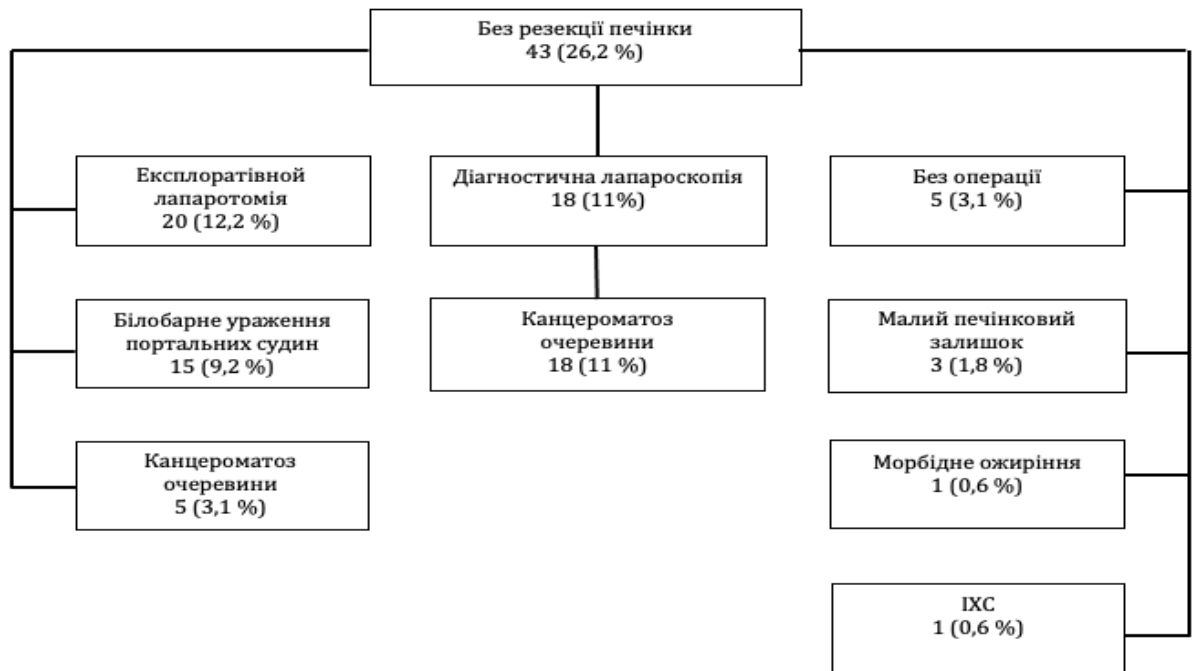


Рисунок 2.1 – Причини відмови у резекції печінки

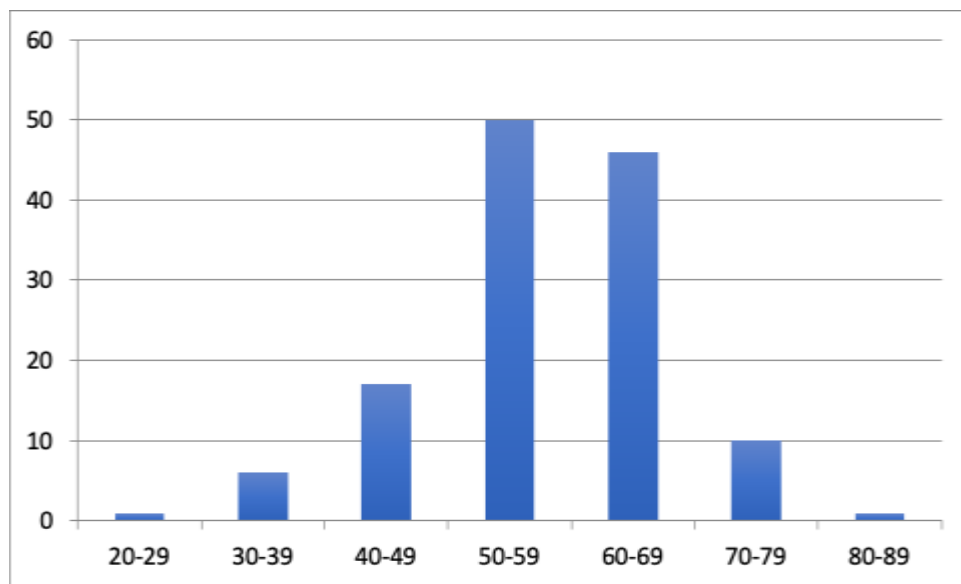


Рисунок 2.2 – Розподіл хворих за віком

При аналізі анамнестичних даних і даних обстеження, тільки у 21 (14,9 %) пацієнта виявлено фактори ризику перихілярної холангіокарциноми, такі як жовчнокам'яна хвороба у 15 (10,7 %) пацієнтів, паразитарна інфекція жовчних проток у 4 (2,8 %), вірусний гепатит з у 2 (1,4 %) пацієнтів. При

зборі анамнезу звертали увагу на скарги, тривалість захворювання, супутню патологію, перенесені операції. Найчастіше пацієнти пред'являли скарги на жовтяницю і свербіж шкірних покривів, біль у правому підребер'ї, загальну слабкість. Тривалість жовтяниці шкірних покривів склала 1,5 (0,5–4) місяці.

Залежно від рівня ураження жовчних шляхів всі хворі з перихілярною холангіокарциномою розподілені відповідно до класифікації Bismuth-Corlette (рис. 2.3). Найчастіше, у 61 (46,6 %) пацієнти зустрічалося поширення на ліву дольову протоку, що відноситься до типу 3b по Bismuth-Corlette. У 49 (37,4 %) випадках діагностовано поширення на праву дольову протоку, що відноситься до 3a типу. У 15 (11,4 %) виявлено 4 тип ураження жовчного дерева за Bismuth-Corlette, для якого характерне ураження розвилки, правої і лівої дольових жовчних протоків. І тільки в 6 (4,6 %) діагностовано 2 тип при якому холангіокарцинома виходить з конфлюенса жовчних протоків. 1й тип за Bismuth-Corlette в нашому дослідженні не було виявлено у жодного пацієнта.

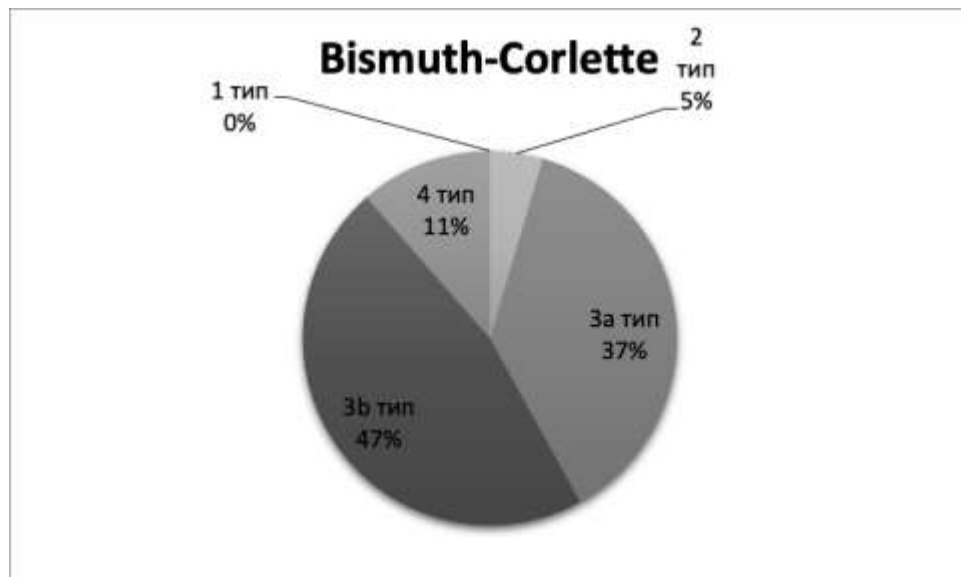


Рисунок 2.3 – Розподіл пацієнтів згідно з класифікацією Bismuth-Corlette

В результаті обстежень крім основного захворювання в 65 (46 %) випадках виявляли одне або кілька супутніх захворювань (табл. 2.1).

Найчастіше зустрічалися серцево-судинні захворювання, такі як ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба. Також у пацієнтів виявляли виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки, цукровий діабет 2-го типу, ожиріння 2 ступеня і в двох випадках вірусний гепатит С.

Таблиця 2.1 – Частота виявлення супутньої патології

Супутня патологія	абс	%
Гіпертонічна хвороба	16	11,3
ІХС	19	13,5
Виразкова хвороба шлунка та ДПК	5	3,6
Миготлива аритмія	6	4,3
Ожиріння 2 ст	3	2,1
Цукровий діабет, 2 тип	14	9,9
Вірусний гепатит С	2	1,4

На доопераційному етапі у 116 (88,5 %) пацієнтів виконували декомпресію жовчного дерева з метою зниження рівня білірубіну, шляхом черезшкірно – черезпечінкового дронування жовчних протоків або ендобіліарного стентування. У 36 (27,4 %) хворих, при виявленні малого печінкового залишку виконували емболізацію гілок ворітної вени видаляємої частини печінки. У 9 випадках виконували одномоментну декомпресію жовчних шляхів і емболізацію ворітної вени.

Для виконання оперативних втручань у всіх випадках вважали оптимальним використання доступу типу «мерседес». Після лапаротомії оцінювали наявність метастатичних вузлів печінки, ураження регіонарних і віддалених лімфатичних вузлів, канцероматозу вісцеральної і парієтальної очеревини з метою остаточної оцінки резектабельності. У 15 (8,2 %) виявлено білобарне ураження портальних судин, в 5 (2,7 %) канцероматоз очеревини. У цих пацієнтів радикальне оперативне втручання не

виконувалося. Обсяг виконаних оперативних втручань представлений в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2 – Оперативні втручання при перихілярній холангіокарциномі

Характер оперативних втручань	Кількість хворих	
	Абс.	%
Правобічна гемігепатектомія	38	29,0
Лівобічна гемігепатектомія	59	45
Правобічна трисекціоектомія	22	16,7
Лівобічна трисекціоектомія	8	6,1
Мезогепатектомія	4	5,7
Всього	131	100

Інтраопераційно оцінювали розміри пухлини, інвазію у вісцеральні судини, а також тип росту перихілярної холангіокарциноми. В обов'язковому порядку під час оперативного втручання оцінювався гістологічний край дистального відділу жовтого печінкового протоку. Всі видалені макропрепарати піддавалися ретельному морфологічному дослідженню. Окремо оцінювалися всі групи лімфатичних вузлів, отриманих під час розширеної лімфодисекції на предмет метастатичного ураження.

Залежно від виявленої інвазії у ворітну вену перихілярної холангіокарциноми всі пацієнти розділені на дві групи. Основну групу склали 61 (46,6 %) пацієнт, у яких в зв'язку з інвазією перихілярної холангіокарциноми в конфлюєнс ворітної вени резекцію печінки доповнювали резекцією і реконструкцією ворітної вени. Групу порівняння склали 70 (53,4 %) пацієнтів з перихілярною холангіокарциномою, яким виконували резекцію печінки без судинної реконструкції.

Середній вік пацієнтів основної групи склав 57 (37–81) років, в групі порівняння 57,1 (26–74) років, різниця статистично незначуща ($p = 0,98$ критерій Манна-Уїтні). У досліджуваній групі 39 (64 %) хворих були чоловічої статі, 22 (36 %) жіночої, а в групі порівняння 44 (63 %) пацієнтів чоловічої статі і 26 (37 %) жіночої, відмінності статистично незначущі ($p = 0,99$, критерій хі-квадрат) (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Характеристика статі і віку пацієнтів

	Основна група n=61 (46,6 %)		Група порівняння n=70 (53,4 %)		Значимість відмінностей, p
	абс.	%	абс.	%	
Чоловіки	39	64	44	63	0,99
Жінки	22	36	26	37	0,99
Середній вік, років (мін-макс)	57 (37– 81)		57,1 (26–74)		0,98

При оцінці показників загального аналізу крові, що включають гемоглобін, еритроцити, лейкоцити, тромбоцити, в основній групі і групі порівняння, не виявлено статистично значущої різниці (критерій Хі-квадрат) (табл. 2.4).

Показники біохімічного аналізу крові, що включають в себе показники загального і прямого білірубіну, загального білка, альбуміну, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, гамма-глутаматтрансферази, лужної фосфатази і лактатдегідрогенази можна було порівняти в обох групах (критерій Манна-Уїтні) (табл. 2.5).

Оцінка показників коагулограми не показала статистично значущу різницю міжнародного нормалізованого відношення (INR), активованого

часткового тромбoplastичного часу (АЧТЧ) і показників протромбінового часу та індексу (критерій Манна-Уїтні) (табл. 2.6).

Таблиця 2.4 – Показники загального аналізу крові досліджуваної групи і групи порівняння

Показник	Основна група n=61 (46,6 %)	Група порівняння n=70 (53,4 %)	Значимість відмінностей, р
Гемоглобін	125,6	122,8	0,36
Еритроцити	4,27	4,17	0,67
Лейкоцити	8,6	7,45	0,36
Тромбоцити	311,5	277,4	0,5

Таблиця 2.5 – Біохімічні показники крові основної групи і групи порівняння

Показник	Основна група n=61 (46,6 %)	Група порівняння n=70 (53,4 %)	Значимість відмінностей, р
Загальний білок	72,8	73,4	0,54
Альбумін	40,7	41,4	0,91
Білірубін загальний	317,4	269,7	0,67
Білірубін прямий	259,9	223,3	0,43
АЛТ	91,2	98,5	0,18
АСТ	60,1	70,7	0,42
ШФ	401,2	316,11	0,67
ЛДГ	355,7	389,4	0,19
ГГТП	351	411,2	0,58

Таблиця 2.6 – Показники коагулограми

Показник	Основна група n=61 (46,6%)	Група порівняння n=70 (53,4%)	Значимість відмінностей, р
Протромбіновий час	15,2	16,1	0,97
Протромбіновий індекс	81,5	86,1	0,19
INR	1,34	1,16	0,06
АЧТВ	32,25	30,2	0,14

Всім пацієнтам проводили серологічне дослідження онкомаркерів. Найбільш специфічним онкомаркером при перихілярній холангіокарциномі був вуглеводний антиген СА 19-9 (рис. 2.4). Середній показник Са 19- в основній групі склав 288 (8 – 1000) Од / мл, в групі порівняння 262 (10 – 612) Од / мл. При порівняльному аналізі медіан біохімічних показників крові і онкомаркерів основна група і група порівняння були співставні ($p = 0,43$ критерій Манна-Уїтні).



Рисунок 2.4 – Показники онкомаркера Са 19-9

Після проведеного обстеження пацієнтів стадіювали згідно з класифікацією ураження жовчних шляхів за Bismuth – Corlette (табл. 2.7).

Таблиця 2.7 – Розподіл хворих згідно класифікації Bismuth – Corlette

Bismuth- Corlette classification	Основна група n-61 (46,6 %)		Група порівняння n-70 (53,4 %)		Загальна кількість n-131 (100 %)		p-value
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
B1	-		-				
B2	-		6	8,6	6	4,6	-
B3a	28	45,9	21	30	49	37,4	0,053
B3b	27	44,3	34	48,6	61	46,6	0,622
B4	6	9,8	9	12,8	15	11,4	0,588

2.2 Методи дослідження

Всім пацієнтам із перихілярною холангіокарциномою проведено комплексне обстеження, що включало клінічні, інструментальні та спеціальні методи дослідження.

Обстеження розпочинали зі збору клініко-анамнестичних даних. У пацієнтів із перихілярною холангіокарциномою брали до уваги скарги, тривалість жовтяниці, температурну реакцію, перенесені оперативні втручання, супутню патологію, а також дані сімейного анамнезу. Наступним етапом проводили загальноклінічні дослідження, що включали загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою, загальний аналіз сечі, біохімічне дослідження крові, коагулограму. Також визначали онкомаркери Ca 19-9, альфафетопротеїн, раково-ембріональний антиген. З метою виявлення супутнього вірусного гепатиту визначали маркери вірусних гепатитів В і С. З інструментальних досліджень всім хворим в обов'язковому порядку

виконували спіральну комп'ютерну томографію органів черевної порожнини і грудної клітки, магнітно-резонансну томографію, МРТ-холангіографію, УЗД черевної порожнини, УЗДС портальної системи і судин печінки, ЕКГ, ЕхоКГ, ФЕГДС і колоноскопію.

Для вивчення судинної анатомії портальних і кавальних воріт печінки, виявлення інвазії пухлини в ворітну вену, печінкову артерію, наявності метастазування в регіональні лімфатичні вузли і віддалені органи виконували СКТ органів черевної порожнини і грудної клітки з внутрішньовенним підсиленням (рис. 2.5, 2.6, 2.7, 2.8).

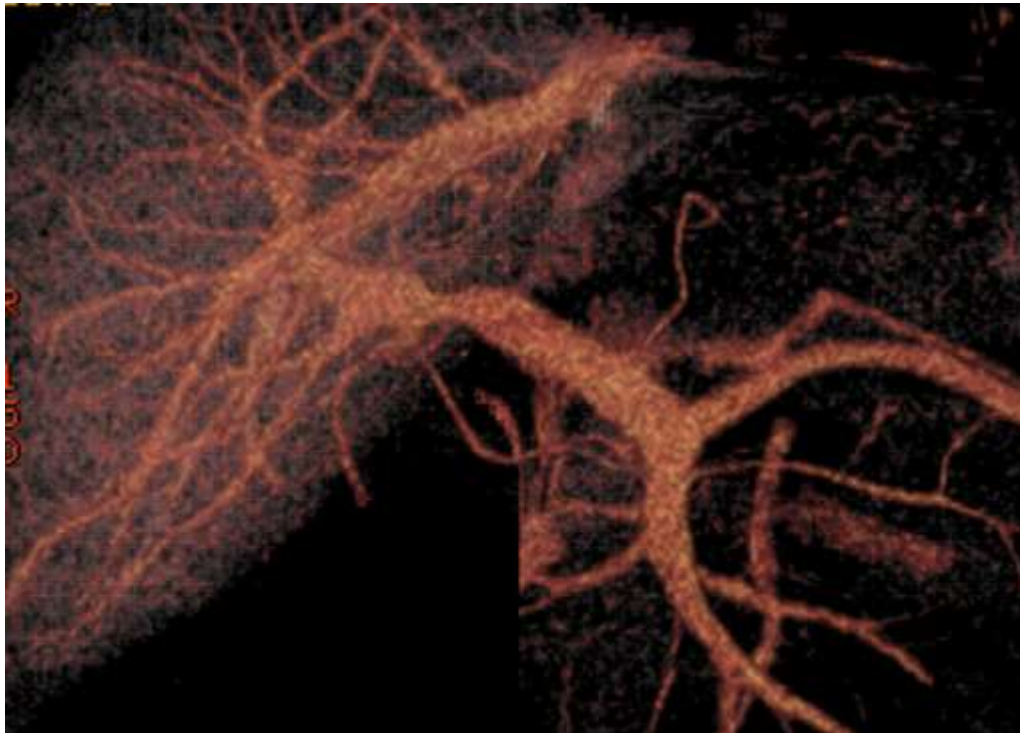


Рисунок 2.5 – Спіральна комп'ютерна томографія. Перихілярна холангіокарцинома тип 3b з інвазією у ліву дольову гілку ворітної вени і конфлюєнс ворітної вени

Використовували спіральний комп'ютерний томограф LightSpeed-16 фірми General Electric с шириною зрізу 5 мм. Методику виконували наступним чином. Контрастування вісцеральних судин здійснювали за

допомогою внутрішньовенного введення йодовмісного контрасту «Омніпак», в дозі 5 мл. на 1 кг. ваги, але не більше 300 мл. Час, за яке контраст досягав печінкової артерії склало в середньому 18-27 секунд, а печінкових вен – 50-80 секунд. Отримані зрізи обробляли і перетворювали в 3-х мірне зображення судинного русла. Для оцінки ступеню гепатоза печінки хворого, порівнювали денситометричну щільність печінки і селезінки.



Рисунок 2.6 – Спіральна комп'ютерна томографія. Перихілярна холангіокарцинома тип 3b з інвазією у ліву дольову гілку ворітної вени і конфлюєнс ворітної вени

За допомогою СКТ проводили волюметрію перспективного печінкового залишку печінки і визначали об'єм запланованої видалюємої частини печінки (рис. 2.8). Для виконання волюметрії печінки виконували

роздруківку на плівці послідовних КТ- зрізів в паренхіматозній фазі виведення контрасту починаючи від рівня правого купола діафрагми, включаючи всі зрізи із зображенням печінки. Всі зрізи друкували з одним і тим же збільшенням, а на одному зі зрізів вказували лінійку масштабу, що відповідає 10 см.

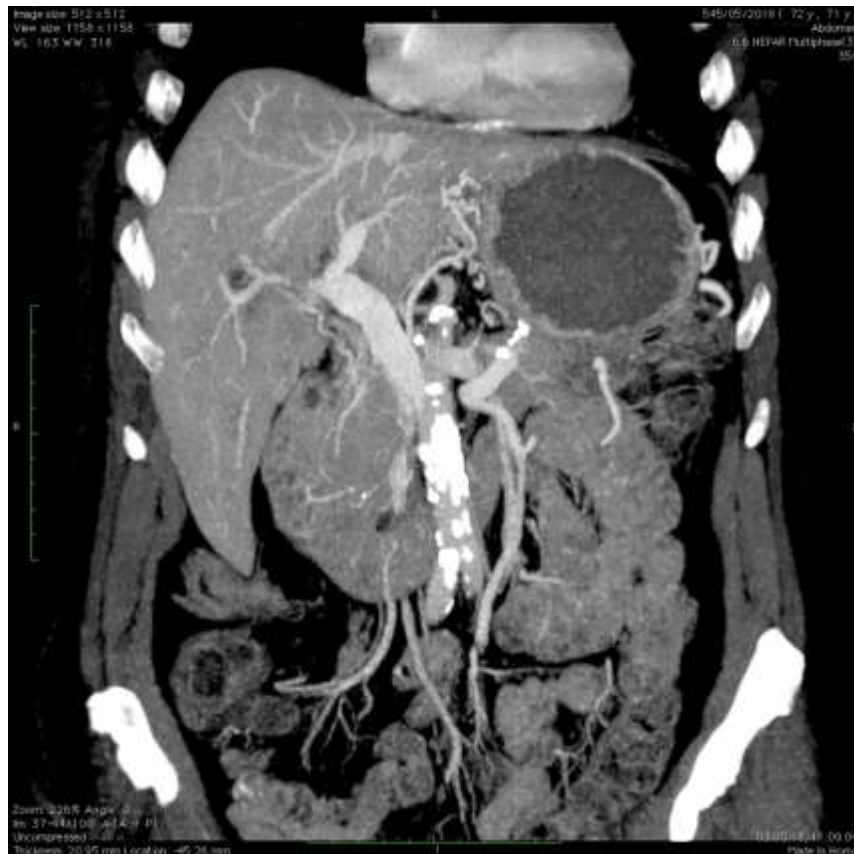


Рисунок 2.7 – Спіральна комп'ютерна томографія. Перихілярна холангіокарцинома тип 3а з інвазією у праву дольову гілку ворітної вени і конфлюєнс ворітної вени

Потім плівку сканували. Відскановане зображення обробляли за допомогою графічного редактора, і обчислювали площу проекції сегментів на кожному зрізі і довжину масштабної 10-сантиметрової лінійки, виміряну в пікселях, після чого обчислювали їх абсолютний обсяг за такою формулою:

$$V = 100 * \frac{\Sigma(S)}{l^2} * h$$

де V – об'єм вимірюваного сегмента печінки в см³,

$\Sigma(S)$ – сума площ всіх зрізів вимірюваного сегмента печінки в пікселях,

l – довжина масштабної 10-сантиметрової лінійки в пікселях,

h – інтервал між зрізами томографа в сантиметрах.

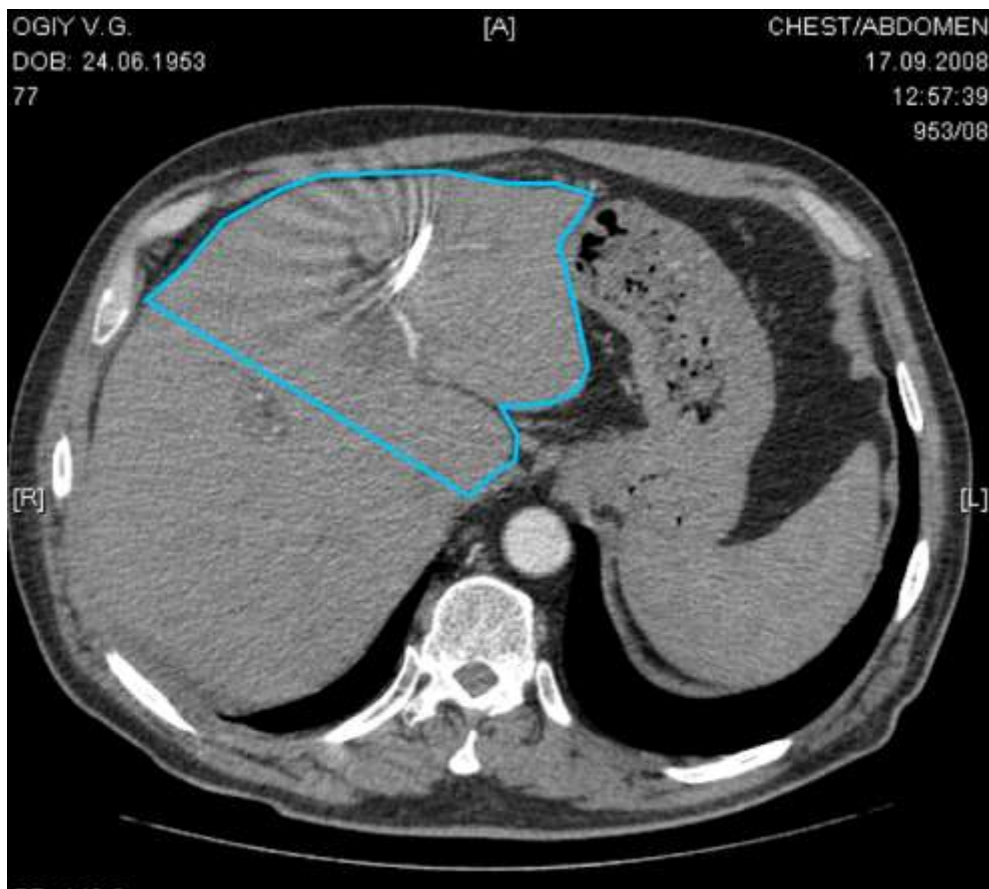


Рисунок 2.8 – Спіральна комп'ютерна томографія. Перихілярна холангіокарцинома тип 3b. Волюметрія печінкового залишку

Магнітно-резонансну томографію та МРТ – холангіографію виконували з метою візуалізації рівня ураження жовчного дерева, інвазії пухлини в вісцеральні судини і метастатичне ураження лімфатичних вузлів. Дослідження виконували на магнітно-резонансному томографі Siemens Magnetom Avanto 1,5 тесла, з використанням внутрішньовенного контрасту «Магневіст». Метод МРТ дифузії печінки дозволяє диференціювати

доброякісні та злоякісні стриктури жовчних протоків. Зображення, одержувані в ході МРТ-холангіографії, дозволяють оцінити поширення пухлини вздовж жовчних протоків і визначити тип ураження згідно класифікації Bismuth-Corlette (рис. 2.9, 2.10, 2.11). Це ключове дослідження для визначення резектабельності і планування об'єму резекції печінки при перихілярній холангіокарциномі.



Рисунок 2.9 – МРТ-холангіографія. Перихілярна холангіокарцинома, тип 3а

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини проводили всім пацієнтам за допомогою УЗ сканерів SSD 120 і SSD 256 фірми «Aloka» з конвексним датчиком частотою 3,5-5,0 МГц для дослідження стану печінки, виявлення розширення жовчних протоків, рівня блоку жовчних протоків, розмірів селезінки, виявлення асцити та інших рідинних скупчень, анатомічного взаємовідношення органів, виявлення супутньої патології.

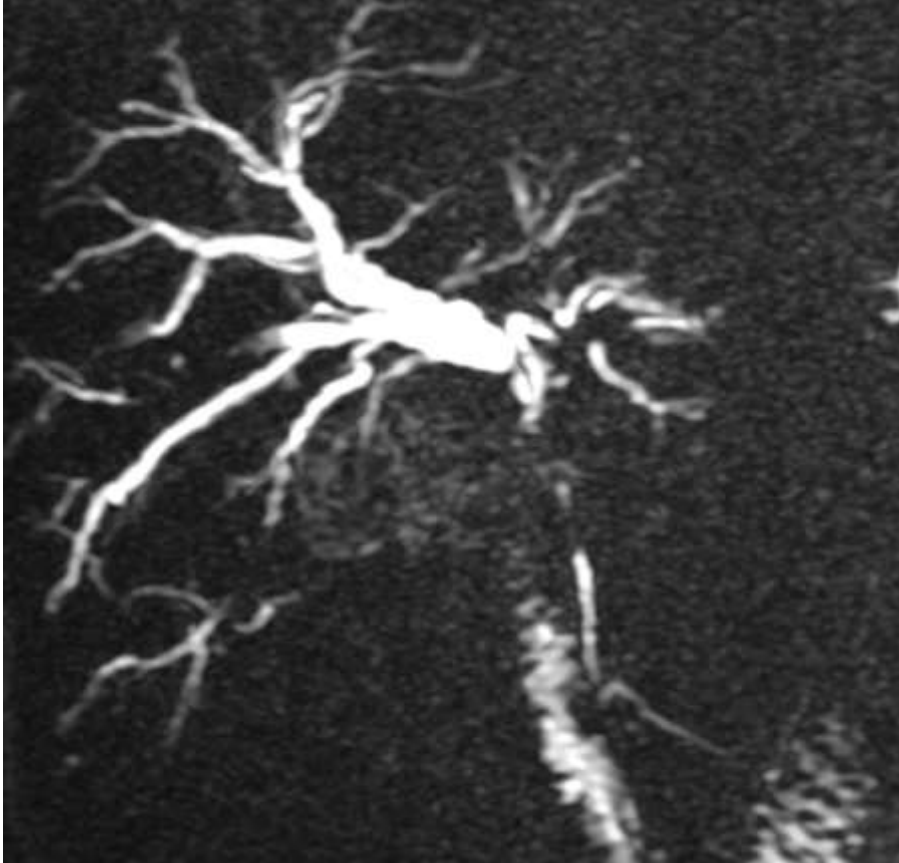


Рисунок 2.10 – МРТ-холангіографія. Перихілярна холангіокарцинома, тип 3b

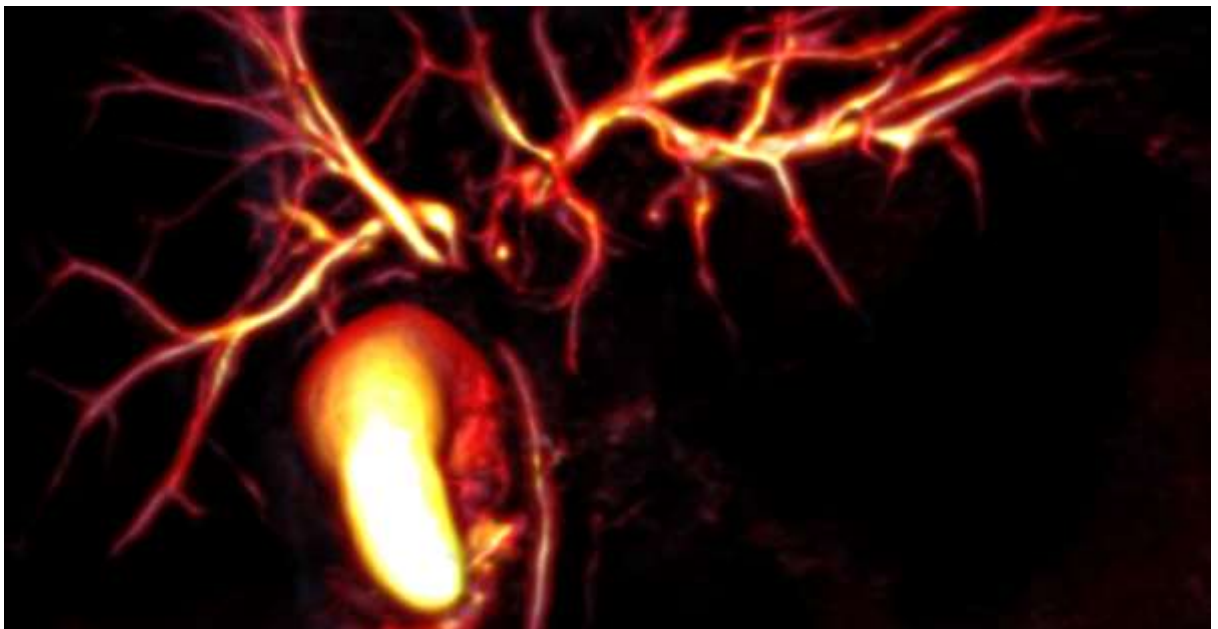


Рисунок 2.11 – МРТ-холангіографія. Перихілярна холангіокарцинома, тип 4

УЗДС судин печінки здійснювали з метою первинного вивчення анатомії внутрішньопечінкових судин і судин портальної системи в доопераційному періоді та подальшого післяопераційного контролю кровотоку в печінковому залишку. Всіх хворих досліджували вранці, натщесерце. Дослідження проводилося на сканері «Technos» MPX (ESACOTE S.P.A. -Італія), з використанням конвексного датчика частотою 3,5-5,0 МГц. Застосовувалися режими сіро-шкального сканування, кольорового і енергетичного доплерівського картування, імпульсно-хвильової доплерографії і їх різні комбінації. Дослідження починали в положенні хворого лежачи на спині через трансабдомінальний доступ з частотою датчика 5,0 МГц. Наступним етапом виконували черезреберне сканування в положенні хворого на спині, при необхідності використовували поворот хворого на лівий бік. Використовували сагітальне, горизонтальне і косе сканування з метою візуалізації стовбура воротної вени, її притоків та гілок, власної печінкової артерії і її гілок, системи печінкових вен і НПВ. При неадекватній візуалізації частоту датчика зменшували до 3,5 МГц. Кольорове доплерівське картування здійснювали з використанням швидкісної шкали середньої швидкості кровотоку 8-12 см/с при величині частоти повторення імпульсів 750-1000 Гц. При виявленні сигналів кровотоку використовували режим імпульснохвильової спектральної доплерографії, контрольний обсяг якої вибирали відповідно до діаметра візуалізованої судини (контрольний об'єм становив приблизно дві третини діаметра). В артеріальних судинах при реєстрації спектра кровотоку оцінювали максимальну лінійну систолічну (пікову) швидкість, індекс опору. Індекс резистентності розраховували, як відношення різниці лінійної систолічної і діастолічної швидкостей до лінійної систолічної швидкості кровотоку. Індекс дозволяє оцінити судинний опір судинного русла. У венозних судинах оцінювали максимальну швидкість кровотоку, визначали медіану за часом (TAV) і об'ємною швидкістю кровотоку.

В післяопераційному періоді проводилось патоморфологічне дослідження отриманого операційного матеріалу с метою верифікації гістологічного типу пухлини, визначення чистоти резекційного краю, визначення тип росту перихілярної холангіокарциноми, підтвердження гістологічної інвазії в ворітну вену та визначення ураження регіональних лімфатичних вузлів.

Гістологічне дослідження проводилось по стандартній методиці: після вирізки операційного матеріалу фрагменти тканини фіксували у нейтральному забуференому 10% формаліні, після чого їх опрацьовували за загальноприйнятою гістологічною методикою для отримання парафінових блоків. На наступному етапі готувалися гістологічні зрізи товщиною 5 мкм, які забарвлювалися гематоксилін-еозином за стандартною процедурою.

Морфологічне дослідження складалося з двох етапів: макроскопічного та мікроскопічного дослідження.

Макроскопічне дослідження видаленого макропрепарату проводилось або на свіжому препараті, або після попередньої фіксації в формаліні на протязі 24 годин. Макроскопічний етап дослідження проводився наступним чином: опис розмірів видаленої частки печінки, опис стану структур воріт печінки, розкриття загальної печінкової протоки до місця розташування пухлини, опис протяжності пухлини по біліарному дереву та її розповсюдження на розвилку та дольову печінкову протоку, опис макроскопічного вигляду пухлини, опис взаємозв'язку пухлини та портальної вени. Додатково в жировій клітковині воріт печінки проводився пошук лімфатичних вузлів. Всі знайдені лімфатичні вузли та всі окремо надіслані лімфатичні вузли бралися для гістологічного дослідження

При мікроскопічному дослідженні описувався тип пухлини, глибину інвазії стінки та оточуючих тканини, наявність ознак лімфоваскулярної та периневральної інвазії, інвазії стінки портальної вени та її гілок, аналіз імуногістохімічних даних.

Для оцінки тяжкості ускладнень в післяопераційному періоді використовували класифікацію Dindo – Clavien (табл. 2.9). Згідно з цією класифікації визначали ступінь тяжкості кожного ускладнення

Таблиця 2.9 – Класифікація тяжкості ускладнень за Dindo – Clavien

Ступінь тяжкості	Опис
I	Будь-які відхилення від нормального післяопераційного перебігу, які не потребують фармакологічного лікування, хірургічної, ендоскопічної, і радіологічної корекції. Фармакологічне лікування: антиеметики, антипіретики, анальгетики, діуретики, електроліти, фізіотерапія.
II	Стан, що вимагає фармакологічного лікування (крім перерахованого вище), включаючи гемотрансфузії, парентеральне харчування.
IIIa	Стан, що вимагає мініінвазивної корекції під місцевою анестезією.
IIIb	Стан, що вимагає мініінвазивної корекції під загальною анестезією.
IVa	Життєвозагрожуючий стан, що вимагає інтенсивної терапії (переведення в ВРІТ), дисфункція одного органу
IVb	Життєвозагрожуючий стан, що вимагає інтенсивної терапії (переведення в ВРІТ), поліорганна недостатність
V	Смерть пацієнта

Для оцінки стану печінки і виявлення віддалених ускладнень і рецидиву, пацієнти проходили планове обстеження. У віддаленому післяопераційному періоді оцінювали загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, коагулограму, онкомаркер СА19-9, спіральну комп'ютерну

томографію органів черевної порожнини і грудної клітки і при наявності показань МРТ і МРТ-холангіографію. Періодичність контролю в віддаленому післяопераційному періоді складала кожні 3 місяці протягом першого року і далі 1 раз на рік.

Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням програмного пакету SPSS 23. Метод статистичного аналізу вибирали на підставі розподілу даних. Достовірними вважали результати тестів з рівнем значущості $p < 0,05$. Відповідність розподілу досліджуваної вибірки нормальному визначали за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. У всіх вибірках нами виявлено розподіл відмінний від нормального.

Для порівняння показників в групах використовували непараметричні критерії для незалежних вибірок – тести Крускала-Уолліса, при виявленні статистично значущих відмінностей результат перевіряли за допомогою тесту Манна-Уїтні. При цьому післяопераційний період поділяли на категорії (до операції, 0-добу, 1 добу, 3 добу, 7 добу, 10 добу, віддалений період), а потім виконували порівняння груп для кожної категорії. Для вивчення значущості відмінностей зміни лабораторних показників в часі використовували непараметричний аналог дисперсного аналізу – критерій Фрідмана. При виявленні статистично значущих результатів виконували перевірку за допомогою непараметричного тесту Вілкоксона для пов'язаних вибірок між сусідніми категоріями. Для аналізу виживаності будували криву Каплана-Мейера, порівняння виживання в групах оцінювали за допомогою Log-rank критерію. Для виявлення предикторів виживання застосовували мультифакторну регресію Кокса, а для виявлення впливу вихідних даних реципієнта на летальність, тяжкість і кількість ускладнень застосовували лінійну регресійну модель. Ускладнення і ранню післяопераційну летальність протягом 30 днів порівнювали за допомогою тесту Хі-квадрат.

РОЗДІЛ 3

ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНА ОПТИМІЗАЦІЯ СТАНУ ПАЦІЄНТІВ З ПЕРИХІЛЯРНОЮ ХОЛАНГІОКАРЦИНОМОЮ

Діагностичний доопераційний алгоритм пацієнтів з перихілярною холангіокарциномою включав наступні завдання:

1. Встановлення діагнозу перихілярна холангіокарцинома
2. Диференціальна діагностика з доброякісними стриктурами
3. Визначення рівня ураження жовчного дерева
4. Вивчення судинної анатомії портальних і кавальних воріт печінки
5. Виявлення інвазії пухлини в ворітну вену і печінкову артерію
6. Виявлення віддалених метастазів
7. Виявлення ураження регіональних лімфовузлів
8. Оцінка функціонального стану печінки
9. Визначення маси перспективного печінкового залишку

Передопераційна оптимізація стану пацієнтів із перихілярною холангіокарциномою включала в себе декомпресію жовчних шляхів і передопераційну емболізацію ворітної вени для пацієнтів з малим прогнозованим печінковим залишком. Нами був розроблений алгоритм обстеження і доопераційної підготовки хворих із перихілярною холангіокарциномою (рис. 3.1).

Обструкція жовчних протоків може призводити до бактеріальної транслокації, порушення згортання крові, ниркової недостатності і підвищення ризику розвитку печінкової недостатності в післяопераційному періоді.

При госпіталізації в стаціонар визначали рівень початкового загального і прямого білірубіну. Середній показник рівня загального білірубіну в основній групі склав $(317,4 \pm 135,5)$ мкмоль/л, прямого білірубіну $(259,9 \pm 112,7)$ мкмоль/л.

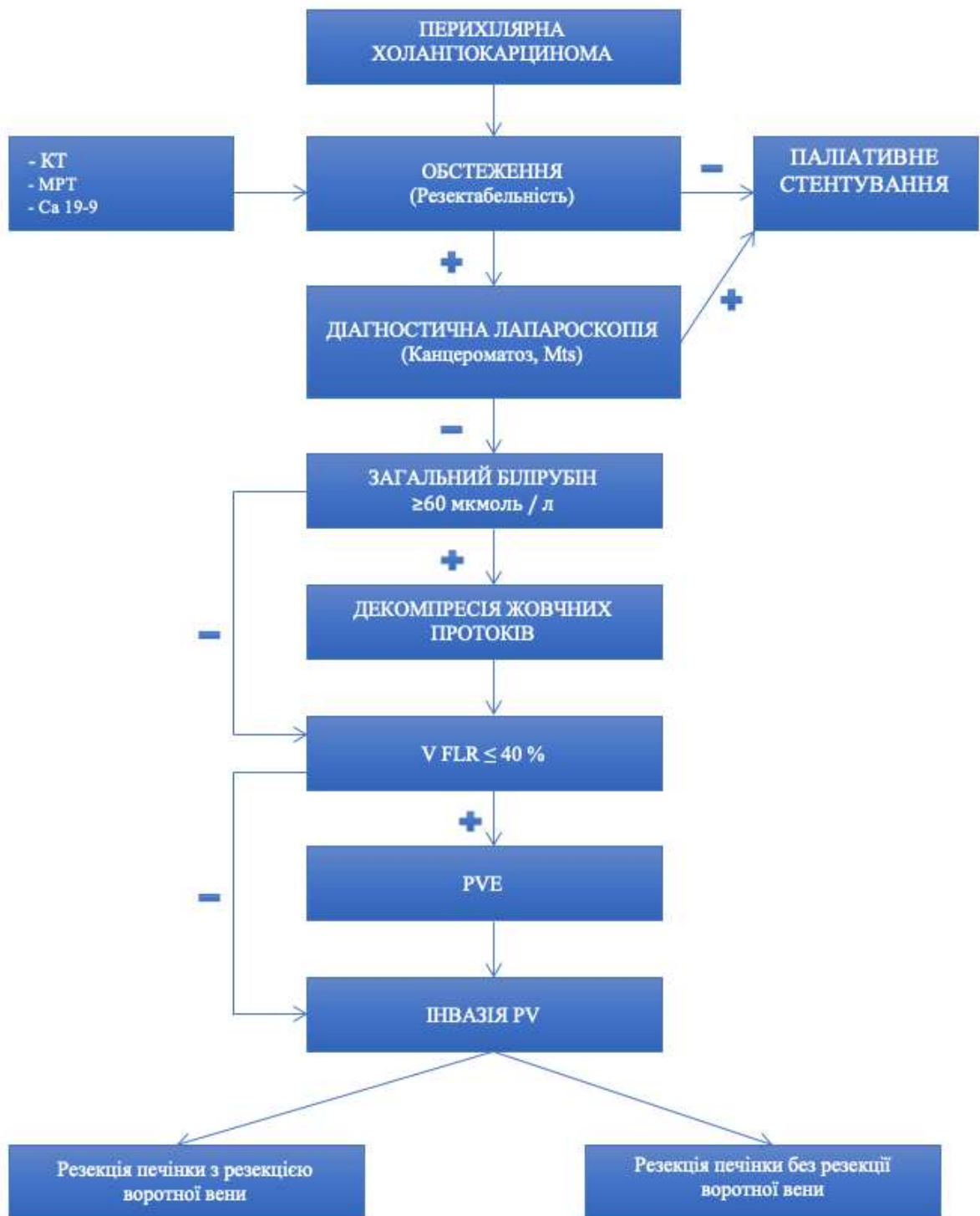


Рисунок 3.1 – Алгоритм обстеження та доопераційної підготовки

У групі порівняння показники рівня загального і прямого білірубіну склали $(269,7 \pm 153,4)$ мкмоль/л і $(223,3 \pm 128,8)$ мкмоль/л, відповідно. При порівняльному аналізі показників вихідного загального і прямого білірубіну

в основній групі і групі порівняння значущих відмінностей не виявлено (критерій Манна-Уїтні) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Вихідний білірубін досліджуваної групи та групи порівняння

Показник	Основна група n=61 (46,6 %)	Група порівняння n=70 (53,4 %)	Значимість відмінностей, p
Білірубін загальний	317,4 ± 135,5	269,7 ± 153,4	0,67
Білірубін прямий	259,9 ± 112,7	223,3 ± 128,8	0,43

З метою декомпресії жовчного дерева в 116 (88,5 %) випадках виконували черезшкірне черезпечінкове дронування або ендобіліарне стентування (табл. 3.2). В основній групі 2 (3,3 %) пацієнтам з вихідним загальним білірубіном до 45 мкмоль/л, дронування жовчних протоків не виконували. У групі порівняння декомпресію жовчного дерева не проводили 13ти (18,6 %) пацієнтам із вихідним загальним білірубіном до 60 мкмоль/л. Статистична значимість відмінностей між хворими основної групи і групи порівняння, яким не виконували декомпресію жовчного дерева, виявлена тестом Манна-Уїтні (p – 0006).

Основним завданням дронування жовчного дерева була декомпресія і санація протоків перспективного печінкового залишку. Тому при виборі способу декомпресії, виходили з типу ураження жовчного дерева відповідно до класифікації Bismuth-Corlette (табл. 3.3, 3.4.). В обох групах віддавали перевагу черезшкірному черезпечінковому дронуванню під рентген контролем, вважаючи його більш безпечним і ефективним. Так при типі 3а, найбільш часто дронували ліву дольову жовчну протоку, або одночасно дронували праву і ліву дольові жовчні протоки. При типі 3б дронували праву

або праву і ліву дольові жовчні протоки. При типі 4 однаково часто дренивали як праву так і ліву дольові жовчні протоки.

Таблиця 3.2 – Типи декомпресії жовчних шляхів

	Основна група n-61 (46,6 %)		Група порівняння n-70 (53,4 %)		Значима відмінність, р
	абс.	%	абс.	%	
Без декомпресії	2	3,3	13	18,6	0,006
ЧЧХС правої дольової протоки	22	36,1	21	30	0,46
ЧЧХС лівої дольової протоки	18	29,5	17	24,3	0,45
ЧЧХС правої і лівої дольових протоків	13	21,3	12	17,1	0,54
Ендобіліарне стентування	6	9,8	7	10	0,96

Таблиця 3.3 – Методи декомпресії жовчного дерева в основній групі залежно від типу ураження за класифікацією Bismuth-Corlette

Тип ураження жовчного дерева	ЧЧХС правої дольової протоки	ЧЧХС лівої дольової протоки	ЧЧХС правої і лівої дольових протоків	Ендобіліарне стентування	Без ЧЧХС
B2					
B3a	1	13	10	3	1
B3b	20		3	3	1
B4	1	5			

Таблиця 3.4 – Методи декомпресії жовчного дерева в групі порівняння залежно від типу ураження за класифікацією Bismuth-Corlette

Тип ураження жовчного дерева	ЧЧХС правої дольової протоки	ЧЧХС лівої дольової протоки	ЧЧХС правої і лівої дольових протоків	Ендобіліарне стентування	Без ЧЧХС
B2	2	1			3
B3a	2	11	6	1	2
B3b	15	1	3	5	8
B4	3	4	2	1	0

При виконанні черезшкірної черезпечінкової холангіостомії, спочатку виконували УЗД та вибирали «акустичне вікно» для пункції жовчної протоки. Обов'язково при виборі «акустичного вікна» враховували розташування судин печінки з метою вибору правильної траєкторії проведення пункційної голки без пошкодження цих структур.

Після місцевого знеболювання, виконували пункцію жовчної протоки під УЗ контролем, за допомогою голки Chiba. Далі під рентгенологічним контролем через пункційну голку вводили 0,018 дюймову струну-провідник. Після видалення пункційної голки, за допомогою бужа-розширювача, виконували розширення каналу до необхідного діаметра. Далі по провіднику проводили 8,5–9 F зовнішній дренаж (Mac-Loc, Cooc Medical). На 1, 3 добу після втручання контролювали загальний, біохімічні аналізи крові та УЗД. Допустимим рівнем загального білірубіну для виконання радикального оперативного втручання вважали ≤ 60 мкмоль/л. Час від декомпресії жовчних протоків до виконання оперативного втручання в основній групі склало 55 (13–126) днів, в групі порівняння – 45 (18–105) днів (рис. 3.2).

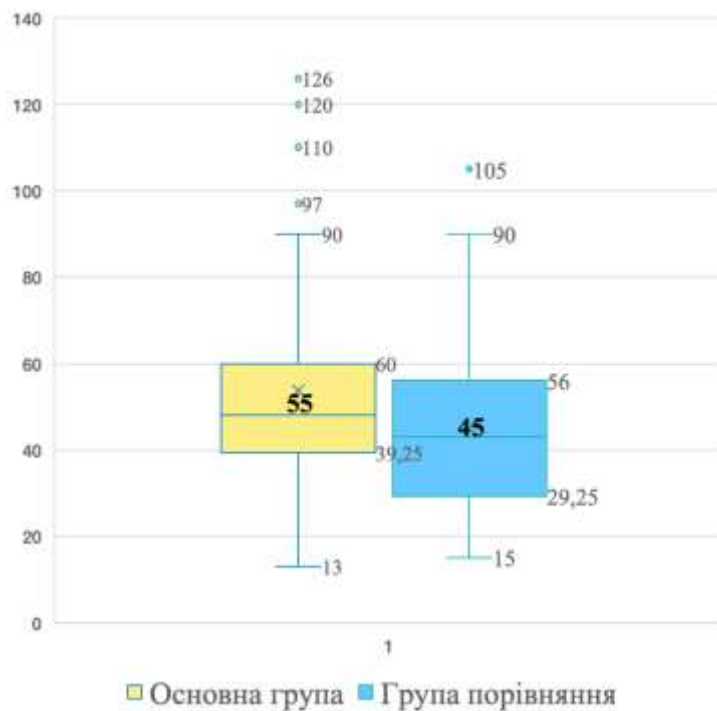


Рисунок 3.2 – Період від декомпресії жовчних протоків до оперативного втручання

Всім пацієнтам із перихілярною холангіокарциномою, за допомогою СКТ проводили волюметрію перспективного печінкового залишку печінки і об'єм запланованої видаляємої частини печінки. У випадках, коли запланований печінковий залишок був менше 40 %, від загального об'єму печінки, виконували рентгенендоваскулярну оклюзію гілок ворітної вени (табл. 3.5). В основній групі 16 (26,3 %) випадках у пацієнтів з перихілярною холангіокарциномою IIIa типом по Bismuth – Corlette виконали емболізацію правої дольової гілки воротної вени. У 6 (9,8 %) випадках у пацієнтів з перихілярною холангіокарциномою IV типів Bismuth–Corlette основної групи, виконана емболізація правої і сегментарної гілки Sg 4 воротної вени. У групі порівняння в 11 (15,7 %) випадках виконували емболізацію правої дольової гілки воротної вени, в одному (1,4 %) випадку емболізовано праву дольову гілку воротної вени і гілку четвертого сегмента печінки і в 2х (1,5 %) виконували оклюзію лівої дольової гілки воротної вени (рис. 3.3).

Таблиця 3.5 – Передопераційна емболізація гілок ворітної вени хворих з перихілярною холангіокарциномою

	Основна група n-61 (46,6%)		Група порівняння n-70 (53,4%)		Значима відмінність, р
	абс.	%	абс.	%	
Емболізація RPV ¹	16	26,3	11	15,7	0,138
Емболізація RPV + Sg 4	6	9,8	1	1,4	0,016
Емболізація LPV ²	-		2	2,8	

Примітка. RPV – права дольова гілка ворітної вени; LPV – ліва дольова гілка ворітної вени

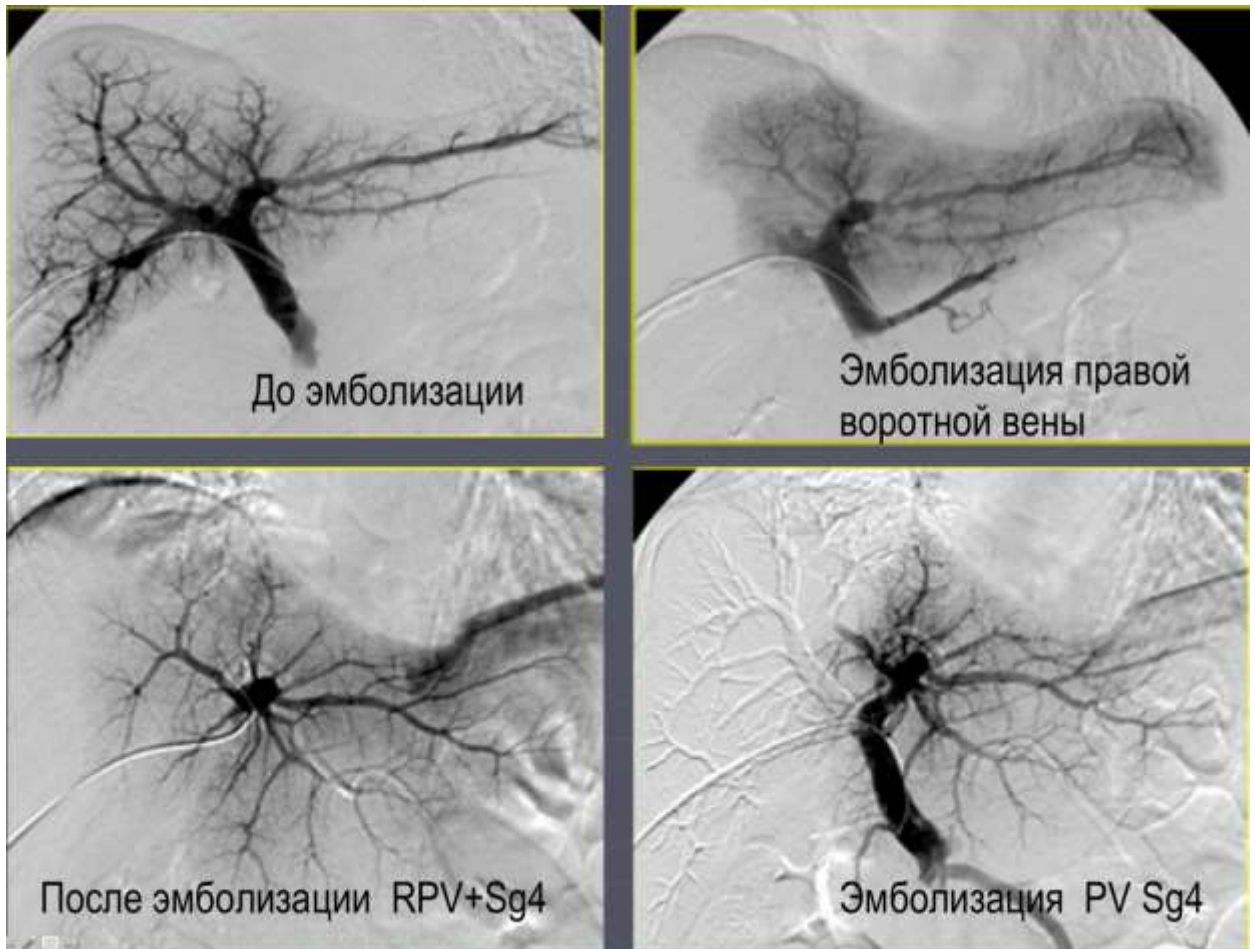


Рисунок 3.3 – Рентгенконтрастна портографія. Емболізація правої дольової гілки ворітної вени і Sg 4 печінки

Статистично значущих відмінностей між типами емболізації ворітної вени в групах не було виявлено. Після емболізації гілок ворітної вени проводили доплерографічний контроль (рис. 3.4).

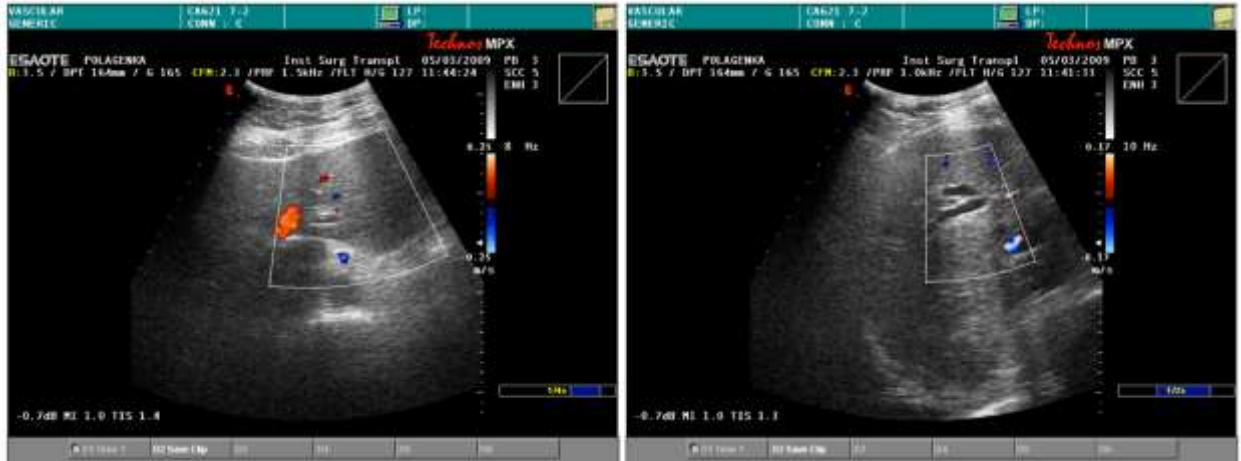


Рисунок 3.4 – Доплерографія. Емболізація правої дольової гілки ворітної вени і Sg 4 печінки

Для оцінки ефективності емболізації гілок ворітної вени через 3 тижні проводили контрольну комп'ютерну томографію з волюметриєю перспективного печінкового залишку (рис. 3.5).

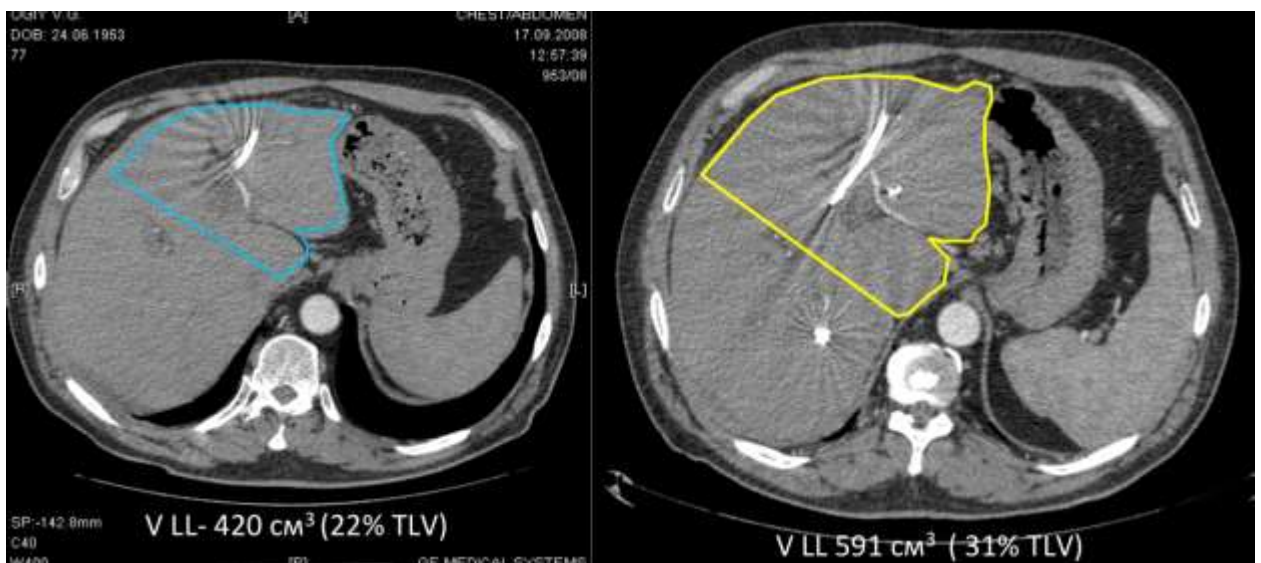


Рисунок 3.5 – КТ-волюметрия печінкового залишку лівої долі печінки до і після емболізації правої дольової гілки ворітної вени

Вважаємо достатнім збільшення об'єму залишку печінки на 9 -12% для того, щоб хворий був толерантний до резекції відповідної частини паренхіми печінки (табл. 3.6). При недостатній печінкової гіпертрофії, повторну комп'ютерну волюметрію виконували через 2 тижні. У 3-х випадках малий печінковий залишок після емболізації ворітної вени був протипоказанням до виконання радикальної резекції печінки.

Таблиця 3.6 – Оцінка ефективності емболізації гілок ворітної вени

Перспективний печінковий залишок	Загальний об'єм печінкового залишку		
	V (см ³) до емболізації	V (см ³) після емболізації	Приріст FLR (%)
RL (емболізація LPV) n-2	634 ± 54 (36 %)	721 ± 76 (48 %)	(12 %)
LL (емболізація RPV) n-27	425 ± 53 (22 %)	594 ± 43 (31 %)	9 %
LLS (емболізація RPV + Sg4) n-7	364 ± 48 (20 %)	423 ± 48 (34 %)	14 %
Примітка. FLR – перспективний печінковий залишок; RL – права доля печінки; LL – ліва доля печінки; LLS – ліва латеральна секція; RPV – права дольова гілка ворітної вени.			

Середній період від емболізації гілок ворітної вени до виконання оперативного втручання в основній групі склав 43 ± 17 (24–99) днів, в групі порівняння – 41 ± 19 (14–90) днів (рис. 3.6).

У зв'язку з тривалою підготовкою пацієнтів з перихілярною холангіокарциномою, що становить від 4-х тижнів і більше, нами запропонований спосіб одномоментного виконання черезшкірного черезпечінкового дренажу жовчних протоків і емболізації ворітної вени. На цей винахід отриманий патент України № 116695 від 25.05.2017 [250]. За

цією методики виконано передопераційну підготовку 9-ти пацієнтів з перихілярною холангіокарциномою.

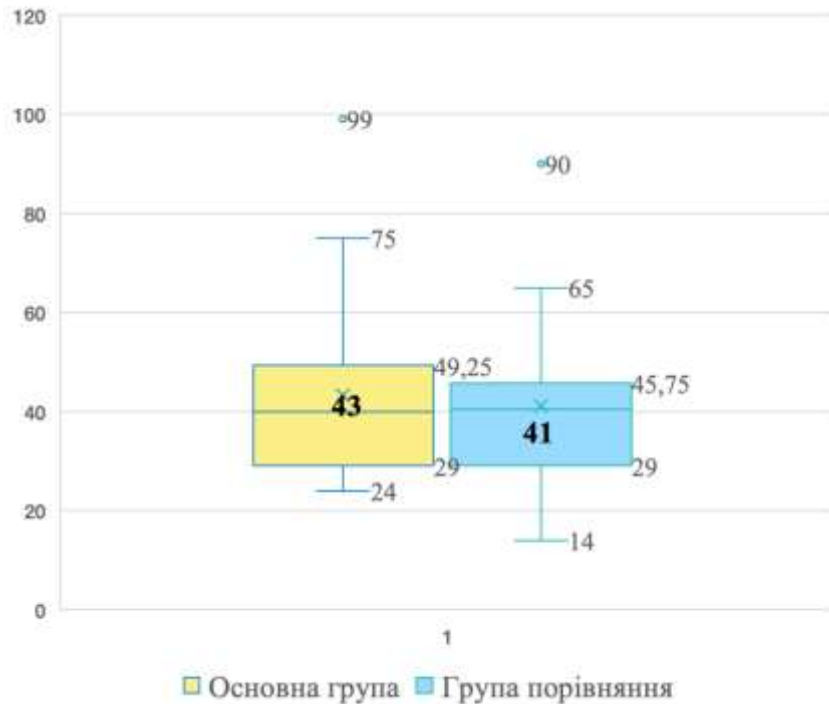


Рисунок 3.6 – Період від емболізації гілок ворітної вени до оперативного втручання

Протипоказами до виконання запропонованої методики є рівень загального білірубіну ≥ 500 мкмоль/л, явища гнійного холангіту, сепсису, важкої супутньої патології. Через 3 тижня пацієнтам виконувалась комп'ютерна томографія. Об'єм плануємого печінкового залишку збільшився з 18,5 % до 31 %, що склало 12,5 %. У жодного пацієнта не спостерігалось прогресія захворювання, що дозволило виконати радикальне оперативне втручання через 3 тижні усім хворим, яким виконано підготовку запропонованим способом. Це дозволило зменшити термін передопераційної підготовки хворих з перихілярною холангіокарциномою на 42 %.

Таким чином, обструкція жовчних протоків може призводити до бактеріальної транслокації, порушення згортання крові, ниркової

недостатності і підвищення ризику розвитку печінкової недостатності в післяопераційному періоді. Допустимим рівнем білірубінемії для виконання радикальної резекції печінки при перихілярній холангіокарциномі вважали <60 мкмоль/л. У зв'язку з цим в 116 (88,5 %) випадків виконували декомпресію жовчного дерева шляхом черезшкірного черезпечінкового дренажу або ендобіліарного стентування. З метою моделювання печінкового залишку у 36 (25,5%) пацієнтів виконано емболізацію ворітної вени. За допомогою емболізації відповідної гілки ворітної вени ми досягли збільшення залишкового об'єму печінки в середньому на 8–15 %, що дозволило зменшити прояви печінкової недостатності в післяопераційному періоді.

Результати, що висвітлені у розділі, опубліковано у наукових працях автора [38; 226; 227; 228; 232; 235; 241; 248, 250].

РОЗДІЛ 4

ВИБІР ОБ'ЄМУ І ХАРАКТЕРИСТИКА ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ У ХВОРИХ ІЗ ПЕРИХІЛЯРНОЮ ХОЛАНГІОКАРЦИНОМОЮ

В дослідження включено 131 пацієнти із перихілярною холангіокарциномою, яким виконували радикальні оперативні втручання з 2003 по 2018 роки у відділі хірургії і трансплантації печінки НІХТ НАМН України (табл. 4.1). При виявленні на доопераційному етапі або інтраопераційно, інвазії перихілярної холангіокарциноми в розвилку і дольові гілки ворітної вени, резекцію печінки доповнювали резекцією ворітної вени з подальшою її реконструкцією. Ці 61 (46,6 %) пацієнти з перихілярною холангіокарциномою склали основну групу дослідження. До групи порівняння увійшли 70 (53,4 %) пацієнтів з перихілярною холангіокарциномою, яким виконували резекцію печінки без судинної реконструкції.

Таблиця 4.1 – Характеристика оперативних втручань

Резекції печінки	Основна група n-61 (46,6%)		Група порівняння n-70 (53,4%)		Загальна кількість n-131(100%)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Лівобічна гемігепатектомія	26	42,6	33	47,1	59	45
Лівобічна трісекціоектомія	2	3,3	6	8,6	8	6,1
Правобічна гемігепатектомія	17	27,9	21	30	38	29
Правобічна трісекціоектомія	16	26,2	6	8,6	22	16,8
Мезогепатектомія	-	-	4	5,7	4	3,1
Всього	61	100	71	100	131	100

Для визначення об'єму резекції печінки опиралися на тип ураження жовчних протоків, відповідно до класифікації Bismuth-Corlette, інвазію в порталні судини і глибину ураження печінки (табл. 4.2). Так, при 3а типі ураження жовчних протоків по Bismuth-Corlette в основній групі в 17 (27,9 %) випадках виконали правобічну гемігепатектомію, в 11 (18 %) випадках правобічну трисекціоектомію.

Таблиця 4.2 – Характеристика оперативних втручань в залежності від класифікації Bismuth-Corlette

Bismuth-Corlette classification	Основна група n-61 (46,6%)		Група порівняння n-70 (53,4%)		Значимість відмінностей (Chi-квадрат), p
	абс.	%	абс.	%	
B2	-		6	8,6	
Sg 4,5,8	-		4	5,7	
RL	-		1	1,4	
LL	-		1	1,4	
B3a	28	45,9	21	30	0,06
RL	17	27,9	20	28,6	0,93
RTS	11	18	1	1,4	0,01
B3b	27	44,3	34	48,6	0,62
LL	26	42,7	32	45,7	0,57
LTS	1	1,6	2	2,9	0,64
B4	6	9,8	9	12,8	0,59
RTS	5	8,2	5	7,1	0,82
LTS	1	1,6	4	5,7	0,23

При ураженні жовчного дерева 3b тип за Bismuth-Corlette в основній групі пацієнтів виконували лівобічну гемігепатектомію в 26 (42,7 %) випадках і в 1 (1,6 %) випадку лівобічну трисекціоектомію.

При 4 типі в основній групі виконано 5 (8,2 %) правобічних трисекціоектомії і 1 (1,6 %) лівобічна трисекціоектомія печінки.

В основній групі пацієнтів з 2м типом ураження жовчного дерева за Bismuth-Corlette не було.

У групі порівняння виконували 1 (1,4 %) правобічну гемігепатектомію, 1 (1,4%) лівобічну гемігепатектомію і 4 мезогепатектомії, при 2му типі ураження жовчного дерева. При виявленні 3а типу ураження жовчного дерева виконали 20 (28,6 %) правобічних гемігепатектомій і 1 (1,4 %) правобічну трисекціоектомію печінки. При 3в типі перихілярної холангіокарциноми, в групі порівняння, виконали 32 (45,7 %) лівобічних гемігепатектомій і 2 (2,9 %) лівобічні трисекціоектомії печінки. У групі порівняння, при виявленні 4го типу ураження жовчного дерева за Bismuth-Corlette виконали 5 (7,1 %) правобічних трисекціоектомії і 4 (5,7 %) лівобічних трисекціоектомії печінки.

Порівняння оперативних втручань в групах за методикою Хі-квадрат показало значиму різницю тільки в кількості виконаних правобічних трисекціоектомій печінки при 3а типі ураження жовчного дерева за Bismuth-Corlette ($p = 0,01$).

4.1 Основні принципи резекції печінки при перихілярній холангіокарциномі

В якості операційного доступу у всіх випадках застосовували розріз типу «мерседес» – горизонтальний розріз від лівого краю прямого м'яза живота до рівня правої передньої пахвової лінії, доповнений розрізом по серединній лінії від вершини горизонтального розрізу до нижнього краю груднини з видаленням мечоподібного відростка. У всіх випадках використовували реберний ретрактор Кента. Після лапаротомії оцінювали наявність метастатичних вузлів печінки, ураження регіонарних і віддалених

лімфатичних вузлів, канцероматоза вісцеральної і парієтальної очеревини з метою остаточної оцінки резектабельності. При необхідності виконували експрес біопсію сумнівних вогнищ. Першим етапом у всіх випадках, проводили розширену лімфодисекцію (рис. 4.1). Оптимальним об'ємом лімфодисекції вважали видалення 5, 7, 8, 12, 13 груп лімфовузлів. Всі лімфатичні вузли маркувалися та направляли в потоморфологічне відділення для проведення планового гістологічного дослідження.

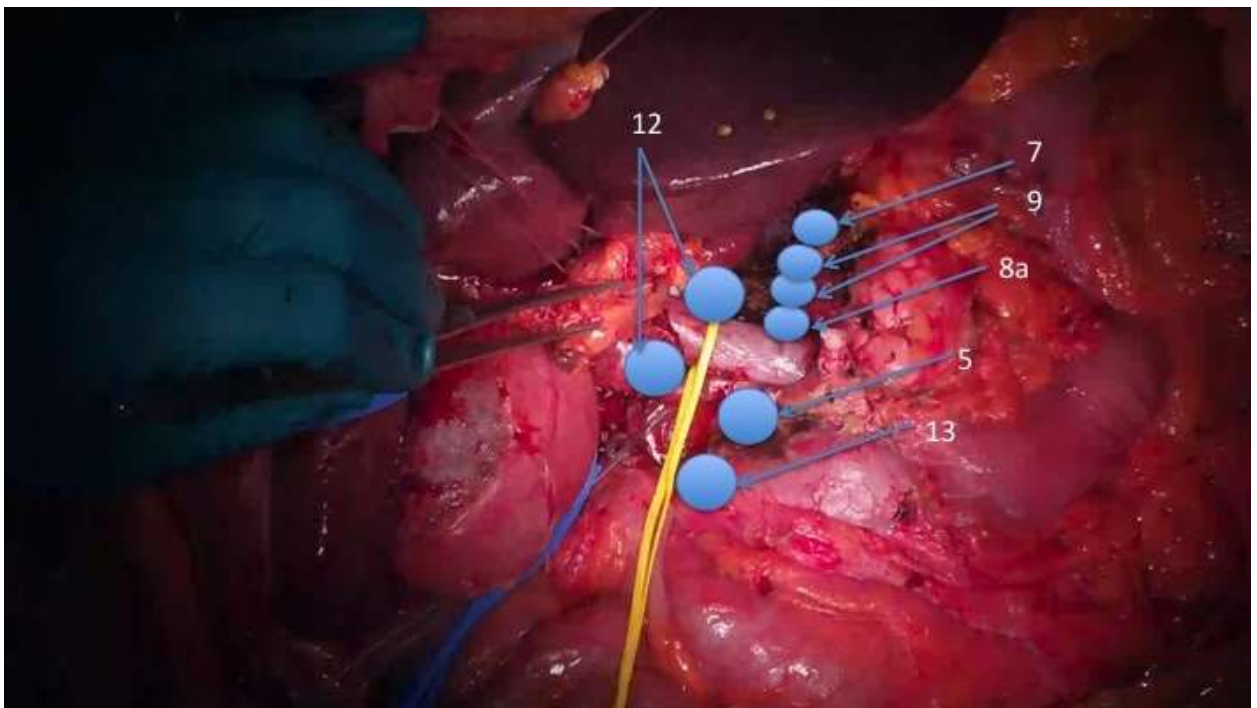


Рисунок 4.1 – Об'єм лімфодисекції при резекції печінки у пацієнтів з перихілярної холангіокарциноми

Наступним етапом виділяли загальну печінкову протоку. Дистальний відділ холедоха перетинали біля верхнього краю підшлункової залози, виконували експрес біопсію. При наявності пухлинних клітин, в 4 випадках операцію доповнювали панкреатодуоденальною резекцією, ці пацієнти не увійшли в це дослідження. При виділенні елементів печінково-дванадцятипалої зв'язки виконували скелетизацію печінкової артерії і ворітної вени з метою видалення нервово-лімфатичних сплетінь.

Виділення судин порталних воріт печінки проводили в проксимальному напрямку, щоб звести до мінімуму протяжність судинної резекції. Печінку мобілізували шляхом розсічення трикутної і серповидної зв'язок, виділяли позапечінковий сегмент нижньої порожнистої вени до гирла печінкових вен. Обов'язковим елементом вважали виконання тотальної каудальної лобектомії.

Наступним етапом, з використанням ультразвукового аспіратора виконували трансекцію паренхіми печінки. Для мінімізації інтраопераційної крововтрати застосовували маневр Pringle, шляхом перетиснення печінкової артерії і ворітної вени за допомогою тасьми на 15 хвилин, з подальшим відновленням кровотоку печінки на 5 хвилин. Під час трансекції паренхіми судинні структури і жовчні протоки діаметром до 5–6 мм кліповано титановими кліпсами, а структури з великим діаметром перев'язували капроною ниткою. При досягненні жовчної протоки частини печінки, що залишається, остання перетиналася, зберігаючи достатній запас для виконання реконструктивного етапу. Проксимальну частину жовчних протоків відправляли на гістологічне дослідження для визначення чистоти резекції.

Після закінчення резекції печінки препарат видаляли єдиним блоком із позапечінковими жовчними протоками, жовчним міхуром. Гемостаз поверхні рани печінки здійснювали за допомогою діатермокоагуляції, біполярної коагуляції, плазмово-аргонової коагуляції та використання гемостатичних плівок.

Останнім етапом формували гепатикоєюноанастомоз на зовнішніх жовчних стентах на відключеною по Ру петлі тонкої кишки. Обов'язковим етапом вважали установку підвісної мікроєюностоми для післяопераційного ентерального харчування і повернення жовчі.

4.2 Техніка резекції печінки

4.2.1 Правобічна гемігепатектомія з тотальною каудальною лобектомією

Правобічна гемігепатектомія виконана у 38 (29 %) пацієнтів з перихілярною холангіокарциномою. У 17 (27,9 %) пацієнтів основної групи і у 21 (30 %) пацієнтів в групі порівняння (рис. 4.2).

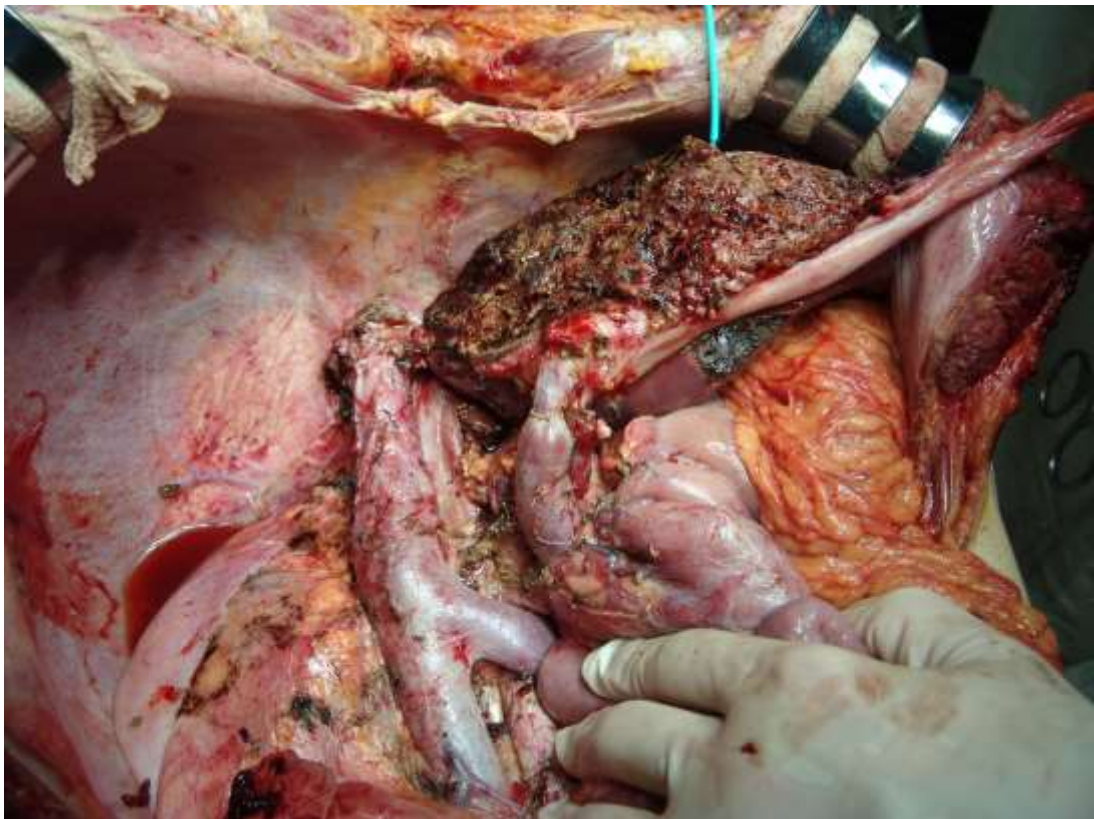


Рисунок 4.2 – Правобічна гемігепатектомія з тотальною каудальною лобектомією

Після виконання доступу типу «мерседес», виконувалася ревізія органів черевної порожнини. Лімфодисекцію виконували в об'ємі 5, 7, 8, 12, 13 групах лімфовузлів. Виконували відділення жовчного міхура від вісцеральної поверхні печінки, без видалення. Послідовно виділяли стовбур загальної правої печінкової артерії, з подальшою перев'язкою і пересіченням

останньої. Виділяли стовбур ворітної вени, праву дольову гілку ворітної вени. Праву ворітну вену пересікли, а дистальну і проксимальну куку ушивали не розсмоктуючою поліпропіленовою монофіламентною ниткою 6.0. Після перев'язки і пересічення правих порталних структур, відбувалася зміна кольору видалюємої частини печінки з формуванням демаркаційної лінії по головній порталній фіссурі.

Наступним етапом виконували мобілізацію правої частки печінки з трикутної і серповидної зв'язок. Гепатокавальну зв'язку перетинали і ушивали не розсмоктуючою поліпропіленовою монофіламентною ниткою 4.0. Виконували мобілізацію Sg 1 від нижньої порожнистої вени, з прошиванням коротких печінкових вен, і вени Макаучі, при її наявності. Після цього виділяли праву печінкову вену, яка пересікалася, а куку ушивали не розсмоктуючою поліпропіленовою монофіламентною ниткою 5.0. Далі виконували трансекцію паренхіми печінки за допомогою УЗ аспілятора із застосуванням прийому Pringle. По досягненню правої жовчної протоки, останній пересікався, його проксимальний відділ відправляли для гістологічного дослідження. Після видалення препарату єдиним блоком, до складу якого входить права частка печінки, хвостата частка печінки, позапечінкові жовчні протоки і жовчний міхур, виконували ретельний гемостаз.

Останнім етапом формували гепатикоєюноанастомоз на петлі тонкої кишки виключеною по Ру. Обов'язковим етапом вважали установку підвісної мікроєюностоми для післяопераційного ентерального харчування пацієнтів.

4.2.2 Правобічна трисекціоектомія

Правобічна трисекціоектомія виконана 22 (16,8 %) пацієнтам з перихілярною холангіокарциномою. У 16 (26,2 %) пацієнтів основної групи і у 6 (8,6 %) пацієнтів в групі порівняння (рис. 4.3).

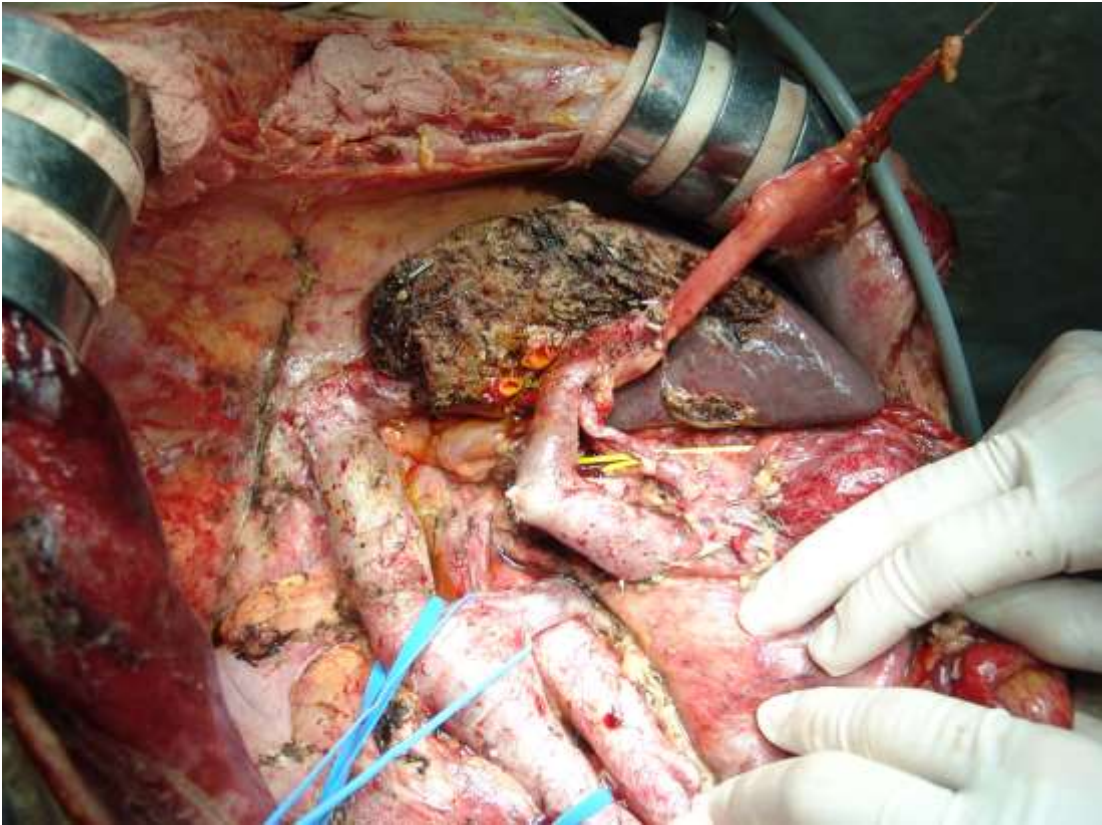


Рисунок 4.3 – Правобічна трисекціоектомія з тотальною каудальною лобектомією

Особливостями виконання правобічної трисекціоектомії є виділення портальних судин, що живлять Sg 4 печінки. Транссекція паренхіми проходила по пупковій фіссурі. Серединна печінкова вена виділялася інтрапаренхіматозно біля верхнього краю печінки, оскільки у всіх випадках впадала в ліву печінкову вену. Культю серединної печінкової вени ушивали не розсмоктуючою поліпропіленовою монофіламентною ниткою 5.0.

4.2.3 Лівобічна гемігепатектомія з тотальною каудальною лобектомією

Лівобічну гемігепатектомію виконано у 59 (45 %) пацієнтів з перихілярною холангіокарциномою. У 26 (42,6 %) пацієнтів основної групи і у 33 (47 %) пацієнтів в групі порівняння. Традиційно оперативне втручання розпочинали з ревізії органів черевної порожнини, розширеної лімфодисекції і виділення жовчного міхура. Виділяли елементи печінково –

дванадцятипалої зв'язки. Далі, шляхом розсічення шлунково – печінкової зв'язки, трикутної і вінцевої зв'язок, мобілізували ліву долю печінки.

Наступним етапом виділяли позапечінковий сегмент нижньої порожнистої вени, тим самим мобілізували хвостату долю печінки. Виділяли, перев'язували і пересікали ліву печінкову артерію. Виділяли стовбур ворітної вени і ліву дольову гілку ворітної вени. Ліву ворітну вену пересікали, а дистальну і проксимальну куксу ушивали не розсмоктуючою поліпропіленовою монофіламентною ниткою 6.0. Транссекцію паренхіми здійснювали за допомогою УЗ аспіратора, з використанням прийому Pringle. Ліву печінкову вену пересікали, а куксу ушивали (рис. 4.4). Після резекції печінки виконували гемостаз. Оперативне втручання завершували формуванням гепатикоєюноанастомозу на жовчному стенті на відключеній по Ру петлі тонкої кишки.

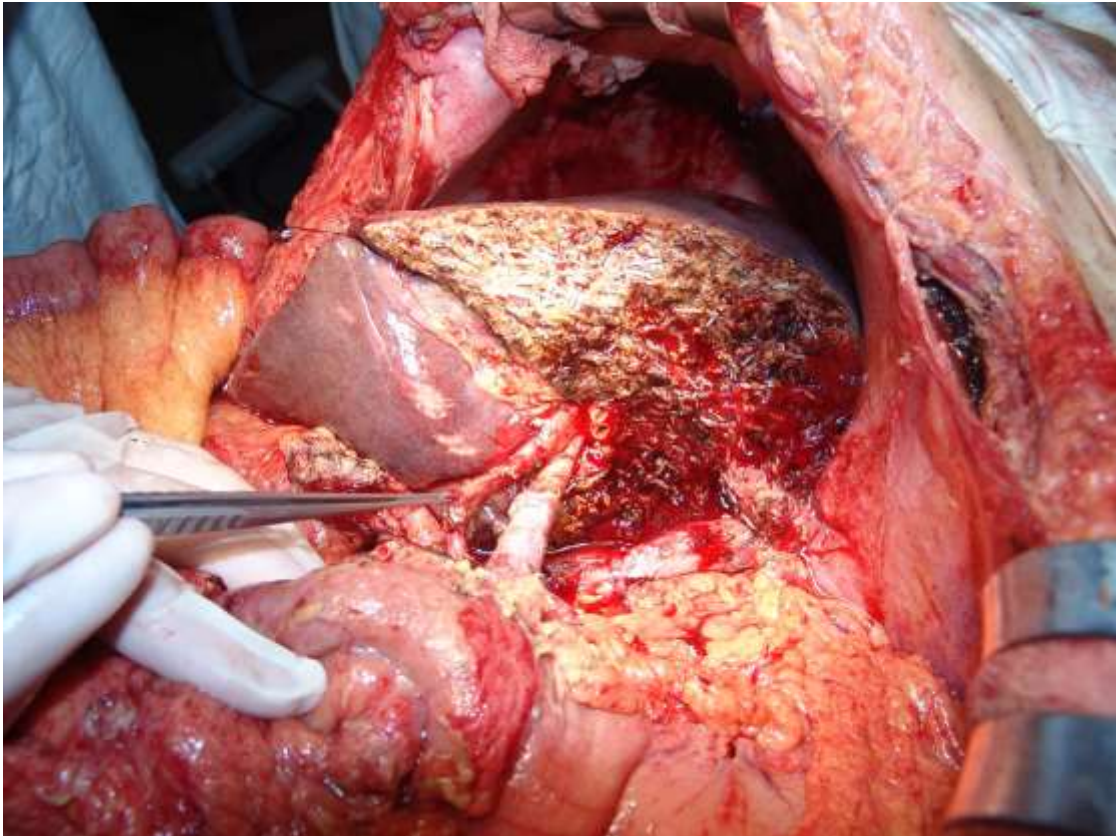


Рисунок 4.4 – Лівобічна гемігепатектомія із тотальною каудальною лобектомією

4.2.4 Лівобічна трисекціоектомія

Лівобічна трисекціоектомія (резекція Sg 1,2,3,4,5,8) виконана в 8 (6,1 %) випадках. В основній групі у 2 (3,3 %) пацієнтів, в групі порівняння 6 (8,6%) пацієнтів. Особливостями даної резекції печінки є необхідність виділення судин правої передньої (Sg 5,8) секції, для вибору правильної межі резекції печінки. У 4х випадках, коли розвилка правої передньої і правої задньої секційних гілок ворітної вени знаходилася інтрапаренхіматозно, потрібно було виконати попередню трансекцію паренхіми. Трансекція печінки проводиться уздовж правої печінкової вени. Загальне гирло лівої і серединної печінкових вен ушивають не розсмоктуючою поліпропіленовою монофіламентною ниткою 5.0 (рис. 4.5). Гепатикоєюноанастомоз формувалася із правою задньою жовчною протокою або окремо з жовчними протоками Sg 6 і 7.

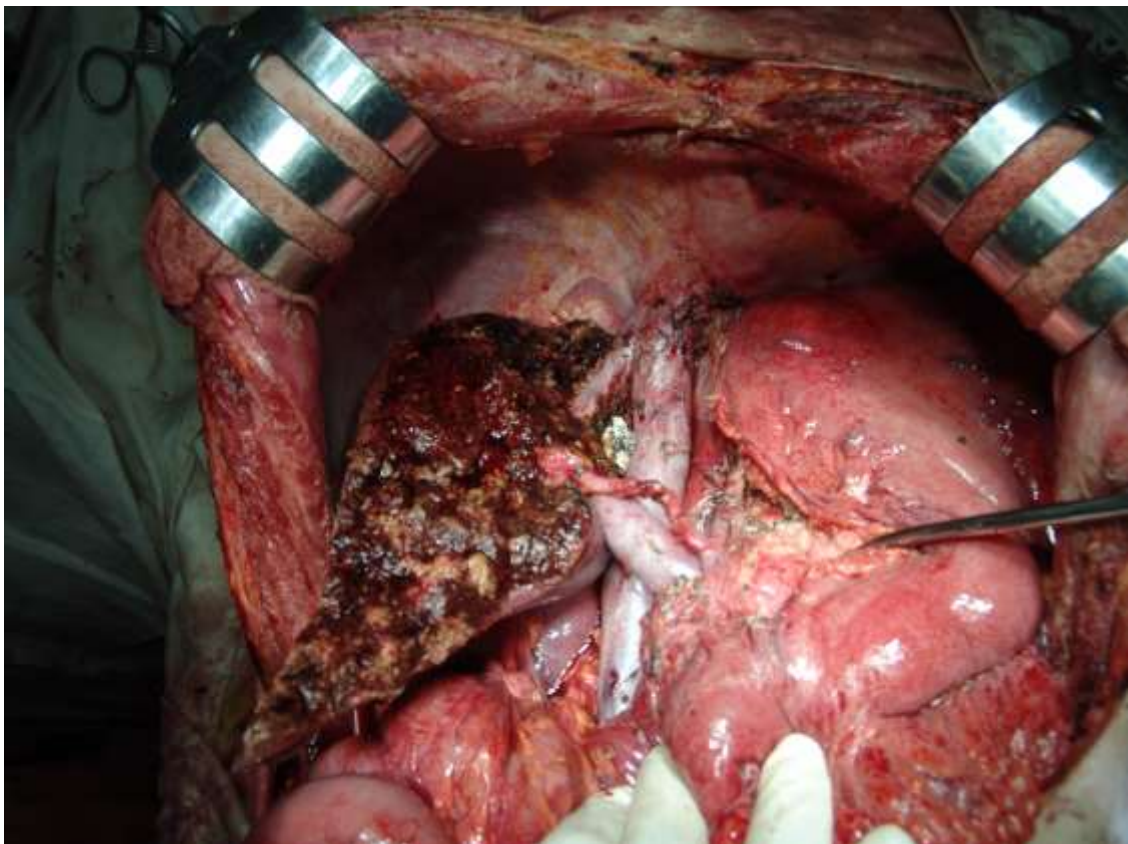


Рисунок 4.5 – Лівобічна трисекціоектомія з тотальною каудальною лобектомією

4.3 Особливості хірургічних втручань основної групи

У 61 (46,6 %) пацієнта виявлено інвазію в розвилку ворітної вени. Ці пацієнти склали основну групу дослідження. При виявленні ураження перихілярною холангіокарциномою ворітної вени, незалежно від ступеня циркулярної інвазії, виконували резекцію ворітної вени з подальшою портопластиком за типом кінець в кінець. Крайові або клиновидні резекції ворітної вени у цій категорії пацієнтів не виконували. Використання аутовенозного або синтетичних протезів не знадобилося ні в одному випадку. На етапі виділення елементів печінково-дванадцятипалої зв'язки, проводили виділення і мобілізацію стовбура ворітної вени. Дистальна частина ворітної вени виділялася на 3–4 мм від видимого краю інвазованої ділянки ворітної вени. Далі на дистальний і проксимальний краю накладали судинні затискачі і пересікали. Препарат видаляли єдиним блоком з печінкою, позапечінковими жовчними протоками, жовчним міхуром і конфлюєнсом ворітної вени.

Для формування анастомозу вважали за необхідне

1. Відсутність перекруту ворітної вени
2. Зіставлення діаметрів дистального і проксимального кінців ворітної вени
3. Зіставлення інтими дистального і проксимального відділу ворітної вени
4. Відсутність натягу після формування анастомозу.

Відсутність перекруту ворітної вени досягалася шляхом правильного зіставлення дистального і проксимального кінців. У випадках невідповідності діаметрів судин, що зшиваються, дистальна частина ворітної вени перетиналася в косоперечному напрямку, для нівелювання різниці діаметрів. Для запобігання натягу порто-портального анастомозу, виконували мобілізацію ворітної вени до розвилки селезінкової і верхньої брижової вен.

При формуванні порто-портального анастомозу першим етапом, для максимально точного зіставлення анастозуючих судин, накладали бічні навідні шви. Потім формували задню стінку анастомозу безперервним обвивним швом (рис. 4.6).

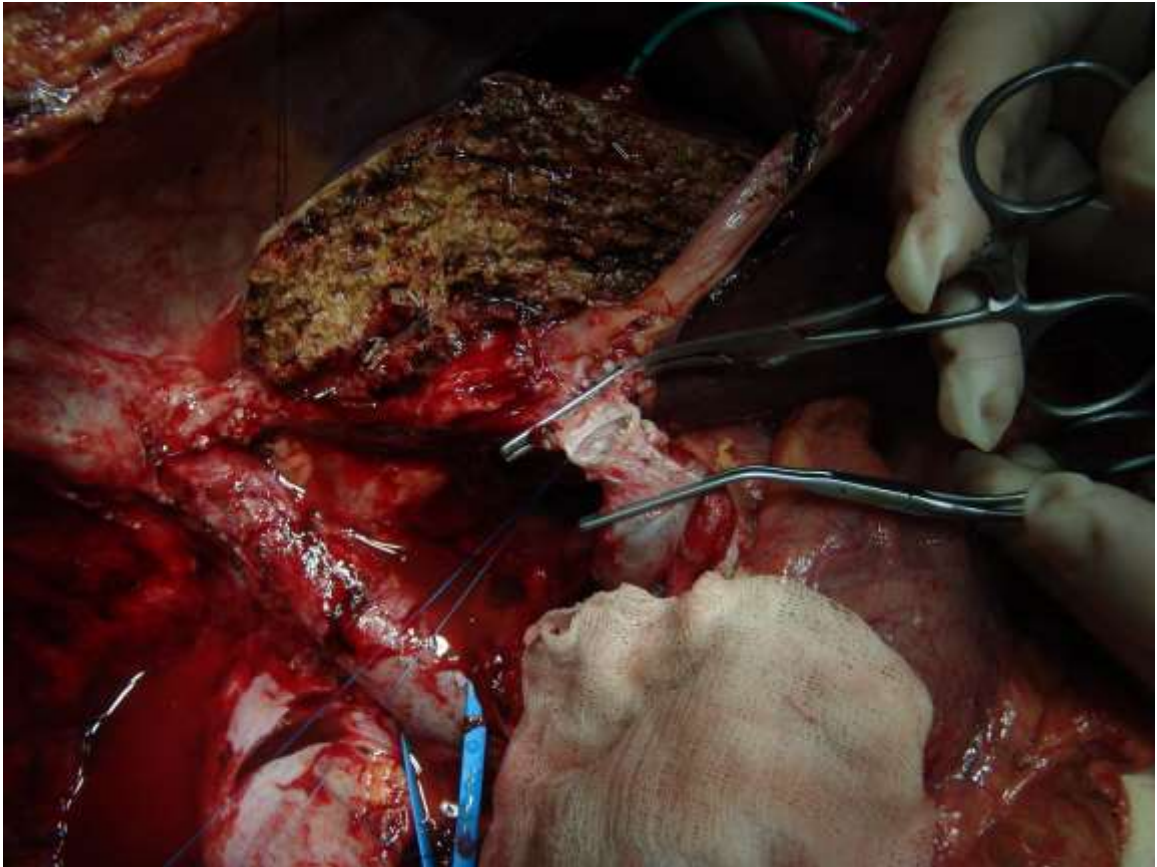


Рисунок 4.6 – Формування задньої стінки порто-портального анастомозу

З метою точного зіставлення інтими створювали дублікатуру задньої губи проксимального кінця ворітної вени. Потім формували передню стінку анастомозу. Перед накладенням останнього шва в ворітну вену вводили фізіологічний розчин, з метою видалення повітря з ворітної вени. По закінченню формування порто-портального анастомозу, першим знімали зажим з дистального кінця, отримували ретроградний кровотік, а потім знімали зажим з проксимального кінця (рис. 4.7). Для формування

анастомозу застосовували не розсмоктуючуся поліпропіленову монофіламентну нитку 6.0.

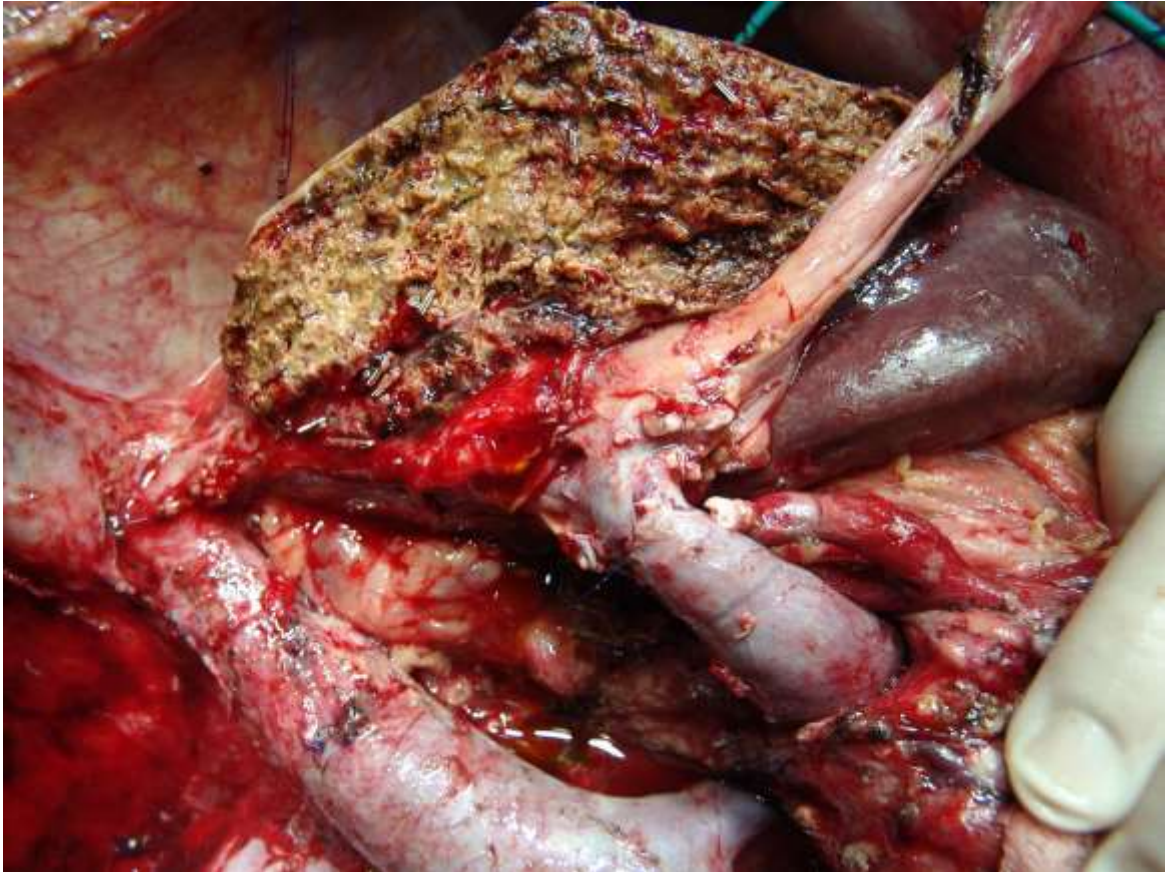


Рисунок 4.7 – Формування порто – портального анастомозу

У 26 хворих, яким виконано лівобічну гемігепатектомію додатково проведено резекцію і реконструкцію ворітної вени шляхом формування анастомозу між правою ворітною веною і стовбуром ворітної вени (рис. 4.8).

У 2 хворих з лівобічною трисекцієюектомією проведено резекцію і реконструкцію ворітної вени шляхом формування анастомозу між правою задньою ворітною веною і стовбуром ворітної вени (рис. 4.9).

У 17 хворих з правобічною гемігепатектомією проведено резекцію і реконструкцію ворітної вени шляхом формування анастомозу між лівою ворітною веною і стовбуром ворітної вени (рис. 4.10)

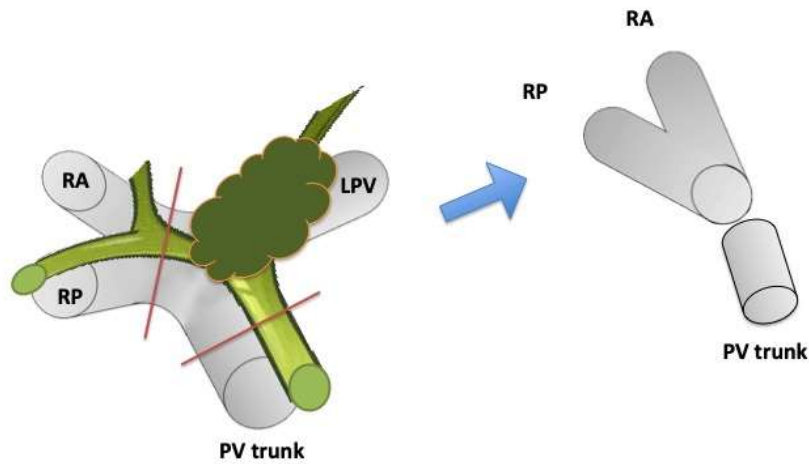
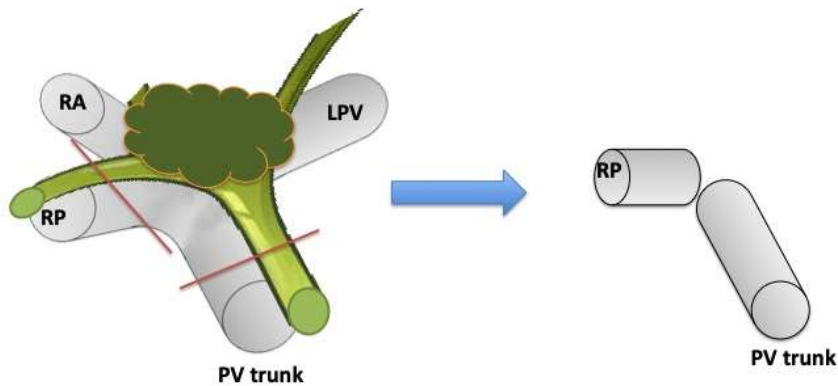


Рисунок 4.8 – Реконструкція ворітної вени при лівобічній гемігепатектомії,
n = 26



Рисцноу 4.9 – Реконструкція ворітної вени при лівобічній трисекціоектомії,
n = 2

У 16 хворих з правобічною трисекціоектомією проведено резекцію і реконструкцію ворітної вени шляхом формування анастомозу між лівою дольовою гілкою і стовбуром ворітної вени (рис. 4.11)

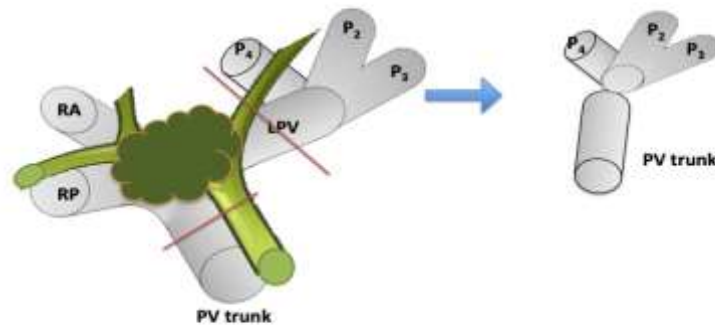


Рисунок 4.10 – Реконструкція ворітної вени при правобічній гемігепатектомії
n = 17

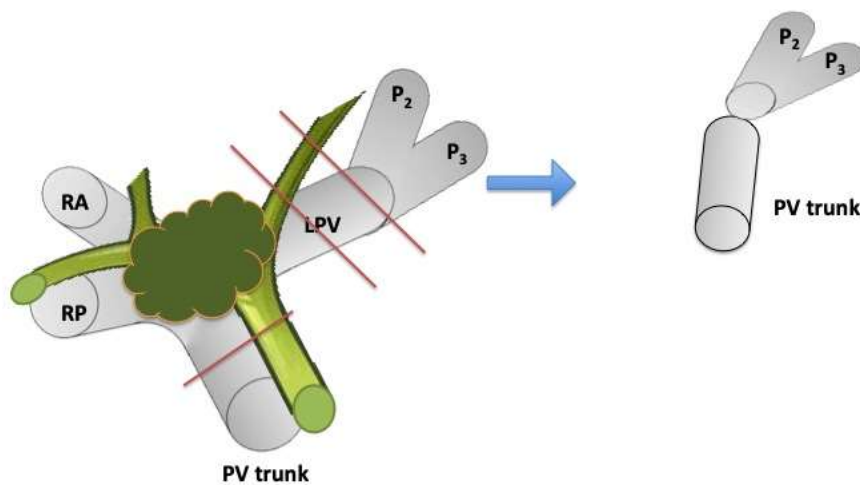


Рисунок 4.11 – Реконструкція ворітної вени при правобічній трисекціоектомії
n = 16

Хірургічне лікування перихілярної холангіокарциноми залишається однією з найгостріших проблем хірургічної гепатології, яке пов'язане з труднощами виконання R0 резекції, внаслідок частой інвазії в судини печінково-дванадцятипалої зв'язки.

Вибір об'єму резекції печінки залежав виключно від рівня ураження жовчного дерева відповідно до класифікації Bismuth-Corlette. Так, при IIIa типі ураження жовчних протоків ми виконуємо правобічну гемігепатектомію, або правобічну трисекціоектомію. При ураженні жовчного дерева IIIb тип по Bismuth-Corlette виконуємо лівобічну гемігепатектомію або лівобічну трисекціоектомію. При IV типі виконуємо правобічну трисекціоектомію або лівобічну трисекціоектомію печінки. У всіх випадках рутинно резекцію печінки доповнювали тотальною каудальною лобектомією. Обов'язковим вважали виконання лимфодиссекції, яка включала в себе видалення 5, 7, 8, 12, 13 груп лімфовузлів, видалення лімфатичні протоки та нервові сплетіння, що оточують ворітну вену та печінкову артерію. При формування порто-портального анастомозу вважали за необхідне: співставлення діаметрів проксимального та дистального відділів ворітної вени, відсутність перекруту та натягу ворітної вени.

Результати, що висвітлені у розділі, опубліковано у наукових працях автора [38; 224; 225; 229; 230; 231; 233–236; 238; 239; 240; 244; 246–249].

РОЗДІЛ 5

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРИХІЛЯРНИХ ХОЛАНГІОКАРЦИНОМ

5.1 Характеристика морфологічної будови перихілярної холангіокарциноми

Макроскопічно виділяють три типи будови перихілярних холангіокарцином: склерозуючий, нодулярний та папілярний. Розподіл за типом макроскопічної будови та значимість відмінностей, що оцінювались за методом Хі-квадрат, наданий у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1 – Розподіл за типом макроскопічної будови

Макроскопічний тип росту	Основна група		Група порівняння		Значимість відмінностей p-value
	n	%	n	%	
Склерозуючий	29	47,5	19	27,1	0,015*
Нодулярний	13	21,3	20	28,6	0,339
Папілярний	19	31,2	31	44,3	0,123

Примітка. * – значимі відмінності $p \leq 0,05$.

Склерозуючий тип виявлений в 29 (47,5 %) випадках в основній групі та в 19 (27,1 %) випадках в групі порівняння. Склерозуючий або передуктально-інфільтративний тип проявляється потовщенням стінки жовчної протоки із звуженням просвіту. Стінка на розрізі щільна, біла. Оточуюча жирова клітковина може бути ущільнена за рахунок десмопластичної реакції у відповідь на інвазію елементами пухлини (рис. 5.1).

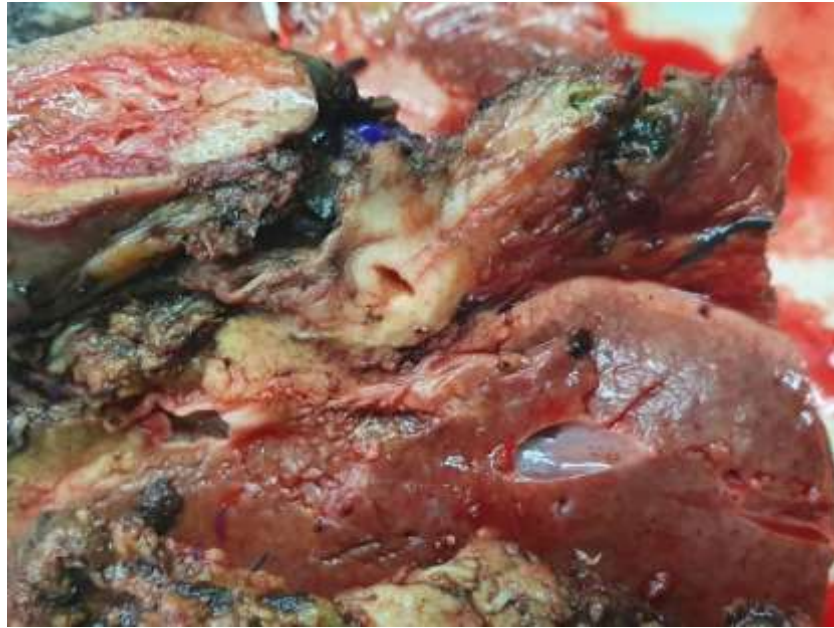


Рисунок 5.1 – Склерозуючий тип росту пухлини загальної печінкової протоки

Нодулярний тип було виявлено в 13 (21,3 %) випадках в основній групі та в 20 (28,6 %) випадках в групі порівняння. При нодулярному або мас-формуючому типі в стінці жовчного протоку виявляється чітке вузлове утворення, що викликає стиснення просвіту. На розрізі вузол щільної консистенції, сіро-білого кольору (рис. 5.2).

Папілярний або інтрадуктальний тип виявлявся найбільш часто. Так в основній групі виявлено в 19 (31,2 %) випадку та в 31 (44,3 %) випадках в групі порівняння. При папілярному або екзофітному типі в просвіті розширеної протоки визначаються поліпоподібні/папілярні структури сіро-рожевого кольору, іноді із ділянками червоного та жовтого кольору.

При мікроскопічному дослідженні рак перихілярних жовчних протоків представлений різними варіантами аденокарциноми. У більшості випадків діагностувалася аденокарциноми панкреато-біліарного типу різного ступеню диференціювання. Ступінь диференціювання визначався за наступними морфологічними характеристиками: розмір залозистих структур, наявність ділянок солідного росту, ступінь ядерного поліморфізму. Розподіл за ступенем гістологічного диференціювання наданий у таблиці 5.2.



Рисунок 5.2 – Нодулярний тип росту пухлини загальної печінкової протоки

Таблиця 5.2 – Розподіл за ступенем гістологічного диференціювання

Ступінь диференціювання	Основна група		Група порівняння		Значимість відмінностей p-value
	n	%	n	%	
G1	7	11,5	12	17,2	0,358
G2	47	77	53	75,7	0,857
G3	7	11,5	5	7,1	0,391

Абсолютна більшість випадків мали високий та помірний ступінь диференціювання. Мікроскопічно на фоні фіброзної строми із явищами гіалінозу відзначаються залозисті структури великого та середнього розміру, округлої або овальної форми (рис. 5.3).

Епітелій однорядний циліндричний із базально-розташованим ядром та апікальною світлою цитоплазмою. В просвіті крупних залозистих структур тенденція до формування сосочкових структур. Ядерний поліморфізм мінімальний. В усіх випадках спостереження в периневральних просторах

були виявлені пухлинні комплекси – периневральна інвазія (рис. 5.4). Характерною особливістю є неможливість визначити чітку межу розповсюдження пухлини на жирову клітковину воріт печінки. У більшості випадків поодинокі комплекси аденокарциноми виявлялися на значній відстані від стінки протоку, у тому числі у периневральних просторах.

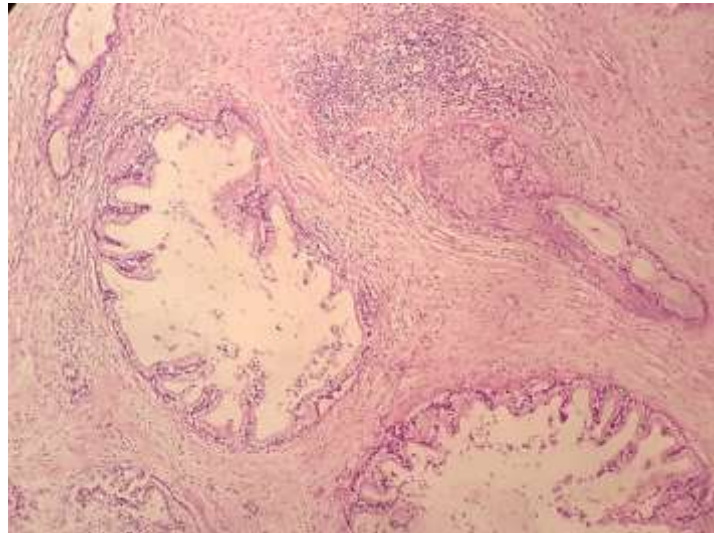


Рисунок 5.3 – Класична картина аденокарциноми загальної печінкової протоки, забарвлення гематоксилін-еозин, збільшення x100

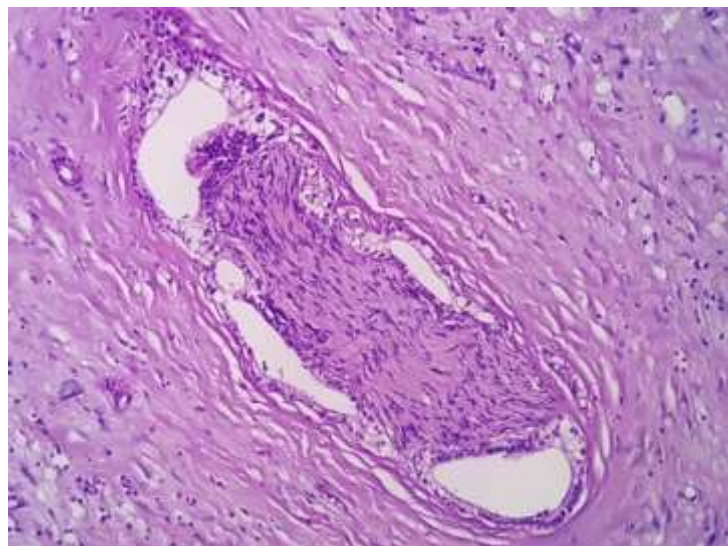


Рисунок 5.4 – У периневральному просторі комплекси аденокарциноми. Забарвлення гематоксилін-еозином, збільшення x400

У випадках із низьким ступенем диференціювання. в стінці протоки на фоні фіброзу та гіалінозу відзначалася інфільтрація комплексами пухлини, що представлена дрібними залозистими структурами, дискретними дрібними неправильної форми скупченнями та ланцюжками пухлинних клітин (рис. 5.5 та 5.6). Пухлинні комплекси розповсюджувались на прилеглу жирову клітковину. Відзначаються численні вогнища периневральної інвазії.

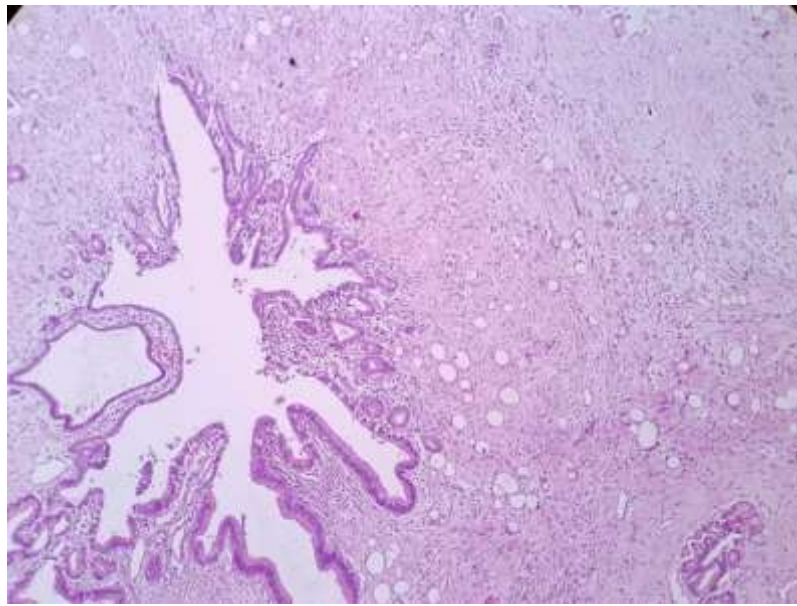


Рисунок 5.5 – Фрагмент стінки дольової печінкової протоки, інфільтрованої комплексами низькодиференційованої аденокарциноми. Забарвлення гематоксилін-еозином, збільшення x100

Випадки із папілярним макроскопічним типом росту характеризувалися наявністю в просвіті протоки пухлини, яка складається із сосочкових структур різного розміру, що побудовані з атипових циліндричних епітеліальних клітин із високим-ядерно цитоплазматичним співвідношенням (рис. 5.7). За морфологічними особливостями такі пухлини відносилися до інтестинального типу аденокарциноми.

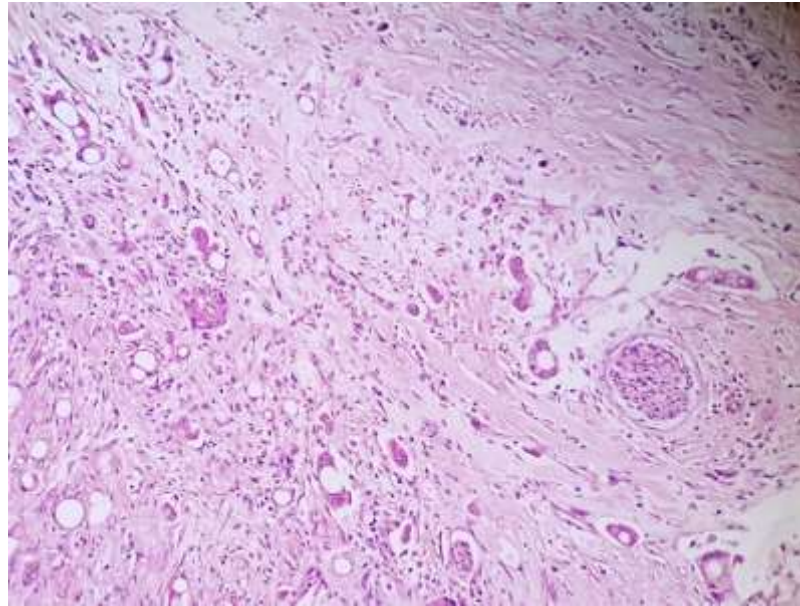


Рисунок 5.6 – Фрагмент низькодиференційованої аденокарциноми, що представлена дрібними залозистими структурами та дискретно розташованими комплексами пухлинних. Забарвлення гематоксилін-еозином, збільшення x200

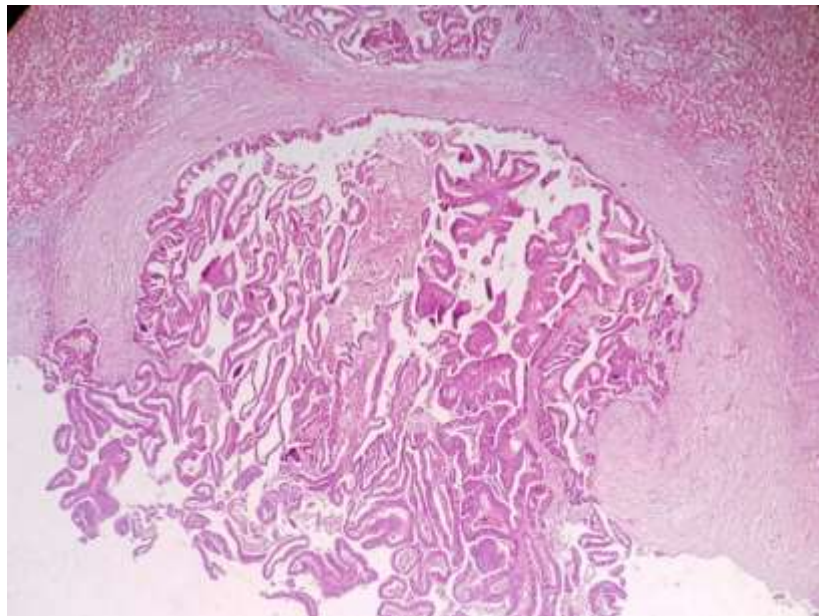


Рисунок 5.7 – Просвіт загальної печінкової протоки, що заповнена папілярними структурами. Забарвлення гематоксилін-еозином, збільшення x40

Стінка ураженої протоки фіброзована із нерівномірно вираженими явищами гіалінозу, на фоні чого відзначаються дрібні комплекси аденокарциноми (рис. 5.8).

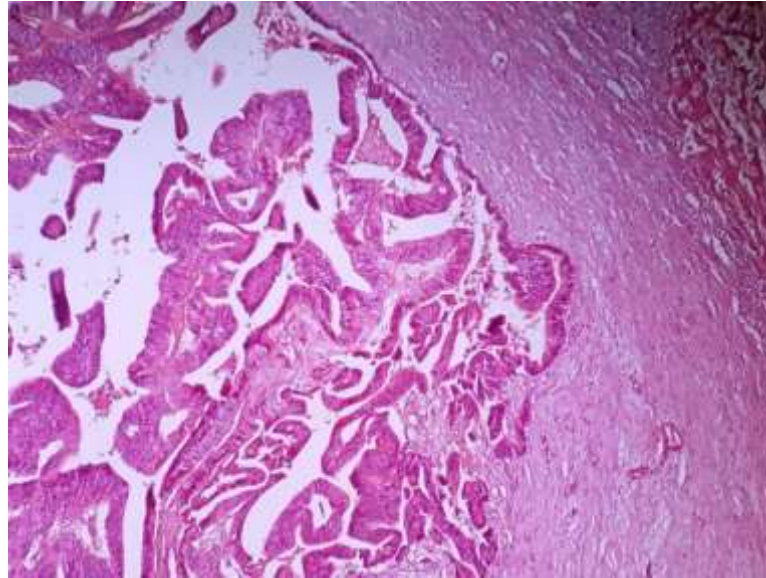


Рисунок 5.8 – Стінка загальної печінкової протоки, що заповнена атиповими папілярними структурами. В товщі стінки комплекси аденокарциноми. Забарвлення гематоксилін-еозином, збільшення x200

В одному випадку окрім класичної аденокарциноми була виявлена зона залозисто-плоскоклітинної карциноми – для перихілярної локалізації відносно рідкий тип карциноми. Характеризується змішаною будовою: залозисті структури різного розміру розташовані вперемішку із солідними гніздами атипового плоского епітелію (рис. 5.9). При імуногістохімічному дослідженні клітини залозистого компоненту мали експресію СК7, а клітин плоскоепітеліального компоненту експресували СК20.

Не було виявлено жодного випадку пухлини, що була б обмежена тільки стінкою жовчної протоки (pT1). У всіх випадках була виявлена інвазія жирової клітковини воріт печінки, а деяких випадках інвазія паренхіми печінки.

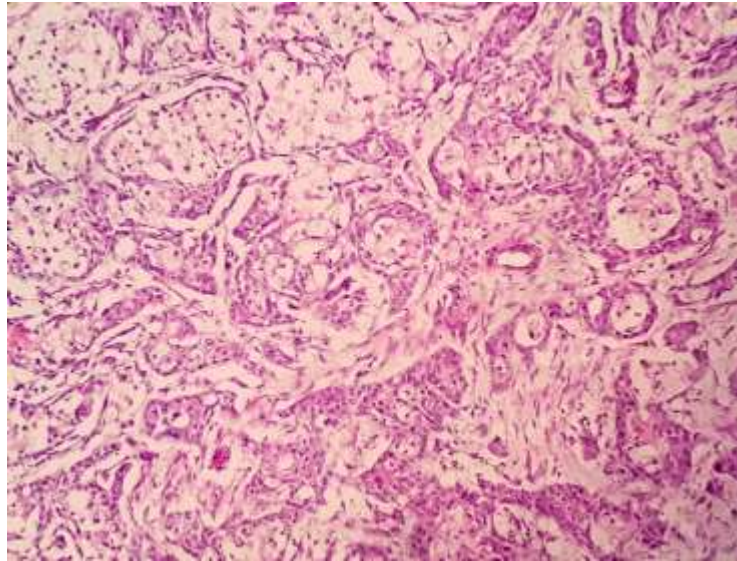


Рисунок 5.9 – Залозисто-плоскоклітинна карцинома загальної печінкової протоки. Забарвлення гематоксилін-еозин, збільшення x200

5.2 Особливості інвазії ворітної вени

Внаслідок анатомічних особливостей будови воріт печінки, а саме близькість розташування загальної печінкової протоки, портальної вени та печінкової артерії, у частині випадків перихілярної карциноми діагностовано інвазія стінки ворітної вени та її гілок.

У частині випадків із клінічною картиною інвазії ворітної вени при морфологічному дослідженні в стінці вени не було виявлено елементів пухлини. Проте навколо судини виражений фіброз у наслідок росту аденокарциноми, що клінічно був схожий на інвазію.

У випадках із істинною інвазією у м'язовому шарі стінки ворітної вени виявлені атипові залози аденокарциноми різної конфігурації (рис. 5.10).

Гладко-м'язові волокна дезорганізовані, частково заміщені фіброзною тканиною різного ступеня зрілості із комплексами аденокарциноми. Інтима у деяких ділянках інвазії пошкоджена, ендотелій не визначається (рис. 5.11).

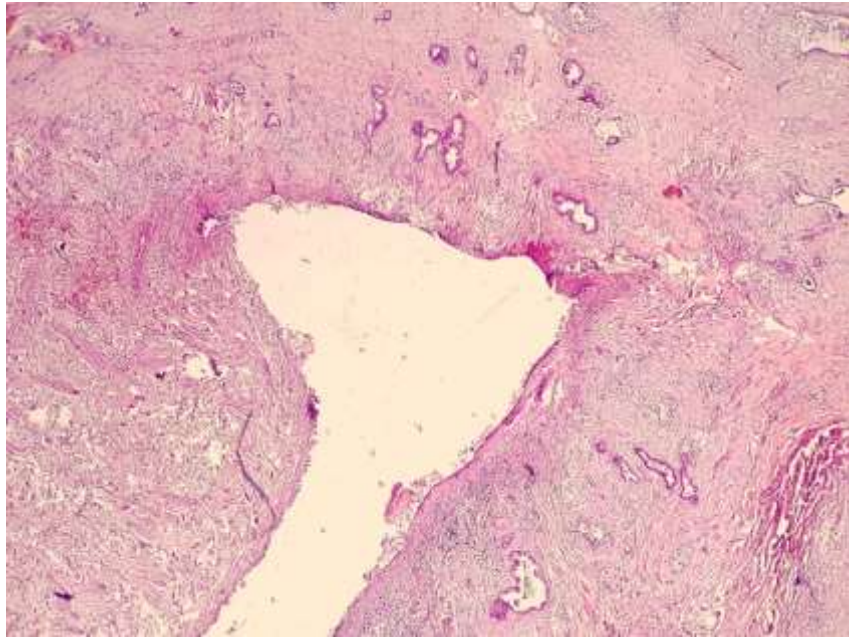


Рисунок 5.10 – Фрагмент стінки ворітної вени із комплексами аденокарциноми у м'язовому шарі. Забарвлення гематоксилін-еозином, збільшення x40

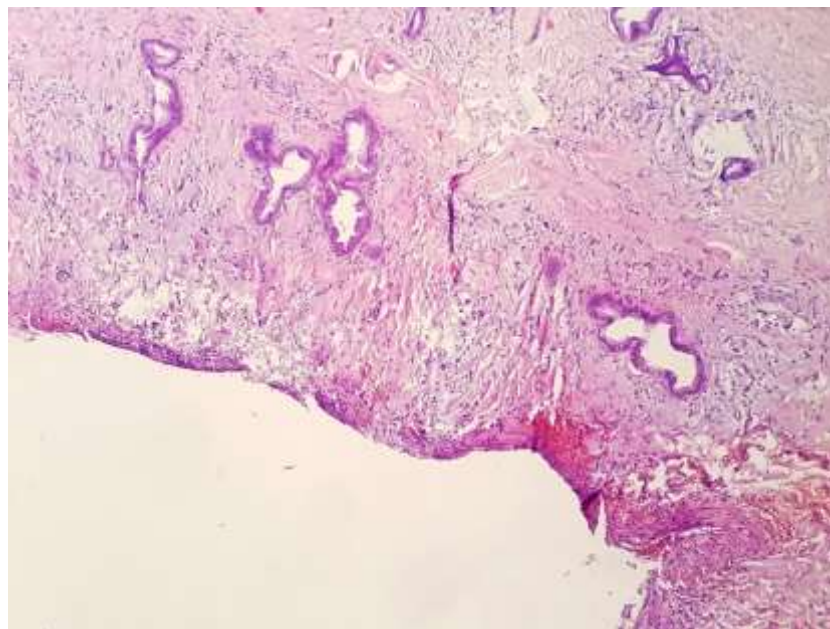


Рисунок 5.11 – Фрагмент стінки ворітної вени із комплексами аденокарциноми у м'язовому шарі. Забарвлення гематоксилін-еозином, збільшення x200

5.3 Характер метастазування в лімфатичні вузли

Аденокарциноми перихілярної локалізації, як і більшість аденокарцином інших локалізацій мають схильність до лімфогенного метастазування в регіонарні лімфатичні вузли. Регіонарними лімфатичними вузлами для пухлин цієї зони являються: хілярні, холедохальні, міхурової протоки, портальної вени, печінкової артерії та задні панкреато-дуоденальні лімфатичні вузли. Розподіл за наявністю регіонарних метастазів наданий та значимість відмінностей у групах, що оцінювались за методом Хі-квадрат, наданий у таблиці 5.3. Кількість досліджених лімфатичних вузлів на 1 пацієнта від 2 до 15 штук.

Таблиця 5.3 – Розподіл за наявністю метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах

Метастази в регіонарні лімфатичні вузли	Основна група		Група порівняння		Значимість відмінностей p-value
	n	%	n	%	
N0	50	82	57	81,5	0,937
N1	9	14,7	12	17,1	0,743
N2	2	3,3	1	1,4	0,480

У всіх випадках перихілярної карциноми відзначалось збільшення регіонарних лімфатичних вузлів за рахунок реактивної гіперплазії переважно за Т-клітинним типом. Лімфоїдні фолікули дрібного розміру із малоактивним центром розмноження, міжфолікулярна Т-клітинна зона розширена. Містить малі лімфоцити, скупчення макрофагів. Субкортикальні та мозкові синуси розширені, містять скупчення макрофагів. Доволі виражені ознаки гемтрансформації синусів, вогнищеві крововиливи (рис. 5.12).

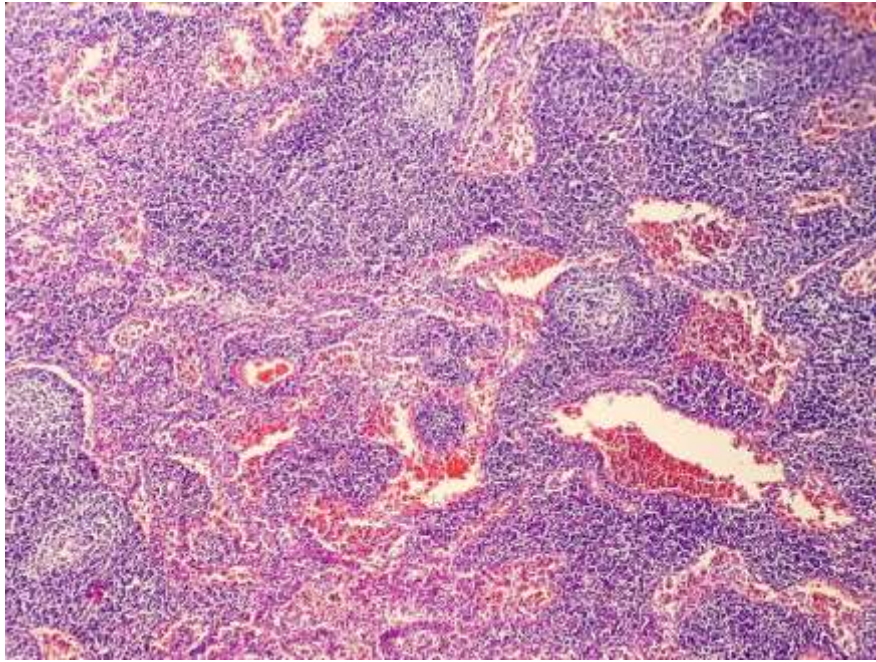


Рисунок 5.12 – Реактивна гіперплазія лімфатичного вузла за Т-клітинним типом, синусовий гістіоцитоз, гемтрансформація синусів. Забарвлення гематоксилін-еозином, збільшення x100

У випадках виявленого метастатичного ураження на ранній стадії пухлинні комплекси відзначалися субкапсулярно у вигляді дискретно розташованих залоз ідентичних первинній пухлині. Навколо залоз невелика зона десмопластичної реакції, що характерної для цього типу аденокарциноми (рис. 5.13).

У міру росту метастатичного вогнища пухлинні комплекси розповсюджуються на коркову та мозкову речовину лімфатичного вузла із заміщенням його нормальної структури (рис. 5.14).

У деяких випадках відмічалось субтотальне заміщення тканини лімфатичного вузла метастазом аденокарциноми у вигляді численних атипових залоз, що розташовані у фіброзній стромі різного ступеня зрілості. На цьому фоні зустрічалися невеликі скупчення лімфоїдної тканини із поодинокими фолікулами (рис. 5.15).

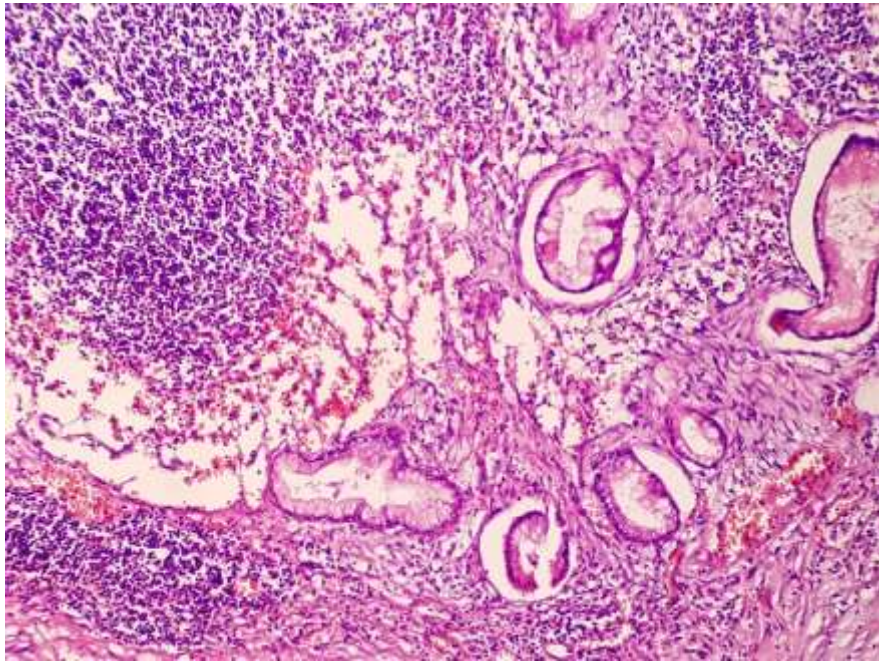


Рисунок 5.13 – Субкапсулярний метастаз аденокарциноми в лімфатичному вузлі. Забарвлення гематоксилін-еозином, збільшення x200

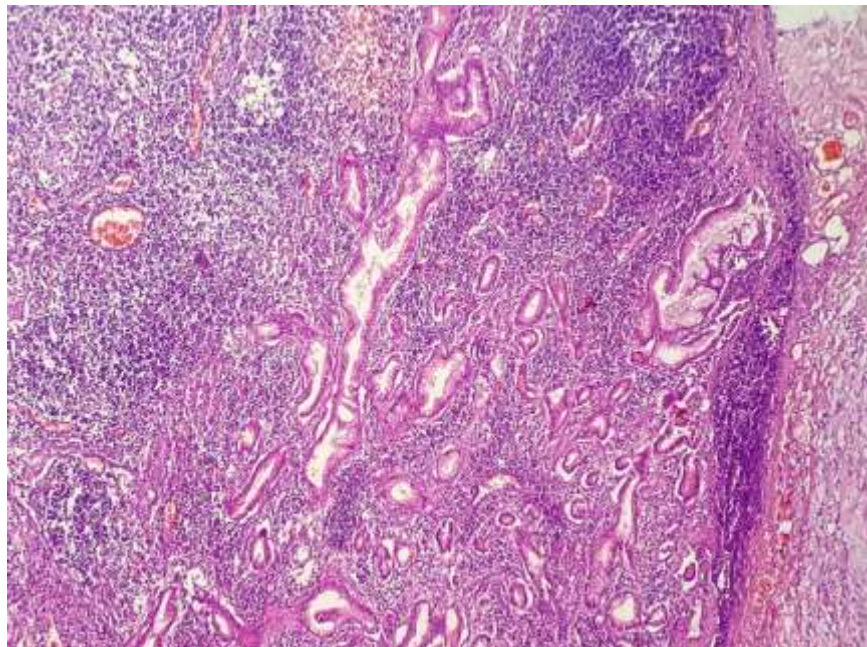


Рисунок 5.14 – Метастаз аденокарциноми в лімфатичному вузлі. Забарвлення гематоксилін-еозином, збільшення x100

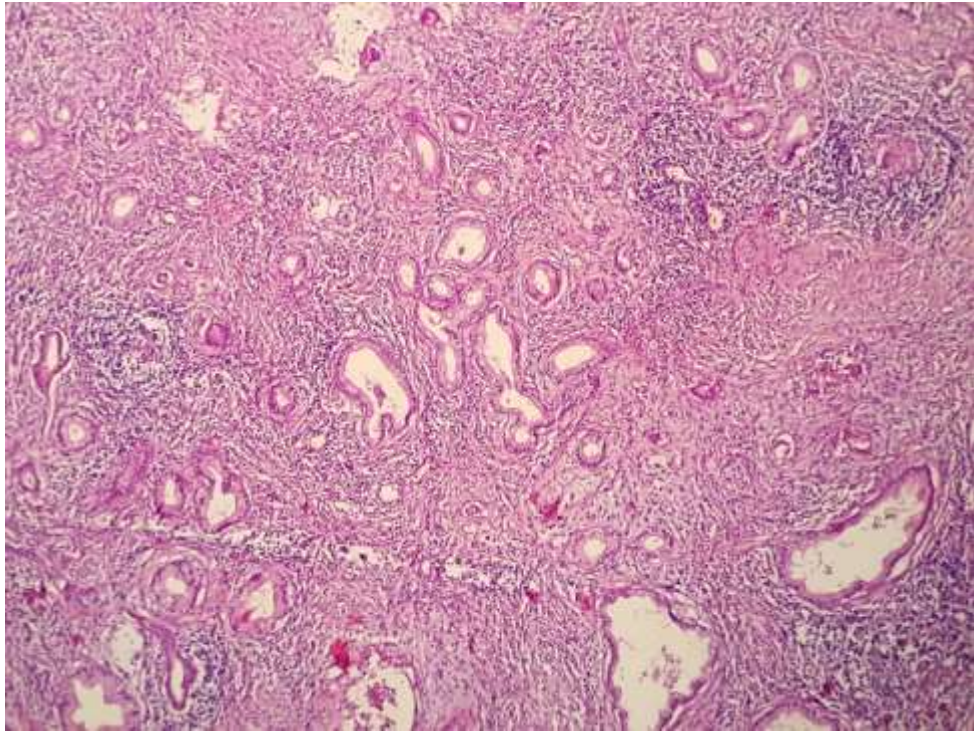


Рисунок 5.15 – Метастаз аденокарциноми із субтотальним заміщенням тканини лімфатичного вузла. Забарвлення гематоксилін-еозином, збільшення x100

5.4 Кореляція між типом ураження жовчних шляхів та інвазією у ворітну вену

Нами було вивчено кореляційну залежність між частотою виявлення інвазії перихілярної холангіокарциноми у ворітну вену від типу ураження жовчних протоків відповідно до класифікації Bismuth-Corlette, типом росту і диференціювання пухлини.

У нашому дослідженні найбільш часто, в 28 (45,6 %) випадків, інвазія в ворітну вену виявлялася при 3a типі ураження жовчного дерева. У 27 (44,5 %) хворих виявлено інвазію у ворітну вену при 3b типі ураження жовчного дерева. І у 6 (9,8 %) пацієнтів при 4 типі ураження, відповідно до класифікації Bismuth-Corlette (рис. 5.16).

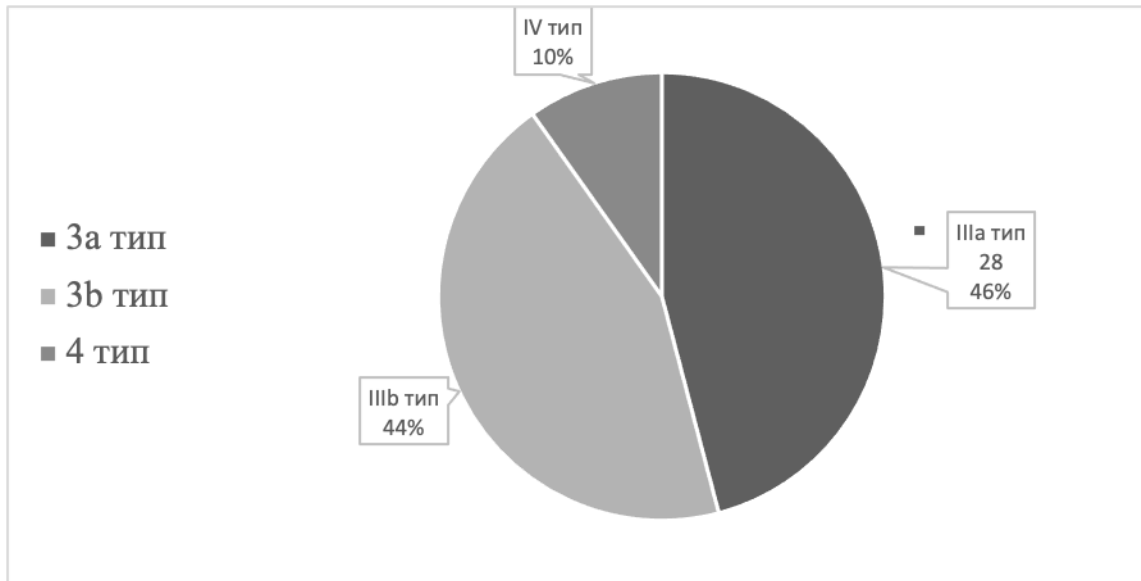


Рисунок 5.16 – Інвазія у ворітну вену в залежності від типу ураження жовчного дерева

Для визначення впливу типу ураження жовчного дерева на інвазію у ворітну вену проаналізували критерій Хі-квадрат (рис. 5.17), який показав відсутність значимості типу ураження жовчного дерева на частоту інвазії в ворітну вену (див. табл. 2.7).

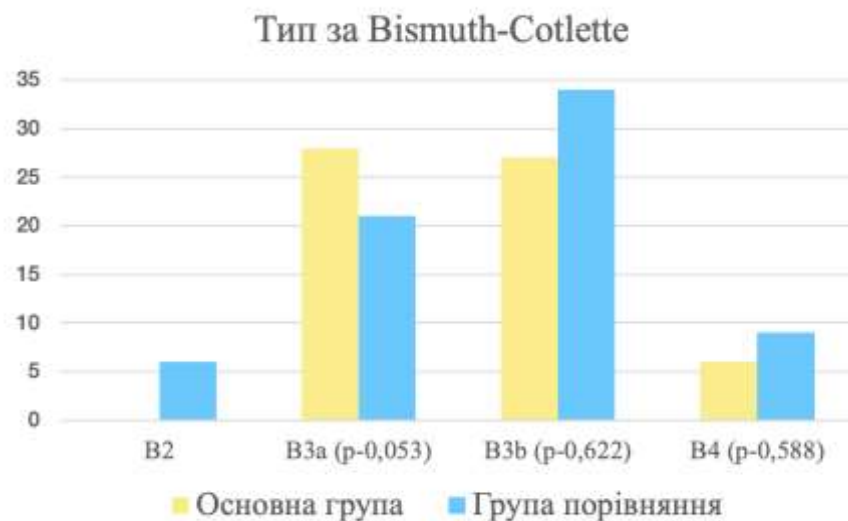


Рисунок 5.17 – Кореляція між типом ураження жовчного дерева та інвазією у ворітну вену

Дослідивши кореляцію між ступенем диференціювання перихілярної холангіокарциноми і частотою виявлення інвазії в ворітну вену (рис. 5.18), також не виявили значного впливу.

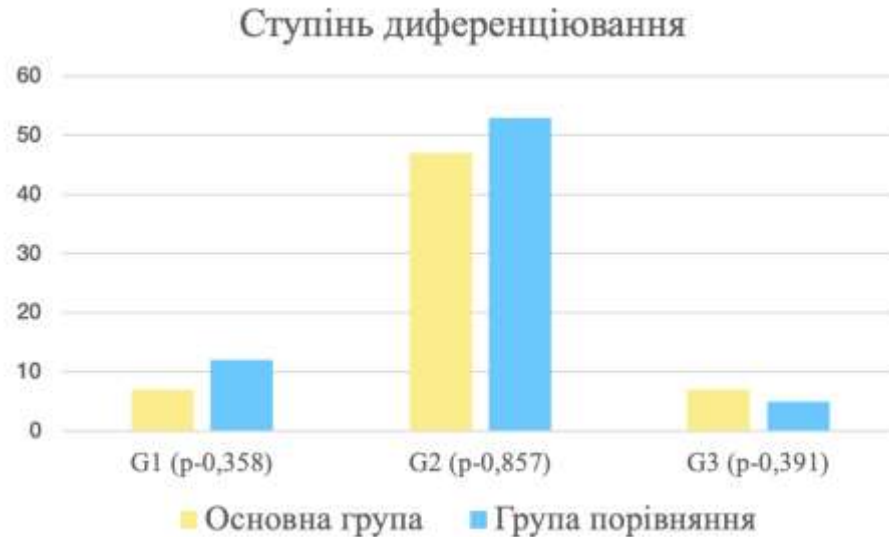


Рисунок 5.18 – Кореляція між ступенем диференціювання перихілярної холангіокарциноми та інвазією у ворітну вену

Однак при аналізі кореляційної залежності між характером зростання перихілярної холангіокарциноми (рис. 5.19) і частотою виявлення інвазії в ворітну вену виявлена значимість відмінностей методом Хі-квадрат при склерозуючому типі холангіокарциноми ($p = 0,015$). Це дозволяє нам зробити висновок, що саме склерозуючий тип росту перихілярної холангіокарциноми є ключовим фактором у виникненні ураження конфлюенсу і гілок ворітної вени при перихілярній холангіокарциномі. Тип ураження жовчного дерева і ступінь диференціювання перихілярної холангіокарциноми не є значимими факторами в поширенні пухлинного процесу на ворітну вену. Для підтвердження цієї гіпотези необхідні подальші дослідження.

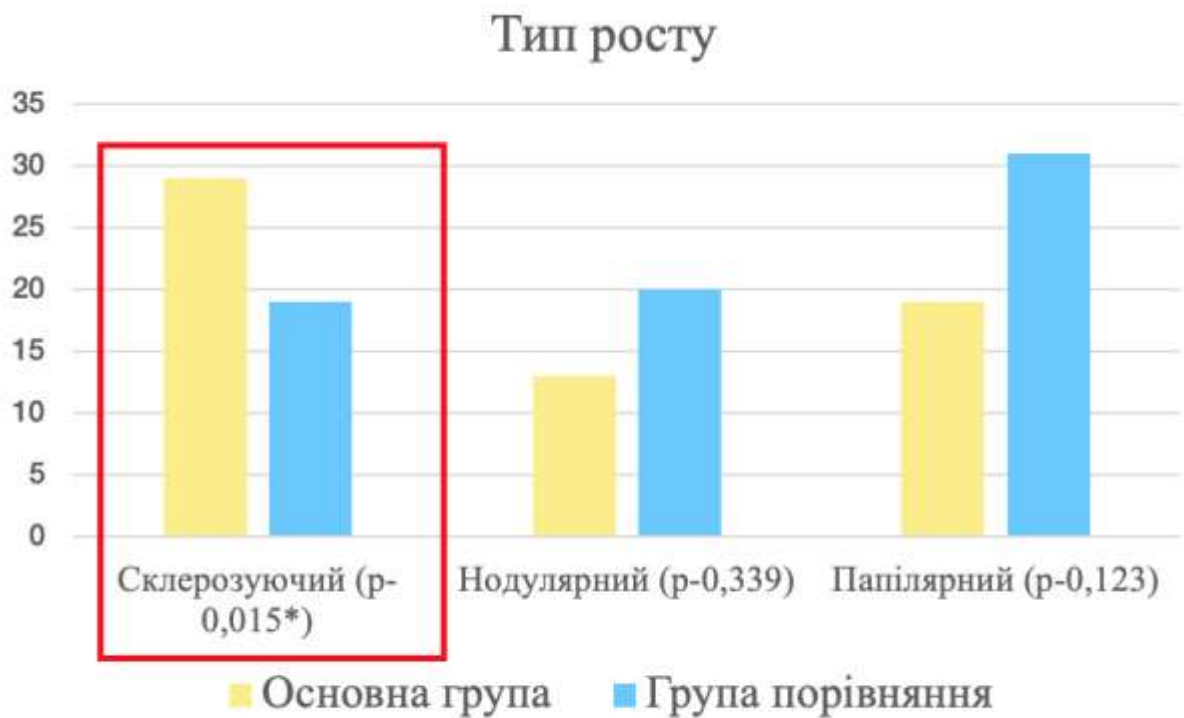


Рисунок 5.19 – Кореляція між типом росту перихілярної холангіокарциноми та інвазією у ворітну вену

Результати, що висвітлені у розділі, опубліковано у наукових працях автора [38; 230; 231; 234; 245–249].

РОЗДІЛ 6

РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПЕРИХІЛЯРНОЇ ХОЛАНГІОКАРЦИНОМИ

6.1 Порівняльна характеристика оперативних втручань

Для порівняльного аналізу виконаних оперативних втручань в основній групі і групі порівняння, використовували дані часу операції, тривалості перетиснення ворітної вени, об'єму інтраопераційної крововтрати і обсяг переливання компонентів крові (табл. 6.1). Статистична значимість відмінностей інтраопераційних показників основної групи та групи порівняння, обчислена за допомогою непараметричних критеріїв для незалежних вибірок Манна-Уїтні.

Таблиця 6.1 – Характеристика оперативних втручань

Показник	Основна група n-61 (46,6%)	Група порівняння n-70 (53,4%)	Значимість відмінностей в групах (метод Манна- Уїтні)
Тривалість операції, хв (min – max)	520 ± 102 (325 – 850)	492 ± 123 (330 – 970)	0,26
Тривалість перитискання ворітної вени хв (min – max)	45 ± 14,2 (12 – 90)	48 ± 20 (15 – 120)	0,68
Крововтрата, мл (min – max)	1153 ± 703 (100 – 4090)	777 ± 516 (250 – 2700).	0,009*
Об'єм перелитої ер. маси, мл (min – max)	546 ± 416 (240 – 1560)	430 ± 327 (179 -1260)	0,26
Об'єм перелитої СЗП, мл (min – max)	750 ± 290 (450 – 1520)	515 ± 261 (210 – 1500).	0,65
Примітка. * – значимі відмінності p≤0,05.			

Тривалість оперативного втручання в основній групі склала (520 ± 102) хв. (325–850 хв.), в групі порівняння – (492 ± 123) хв (330–970 хв.) і значимо не відрізнялася ($p = 0,26$). Різниця медіани тривалості оперативного втручання, що склала 40 хв, пов'язана з етапом резекції та реконструкції ворітної вени (рис. 6.1).

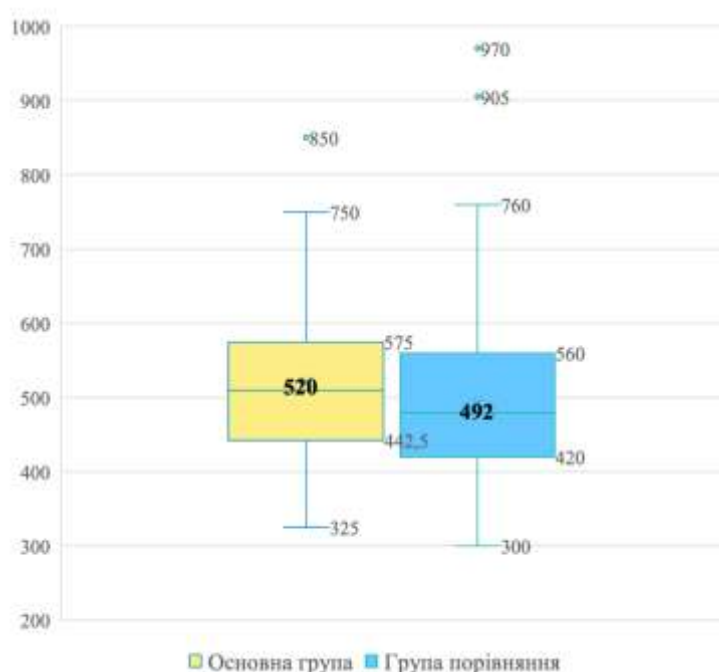


Рисунок 6.1 – Порівняння тривалості оперативного втручання

Середня тривалість формування порто-портального анастомозу за типом кінець у кінець склала $(29,5 \pm 12,7)$ хв. (15–45 хв.). Медіана часу перетиснення ворітної вени при виконанні прийому Pringle в основній групі склала $(45,0 \pm 14,2)$ хв. (12-90), в групі порівняння – (48 ± 20) хв. (15–93 хв.) і значимо не відрізнялась ($p = 0,68$) (рис. 6.2).

При аналізі інтраопераційної крововтрати основної групи та групи порівняння, виявлена істотна різниця показників $p = 0,009$ (критерій Манна-Уїтні) (рис. 6.3). Так, крововтрата в основній групі склала (1153 ± 703) мл (100–4090 мл), а в групі порівняння – (777 ± 516) мл (250–2700 мл).

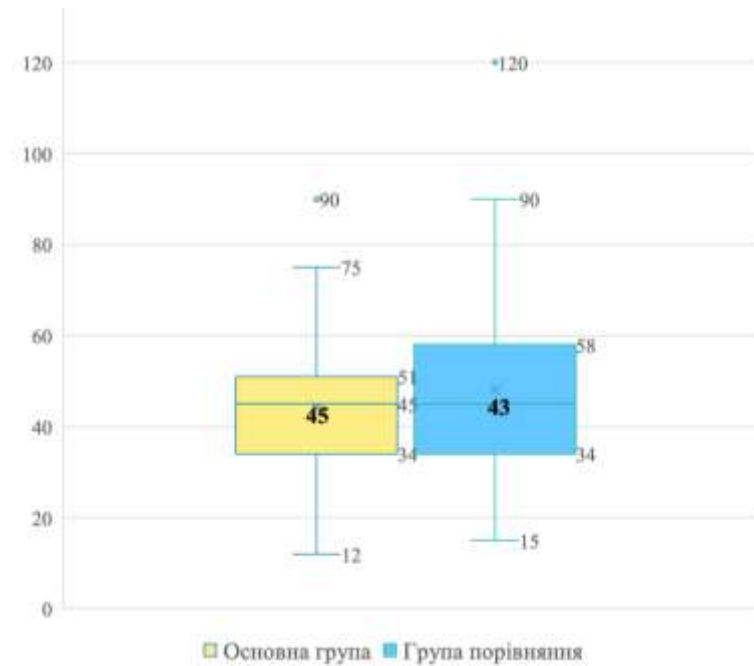


Рисунок 6.2 – Порівняння тривалості перетиснення ворітної вени

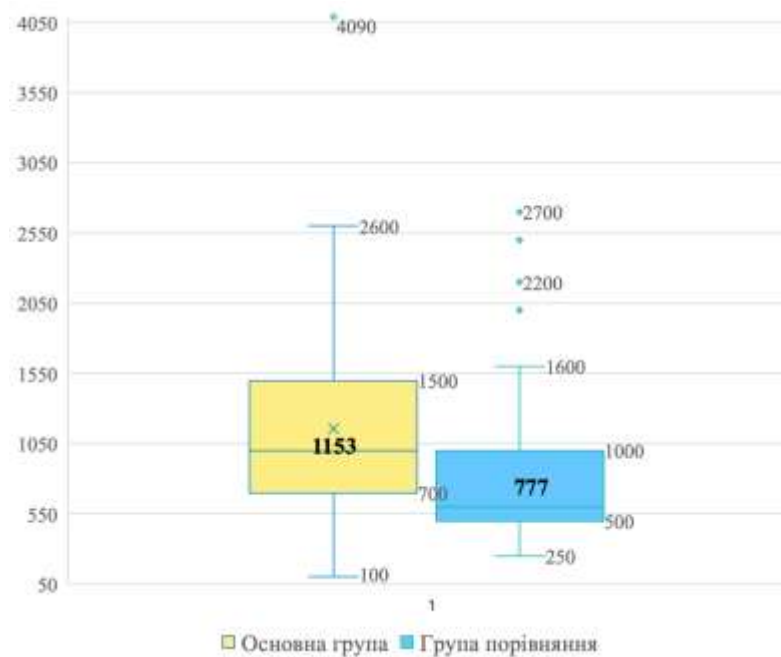


Рисунок 6.3 – Порівняння інтраопераційної крововтрати

Інтраопераційна крововтрата потребувала переливання компонентів крові у 46 (75 %) пацієнтів основної групи і у 53 (75,7 %) групи порівняння. Об'єм перелитої еритроцитарної маси в основній групі склав (546 ± 416) мл (240–1560 мл), а в групі порівняння – (430 ± 327) мл (179–1260 мл) (рис. 6.4).

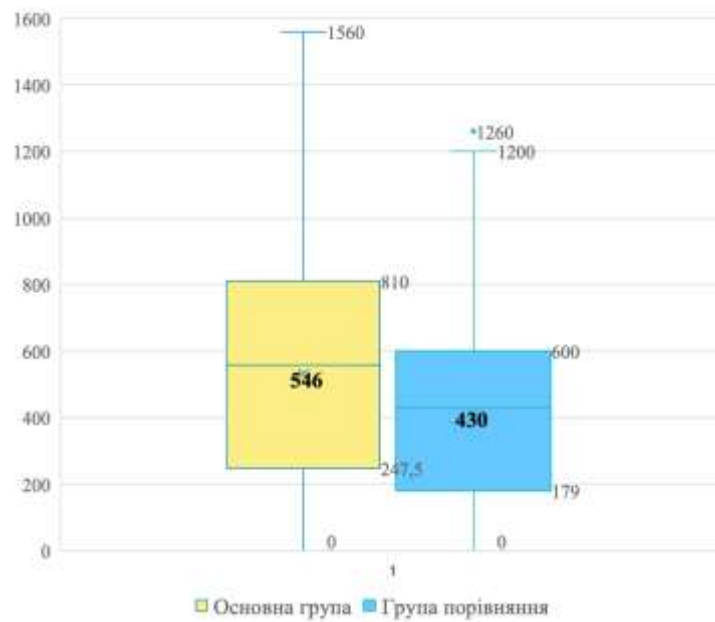


Рисунок 6.4 – Об'єм перелитої еритроцитарної маси

Порівняльний аналіз не показав значущої різниці в об'ємі перелитої еритроцитарної маси в обох групах ($p = 0,26$). Також аналіз не показав значущої різниці в об'ємі перелитої свіжозамороженої плазми ($p = 0,65$) (рис. 6.5).

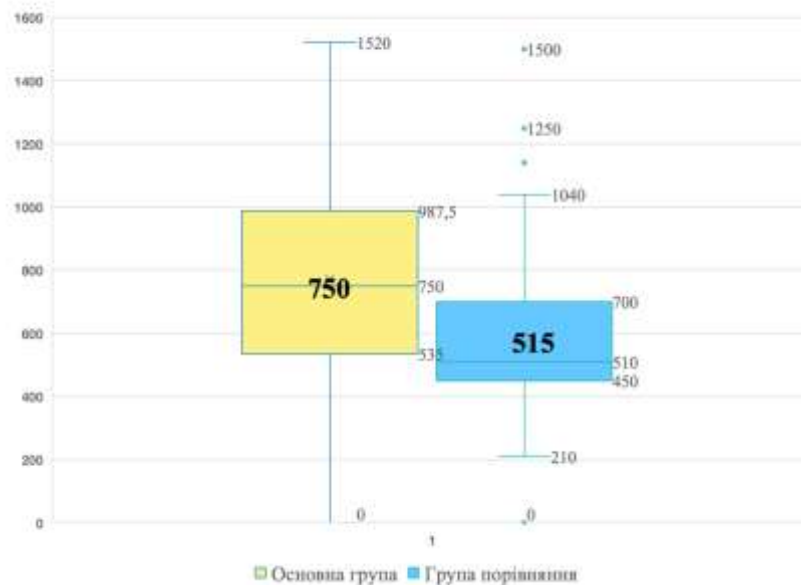


Рисунок 6.5 – Об'єм перелитої свіжозамороженої плазми

Середній об'єм трансфузії в основній групі склав (750 ± 290) мл (450–1520 мл), а в групі порівняння – (515 ± 261) мл (210–1500 мл).

6.2 Порівняльна характеристика морфологічних типів і стадіювання пацієнтів із перихілярною холангіокарциною

Після виконання оперативного втручання, проводили патоморфологічне дослідження видаленого матеріалу. Гістологічно оцінювали ступінь диференціювання холангіокарциноми, тип росту, інвазію у ворітну вену, наявність метастатичного ураження лімфатичних вузлів (табл. 6.2).

Таблиця 6.2 – Розподіл гістологічних типів

Ступінь диференціювання	Основна група n-61 (46,6 %)		Група порівняння n-70 (53,4 %)		Значимість відмінностей p-value
	n	%	n	%	
Високодиференційована холангіокарцинома	7	11,5	12	17,2	0,358
Помірnodиференційована холангіокарцинома	47	77	53	75,7	0,857
Низькодиференційована холангіокарцинома	7	11,5	5	7,1	0,391

При вивченні ступеня диференціювання в найчастіше, в обох групах зустрічалась помірnodиференційована холангіокарцинома. Високодиференційована холангіокарцинома зустрічалась в 7 (11,5 %) випадках в основній групі і в 12 (17,2 %) випадках в групі порівняння. Низькодиференційовану холангіокарциному визначали в 7 (11,5 %) і в 5 (7,1 %) випадках відповідно в основній групі і групі порівняння.

При оцінці характеру росту (табл. 6.3), найчастіше в основній групі зустрічався склерозуючий тип холангіокарциноми – 29 (47,5%) випадків, а в

групі порівняння – в 19 (27,1%) випадках. Нодулярний тип росту виявлено у 13 (21,3%) пацієнтів основної групи і у 20 (28,6%) пацієнтів в групі порівняння. Папілярний тип росту визначали в 19 (31,2%) і 31 (44,3%) випадках в основній групі і групі порівняння, відповідно.

Таблиця 6.3 – Розподіл за характером росту перихілярної холангіокарциноми

Макроскопічний тип росту	Основна група n-61 (46,6 %)		Група порівняння n-70 (53,4 %)		Значимість відмінностей p-value
	n	%	n	%	
Склерозуючий	29	47,5	19	27,1	0,015*
Нодулярний	13	21,3	20	28,6	0,339
Папілярний	19	31,2	31	44,3	0,123

Примітка. * – значимість відмінностей $p \leq 0,05$.

При оцінці віддалених лімфатичних вузлів основної групи в 9 (14,7 %) випадках виявлено ураження до 3х регіонарних лімфовузлів і в 2 (3,3 %) чотири і більше лімфовузлів. У групі порівняння в 12 (17,1 %) випадках виявлено ураження до 3х регіонарних лімфовузлів і в 1 (1,4 %) чотири і більше лімфовузлів.

На підставі отриманих результатів пацієнти основної групи і групи порівняння були стадійовані згідно з TMN класифікацією американського об'єднаного комітету раку (AJCC) 8го видання (табл. 6.4, 6.5). Порівняння розповсюдження пухлинного процесу T3 виявило статистичну відмінність в групах, оцінену за методом Хі-квадрат ($p = 0,002$), що зв'язана з більшими розмірами холангіокарциноми, та частішою унілатеральною інвазією в портальні судини. При оцінці стадіювання перихілярної холангіокарциноми, виявлено значущу відмінність в групах за допомогою тесту Хі-квадрат, в стадії IIIa ($p = 0,031$) та IIIc ($p = 0,002$)

Таблиця 6.4 – Розподіл пацієнтів згідно з TMN класифікацією американського об'єднаного комітету раку (AJCC) 8го видання

TNM	Основна група n-61 (46,6%)		Група порівняння n-70 (53,4%)		P-value
	абс.	%	абс.	%	
T2a	-		4	5,7	
T2b	-		11	15,7	
T3	52	85	42	60	0,002*
T4	9	15	13	18,6	0,556
N0	50	82	57	81,5	0,937
N1	9	14,7	12	17,1	0,743
N2	2	3,3	1	1,4	0,480
M0	61	100	68	97,2	
M1	-		2	2,8	

Примітка. * – значимі відмінності $p \leq 0,05$.

Таблиця 6.5 – Стадіювання згідно з TMN класифікацією американського об'єднаного комітету раку (AJCC) 8го видання

Стадія	Основна група n-61 (46,6 %)		Група порівняння n-70 (53,4 %)		P-value
	абс.	%	абс.	%	
II	-		14	20	
IIIa	41	67,2	34	48,6	0,031*
IIIb	10	16,4	10	14,3	0,119
IIIc	8	13,1	9	12,9	0,002*
IVa	2	3,3	1	1,4	0,498
IVb	-		2	2,8	

Примітка. * – значимі відмінності $p \leq 0,05$.

6.3 Порівняльна характеристика функціонального стану печінки в післяопераційному періоді

Для оцінки функціонального стану печінки в післяопераційному періоді вивчали динаміку біохімічних показників крові, таких як рівень загального і прямого білірубіну, АЛТ, АСТ, ЛФ, ЛДГ і ГГТП. Також проводилося динамічне дослідження білково-синтетичної функції печінки і коагулограми. Для цього визначали рівень загального білка, альбуміну, протромбінового часу і міжнародного нормалізованого співвідношення. Для оцінки стану печінки також визначали добові втрати асцитичної рідини і оцінка розвитку печінкової енцефалопатії. Динамічні дослідження зазначених параметрів проводили на 1, 3, 7, 10 добу післяопераційного періоду в основній групі і групі порівняння.

Динаміка рівня загального білірубіну в основній групі і групі порівняння представлена на рисунку 6.6. Вихідний рівень загального білірубіну до операції в групах склав $(45,6 \pm 21,5)$ мкмоль/л і $(38,7 \pm 26,4)$ мкмоль/л в основній групі і групі порівняння відповідно. В обох групах відзначено різкий підйом рівня загального білірубіну на 1 добу, до (105 ± 81) мкмоль/л в основній групі і до (94 ± 73) мкмоль/л в групі порівняння, що пов'язували з проявами печінкової недостатності, операційною травмою, а також з реперфузійним пошкодженням печінкового залишку.

Починаючи з 3 доби рівень загального білірубіну знижувався в обох групах до $(79,1 \pm 34,0)$ мкмоль/л в основній групі і до $(85,9 \pm 27,0)$ мкмоль/л в групі порівняння. В групі зниження сповільнювалося на 7-10 добу, з подальшою нормалізацією рівня загального білірубіну в обох групах до 14 діб післяопераційного періоду. Значимість відмінностей рівня загального білірубіну виявлено тестом Манна-Уїтні в доопераційному періоді ($p = 0,04$). Значимість відмінностей на 1 добу ($p = 0,22$), 3 добу ($p = 0,73$), 7 добу

($p = 0,27$), 10 добу ($p = 0,29$) і 14 добу ($p = 0,30$) не визначена тестом непараметричних критеріїв Манна-Уїтні.

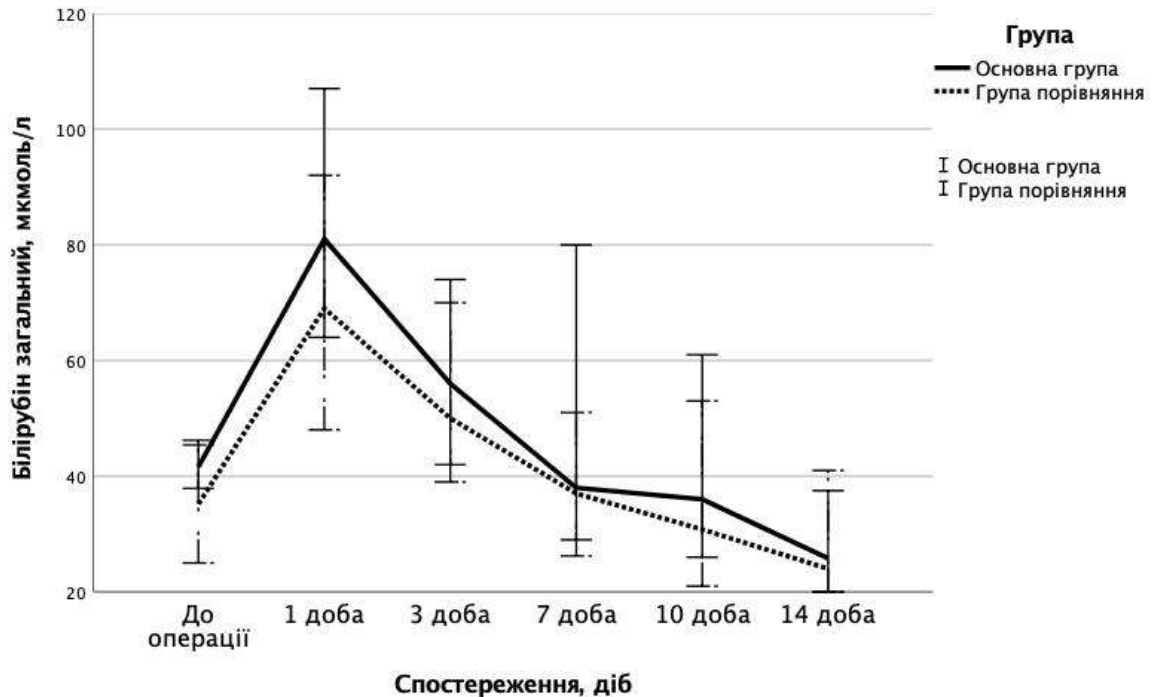


Рисунок 6.6 – Динаміка загального білірубіну

Динаміка рівня прямого білірубіну представлена на рисунку 6.7. Вихідний рівень прямого білірубіну в основній групі склав ($29,7 \pm 17,9$) мкмоль/л, а в групі порівняння – ($24,3 \pm 14,2$) мкмоль/л. При оцінці динаміки рівня прямого білірубіну, також відзначався підйом показника на першу добу післяопераційного періоду до ($90,6 \pm 53,0$) мкмоль/л в основній групі і до ($78,3 \pm 39,0$) мкмоль/л в групі порівняння. В подальшому відзначалося зниження прямого білірубіну починаючи з 3х діб після оперативного втручання з нормалізацією до 14 діб. Значимість відмінностей рівня прямого білірубіну в групах, виявлена тестом Манна-Уїтні на доопераційному етапі ($p = 0,05$) і не виявлена на 3-тю ($p = 0,16$), 7-му ($p = 0,18$), 10 ($p = 0,18$) і 14-ту ($p = 0,26$) добу.

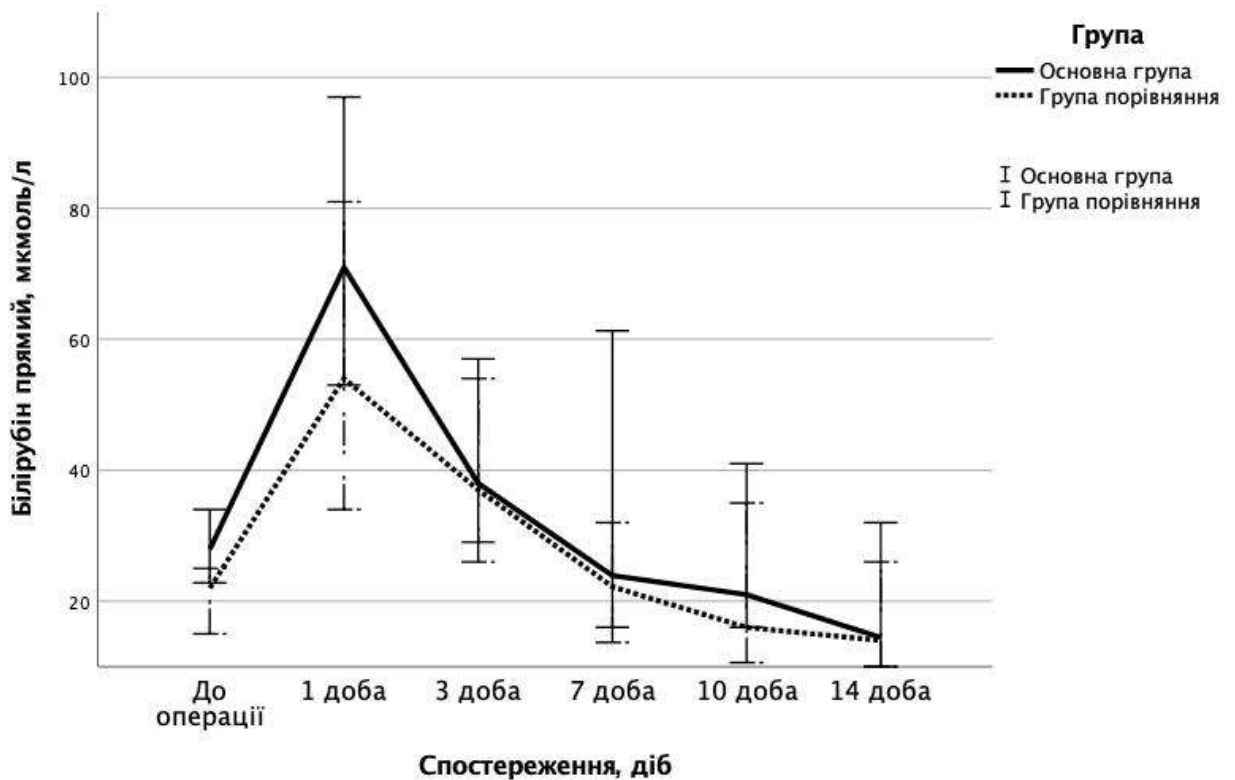


Рисунок 6.7 – Динаміка прямого білірубину

Функціональний стан паренхіми залишкової частини печінки оцінювали за рівнем цитолітичних ферментів – аланінтрансамінази (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ), лактатдегідрогінази (ЛДГ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) і лужної фосфатази (ЛФ).

Рівень доопераційного АЛТ (рис. 6.8) в обох групах до операції не відрізнявся, і становив (91 ± 43) ОД в основній і (98 ± 81) ОД в групі порівняння. В післяопераційному періоді максимальне підвищення активності АЛТ доводилося на 1 добу до $(228,7 \pm 134,0)$ ОД в основній групі і до (277 ± 129) ОД. На 3 добу відзначалося зниження рівня АЛТ в основній групі і групі порівняння до $(136,6 \pm 37,0)$ ОД і (196 ± 51) ОД відповідно. Нормалізація активності АЛТ відзначали на 7-10 добу в обох групах. Статистичної значущості відмінностей тестом Манна-Уїтні між групами не виявлено (табл. 6.6).

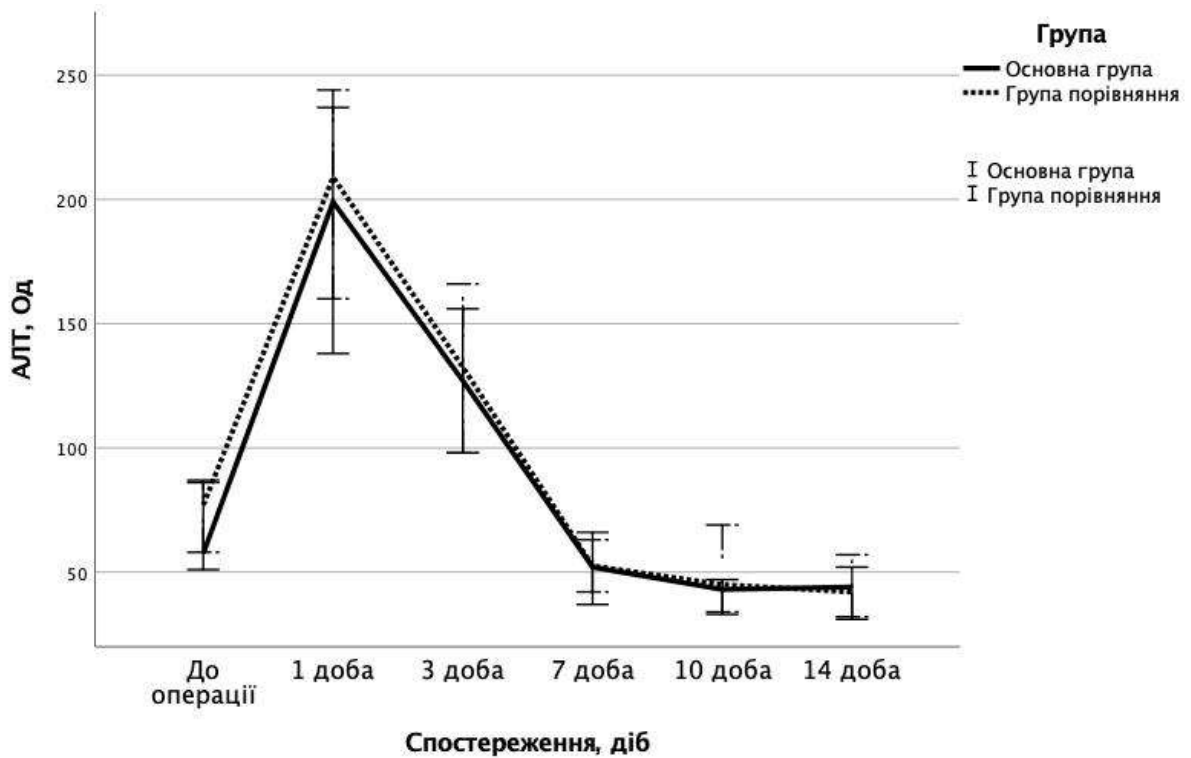


Рисунок 6.8 – Динаміка аланінтрансамінази

Таблиця 6.6 – Показники АЛТ в групах пацієнтів

Доби	Основна група n-61 (46,6%)	Група порівняння n-70 (53,4%)	Значимість відмінностей в групах (метод Манна- Уїтні), p
0	91 ± 43	98 ± 81	0,34
1	229 ± 134	277 ± 129	0,35
3	136,6 ± 37	196 ± 51	0,46
7	58 ± 28	57 ± 31	0,91
10	48 ± 31	64 ± 27	0,27
14	48 ± 36	52 ± 21	0,60

Рівень аспартатамінотрансферази (рис. 6.9) на доопераційному етапі в групах статистично значимо не відрізнявся і становив $(61,2 \pm 15,0)$ ОД в основній групі і $(70,7 \pm 21,0)$ ОД в групі порівняння. Максимальне

підвищення активності АСТ в післяопераційному періоді відзначали на 1 добу, він склав в основній групі (323 ± 77) ОД, а в групі порівняння (270 ± 18) ОД. На 3 добу відзначалося зниження рівня АСТ в обох групах, до (114 ± 64) ОД в основний і до (184 ± 99) ОД в групі порівняння. На 7-му добу післяопераційного періоду показники АСТ продовжили знижуватися, а нормалізацію активності АСТ відзначали на 10-14 добу в обох групах (табл. 6.7). Статистичної значущості відмінностей між групами методом Манна-Уїтні не виявлено.

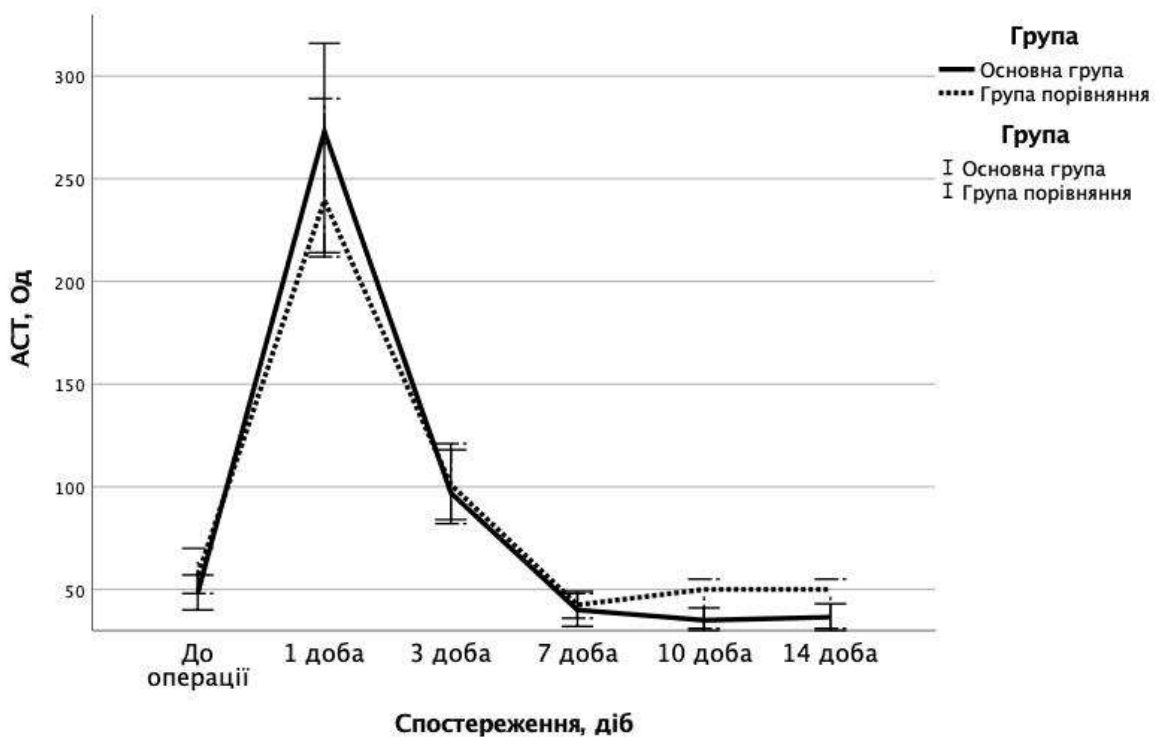


Рисунок 6.9 – Динаміка аспаратамінотрансферази (АСТ)

Таблиця 6.7 – Показники АСТ в групах пацієнтів

Доби	Основна група n-61 (46,6 %)	Група порівняння n-70 (53,4 %)	Значимість відмінностей в групах (метод Манна- Уїтні), p
1	2	3	4
0	61 ± 15	71 ± 21	p=0,12
1	323 ± 77	270 ± 18	p=0,91

Продовження таблиці 6.7

1	2	3	4
3	114 ± 64	184 ± 99	p=0,47
7	56 ± 31	52 ± 26	p=0,72
10	41 ± 21	51 ± 24	p=0,13
14	44 ± 15	46 ± 19	p=0,17

При динамічному дослідженні лактатдегідрогенази (ЛДГ) також відзначався різкий підйом показників на 1 добу після оперативного втручання в обох групах (рис. 6.10).

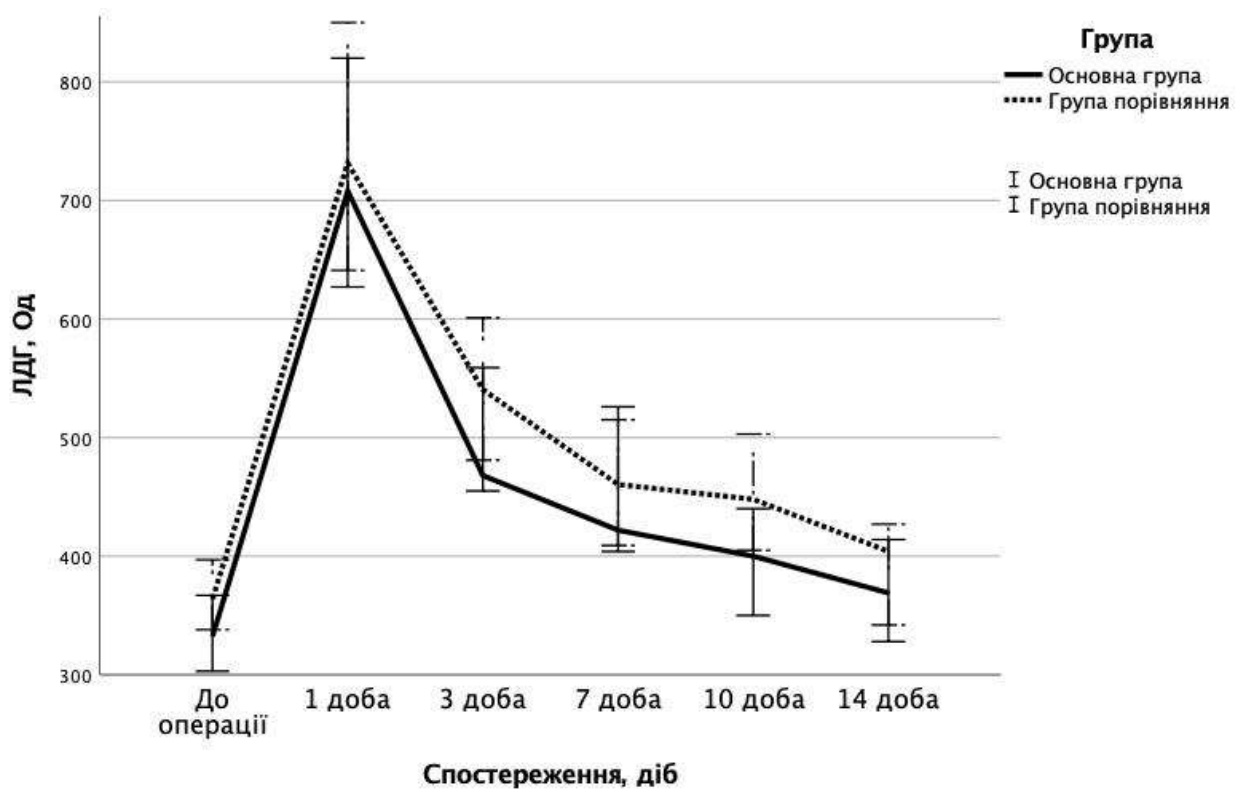


Рисунок 6.10 – Динаміка лактатдегідрогенази (ЛДГ)

Так, в основній групі рівень ЛДГ з вихідних (355 ± 116) Од в першу добу підвищився до (801 ± 351) Од, а в групі порівняння з доопераційного (389 ± 112) Од до (997 ± 312) Од. З 3ої доби відзначалося зниження

показників ЛДГ в обох групах. В основній групі ЛДГ на 3, 7, 10, 14 добу склав (547 ± 211) ОД, (471 ± 151) ОД, (430 ± 147) ОД, (383 ± 116) ОД, а в групі порівняння (604 ± 199) ОД, (501 ± 138) ОД, (476 ± 123) ОД, (410 ± 77) ОД відповідно. Статистичну значимість відмінностей тестом Манна-Уїтні між групами виявлено на 0 і 10 добу (табл. 6.8).

Таблиця 6.8 – Показники ЛДГ в групах пацієнтів

Доби	Основна група n-61 (46,6 %)	Група порівняння n-70 (53,4 %)	Значимість відмінностей в групах (метод Манна- Уїтні), p
0	355 ± 116	389 ± 112	p=0,04*
1	801 ± 351	997 ± 312	p=0,95
3	547 ± 211	604 ± 199	p=0,49
7	471 ± 151	501 ± 138	p=0,87
10	430 ± 147	476 ± 123	p=0,03*
14	383 ± 116	410 ± 77	p=0,30
Примітка. * – значимі відмінності $p \leq 0,05$.			

Вихідний рівень гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) в основній групі склав (351 ± 286) ОД, а в групі порівняння (411 ± 215) ОД (рис. 6.11). Такі високі показники ГГТП перед оперативним втручанням пов'язували з проявами холестазу і холангіту. Вже на першу добу спостерігалось зниження рівня ГГТП в обох групах до (168 ± 112) ОД і (181 ± 98) ОД відповідно. Протягом наступних 3, 7, 10 і 14 разів діб зазначалося коливання показників в межах від 100 до 200 ОД (табл. 6.9). При порівняльному аналізі показників методом Манна-Уїтні обох групах статистично значущих відмінностей не виявлено.

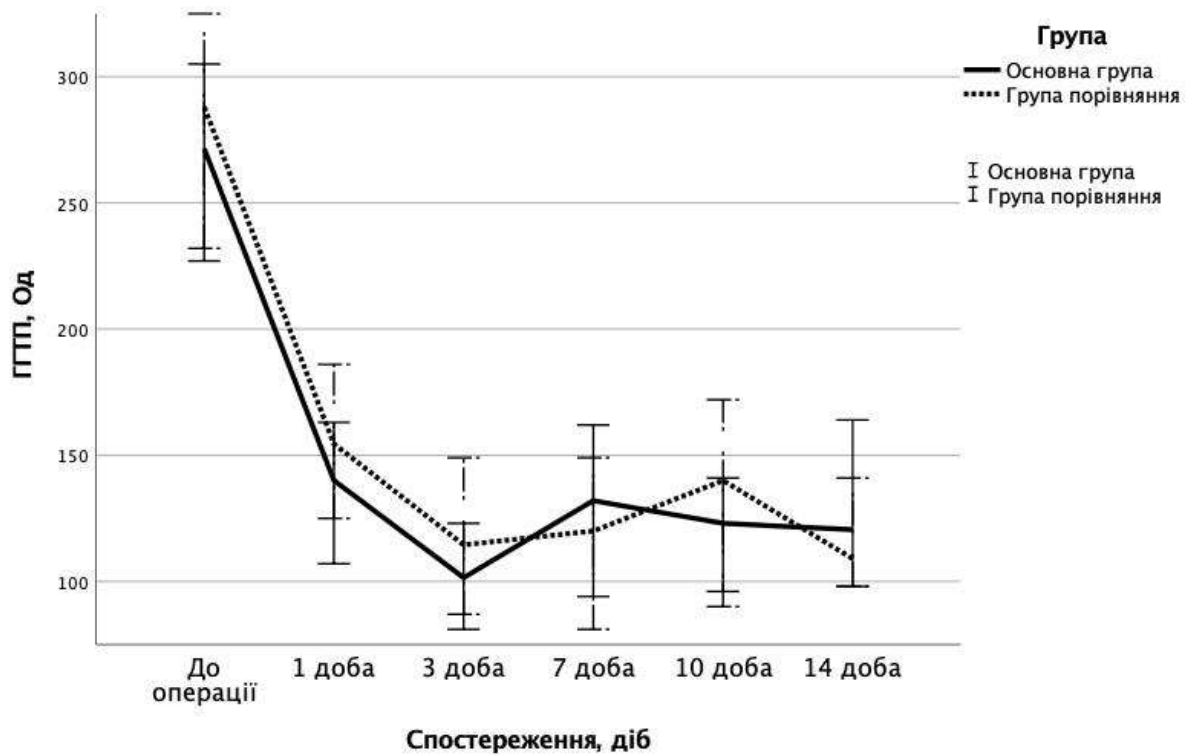


Рисунок 6.11 – Динаміка гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП)

Таблиця 6.9 – Показники ГГТП в групах пацієнтів

Доби	Основна група n-61 (46,6 %)	Група порівняння n-70 (53,4 %)	Значимість відмінностей в групах (метод Манна- Уїтні), р
0	351 ± 286	411 ± 215	0,58
1	168 ± 112	181 ± 98	0,82
3	127 ± 94	139 ± 88	0,39
7	169 ± 131	146 ± 76	0,24
10	154 ± 95	191 ± 87	0,94
14	218 ± 76	182 ± 77	0,65

Аналогічно, як і ГГТП відзначали значне підвищення вихідних показників лужної фосфатази в обох групах (401 ± 429) ОД і (316 ± 234) ОД

відповідно (рис. 6.12). З першої доби відбувалося зниження показників до рівня (210 ± 127) Од в основній групі і до (211 ± 113) Од в групі порівняння. Значущих відмінностей рівня ЛФ методом тестом непараметричних критеріїв Манна-Уїтні не визначено (табл. 6.10).

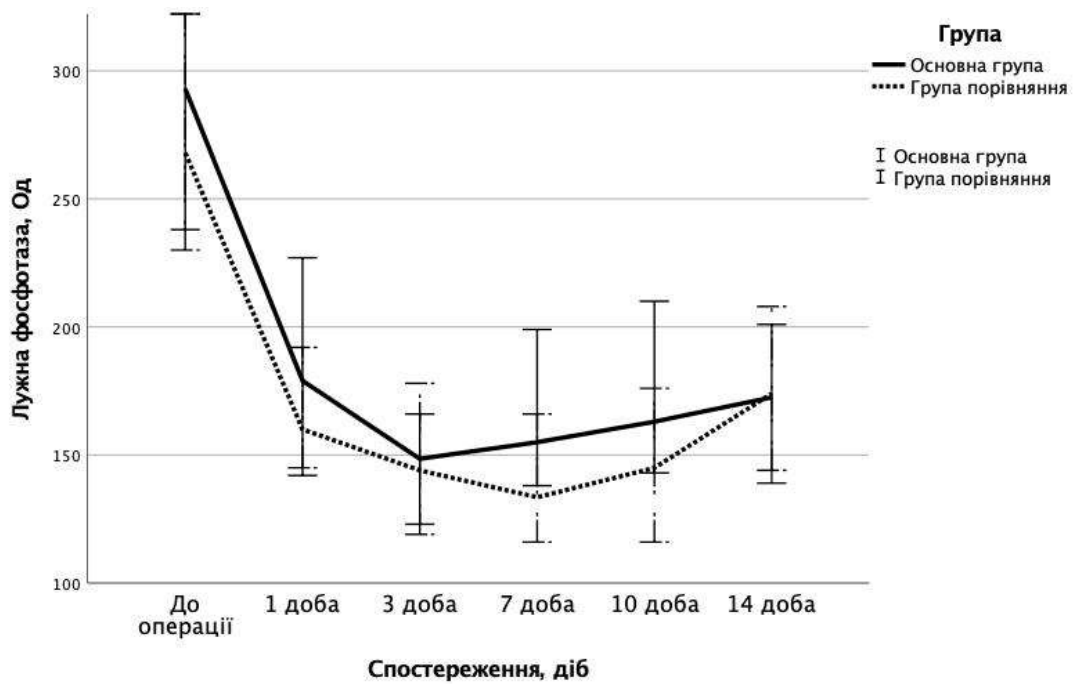


Рисунок 6.12 – Динаміка лужної фосфатази (ЛФ)

Таблиця 6.10 – Показники ЛФ в групах пацієнтів

Доби	Основна група n-61 (46,6 %)	Група порівняння n-70 (53,4 %)	Значимість відмінностей в групах (метод Манна- Уїтні), p
0	401 ± 429	316 ± 234	0,76
1	210 ± 127	211 ± 113	0,77
3	171 ± 120	196 ± 123	0,95
7	209 ± 187	159 ± 134	0,06
10	204 ± 122	202 ± 105	0,20
14	153 ± 97	225 ± 99	0,74

Для оцінки білково-синтетичної функції печінки в післяопераційному періоді вивчали рівень альбуміну, протромбінового часу і міжнародного нормалізованого часу на 1, 3, 7, 10 і 14 добу.

Сироватковий альбумін – протеїн, що синтезується печінкою, і є значущим показником функціональної активності паренхіми печінки.

Рівень альбуміну сироватки крові в передопераційному періоді у пацієнтів основної групи склав $(40,1 \pm 3,2)$ г / л, а групі порівняння $(41,2 \pm 2,1)$ г/л (рис. 6.13). На першу добу післяопераційного періоду в обох групах відзначалося зниження рівня альбуміну до $(33,9 \pm 5,7)$ г/л і $(32,7 \pm 6,2)$ г/л, відповідно. З 7 діб післяопераційного періоду визначалася стабілізація рівня сироваткового альбуміну, з наступною нормалізацією в обох групах. Динаміка рівня альбуміну свідчить про відновлення функції печінки тільки до 14 діб післяопераційного періоду в обох групах. Метод статистичного аналізу Манна-Уїтні не виявив значущих відмінностей рівня альбуміну в основній групі і групі порівняння (табл. 6.11).

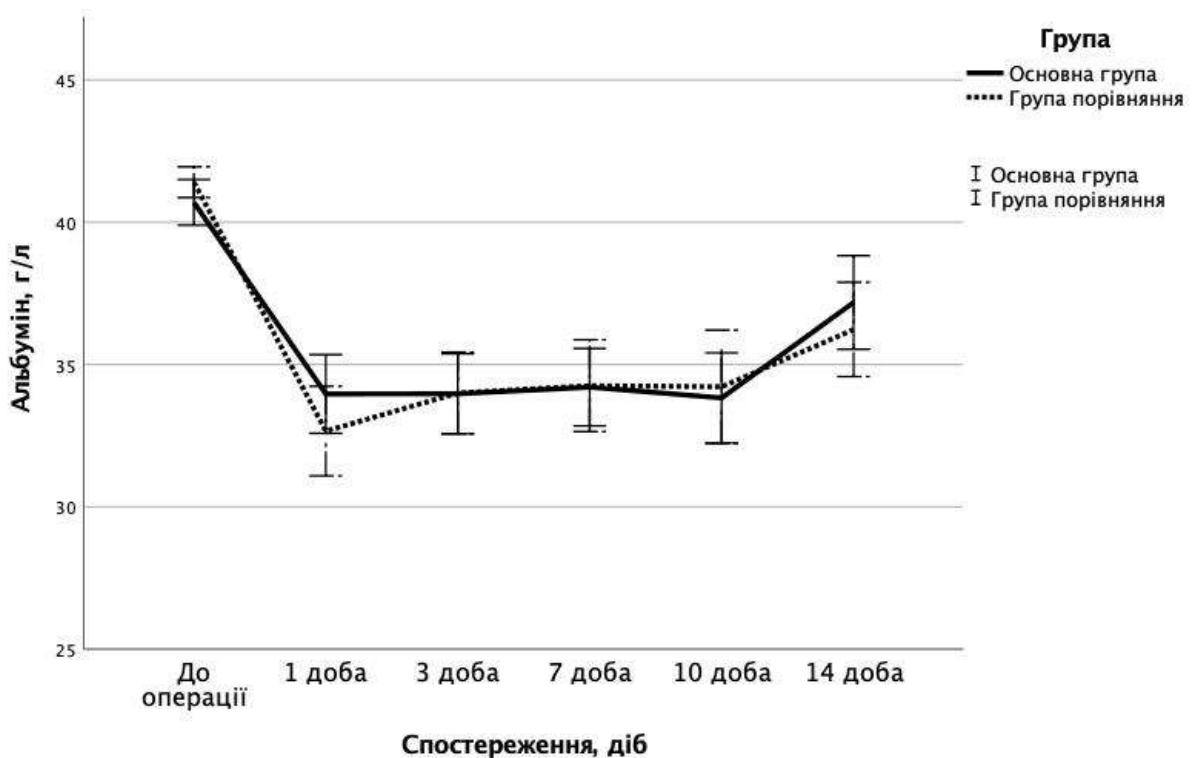


Рисунок 6.13 – Динаміка альбуміна

Таблиця 6.11 – Показники альбуміна в групах пацієнтів

Доби	Основна група n-61 (46,6 %)	Група порівняння n-70 (53,4 %)	Значимість відмінностей в групах (метод Манна- Уїтні), p
0	40,1 ± 3,2	41,2 ± 2,1	0,91
1	33,9 ± 5,7	32,7 ± 6,2	0,25
3	34,0 ± 5,2	34,0 ± 5,4	0,69
7	34 ± 4,9	34,3 ± 5,9	1,00
10	33,83 ± 5,4	34,2 ± 6,3	0,55
14	37,2 ± 5,7	36,2 ± 6,1	0,97

Протромбіновий час (ПЧ) являє собою скринінговий аналіз для оцінки системи згортання крові. Синтез основних факторів протромбінового комплексу (фактори II, V, VII, X) відбуваються в печінці. Тому дослідження протромбінового часу є важливим тестом, що характеризує функціональний стан печінки. В обох групах показник ПЧ був значно нижче норми на 1–3 добу післяопераційного періоду (табл. 6.12).

Таблиця 6.12 – Показники ПЧ в групах пацієнтів

Доби	Основна група n-61 (46,6 %)	Група порівняння n-70 (53,4 %)	Значимість відмінностей в групах (метод Манна- Уїтні), p
0	15,2 ± 2,7	16,1 ± 3,2	0,97
1	21,5 ± 3,7	20,9 ± 3,7	0,41
3	20,8 ± 4,5	19,8 ± 4,5	0,72
7	19,5 ± 7,1	17,9 ± 5,3	0,57
10	17,5 ± 5,2	16,8 ± 5,1	0,53
14	16,2 ± 5,6	15,2 ± 4,4	0,49

Так, в основній групі ПЧ на 1, 3 добу склав $(21,5 \pm 3,7)$ с, $(20,8 \pm 4,5)$ с, а в групі порівняння – $(20,9 \pm 3,7)$ с, $(19,8 \pm 4,5)$ с відповідно, що потребувало корекції шляхом замісної терапії свіжозамороженою плазмою. При динамічному спостереженні, нормалізація ПЧ наступала до 10–14 діб післяопераційного періоду в обох групах (рис. 6.14). Значущих відмінностей рівня ПЧ методом тестом непараметричних критеріїв Манна-Уїтні не визначено.

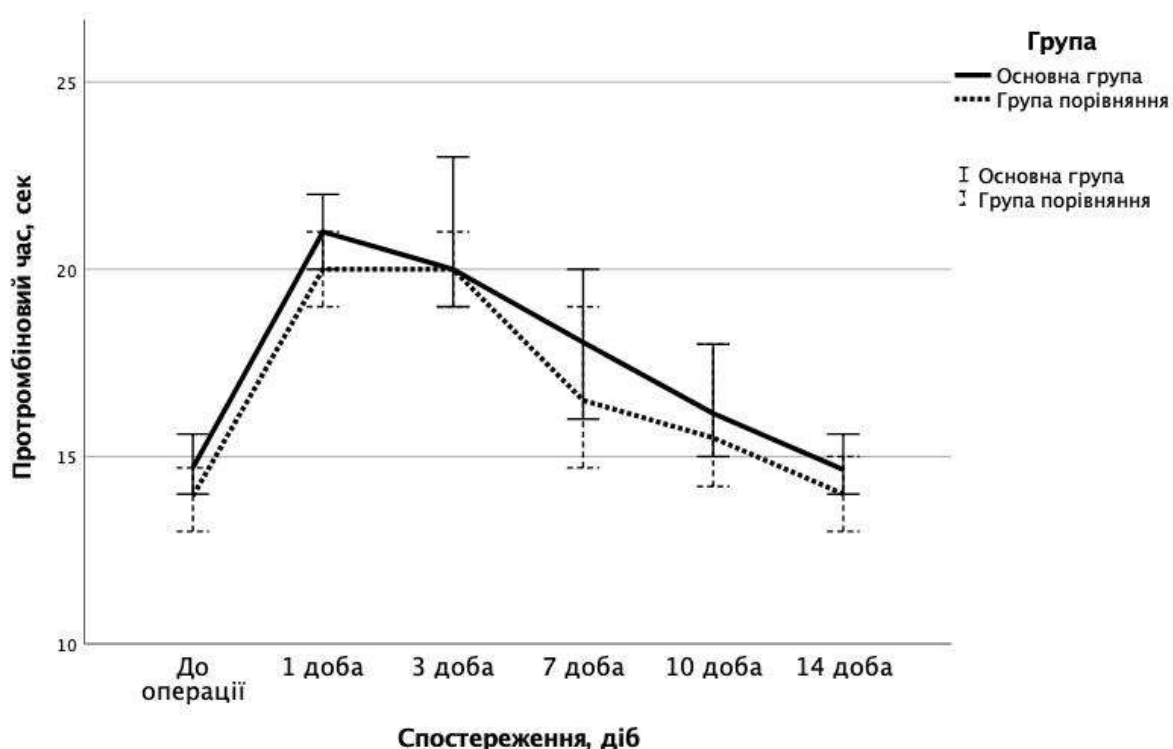


Рисунок 6.14 – Динаміка протромбінового часу (ПЧ)

Рівень міжнародного нормалізованого часу (МНО) – математично розрахований показник за рівнем протромбінового часу, що дозволяє найбільш точно оцінити результати протромбінового часу і індексу, і отже, стан системи згортання крові. На 1, 3, 7 добу післяопераційного періоду відзначали підвищення рівня МНО в обох групах (рис. 6.15). Так, медіана МНО основної групи склала $(1,46 \pm 0,34)$ с, $(1,45 \pm 0,30)$ с, $(1,40 \pm 0,32)$ с, а в групі порівняння – $(1,43 \pm 0,34)$ с, $(1,41 \pm 0,30)$ с, і $(1,42 \pm 0,37)$ с на 1, 3, 7

добу відповідно (табл. 6.13) з наступною нормалізацією на 10, 14 добу. При порівняльному аналізі показників МНО виявлена значимість відмінностей на доопераційному періоді методом тестом непараметричних критеріїв Манна-Уїтні.

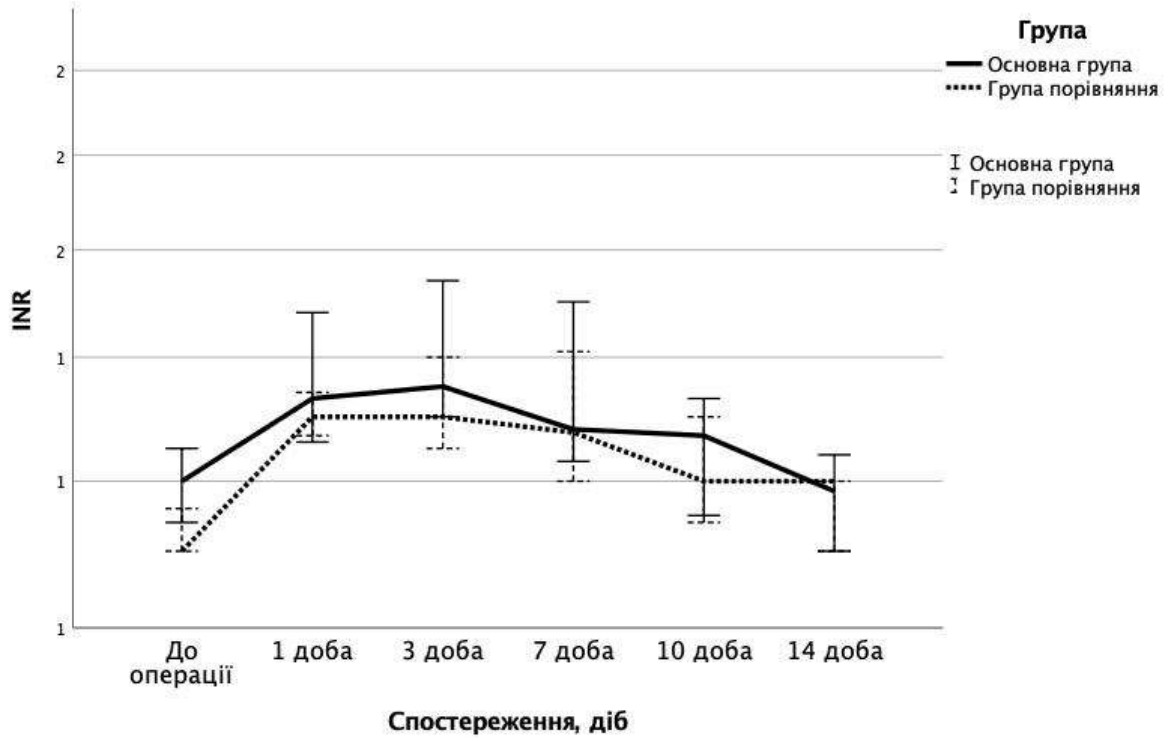


Рисунок 6.15 – Динаміка міжнародного нормалізованого часу (МНО)

Таблиця 6.13 – Показники МНО в групах пацієнтів

Доби	Основна група n-61 (46,6%)	Група порівняння n-70 (53,4%)	Значимість відмінностей в групах (метод Манна- Уїтні), p
0	1,34 ± 0,21	1,16 ± 0,2	0,06
1	1,46 ± 0,34	1,43 ± 0,34	0,15
3	1,45 ± 0,30	1,41 ± 0,30	0,07
7	1,40 ± 0,32	1,42 ± 0,37	0,76
10	1,39 ± 0,49	1,27 ± 0,27	0,18
14	1,28 ± 0,41	1,25 ± 0,33	0,49

6.4 Порівняльна характеристика ускладнень і летальності.

Найчастіше в післяопераційному періоді відзначалися явища печінкової недостатності. Післяопераційну печінкову недостатність (ППН) оцінювали відповідно до класифікації Міжнародної науково-дослідницької групи хірургії печінки (International Study Group of Liver Surgery – ISGLS). Для визначення ступеня післяопераційної печінкової недостатності оцінювався рівень білірубіну, показники білоксинтезуючої функції печінки (альбумін), показники системи згортання крові (ПЧ, МНО), темп діурезу і ступінь прояву печінкової енцефалопатії на 5у добу післяопераційного періоду (табл. 6.14). До ППН ступеня А відносять пацієнтів з клінічно незначущими відхиленнями функціонального стану печінки, такими як підвищення рівня білірубіну до 50 мкмоль/л, МНО <1,5 с., без проявів печінкової енцефалопатії, що не вимагають зміни тактики лікування. Ступінь ППН В і С, є значущими проявами печінкової недостатності, такими які вимагають зміни стандартного протоколу післяопераційного лікування. При ступені В застосовуються неінвазивні методи лікування, такі як замісна терапія свіжозамороженою плазмою, альбуміном, стимуляція діурезу і неінвазивна вентиляція легень. Ступінь ППН З передбачає застосування інвазивних методів лікування, які включають штучну вентиляцію легень, екстракорпоральні методи детоксикації. В і С ступінь ППН є найбільш клінічно значущими, і їх відносили до Grade II і IVa Dindo-Clavien відповідно.

Найбільш часто в основній групі розвивалася післяопераційна печінкова недостатність ступеня В у 21 (34,4%) і А 20 (32,8%), а в групі порівняння – ступеня А у 20 (28,6%) і В – у 18 (25,7 %). ППН ступеня З частіше розвивалася в групі порівняння – 10 (14,3 %) випадків і тільки в 5 (8,33 %) випадках в основній групі. Значущих відмінностей розвитку післяопераційної печінкової недостатності не виявлено (табл. 6.14).

Таблиця 6.14 – Розподіл пацієнтів з післяопераційною печінковою недостатністю за класами ISGLS

ISGLS	Основна група n-61 (46,6 %)	Група порівняння n-70 (53,4 %)	P-value
Без проявів ППН	15 (24,6 %)	22 (31,4 %)	0,66
Клас А	20 (32,8 %)	20 (28,6 %)	0,27
Клас В	21 (34,4 %)	18 (25,7 %)	1,18
Клас С	5 (8,33 %)	10 (14,3 %)	1,19

При порівняльному аналізі виявлено кореляцію між об'ємом резекції печінки і розвитком післяопераційної печінкової недостатності (рис. 6.16).

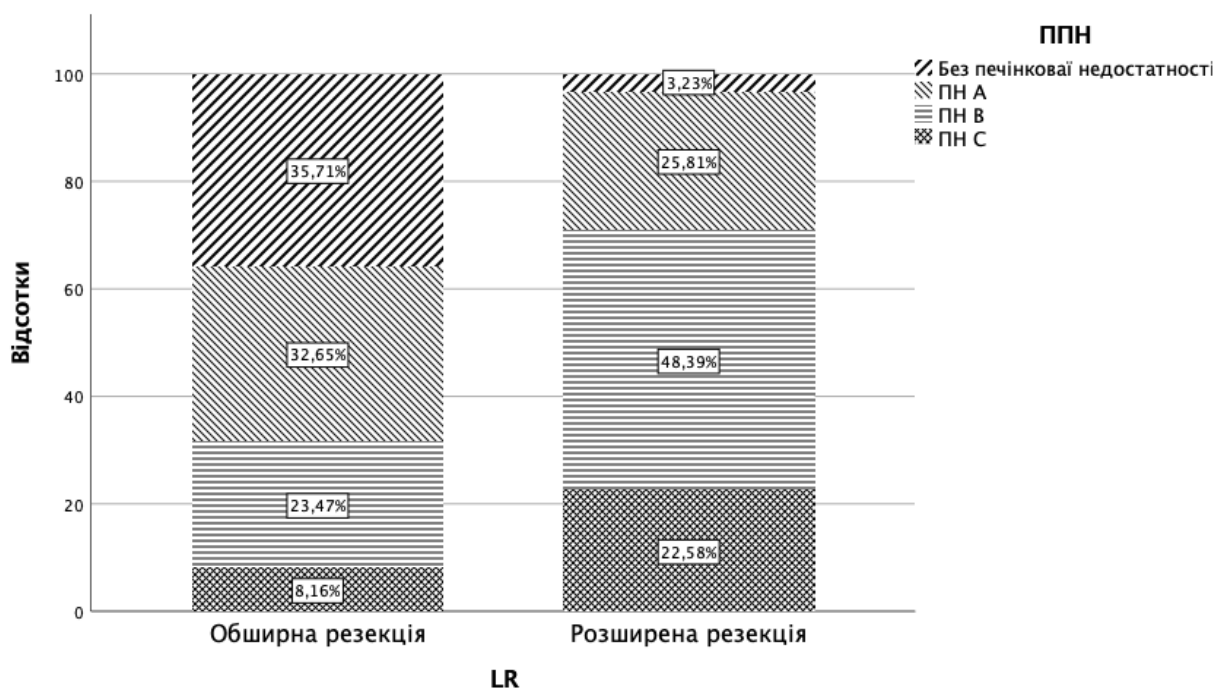


Рисунок 6.16 – Кореляція розвитку печінкової недостатності залежно від об'єму резекції печінки

Так, найчастіше післяопераційна печінкова недостатність ступеня В і С розвивалася після обширних резекцій печінки в обох групах. Клас В ППН частіше діагностовано після правобічної трисекціоектомії в обох групах, 10 (62,5%) в основній і 3 (50%) в групі порівняння. Ускладнення у вигляді ППН клас С найбільш часто виникав після лівобічної трисекціоектомії в обох групах (табл. 6.15). Значимість відмінностей методом χ^2 – квадрат не визначена.

Таблиця 6.15 – Розподіл пацієнтів з післяопераційною печінковою недостатністю за класами ISGLS В і С в залежності від об’єму оперативного втручання

Grade	Операція	Основна група n-61 (46,6 %)	Група порівняння n-70 (53,4 %)	P-value
В	LL	5 (20 %)	6 (18,2 %)	0,86
	LTS	1 (50 %)	2 (33,3 %)	0,67
	RL	6 (35 %)	6 (24 %)	0,66
	RTS	10 (62,5 %)	3 (50 %)	0,60
С	LL	1 (3,9 %)	2 (6,1 %)	0,70
	LTS	1 (50 %)	2 (33,3 %)	0,67
	RL	1 (5,9 %)	3 (14,3 %)	0,40
	RTS	2 (12,5 %)	2 (12,5 %)	0,26

Частота післяопераційних ускладнень і летальності істотно не відрізнялася в обох групах. Всі ускладнення були класифіковані згідно з градацією Dindo-Clavien (табл. 6.16). У 35 (57,4 %) пацієнтів відзначалося два і більше ускладнення.

Таблиця 6.16 – Післяопераційні ускладнення і летальність

Grade Dindo-Clavien	Тип ускладнення	Частота виникнення			Значимість відмінностей (Chi-квадрат) p-value
		Загальна кількість n=131	Основна група n=61	Група порівняння n=70	
Grade II	ППН, клас B	39 (29,8 %)	21 (34,4 %)	18 (25,7 %)	1,18
Grade IIIa	Піддіафрагмальний абсцес	2 (1,5 %)	2 (3,3 %)	-	-
	Екссудативний плеврит	9 (6,9 %)	3 (4,9 %)	6 (8,6 %)	0,41
	Білома	18 (13,7 %)	5 (8,2 %)	13 (18,6 %)	0,85
Grade IIIb	Злукова непрохідність	2 (1,5 %)	1 (1,6 %)	1 (1,4 %)	
	Арозивна кровотеча з воротної вени	2 (1,5 %)	1 (1,6 %)	1 (1,4 %)	0,92
	Арозивна кровотеча з печінкової артерії	2 (1,5 %)	1 (1,6 %)	1 (1,4 %)	0,92
	Тромбоз воротної вени	1 (0,76 %)	1 (1,6 %)	-	-
	Коагулопатична кровотеча	2 (1,5 %)	1 (1,6 %)	1 (1,4 %)	0,92
	Перфорація порожнистого органа	1 (0,76 %)	1 (1,6 %)	-	-
	неспроможність ГЕА	6 (4,6 %)	3 (4,9 %)	3 (4,3 %)	0,86
Grade IVa	ППН клас C	15 (11,5%)	5 (8,3 %)	10 (14,3 %)	1,19
Grade IVb	Сепсис	2 (1,5%)	2 (3,3 %)	-	-
Grade V	Смерть	15 (11,5%)	7 (11,5 %)	8 (11,4 %)	0,99

З ускладнень IIIA ступеня за Dindo-Clavien найчастіше, в 18 (13,7 %) випадків, виявилася жовчотеча з поверхні рани печінки, яку дренивали під УЗ контролем. Також в післяопераційному періоді у 9 (6,9 %) пацієнтів виявлено правобічний ексудативний плеврит і в 2 (1,5 %) випадках піддіафрагмальний абсцес. Рання злукова кишкова непрохідність виникла в 1 (1,6 %) випадку в основній групі і в 1 (1,4 %) в групі порівняння, що потребувало релапаротомії. В основній групі в 1 (1,6 %) випадку на 2-гу добу післяопераційного періоду виник тромбоз ворітної вени, пацієнту виконана тромбектомія з ворітної вени. В 2 (1,5 %) випадках на тлі печінкової недостатності на 14у і 31у добу, виникла коагулопатична кровотеча, яка потребувала екстрного оперативного втручання. У 6 (4,6 %) пацієнтів виявлено неспроможність гепатикоєюноанастомозу, яка вимагала проведення релапаротомії з формуванням регепатикоєюностомії. В основній групі в 1 (1,6 %) випадку на 11-ту добу післяопераційного періоду виявлено арозивну кровотечу з печінкової артерії, і у 1 (1,6 %) пацієнта кровотечу з ворітної вени, що призвела до екстреного оперативного втручання. Значущих відмінностей в частоті і характері післяопераційних ускладнень в основній групі і групі порівняння не виявлено, що підтверджено методом Хі-квадрат.

Середня тривалість післяопераційного перебування пацієнтів в стаціонарі в основній групі склала 28 днів (4-116 дня), а в групі порівняння – 26,5 днів (5–82 дня) (рис. 6.17). При порівняльному аналізі післяопераційного ліжко-дня основної групи і групи порівняння значної різниці не отримано ($p = 0,48$, критерій Манна-Уїтні для незалежних груп).

Загальна рання післяопераційна летальність, до 30 діб, склала 15 (11,5 %) пацієнтів. Летальність в основній групі і групі порівняння склала 7 (11,5 %) і 8 (11,4 %) пацієнтів відповідно. Порівняння ранньої летальності в групах за методикою Хі-квадрат показало відсутність значущої різниці ($p = 0,99$). Причинами післяопераційної летальності в основній групі в 3 випадках була поліорганна недостатність і сепсис, в 1 випадку –

коагулопатична кровотеча, в 1 випадку – гостра серцево-судинна недостатність, в 1 випадку – тромбоз печінкової артерії, в 1 – тромбоз ворітної вени. У групі порівняння причинами летальності стали в 4х випадках поліорганна недостатність, в 3х випадках – серцево-судинна недостатність і в 1у випадку – кровотеча з печінкової артерії.

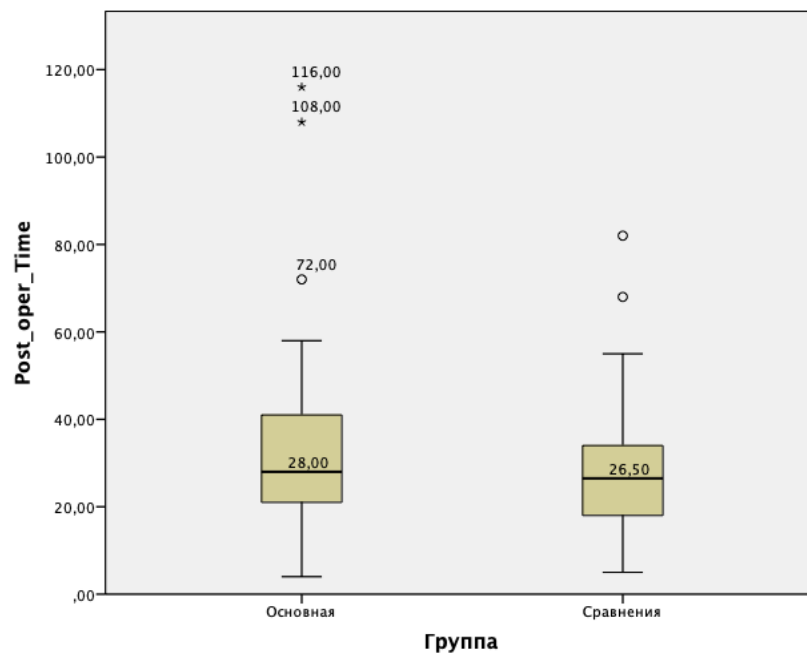


Рисунок 6.17 – Порівняльний аналіз післяопераційного ліжко-дня

6.5 Віддалені результати оперативних втручань в основній групі та групі порівняння

Для оцінки віддалених результатів хірургічного лікування перихілярної холангіокарциноми з і без інвазії в ворітну вену досліджували виживаність протягом 1-го, 3-х і 5-х років після операції. Віддалену виживаність розраховували з використанням методу Каплан-Мейера, а статистичну достовірність відмінностей виживаності в досліджуваних групах за допомогою Long-ranc тесту Мантела-Кокса.

Загальна 1-, 3- і 5-річна виживаність в основній групі склала 96 %, 68,3 %, 57,4 % відповідно, а медіана виживаності – 62,3 місяця (рис. 6.18; див. табл. 6.16.). У групі порівняння 1, 3 і 5 річна виживаність склала 98,4 %, 76,7 % і 47,3 % відповідно, медіана – 54,2 місяця (рис. 6.18).

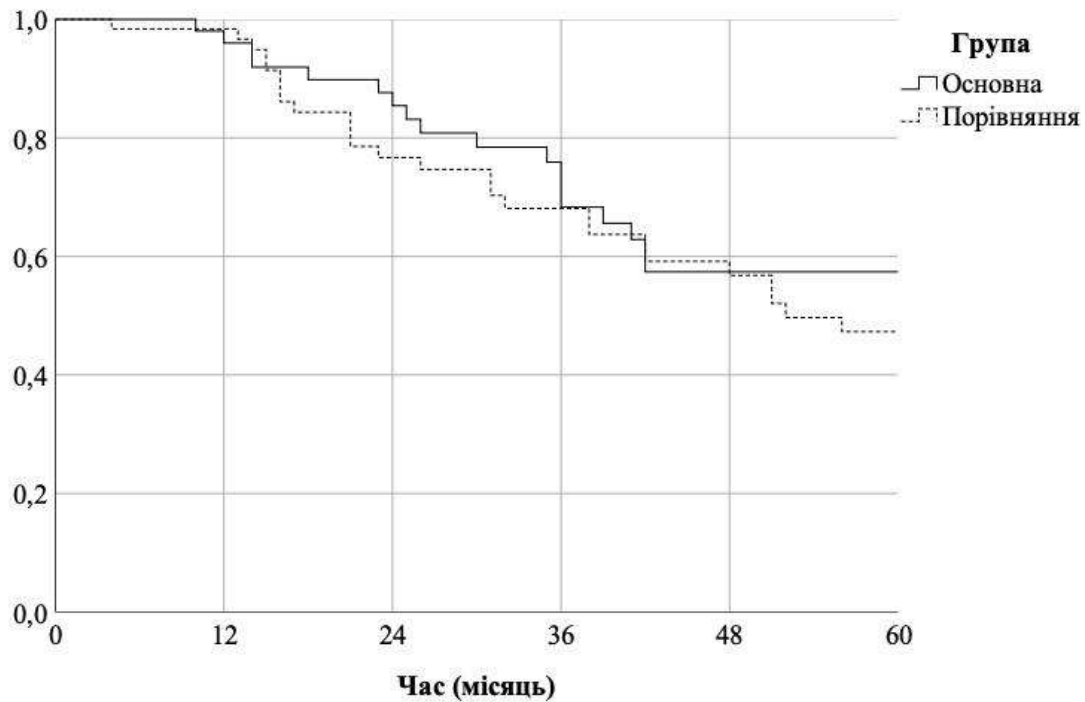


Рисунок 6.18 – Загальна виживаність пацієнтів основної групи і групи порівняння, місяці

В основній групі 1-, 3- і 5-річна безрецидивна виживаність склала 91 %, 57 % і 62 % відповідно, медіана склала 35 місяців. У групі порівняння групи 1-, 3- і 5-річна безрецидивна виживаність склала 95 %, 62 % і 51 % відповідно, медіана склала 38 місяців.

В основній групі в 20 (32,8 %) випадках розвинувся рецидив захворювання. Найбільш часто, в 13 (21,3 %) випадках, виявляли канцероматоз черевної порожнини, який розвинувся в терміни від 26 до 38 місяців після оперативного втручання. У 5 (8,2 %) випадках, через 16,6 місяця (6–27 місяці) виявлено позапечінкові рецидиви захворювання в легені

в 3х випадках, в 1-му випадку в клубову кістку і в 1-му випадку в парааортальні лімфовузли. В 2х (3,3 %) випадках виявлено внутрішньопечінковий рецидив, який виник в терміни 12 і 35 місяців після оперативного втручання. У групі порівняння рецидив виявлено у 30 пацієнтів в середньому через 27, 7 місяців (7–72 місяці). Найчастіше, в 12 випадках виявляли канцероматоз черевної порожнини, який розвивався в середньому через 21,3 місяця (7–46 місяців) після проведеного оперативного втручання. У 10 випадках виявлено внутрішньопечінкові рецидиви, які розвивалися через 29,6 місяців (11–60 місяців) після резекції печінки. І в 8 випадках виявляли локальний рецидив в ділянці гепатикоєюноанастомозу, який виник через 39,3 місяця (12–72 місяців).

Для визначення факторів, що впливають на віддалену виживаність після радикальних оперативних втручань у пацієнтів з перихілярною холангіокарциномою використовували аналіз виживаності методом Каплан-Мейєра і Long-ranc тесту Мантела-Кокса. Ми проаналізували вплив диференціювання пухлини, типу росту, розповсюдженість процесу, наявність метастазування в регіонарні і віддалені лімфовузли і стадіювання за TNM на показники віддаленої виживаності (див. табл. 6.16).

При оцінці віддаленої виживаності в залежності від ступеню диференціювання пухлини, спостерігається значне зниження показників 3х і 5-ти річної виживаності у в групі з помірно і низькодиференційованою карциномою (рис. 6.19), порівняно з високодиференційованою холангіокарциномою.

Порівняльна характеристика віддаленої виживаності в залежності від типу росту перихілярної холангіокарциноми представлена на рисунку 6.20. Так, найвищі показники виживаності відзначалися в групі пацієнтів з папілярних типом росту, а 1-, 3- і 5-річна виживаність склала 98,4 %, 82,2 % і 69,3 % відповідно, а гірші показники виживаності при нодулярному типі (91,1 %, 63,5 % і 31,5 % відповідно) (табл. 6.17).

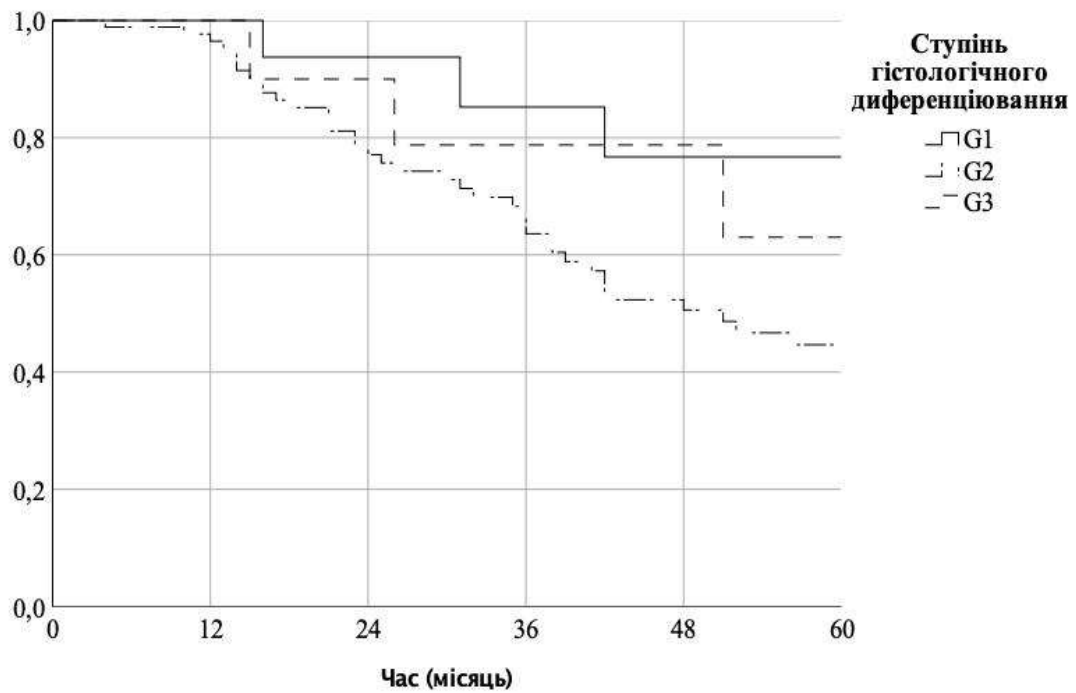


Рисунок 6.19 – Віддалена виживаність пацієнтів із перихілярною холангіокарциномою в залежності від ступеню диференціювання, місяці

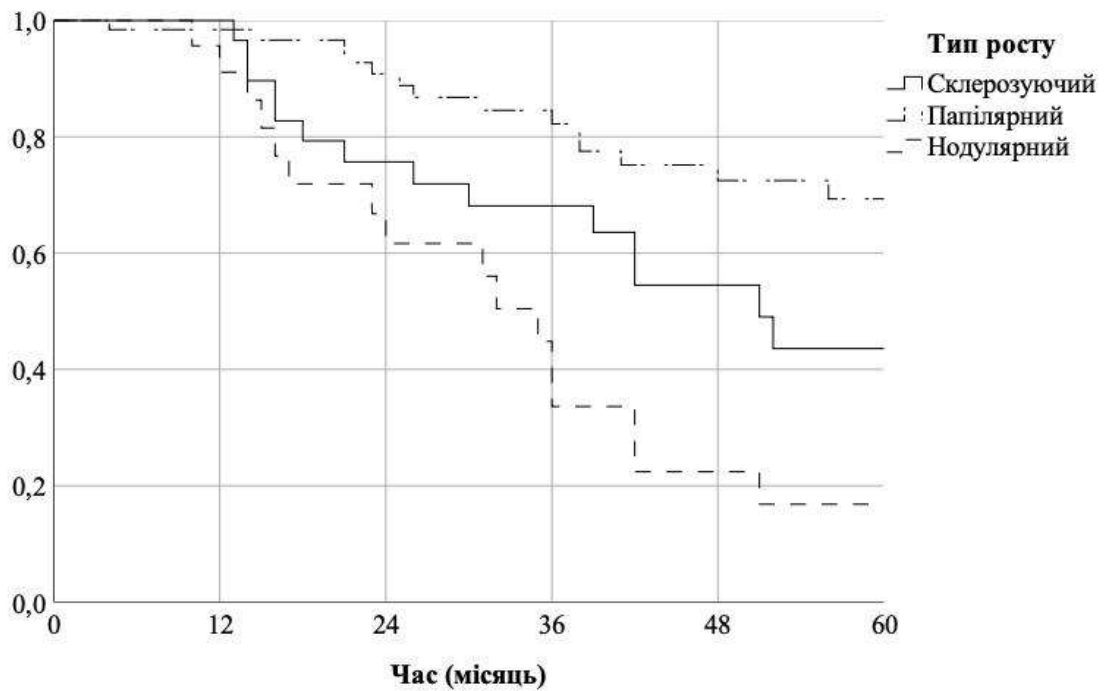


Рисунок 6.20 – Віддалена виживаність пацієнтів з із перихілярною холангіокарциномою в залежності від типу росту, місяці

Таблиця 6.17 – Уніваріабельний аналіз віддаленої виживаності пацієнтів із перихілярною холангіокарциномою

	1 рік	3 роки	5 років	Медіана, міс	Log Rank (Mantel-Cox), p
OS	98,2	71,8	50,9		
За групою					0,351
Основна	96	68,3	57,4	68	
Порівняння	98,4	76,7	47,3	65	
За ступенем диференціювання					0,274
G1	100	85,2	76,7		
G2	96,5	68,3	44,7	57	
G3	90	63,5	31,5	26	
Тип росту					0,128
Склерозуючий	96,6	68,1	34,9	51	
Папілярний	98,4	82,2	69,3		
Нодулярний	91,1	33,6	16,8	35	
T					0,581
T2a	100	75	75		
T2b	100	87,5	72,9		
T3	96,5	72,9	50,3		
T4	91,7	63,5	31,7	50	
N					0,568
N0	97,8	72,9	55,5		
N1	94,4	69	39,4	45	
N2	100	67	0	31	
Stage					0,008
II	100	90	90		
IIIa	97	72	50,7		
IIIb	100	67	47,9	52	
IIIc	100	56,6	45,3	51	
IVa	100	66,7	0	49	
IVb	50	0	0	14	

Оцінка 1-, 3- і 5-річної виживаності пацієнтів із перихілярною холангіокарциномою в залежності від розповсюдження пухлинного процесу за класифікацією AJCC 8th представлена на рисунку 6.21. Зі збільшенням поширеності пухлинного процесу відзначається достовірне зниження віддаленої виживаності (рис. 6.21; див. табл. 6.17).

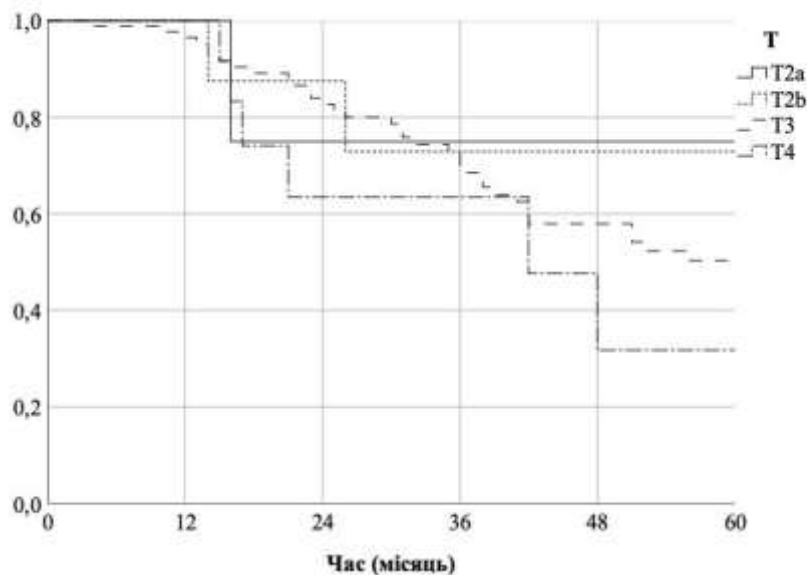


Рисунок 6.21 – Віддалена виживаність пацієнтів із перихілярною холангіокарциномою в залежності від розповсюдження пухлини за AJCC 8th, місяці

При дослідженні віддаленої виживаності пацієнтів із перихілярною холангіокарциномою в залежності від метастатичного ураження регіонарних лімфовузлів, результати показали достовірне зниження тривалості життя при виявленні 4х і більше позитивних метастазів. Так 5-річна виживаність в групах N0, N1 і N2 склала 55,5 %, 39,4 % і 0 % відповідно (рис. 6.22; див. табл. 6.17).

Порівняльний аналіз виживаності пацієнтів в залежності від стадії перихілярної холангіокарциноми за TNM представлена на рисунку 6.23. Відмінності між групами пацієнтів є досить вираженими, що підтверджується Long-ranc тестом Мантела-Кокса ($p=0,008$).

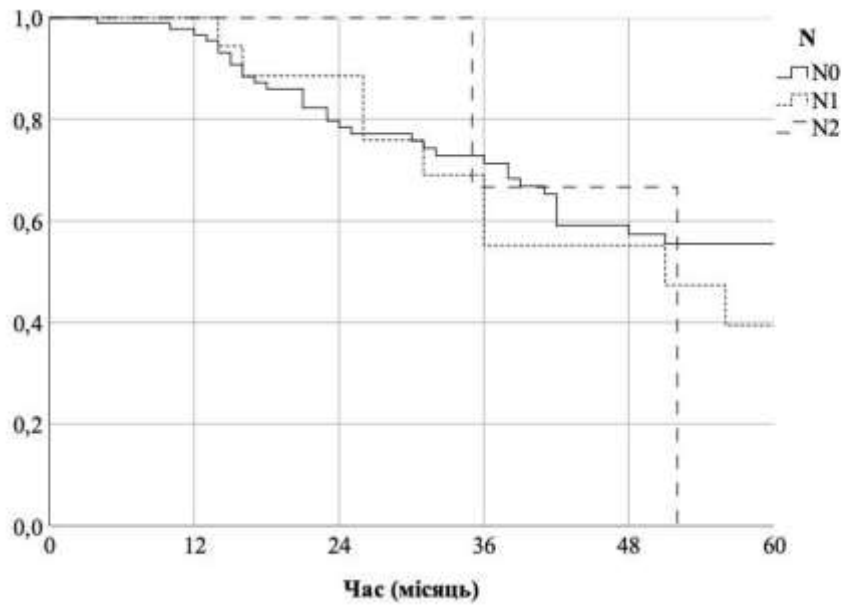


Рисунок 6.22 – Віддалена виживаність пацієнтів із перихілярною холангіокарциномою в залежності від наявності ураження регіонарних лімфатичних вузлів, місяці

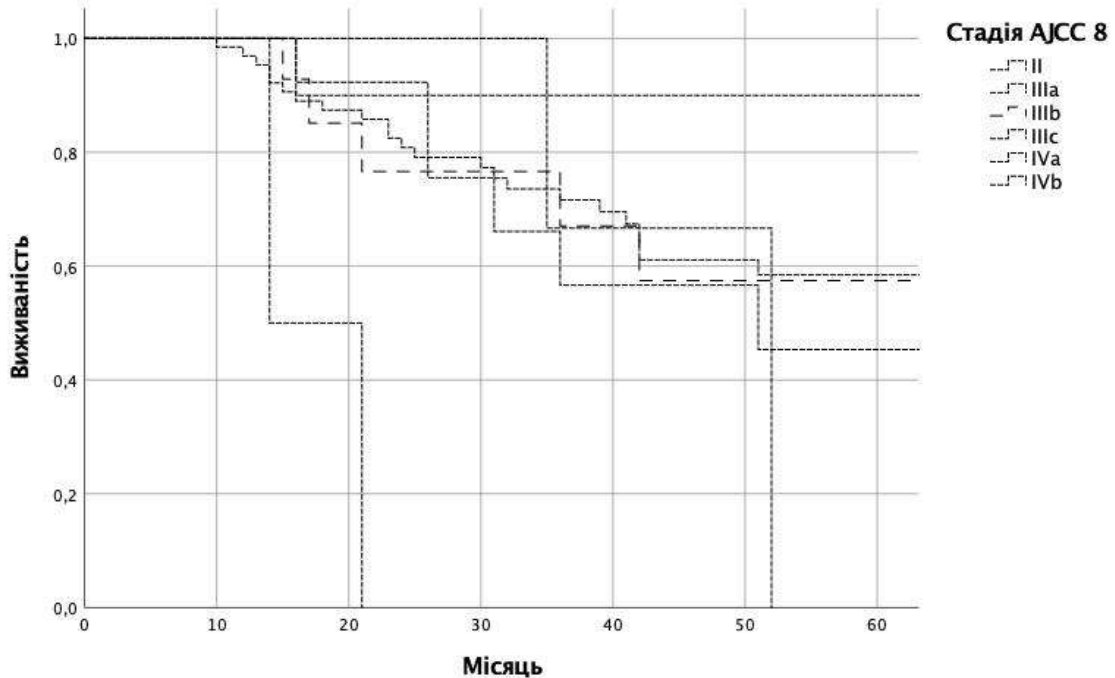


Рисунок 6.23 – Віддалена виживаність пацієнтів із перихілярною холангіокарциномою в залежності від стадії перихілярної холангіокарциноми по TNM, місяці

Так, при стадії IVa і IVb повністю відсутня 5-річна виживаність. Медіана виживання у пацієнтів з віддаленими метастазами склала 14 місяців (див. табл. 6.17).

Таким чином За даними багатофакторного аналізу у пацієнтів із перихілярною холангіокарциномою найбільший вплив на незадовільний прогноз впливають наявність віддалених метастазів, ураження 4 і більше регіонарних лімфатичних вузла (N2), нодулярний тип зростання і низька диференціювання пухлини. Віддалена 5ти річна виживаність пацієнтів основної групи значно відрізнялись від виживаності в групі порівняння, 57,4 % та 47,3 % відповідно. Більш високі показники віддаленої 5ти річної виживаності в основній групі вважаємо пов'язано з більш радикальним об'ємом резекції печінки та ворітної вени, а також з більш високою частотою виявлення нодулярного типу холангіокарциноми в групі порівняння ніж в основній групі (28,6 % проти 21,3 %).

Результати, що висвітлені у розділі, опубліковано у наукових працях автора [38; 231; 236; 237; 242; 244; 245; 246; 248; 249, 251, 252].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Холангіокарцинома є другим, після гепатоцелюлярної карциноми, за поширеністю первинним раком печінки, і становить 15-25 % всіх первинних злоякісних новоутворень печінки [1-3] та близько 3 % від усіх злоякісних новоутворень органів черевної порожнини.[2; 8; 9]. Ця злоякісна пухлина рідко зустрічається у віці до 40 років, найбільш часто хвороба проявляється у осіб старше 60 років [9; 11]. Однак трапляються випадки хвороби у пацієнтів молодого віку. За даними літератури, найбільш часто перихілярною холангіокарциномою хворіють чоловіки, ніж жінки і це співвідношення за даними різних авторів становить 1: (1,2-1,5) [1; 9; 12; 13; 14] Факторами ризику виникнення перихілярної холангіокарциноми є первинний склерозуючий холангіт, кісти холедоха, хвороба Каролі, гепатолітіаз, паразитарні інфекції біліарного дерева. Перихілярна холангіокарцинома на ранніх стадіях протікає без симптомів або з неспецифічними проявами, такі як загальна слабкість, дискомфорт у верхніх відділах живота, анорексія, втрата ваги [56]. У зв'язку з цим пухлина рідко виявляється на ранніх стадіях. Для не інвазійної діагностики перихілярної холангіокарциноми використовують УЗД, спіральну КТ, МРТ, МРТ холангіографію, ретроградну холангіопанкреатографію.

Механічна жовтяниця у пацієнтів з перихілярною холангіокарциномою пов'язана з підвищеним ризиком інтраопераційної крововтрати, післяопераційної жовчотечі, сепсисом та післяопераційною печінковою недостатністю [91-93]. З метою зниження рівня білірубіну, лікування гнійного обтураційного холангіту та оцінки типу ураження жовчного дерева багато авторів рекомендують виконувати передопераційна декомпресію жовчних протоків [91, 94, 95]. Але роль передопераційної декомпресії жовчного дерева та вибір методу декомпресії (черезшкірно-черезпечінкове

дренування, ендобіліарне стентування) залишається дискутабельною [88; 91; 93; 94; 95].

Радикальна хірургічна резекція печінки є єдиним методом лікування пацієнтів з перихілярною холангіокарціномою, яка дозволяє отримати оптимальні віддалені результати [2; 5; 6; 31; 41; 57; 99; 102; 126; 130; 134]. Початкова концепція ізольованою резекції жовчних проток без резекції печінки і паліативним процедур приводила до виникнення локальних рецидивів протягом першого року у 76 % пацієнтів [18]. Miyazaki і співавтори в своєму дослідженні показали, що при ізольованій резекції жовчних проток відсутня п'ятирічне виживання, в той час як п'ятирічне виживання пацієнтів яким виконувалася резекція печінки склала 27 % [19]. Загальна кількість обширних резекцій печінки, навіть у великих гепато-панкреато-біліарних центрах при перихілярній холангіокарциномі, залишається малою, а частота нерезектабельних випадків досягає від 35 до 94 % і сильно залежить від точної до операційної діагностики та досвіду хірурга [6; 45; 55; 146–150]. За даними більшості досліджень, R0 резекція печінки має першорядне значення для підвищення віддаленій виживаності [55; 151–154]. Однак обширні та розширенні резекції печінки пов'язані з ризиком виникнення фатальної печінкової недостатності в післяопераційному періоді [118]. Так пацієнти з нормальною функцією печінки, у яких перспективний печінковий залишок менше 20 %, і у пацієнтів із супутніми захворюваннями печінки, такими як цироз печінки, хронічний гепатит при перспективному печінковому залишку менше 40 % потребують моделювання печінкового залишку, шляхом емболізації гілок ворітної вени частки печінки, що планується видаляти [111; 130; 136]. Останні досягнення хірургічної техніки і периоперативного ведення пацієнтів, що включають анестезіологічне забезпечення, зниження інтраопераційної крововтрати, контроль центрального венозного тиску, нутритивна підтримка, призвело до поліпшення результатів хірургічного лікування перихілярної

холангіокарциноми [20, 21]. Периопераційна летальність знизилася з 90% до менш 10 %. Цей розвиток спонукав багато провідних хірургічних центрів до агресивної підходу лікування пацієнтів з перихілярної холангіокарциноми. У 1990 Nimura Y. і співавтори запропонували концепцію рутинної тотальної каудальної лобектомії [22]. Ця ідея пов'язана з інфільтрацією пухлини вздовж жовчного дерева і поширенням на жовчні протоки хвостатої частки печінки. Такий підхід призвів до можливості виконання R0 резекцій печінки при перихілярній холангіокарциномі та збільшення 5-річної виживаності з 5% до 40 % [22-24]. З іншого боку агресивний підхід і виконання великих резекцій печінки привели до збільшення частоти розвитку важких післяопераційних ускладнень, а насамперед післяопераційної печінкової недостатності [25]. На даний час немає єдиного підходу до вибору достатнього об'єму резекції печінки. Так, японська школа гепатобіліарної хірургії визначає об'єм резекції печінки в залежності від типу ураження жовчного дерева [163], а деякі європейські клініки користуються методикою Neuhaus P. [154], що включає в себе рутинну правобічну трисекціоектомію з тотальною каудальною лобектомією, резекцією і пластиком ворітної вени [106; 123; 137; 166–169],

Аденокарциноми перихілярної локалізації, як і більшість аденокарцином інших локалізацій мають схильність до лімфогенного метастазування в регіонарні лімфатичні вузли, а також до периневральної інвазії вздовж ворітної вени та печінкової артерії. Об'єм оптимальної лімфодисекції залишається дискусійним. Так, ряд ретроспективних досліджень повідомляють про доцільність виконання лімфаденектомії від 3 до 10 лімфовузлів [184; 187; 189; 190], але інші школи вважають доцільним виконувати розширену лімфодисекцію, що включає лімфатичні вузли, лімфатичні протоки і нерви, які оточують ворітну вену і печінкову артерію [126; 154; 176–183]. Отже вибір об'єму радикальної резекції печінки, об'єму лімфаденектомії та лімфодисекції залишається дискусійним. Досконало

не визначенні протипокази до радикального оперативних втручань. Однією з важливих і характерних особливостей перихілярної холангіокарциноми є інвазія пухлини в область біфуркації ворітної вени, яка зустрічається в 30–45 % випадків [144; 172]. За даними літератури остаточно не визначенні фактори, такі як, тип росту пухлини, рівень ураження жовчного дерева, ступінь диференціювання, що призводять до інвазії перихілярної холангіокарциноми в ворітну вену. Інвазія в ворітну вену при перихілярній холангіокарциномі рідко викликає тромбоз останньої, однак різко знижує резектабельність та віддалену виживаність хворих. У ранніх повідомленнях більшість пухлин з інвазією стовбур і гілки ворітної вени вважалися нерезектабельними [173], і на сьогодні такі випадки залишаються основною перешкодою до виконання радикальних оперативних втручань. Сучасний розвиток гепатобілярної хірургії та впровадження трансплантаційних технологій дозволили розширити показання до радикальних операцій. Деякі дослідження, повідомляють, що при інвазії перихілярної холангіокарциноми у ворітну вену, резекція ворітної вени з подальшою портопластиком, призводять до збільшення 5-річної виживаності з 10 % до 37 % [30]. Таким чином, проведений аналіз літератури дозволяє зробити висновок, що на сьогодні відсутня універсальна тактика хірургічного лікування перихілярної холангіокарциноми з інвазією в ворітну вену. Остаточно не визначені предиктори, що призводять до інвазії в ворітну вену холангіокарциноми. В сучасній літературі не оцінені ризики складних комбінованих оперативних втручань і їх ефективність в ранньому та віддаленому післяопераційному періоді.

З 2003 по 2018 у відділі хірургії і трансплантації печінки НІХТ ім. О. О. Шалімова на лікуванні знаходились 174 хворих на перихілярну холангіокарциному. У 43 випадках пацієнтам не виконували радикальне оперативне втручання, в зв'язку з виявленим білобарним ураженням ворітної

вени, печінкової артерії, канцероматозом очеревини, малим печінковим залишком після емболізації ворітної вени та супутнєю патологією.

Для вирішення поставлених в роботі завдань було проаналізовані результати лікування 131 хворих на перихілярну холангіокарциному, яким виконані радикальні оперативні втручання. Залежно від виявленої інвазії ворітну вену всі пацієнти розділені на дві групи. Основну групу склали 61 (46,6 %) пацієнт, у яких у зв'язку з інвазією перихілярної холангіокарциноми в конфлюєнс ворітної вени, резекцію печінки доповнювали резекцією і реконструкцією ворітної вени. Групу порівняння склали 70 (53,4 %) пацієнтів з перихілярною холангіокарциномою, яким виконували резекцію печінки без судинної реконструкції. Нами був розроблений алгоритм обстеження і доопераційної підготовки хворих із перихілярною холангіокарциномою. Більшість проаналізованих передопераційних клінічних характеристик і показників лабораторних даних були співставними, що дозволило достовірно оцінити відмінності в перебігу раннього післяопераційного періоду та дослідити відділені результати

В нашому дослідженні, допустимим рівнем білірубінемії для виконання радикальної резекції печінки при перихілярній холангіокарциномі вважали <60 мкмоль/л. У зв'язку з цим в 116 (88,5 %) випадках виконували декомпресію жовчного дерева шляхом черезшкірного черезпечінкового дренивання або ендобіліарного стентування. При недостатньому розрахунковому печінковому залишку, з метою моделювання останнього у 36 (25,5 %) пацієнтів виконана емболізація гілок ворітної вени, частки печінки що планували видаляти. За допомогою емболізації відповідної гілки ворітної вени досягали збільшення залишкового об'єму в середньому на 8–15 %, що дозволило зменшити прояви печінкової недостатності в післяопераційному періоді. У 7 (5,3 %) випадках у пацієнтів з перихілярною холангіокарциномою IV типу за Bismuth–Corlette виконана емболізація

правої та сегментарної гілки Sg 4 ворітної вени. На цей винахід отриманий патент України № 105867 від 11.04.2016.

У зв'язку з тривалістю підготовки пацієнтів з перихілярною холангіокарциномою, що становить від 4-х тижнів і більше, нами запропонований спосіб одночасного виконання ЧЧХС та емболізації ворітної вени. На цей винахід отриманий патент України № 116695 від 25.05.2017 [250]. З цієї методики виконано передопераційну підготовку 9ти пацієнтам з перихілярною холангіокарциномою. Протипоказом цього методу вважали рівень загального білірубину ≥ 500 мкмоль/л, явища гнійного холангіту, сепсису, важка супутня патологія. Через 3 тижня пацієнтам виконувалась комп'ютерна томографія. Об'єм планованого печінкового залишку збільшився з 18,5 % до 31 %, що склало 12,5 %. У жодного пацієнта не спостерігалось прогресія захворювання, що дозволило виконати радикальне оперативне втручання через 3 тижні усім хворим, яким виконано підготовку запропонованим способом. Це дозволило зменшити термін передопераційної підготовки хворих з перихілярною холангіокарциномою на 42 %.

Наш підхід до вибору об'єму оперативного втручання заснований на рівні ураження жовчного дерева відповідно до класифікації Bismuth-Corlette. Так при 3а типі ураження жовчних протоків у 37 (28,2 %) випадках виконали правобічну гемігепатектомію, в 12 (9,2 %) випадках правобічну трисекціоектомію. При ураженні жовчного дерева 3b типом за Bismuth-Corlette виконували лівобічну гемігепатектомію в 58 (44,3 %) випадках та в 3 (2,3 %) випадках лівобічну трисекціоектомію. При 4 типі виконали 10 (7,6 %) правобічних трисекціоектомій та 5 (3,8 %) лівобічних трисекціоектомій печінки. Всі резекції печінки виконувались з тотальною каудальною лобектомією.

В якості операційного доступу у всіх випадках застосовували розріз типу «мерседес». Після лапаротомії оцінювали наявність метастатичних вузлів печінки, ураження регіонарних та віддалених лімфатичних вузлів,

канцероматозу вісцеральної та парієтальної очеревини з метою остаточної оцінки резектабельності. Обов'язковим етапом при перихілярній холангіокарциномі, вважали розширену лімфодисекцію, в обсязі видалення 5, 7, 8, 12, 13 груп лімфатичних вузлів. При виділенні елементів печінково-дванадцятипалої зв'язки виконували скелетизацію печінкової артерії та воротної вени з метою видалення нервово-лімфатичних сплетень.

У пацієнтів основної групи незалежно від ступеня циркулярної інвазії, виконували резекцію воротної вени з подальшою портопластикою по типу кінець в кінець. При виконанні портопластики вважали за необхідне виконання основних принципів, таких як відсутність перекруту воротної вени, співставлення діаметрів дистального і проксимального кінців воротної вени, співставлення інтими дистального і проксимального відділу воротної вени, відсутність натягу після формування анастомозу. Тривалість оперативного втручання в основній групі склала 510 хв. (325–850 хв.), в групі порівняння 470 (330–970 хв.) і значуще не відрізнялася ($p = 0,26$, критерій Манна-Уїтні). Після виконання оперативного втручання, гістологічно оцінювали ступінь диференціювання холангіокарциноми, тип росту, інвазію в воротну вену, наявність метастатичного ураження лімфатичних вузлів. При вивченні ступеня диференціювання в найбільш часто в обох групах, 77 % та 75,7 % відповідно, зустрічалась помірно-диференційована холангіокарцинома. При оцінці характеру росту, склерозуючий тип холангіокарциноми зустрічався 47,5 % та 27,1 % відповідно в основній групі та групі порівняння, нодулярний 21,3 % та 28,6 % відповідно, а папілярний тип в 31,2 % та 44,3 % відповідно.

Кореляційної аналіз між характером росту перихілярної холангіокарциноми і частотою виявлення інвазії в воротну вену, показав, що саме склерозуючий тип росту перихілярної холангіокарциноми є ключовим фактором у виникненні ураження воротної вени. Тип ураження жовчного

дерева і ступінь диференціювання перихілярної холангіокарциноми не є значимими факторами в поширенні пухлинного процесу на ворітну вену.

У післяопераційному періоді для оцінки функціонального стану печінки оцінювали загальний аналіз крові, розгорнутий біохімічний аналіз крові і показники коагулограми на 1, 3, 7, 10 добу.

Незважаючи на успіхи радикального лікування перихілярної холангіокарциноми за останні десятиліття, все одно залишаються досить високі ризики післяопераційних ускладнень і летальності. Так за даними різних груп займаються цією проблемою, післяопераційні ускладнення зустрічаються від 14 % до 66 % [6; 35; 45; 55; 107; 146–150; 155].

При оцінці післяопераційних ускладнень використовували класифікацію Dindo-Clavien Найбільш важкими ускладненнями в основній групі були неспроможність гепатикоєюноанастомозу, тромбоз ворітної вени, коагулопатична кровотеча та арозивна кровотеча з печінкової артерії. Найбільш часто в післяопераційному періоді відзначалися явища печінкової недостатності. Післяопераційну печінкову недостатність (ППН) оцінювали відповідно до класифікації Міжнародної науково-дослідницької групи хірургії печінки (International Study Group of Liver Surgery – ISGLS). Найбільш часто в основній групі розвивалася післяопераційна печінкова недостатність ступеня У 21 (34,4 %) і А 20 (32,8 %), а в групі порівняння – ступеня А 20 (28,6 %) і В – 18 (25,7 %). ППН ступеня З частіше розвивалася в групі порівняння – 10 (14,3 %) випадків і тільки в 5 (8,33 %) випадках в основній групі. Значущих відмінностей розвитку післяопераційної печінкової недостатності не виявлено.

При порівняльному аналізі виявлено кореляцію між обсягом резекції печінки і розвитком післяопераційної печінковою недостатністю. Так найбільш часто післяопераційна печінкова недостатність ступеня В і С розвивалася великих резекцій печінки в обох групах. Клас В ППН частіше діагностовано після правобічної трисекціоектомії в обох групах, 10 (62,5 %) в

основній і 3 (50 %) в групі порівняння. Ускладнення у вигляді ППН клас С найбільш часто виникав після лівосторонньої трисекціоектомії в обох групах. Значимість відмінностей методом Хі – квадрат не визначена.

Післяопераційна летальність при резекції печінки з резекцією і реконструкцією воротної вени, за даними літератури, становить 2–33 % [123; 165; 168; 219; 220].

В нашому дослідженні летальність в основній групі і групі порівняння склала 7 (11,5 %) і 8 (11,4 %) пацієнтів відповідно. Порівняння ранньої летальності в групах за методикою Хі-квадрат показало відсутність значущої різниці ($p = 0,99$). Причинами післяопераційної летальності в основній групі в 3 випадках була поліорганна недостатність і сепсис, в 1 випадку коагулопатична кровотеча, в 1 випадку гостра серцево-судинна недостатність, в 1 випадку тромбоз печінкової артерії, в 1 тромбоз воротної вени. У групі порівняння причинами летальності стали в 4х випадках поліорганна недостатність, в 3х випадках серцево-судинна недостатність і в 1м випадку кровотеча з печінкової артерії.

За даними літератури 3- і 5-річна виживаність пацієнтів з перихілярною холангіокарциномою з інвазією в воротну вену після радикальних операцій становить 36–65 % і 13–40 % відповідно [45; 102; 110; 122; 124; 126; 128; 136; 146; 152; 157; 167; 198], а після паліативних втручань загальна виживаність складає до 7,8 місяців [223].

Загальна 1, 3 і 5 річна виживаність в основній групі склала 96 %, 68,3 %, 57,4 % відповідно, а медіана виживаності 62,3 місяця. У групі порівняння 1-, 3- і 5-річна виживаність склала 98,4 %, 76,7 % і 47,3 % відповідно, медіана – 54,2 місяця. Більш високі показники віддаленої 5ти річної виживаності в основній групі вважаємо пов'язано з більш радикальним об'ємом резекції печінки та воротної вени, а також з більш високою частотою виявлення нодулярного типу холангіокарциноми в групі порівняння ніж в основній групі (28,6 % проти 21,3 %).

Для визначення факторів, що впливають на віддалену виживаність після радикальних оперативних втручань у пацієнтів з перихілярною холангіокарциномою використовували аналіз виживаності методом Каплан-Мейєра і Long-ranc тесту Мантела-Кокса. За даними багатофакторного аналізу впливу на віддалену виживаність показав, що найбільший вплив на незадовільний прогноз впливають наявність віддалених метастазів, ураження 4 і більше регіонарних лімфатичних вузла (N2), нодулярний тип зростання і низька диференціювання пухлини.

Таким чином тільки агресивна тактика хірургічного лікування, що включає резекцію жовчних протоків, відповідної паренхіми печінки і обов'язково хвостатої частки, з резекцією ворітної вени, забезпечує максимальну радикальність, дозволяє збільшити резектабельність перихілярної холангіокарциноми.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення актуального наукового завдання з покращення результатів лікування хворих на перихілярну холангіокарциному з інвазією в ворітну вену шляхом впровадження оптимальних алгоритмів доопераційної діагностики і підготовки, критеріїв відбору пацієнтів, післяопераційного моніторингу та прогнозування ускладнень.

1. Розроблений протокол діагностики, що включає проведення клінічних та інструментальних методів дослідження, дозволяє спланувати етапи оперативного втручання, можливість виконання та оптимальний об'єм резекції печінки, а також сформувавши алгоритм доопераційної підготовки. Декомпресія жовчного дерева (при гіпербілірубінемії більше ніж 60 мкмоль/л) та моделювання печінкового залишку (при печінковому залишку менше ніж 40 %) шляхом емболізації гілок ворітної вени є необхідними елементами доопераційної підготовки хворих на перихілярну холангіокарциному.

2. Оптимальним методом лікування хворих на перихілярну холангіокарциному з інвазією в ворітну вену є оперативні втручання, що включають резекцію печінки з обов'язковою тотальною каудальною лобектомією, розширеною лімфодиссекцією, резекцію та пластику ворітної вени. Об'єм резекції печінки при перихілярній холангіокарциномі визначається типом ураження жовчного дерева. Протипоказами до радикальних операцій (критерії нерезектабельності) при перихілярній холангіокарциномі є: білобарне ураження ворітної вени, печінкової артерії, канцероматоз очеревини, малий печінковий залишок після емболізації ворітної вени та коморбідні стани.

3. Склерозуючий тип росту перихілярної холангіокарциноми є найважливішим предиктором інвазії пухлини у ворітну вену, а тип ураження

жовчного дерева та ступінь диференціювання холангіокарциноми не є значущими факторами в розповсюдженні пухлинного процесу на ворітну вену.

4. Функціональний стан печінкового залишку в післяопераційному періоді не мав достовірної різниці в основній групі та групі порівняння, тобто не залежить від резекції та реконструкції ворітної вени, а корелює з об'ємом резекції печінки.

5. Резекція ворітної вени та портопластика при резекції печінки з приводу перихілярної холангіокарциноми не збільшують відсоток післяопераційних ускладнень та летальність.

6. Післяопераційна 1-, 3- і 5-річна виживаність при перихілярній холангіокарциномі з інвазією ворітної вени склала 96 %, 68,3 %, 57,4 % відповідно, медіана – 62,3 місяця, що суттєво не відрізняється від виживаності в групі пацієнтів без резекції ворітної вени, яка склала 98,4 %, 76,7 % і 47,3 % відповідно, медіана – 54,2 місяця. Вищі показники віддаленої 5-річної виживаності в основній групі пов'язані з радикальнішим об'ємом резекції печінки та ворітної вени, а також з вищою частотою виявлення в групі порівняння нодулярного типу холангіокарциноми ніж в основній групі (28,6 % проти 21,3 %).

7. Наявність віддалених метастазів, ураження чотирьох і більше регіонарних лімфатичних вузлів (N2), нодулярний тип росту та низький ступінь диференціювання пухлини є основними негативними факторами, які впливають на раннє прогресування та погіршення віддаленої виживаності.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Blechacz BR, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Clin Liver Dis.* 2008;12:131-150, ix.
2. Gatto M, Bragazzi MC, Semeraro R, Napoli C, Gentile R, Torrice A, et al. Cholangiocarcinoma: update and future perspectives. *Dig Liver Dis.* 2010;42:253-260.
3. Sripa B, Pairojkul C. Cholangiocarcinoma: lessons from Thailand. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008;24:349-356.
4. Klatskin G. Adenocarcinoma of the Hepatic Duct at Its Bifurcation within the Porta Hepatis. An Unusual Tumor with Distinctive Clinical and Pathological Features. *Am J Med.* 1965;38:241-256.
5. Okuda K, Kubo Y, Okazaki N, Arishima T, Hashimoto M. Clinical aspects of intrahepatic bile duct carcinoma including hilar carcinoma: a study of 57 autopsy-proven cases. *Cancer.* 1977;39:232-246.
6. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg.* 1996;224:463-473; discussion 473-465.
7. Ebata T, Kosuge T, Hirano S, Unno M, Yamamoto M, Miyazaki M, et al. Proposal to modify the International Union Against Cancer staging system for perihilar cholangiocarcinomas. *Br J Surg.* 2014;101:79-88.
8. Patel T. Cholangiocarcinoma. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3:33-42.
9. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2004;24:115-125.
10. El-Serag HB, Engels EA, Landgren O, Chiao E, Henderson L, Amaratunge HC, Giordano TP. Risk of hepatobiliary and pancreatic cancers after hepatitis C virus infection: A population-based study of U.S. veterans. *Hepatology.* 2009;49:116-123.

11. Yachimski P, Pratt DS. Cholangiocarcinoma: natural history, treatment, and strategies for surveillance in high-risk patients. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:178-190.
12. Khan SA, Toledano MB, Taylor-Robinson SD. Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2008;10:77-82.
13. Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology.* 2001;33:1353-1357.
14. Taylor-Robinson SD, Toledano MB, Arora S, Keegan TJ, Hargreaves S, Beck A, et al. Increase in mortality rates from intrahepatic cholangiocarcinoma in England and Wales 1968-1998. *Gut.* 2001;48:816-820.
15. Чжао АВ, Шевченко ТВ, Жариков ЮО. Взгляд на проблему опухоли Клатскина. *Хирургия.* 2015;4:62-67.
16. Claessen MM, Vleggaar FP, Tytgat KM, Siersema PD, van Buuren HR. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2009;50:158-164.
17. LaRusso NF, Shneider BL, Black D, Gores GJ, James SP, Doo E, Hoofnagle JH. Primary sclerosing cholangitis: summary of a workshop. *Hepatology.* 2006;44:746-764.
18. Burak K, Angulo P, Pasha TM, Egan K, Petz J, Lindor KD. Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:523-526.
19. Soreide K, Korner H, Havnen J, Soreide JA. Bile duct cysts in adults. *Br J Surg.* 2004;91:1538-1548.
20. Welzel TM, Graubard BI, El-Serag HB, Shaib YH, Hsing AW, Davila JA, McGlynn KA. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:1221-1228.
21. Voyles CR, Smadja C, Shands WC, Blumgart LH. Carcinoma in choledochal cysts. Age-related incidence. *Arch Surg.* 1983;118:986-988.

22. Todani T, Watanabe Y, Toki A, Urushihara N. Carcinoma related to choledochal cysts with internal drainage operations. *Surg Gynecol Obstet.* 1987;164:61-64.
23. Kobayashi S, Asano T, Yamasaki M, Kenmochi T, Nakagohri T, Ochiai T. Risk of bile duct carcinogenesis after excision of extrahepatic bile ducts in pancreaticobiliary maljunction. *Surgery.* 1999;126:939-944.
24. Mabrut JY, Bozio G, Hubert C, Gigot JF. Management of congenital bile duct cysts. *Dig Surg.* 2010;27:12-18.
25. Watanabe Y, Toki A, Todani T. Bile duct cancer developed after cyst excision for choledochal cyst. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1999;6:207-212.
26. Cha SW. [Management of Intrahepatic Duct Stone]. *Korean J Gastroenterol.* 2018;71:247-252.
27. Xiao J, Zhu J, Liu Z, Wan R, Li Y, Xiao W. Role of surgical treatment for hepatolithiasis-associated intrahepatic cholangiocarcinoma: A retrospective study in a single institution. *J Cancer Res Ther.* 2017;13:756-760.
28. Zhou YM, Zhang XF, Wu LP, Sui CJ, Yang JM. Risk factors for combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: a hospital-based case-control study. *World J Gastroenterol.* 2014;20:12615-12620.
29. Donato F, Gelatti U, Tagger A, Favret M, Ribero ML, Callea F, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatitis C and B virus infection, alcohol intake, and hepatolithiasis: a case-control study in Italy. *Cancer Causes Control.* 2001;12:959-964.
30. Todoroki T, Okamura T, Fukao K, Nishimura A, Otsu H, Sato H, Iwasaki Y. Gross appearance of carcinoma of the main hepatic duct and its prognosis. *Surg Gynecol Obstet.* 1980;150:33-40.
31. Sakamoto E, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, et al. The pattern of infiltration at the proximal border of hilar bile duct carcinoma: a histologic analysis of 62 resected cases. *Ann Surg.* 1998;227:405-411.

32. Miyazaki M, Ohtsuka M, Miyakawa S, Nagino M, Yamamoto M, Kokudo N, et al. Classification of biliary tract cancers established by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery: 3(rd) English edition. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015;22:181-196.
33. Zaydfudim VM, Rosen CB, Nagorney DM. Hilar cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2014;23:247-263.
34. Castellano-Megias VM, Ibarrola-de Andres C, Colina-Ruizdelgado F. Pathological aspects of so called "hilar cholangiocarcinoma". *World J Gastrointest Oncol.* 2013;5:159-170.
35. Jarnagin WR, Bowne W, Klimstra DS, Ben-Porat L, Roggin K, Cymes K, et al. Papillary phenotype confers improved survival after resection of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2005;241:703-712; discussion 712-704.
36. Bosman FT, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010. 417 p.
37. Albores-Saavedra J, Chable-Montero F, Mendez-Sanchez N, Mercado MA, Vilatoba-Chapa M, Henson DE. Adenocarcinoma with pyloric gland phenotype of the extrahepatic bile ducts: a previously unrecognized and distinctive morphologic variant of extrahepatic bile duct carcinoma. *Hum Pathol.* 2012;43:2292-2298.
38. Popov OO. Surgical treatment of the perihilar cholangiocarcinoma with portal vein invasion. *Journal of Education, Health and Sport.* 2023;13(4):423-437.
39. Albores-Saavedra J, Henson DE, Klimstra D. Tumors of the gallbladder and extrahepatic ducts, and Vaterian System. 2015;23. Available from: <https://arppress.org/books/book/38/Tumors-of-the-Gallbladder-Extrahepatic-Bile-Ducts>
40. Bosma A. Surgical pathology of cholangiocarcinoma of the liver hilus (Klatskin tumor). *Semin Liver Dis.* 1990;10:85-90.

41. Ebata T, Kamiya J, Nishio H, Nagasaka T, Nimura Y, Nagino M. The concept of perihilar cholangiocarcinoma is valid. *Br J Surg*. 2009;96:926-934.

42. Bhuiya MR, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Fukata S, Hayakawa N, Shionoya S. Clinicopathologic studies on perineural invasion of bile duct carcinoma. *Ann Surg*. 1992;215:344-349.

43. Akoad M, Jenkins R. Proximal biliary malignancy. *Surg Clin North Am*. 2008;88:1409-1428, x-xi.

44. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer-Verlag, 2015. Available from:https://www.facs.org/media/j30havyf/ajcc_7thed_cancer_staging_manual.pdf

45. Seyama Y, Kubota K, Sano K, Noie T, Takayama T, Kosuge T, Makuuchi M. Long-term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and high survival rate. *Ann Surg*. 2003;238:73-83.

46. Washington MK, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Compton CC, et al.; Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the perihilar bile ducts. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(4):e19–e24.

47. Settakorn J, Kaewpila N, Burns GF, Leong AS. FAT, E-cadherin, beta catenin, HER 2/neu, Ki67 immuno-expression, and histological grade in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Pathol*. 2005;58:1249-1254.

48. Leong AS, Sormunen RT, Tsui WM, Liew CT. Hep Par 1 and selected antibodies in the immunohistological distinction of hepatocellular carcinoma from cholangiocarcinoma, combined tumours and metastatic carcinoma. *Histopathology*. 1998;33:318-324.

49. Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet*. 1975;140:170-178.

50. Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 1992;215:31-38.

51. Deoliveira ML, Schulick RD, Nimura Y, Rosen C, Gores G, Neuhaus P, Clavien PA. New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2011;53:1363-1371.
52. Madariaga JR, Iwatsuki S, Todo S, Lee RG, Irish W, Starzl TE. Liver resection for hilar and peripheral cholangiocarcinomas: a study of 62 cases. *Ann Surg*. 1998;227:70-79.
53. Pitt HA, Dooley WC, Yeo CJ, Cameron JL. Malignancies of the biliary tree. *Curr Probl Surg*. 1995;32:1-90.
54. Amin MB, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society. *AJCC cancer staging manual*. Chicago IL: American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017. 1049 p
55. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, Gonen M, Burke EC, Bodniewicz BS, et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 2001;234:507-517; discussion 517-509.
56. Blumgart LH, Belghiti J. *Surgery of the liver, biliary tract, and pancreas*. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2007. 1837 p.
57. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosenberg WM, Taylor-Robinson SD, et al., British Society of Gastroenterology Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut*. 2002;51(Suppl 6):VI1-9.
58. Aljiffry M, Walsh MJ, Molinari M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990-2009. *World J Gastroenterol*. 2009;15:4240-4262.
59. Patel AH, Harnois DM, Klee GG, LaRusso NF, Gores GJ. The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:204-207.
60. Koea J, Holden A, Chau K, McCall J. Differential diagnosis of stenosing lesions at the hepatic hilus. *World J Surg*. 2004;28:466-470.

61. Weber A, Schmid RM, Prinz C. Diagnostic approaches for cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2008;14:4131-4136.
62. Juntermanns B, Radunz S, Heuer M, Hertel S, Reis H, Neuhaus JP, et al. Tumor markers as a diagnostic key for hilar cholangiocarcinoma. *Eur J Med Res.* 2010;15:357-361.
63. Siqueira E, Schoen RE, Silverman W, Martin J, Rabinovitz M, Weissfeld JL, et al. Detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:40-47.
64. Alvaro D. Serum and bile biomarkers for cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009;25:279-284.
65. Bamrunghon W, Prempracha N, Bunchu N, Rangdaeng S, Sandhu T, Srisukho S, et al. A new mucin antibody/enzyme-linked lectin-sandwich assay of serum MUC5AC mucin for the diagnosis of cholangiocarcinoma. *Cancer Lett.* 2007;247:301-308.
66. Bloom CM, Langer B, Wilson SR. Role of US in the detection, characterization, and staging of cholangiocarcinoma. *Radiographics.* 1999;19:1199-1218.
67. Neumaier CE, Bertolotto M, Perrone R, Martinoli C, Loria F, Silvestri E. Staging of hilar cholangiocarcinoma with ultrasound. *J Clin Ultrasound.* 1995;23:173-178.
68. Rosch T, Meining A, Fruhmorgen S, Zillinger C, Schusdziarra V, Hellerhoff K, et al. A prospective comparison of the diagnostic accuracy of ERCP, MRCP, CT, and EUS in biliary strictures. *Gastrointest Endosc.* 2002;55:870-876.
69. Fritscher-Ravens A, Broering DC, Sriram PV, Topalidis T, Jaeckle S, Thonke F, Soehendra N. EUS-guided fine-needle aspiration cytodiagnosis of hilar cholangiocarcinoma: a case series. *Gastrointest Endosc.* 2000;52:534-540.
70. Varadarajulu S, Eloubeidi MA. The role of endoscopic ultrasonography in the evaluation of pancreatico-biliary cancer. *Surg Clin North Am.* 2010;90:251-263.

71. Choi JY, Kim MJ, Lee JM, Kim KW, Lee JY, Han JK, Choi BI. Hilar cholangiocarcinoma: role of preoperative imaging with sonography, MDCT, MRI, and direct cholangiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191:1448-1457.

72. Yu SA, Zhang C, Zhang JM, Mao GJ, Xu LT, Wu XK, et al. Preoperative assessment of hilar cholangiocarcinoma: combination of cholangiography and CT angiography. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2010;9:186-191.

73. Reitz S, Slam K, Chambers LW. Biliary, pancreatic, and hepatic imaging for the general surgeon. *Surg Clin North Am*. 2011;91:59-92.

74. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano MR, Spirito F, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1781-1788.

75. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 1998;48:1-10.

76. Sano S, Yamamoto Y, Sugiura T, Okamura Y, Ito T, Ashida R, et al. The Radiological Differentiation of Hypervascular Intrahepatic Cholangiocarcinoma from Hepatocellular Carcinoma with a Focus on the CT Value on Multi-phase Enhanced CT. *Anticancer Res*. 2018;38:5505-5512.

77. Valero V, 3rd, Cosgrove D, Herman JM, Pawlik TM. Management of perihilar cholangiocarcinoma in the era of multimodal therapy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;6:481-495.

78. Chen HW, Lai EC, Pan AZ, Chen T, Liao S, Lau WY. Preoperative assessment and staging of hilar cholangiocarcinoma with 16-multidetector computed tomography cholangiography and angiography. *Hepatogastroenterology*. 2009;56:578-583.

79. Gakhal MS, Gheyi VK, Brock RE, Andrews GS. Multimodality imaging of biliary malignancies. *Surg Oncol Clin N Am*. 2009;18:225-239.

80. Unno M, Okumoto T, Katayose Y, Rikiyama T, Sato A, Motoi F, et al. Preoperative assessment of hilar cholangiocarcinoma by multidetector row computed tomography. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14:434-440.
81. Malhi H, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: modern advances in understanding a deadly old disease. *J Hepatol.* 2006;45:856-867.
82. Reinhold C, Bret PM. Current status of MR cholangiopancreatography. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;166:1285-1295.
83. Zidi SH, Prat F, Le Guen O, Rondeau Y, Pelletier G. Performance characteristics of magnetic resonance cholangiography in the staging of malignant hilar strictures. *Gut.* 2000;46:103-106.
84. Sai JK, Suyama M, Kubokawa Y, Watanabe S, Maehara T. Early detection of extrahepatic bile-duct carcinomas in the nonicteric stage by using MRCP followed by EUS. *Gastrointest Endosc.* 2009;70:29-36.
85. Cho ES, Park MS, Yu JS, Kim MJ, Kim KW. Biliary ductal involvement of hilar cholangiocarcinoma: multidetector computed tomography versus magnetic resonance cholangiography. *J Comput Assist Tomogr.* 2007;31:72-78.
86. Cui XY, Chen HW. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of extrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2010;16:3196-3201.
87. Keiding S, Hansen SB, Rasmussen HH, Gee A, Kruse A, Roelsgaard K, et al. [Detection of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis by positron emission tomography]. *Ugeskr Laeger.* 2000;162:782-785.
88. Prytz H, Keiding S, Bjornsson E, Broome U, Almer S, Castedal M, Munk OL, Swedish Internal Medicine Liver Club. Dynamic FDG-PET is useful for detection of cholangiocarcinoma in patients with PSC listed for liver transplantation. *Hepatology.* 2006;44:1572-1580.
89. Anderson CD, Rice MH, Pinson CW, Chapman WC, Chari RS, Delbeke D. Fluorodeoxyglucose PET imaging in the evaluation of gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2004;8:90-97.

90. Petrowsky H, Wildbrett P, Husarik DB, Hany TF, Tam S, Jochum W, Clavien PA. Impact of integrated positron emission tomography and computed tomography on staging and management of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2006;45:43-50.

91. Grandadam S, Compagnon P, Arnaud A, Olivie D, Malledant Y, Meunier B, et al. Role of preoperative optimization of the liver for resection in patients with hilar cholangiocarcinoma type III. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:3155-3161.

92. Rystedt J, Tingstedt B, Ansorge C, Nilsson J, Andersson B. Major intraoperative bleeding during pancreatoduodenectomy – preoperative biliary drainage is the only modifiable risk factor. *HPB (Oxford).* 2018. Vol:

93. Wiggers JK, Groot Koerkamp B, Coelen RJ, Doussot A, van Dieren S, Rauws EA, et al. Percutaneous Preoperative Biliary Drainage for Resectable Perihilar Cholangiocarcinoma: No Association with Survival and No Increase in Seeding Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2015;22 Suppl 3:S1156-1163.

94. Cai Y, Tang Q, Xiong X, Li F, Ye H, Song P, Cheng N. Preoperative biliary drainage versus direct surgery for perihilar cholangiocarcinoma: A retrospective study at a single center. *Biosci Trends.* 2017;11:319-325.

95. Wiggers JK, Groot Koerkamp B, Coelen RJ, Rauws EA, Schattner MA, Nio CY, et al. Preoperative biliary drainage in perihilar cholangiocarcinoma: identifying patients who require percutaneous drainage after failed endoscopic drainage. *Endoscopy.* 2015;47:1124-1131.

96. Chapman WC, Sharp KW, Weaver F, Sawyers JL. Tumor seeding from percutaneous biliary catheters. *Ann Surg.* 1989;209:708-713; discussion 713-705.

97. Laurent A, Tayar C, Cherqui D. Cholangiocarcinoma: preoperative biliary drainage (Con). *HPB (Oxford).* 2008;10:126-129.

98. Котенко ОГ, Мошковський ГЮ, Коршак ОО, Попов ОО, Кондратюк ВА, Гриненко ОВ, Гусев АВ, Федоров ДО. Роль мініінвазивних втручань в передопераційній підготовці пацієнтів з пухлинами Клацкіна. В:

Матеріали конф. Сучасні технології в ультразвуковій діагностиці патології внутрішніх органів, судин та м'яких тканин. Судак; 2009. р.

99. Nagino M. Perihilar cholangiocarcinoma: a surgeon's viewpoint on current topics. *J Gastroenterol.* 2012;47:1165-1176.

100. Nimura Y. Preoperative biliary drainage before resection for cholangiocarcinoma (Pro). *HPB (Oxford).* 2008;10:130-133.

101. Cannon RM, Brock G, Buell JF. Surgical resection for hilar cholangiocarcinoma: experience improves resectability. *HPB (Oxford).* 2012;14:142-149.

102. Ebata T, Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Nagasaka T, Nimura Y. Hepatectomy with portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma: audit of 52 consecutive cases. *Ann Surg.* 2003;238:720-727.

103. Kow AW, Wook CD, Song SC, Kim WS, Kim MJ, Park HJ, et al. Role of caudate lobectomy in type III A and III B hilar cholangiocarcinoma: a 15-year experience in a tertiary institution. *World J Surg.* 2012;36:1112-1121.

104. Ramacciato G, Nigri G, Bellagamba R, Petrucciani N, Ravaioli M, Cescon M, et al. Univariate and multivariate analysis of prognostic factors in the surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Am Surg.* 2010;76:1260-1268.

105. Song SC, Choi DW, Kow AW, Choi SH, Heo JS, Kim WS, Kim MJ. Surgical outcomes of 230 resected hilar cholangiocarcinoma in a single centre. *ANZ J Surg.* 2013;83:268-274.

106. Tamoto E, Hirano S, Tsuchikawa T, Tanaka E, Miyamoto M, Matsumoto J, et al. Portal vein resection using the no-touch technique with a hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2014;16:56-61.

107. Nuzzo G, Giuliente F, Ardito F, Giovannini I, Aldrighetti L, Belli G, et al. Improvement in perioperative and long-term outcome after surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: results of an Italian multicenter analysis of 440 patients. *Arch Surg.* 2012;147:26-34.

108. Kennedy TJ, Yopp A, Qin Y, Zhao B, Guo P, Liu F, et al. Role of preoperative biliary drainage of liver remnant prior to extended liver resection for hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2009;11:445-451.

109. Farges O, Regimbeau JM, Fuks D, Le Treut YP, Cherqui D, Bachellier P, et al. Multicentre European study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. 2013;100:274-283.

110. Baton O, Azoulay D, Adam DV, Castaing D. Major hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma type 3 and 4: prognostic factors and longterm outcomes. *J Am Coll Surg*. 2007;204:250-260.

111. Ratti F, Cipriani F, Ferla F, Catena M, Paganelli M, Aldrighetti LA. Hilar cholangiocarcinoma: preoperative liver optimization with multidisciplinary approach. Toward a better outcome. *World J Surg*. 2013;37:1388-1396.

112. Takahashi Y, Nagino M, Nishio H, Ebata T, Igami T, Nimura Y. Percutaneous transhepatic biliary drainage catheter tract recurrence in cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. 2010;97:1860-1866.

113. Talukder S, Behera A, Tandup C, Mitra S. Isolated implant metastasis in chest wall due to seeding of transpleurally placed PTBD catheter tract in a case of hilar cholangiocarcinoma. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr2017219864.

114. Uenishi T, Hirohashi K, Inoue K, Tanaka H, Kubo S, Shuto T, et al. Pleural dissemination as a complication of preoperative percutaneous transhepatic biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma: report of a case. *Surg Today*. 2001;31:174-176.

115. Coelen RJS, Roos E, Wiggers JK, Besselink MG, Buis CI, Busch ORC, et al. Endoscopic versus percutaneous biliary drainage in patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:681-690.

116. Kim KM, Park JW, Lee JK, Lee KH, Lee KT, Shim SG. A Comparison of Preoperative Biliary Drainage Methods for Perihilar Cholangiocarcinoma:

Endoscopic versus Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage. *Gut Liver*. 2015;9:791-799.

117. Liu JG, Wu J, Wang J, Shu GM, Wang YJ, Lou C, et al. Endoscopic Biliary Drainage Versus Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage in Patients with Resectable Hilar Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2018;28:1053-1060.

118. Hong YK, Choi SB, Lee KH, Park SW, Park YN, Choi JS, et al. The efficacy of portal vein embolization prior to right extended hemihepatectomy for hilar cholangiocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37:237-244.

119. Rous P, Larimore LD. Relation of the Portal Blood to Liver Maintenance : A Demonstration of Liver Atrophy Conditional on Compensation. *J Exp Med*. 1920;31:609-632.

120. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunven P, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery*. 1990;107:521-527.

121. Capussotti L, Muratore A, Polastri R, Ferrero A, Massucco P. Liver resection for hilar cholangiocarcinoma: in-hospital mortality and longterm survival. *J Am Coll Surg*. 2002;195:641-647.

122. Cheng QB, Yi B, Wang JH, Jiang XQ, Luo XJ, Liu C, et al. Resection with total caudate lobectomy confers survival benefit in hilar cholangiocarcinoma of Bismuth type III and IV. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38:1197-1203.

123. Hemming AW, Mekeel K, Khanna A, Baquerizo A, Kim RD. Portal vein resection in management of hilar cholangiocarcinoma. *J Am Coll Surg*. 2011;212:604-613; discussion 613-606.

124. Hemming AW, Reed AI, Fujita S, Foley DP, Howard RJ. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 2005;241:693-699; discussion 699-702.

125. Kondo S, Hirano S, Ambo Y, Tanaka E, Okushiba S, Morikawa T, Katoh H. Forty consecutive resections of hilar cholangiocarcinoma with no postoperative mortality and no positive ductal margins: results of a prospective study. *Ann Surg.* 2004;240:95-101.

126. Lee SG, Song GW, Hwang S, Ha TY, Moon DB, Jung DH, et al. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the new era: the Asan experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17:476-489.

127. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Nakashima A, Kondo N, et al. Prognostic factors after surgical resection for intrahepatic, hilar, and distal cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:651-658.

128. Sano T, Shimada K, Sakamoto Y, Esaki M, Kosuge T. Changing trends in surgical outcomes after major hepatobiliary resection for hilar cholangiocarcinoma: a single-center experience over 25 years. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14:455-462.

129. Tan JW, Hu BS, Chu YJ, Tan YC, Ji X, Chen K, et al. One-stage resection for Bismuth type IV hilar cholangiocarcinoma with high hilar resection and parenchyma-preserving strategies: a cohort study. *World J Surg.* 2013;37:614-621.

130. van Gulik TM, Ruys AT, Busch OR, Rauws EA, Gouma DJ. Extent of liver resection for hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): how much is enough? *Dig Surg.* 2011;28:141-147.

131. Кондратюк ВА. Емболізація ворітної вени як етап підготовки пацієнтів до розширеної правобічної резекції печінки. *Шпитальна хірургія.* 2014;1:21-23.

132. Кондратюк ВА. Эмболизация воротной вены чрескожным чресселезеночным доступом у пациентов с расп ространенными очаговыми заболеваниями печени. *Клінічна хірургія.* 2018;85(3):27-29.

133. Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg.* 2001;88:165-175.

134. Nagino M, Kamiya J, Kanai M, Uesaka K, Sano T, Yamamoto H, et al. Right trisegment portal vein embolization for biliary tract carcinoma: technique and clinical utility. *Surgery*. 2000;127:155-160.

135. Madoff DC, Abdalla EK, Gupta S, Wu TT, Morris JS, Denys A, et al. Transhepatic ipsilateral right portal vein embolization extended to segment IV: improving hypertrophy and resection outcomes with spherical particles and coils. *J Vasc Interv Radiol*. 2005;16:215-225.

136. Capussotti L, Muratore A, Ferrero A, Anselmetti GC, Corgnier A, Regge D. Extension of right portal vein embolization to segment IV portal branches. *Arch Surg*. 2005;140:1100-1103.

137. Matsuo K, Rocha FG, Ito K, D'Angelica MI, Allen PJ, Fong Y, et al. The Blumgart preoperative staging system for hilar cholangiocarcinoma: analysis of resectability and outcomes in 380 patients. *J Am Coll Surg*. 2012;215:343-355.

138. Barlow AD, Garcea G, Berry DP, Rajesh A, Patel R, Metcalfe MS, Dennison AR. Staging laparoscopy for hilar cholangiocarcinoma in 100 patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2013;398:983-988.

139. Connor S, Barron E, Wigmore SJ, Madhavan KK, Parks RW, Garden OJ. The utility of laparoscopic assessment in the preoperative staging of suspected hilar cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2005;9:476-480.

140. Goere D, Waghlikar GD, Pessaux P, Carrere N, Sibert A, Vilgrain V, et al. Utility of staging laparoscopy in subsets of biliary cancers : laparoscopy is a powerful diagnostic tool in patients with intrahepatic and gallbladder carcinoma. *Surg Endosc*. 2006;20:721-725.

141. Ruys AT, Busch OR, Gouma DJ, van Gulik TM. Staging laparoscopy for hilar cholangiocarcinoma: is it still worthwhile? *Ann Surg Oncol*. 2011;18:2647-2653.

142. Tilleman EH, de Castro SM, Busch OR, Bemelman WA, van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ. Diagnostic laparoscopy and laparoscopic

ultrasound for staging of patients with malignant proximal bile duct obstruction. *J Gastrointest Surg.* 2002;6:426-430; discussion 430-421.

143. van Gulik TM, Kloek JJ, Ruys AT, Busch OR, van Tienhoven GJ, Lameris JS, et al. Multidisciplinary management of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): extended resection is associated with improved survival. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37:65-71.

144. de Jong MC, Marques H, Clary BM, Bauer TW, Marsh JW, Ribero D, et al. The impact of portal vein resection on outcomes for hilar cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis of 305 cases. *Cancer.* 2012;118:4737-4747.

145. Шалимов АА, Шалимов СА, Нечитайло МЕ, Доманский БВ. Хирургия печени и желчевыводящих путей. М.; 1993. 511 с.

146. Dinant S, Gerhards MF, Rauws EA, Busch OR, Gouma DJ, van Gulik TM. Improved outcome of resection of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor). *Ann Surg Oncol.* 2006;13:872-880.

147. Klempnauer J, Ridder GJ, von Wasielewski R, Werner M, Weimann A, Pichlmayr R. Resectional surgery of hilar cholangiocarcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol.* 1997;15:947-954.

148. Launois B, Reding R, Lebeau G, Buard JL. Surgery for hilar cholangiocarcinoma: French experience in a collective survey of 552 extrahepatic bile duct cancers. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2000;7:128-134.

149. Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, Uesaka K, Oda K, et al. Aggressive preoperative management and extended surgery for hilar cholangiocarcinoma: Nagoya experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2000;7:155-162.

150. Todoroki T, Kawamoto T, Koike N, Takahashi H, Yoshida S, Kashiwagi H, et al. Radical resection of hilar bile duct carcinoma and predictors of survival. *Br J Surg.* 2000;87:306-313.

151. Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN, Pisters PW, Fong Y, Blumgart LH. Hilar Cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. *Ann Surg.* 1998;228:385-394.

152. Ito F, Agni R, Rettammel RJ, Been MJ, Cho CS, Mahvi DM, et al. Resection of hilar cholangiocarcinoma: concomitant liver resection decreases hepatic recurrence. *Ann Surg.* 2008;248:273-279.

153. Ito F, Cho CS, Rikkers LF, Weber SM. Hilar cholangiocarcinoma: current management. *Ann Surg.* 2009;250:210-218.

154. Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO, Lohmann R, Radke C, Kling N, et al. Extended resections for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 1999;230:808-818; discussion 819.

155. Gerhards MF, van Gulik TM, de Wit LT, Obertop H, Gouma DJ. Evaluation of morbidity and mortality after resection for hilar cholangiocarcinoma—a single center experience. *Surgery.* 2000;127:395-404.

156. Lillemoe KD, Cameron JL. Surgery for hilar cholangiocarcinoma: the Johns Hopkins approach. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2000;7:115-121.

157. Kawasaki S, Imamura H, Kobayashi A, Noike T, Miwa S, Miyagawa S. Results of surgical resection for patients with hilar bile duct cancer: application of extended hepatectomy after biliary drainage and hemihepatic portal vein embolization. *Ann Surg.* 2003;238:84-92.

158. Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Shionoya S. Hepatic segmentectomy with caudate lobe resection for bile duct carcinoma of the hepatic hilus. *World J Surg.* 1990;14:535-543; discussion 544.

159. Lai EC, Lau WY. Aggressive surgical resection for hilar cholangiocarcinoma. *ANZ J Surg.* 2005;75:981-985.

160. Gazzaniga GM, Ciferri E, Bagarolo C, Filauro M, Bondanza G, Fazio S, Ermili F. Primitive hepatic hilum neoplasm. *J Surg Oncol Suppl.* 1993;3:140-146.

161. Gazzaniga GM, Filauro M, Bagarolo C, Mori L. Surgery for hilar cholangiocarcinoma: an Italian experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2000;7:122-127.

162. Tsao JJ, Nimura Y., Kamiya J, Hayakawa N, Kondo S, Nagino M, et al. Management of hilar cholangiocarcinoma: comparison of an American and a Japanese experience. *Ann Surg.* 2000;232:166-174.

163. Nagino M, Kamiya J, Arai T, Nishio H, Ebata T, Nimura Y. "Anatomic" right hepatic trisectionectomy (extended right hepatectomy) with caudate lobectomy for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2006;243:28-32.

164. Hirano S, Tanaka E, Shichinohe T, Suzuki O, Hazama K, Kitagami H, et al. Treatment strategy for hilar cholangiocarcinoma, with special reference to the limits of ductal resection in right-sided hepatectomies. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14:429-433.

165. Neuhaus P, Thelen A, Jonas S, Puhl G, Denecke T, Veltzke-Schlieker W, Seehofer D. Oncological superiority of hilar en bloc resection for the treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:1602-1608.

166. Dumitrascu T, Chirita D, Ionescu M, Popescu I. Resection for hilar cholangiocarcinoma: analysis of prognostic factors and the impact of systemic inflammation on long-term outcome. *J Gastrointest Surg.* 2013;17:913-924.

167. Hirano S, Kondo S, Tanaka E, Shichinohe T, Tsuchikawa T, Kato K. No-touch resection of hilar malignancies with right hepatectomy and routine portal reconstruction. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009;16:502-507.

168. Miyazaki M, Kato A, Ito H, Kimura F, Shimizu H, Ohtsuka M, et al. Combined vascular resection in operative resection for hilar cholangiocarcinoma: does it work or not? *Surgery.* 2007;141:581-588.

169. Miyazaki M, Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, Kato A, et al. Recent advance in the treatment of hilar cholangiocarcinoma: hepatectomy with vascular resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14:463-468.

170. Konstadoulakis MM, Roayaie S, Gomatos IP, Labow D, Fiel MI,

Miller CM, Schwartz ME. Aggressive surgical resection for hilar cholangiocarcinoma: is it justified? Audit of a single center's experience. *Am J Surg.* 2008;196:160-169.

171. Song GW, Lee SG, Hwang S, Kim KH, Cho YP, Ahn CS, et al. Does portal vein resection with hepatectomy improve survival in locally advanced hilar cholangiocarcinoma? *Hepatogastroenterology.* 2009;56:935-942.

172. Wu XS, Dong P, Gu J, Li ML, Wu WG, Lu JH, et al. Combined portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma: a meta-analysis of comparative studies. *J Gastrointest Surg.* 2013;17:1107-1115.

173. Blumgart LH, Hadjis NS, Benjamin IS, Beazley R. Surgical approaches to cholangiocarcinoma at confluence of hepatic ducts. *Lancet.* 1984;1:66-70.

174. Beazley RM, Hadjis N, Benjamin IS, Blumgart LH. Clinicopathological aspects of high bile duct cancer. Experience with resection and bypass surgical treatments. *Ann Surg.* 1984;199:623-636.

175. Launois B, Campion JP, Brissot P, Gosselin M. Carcinoma of the hepatic hilus. Surgical management and the case for resection. *Ann Surg.* 1979;190:151-157.

176. Bhuiya MR, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, Hayakawa N. Clinicopathologic factors influencing survival of patients with bile duct carcinoma: multivariate statistical analysis. *World J Surg.* 1993;17:653-657.

177. Kitagawa Y, Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Sano T, Yamamoto H, et al. Lymph node metastasis from hilar cholangiocarcinoma: audit of 110 patients who underwent regional and paraaortic node dissection. *Ann Surg.* 2001;233:385-392.

178. Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K, Yamasaki S, Makuuchi M. Improved surgical results for hilar cholangiocarcinoma with procedures including major hepatic resection. *Ann Surg.* 1999;230:663-671.

179. Miyazaki M, Ito H, Nakagawa K, Ambiru S, Shimizu H, Okaya T, et al. Parenchyma-preserving hepatectomy in the surgical treatment of hilar

cholangiocarcinoma. *J Am Coll Surg.* 1999;189:575-583.

180. Nagino M, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Takahashi Y, Nimura Y. Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center 34-year review of 574 consecutive resections. *Ann Surg.* 2013;258:129-140.

181. Ogura Y, Kawarada Y. Surgical strategies for carcinoma of the hepatic duct confluence. *Br J Surg.* 1998;85:20-24.

182. Pichlmayr R, Weimann A, Klempnauer J, Oldhafer KJ, Maschek H, Tusch G, Ringe B. Surgical treatment in proximal bile duct cancer. A single-center experience. *Ann Surg.* 1996;224:628-638.

183. Shimizu H, Kimura F, Yoshidome H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, et al. Aggressive surgical resection for hilar cholangiocarcinoma of the left-side predominance: radicality and safety of left-sided hepatectomy. *Ann Surg.* 2010;251:281-286.

184. Aoba T, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Takahashi Y, et al. Assessment of nodal status for perihilar cholangiocarcinoma: location, number, or ratio of involved nodes. *Ann Surg.* 2013;257:718-725.

185. Ercolani G, Zanella M, Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, Del Gaudio M, et al. Changes in the surgical approach to hilar cholangiocarcinoma during an 18-year period in a Western single center. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17:329-337.

186. Ito K, Ito H, Allen PJ, Gonen M, Klimstra D, D'Angelica MI, et al. Adequate lymph node assessment for extrahepatic bile duct adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2010;251:675-681.

187. Kambakamba P, Linecker M, Slankamenac K, DeOliveira ML. Lymph node dissection in resectable perihilar cholangiocarcinoma: a systematic review. *Am J Surg.* 2015;210:694-701.

188. Unno M, Katayose Y, Rikiyama T, Yoshida H, Yamamoto K, Morikawa T, et al. Major hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma.

J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2010;17:463-469.

189. Giuliani F, Ardito F, Guglielmi A, Aldrighetti L, Ferrero A, Calise F, et al. Association of Lymph Node Status With Survival in Patients After Liver Resection for Hilar Cholangiocarcinoma in an Italian Multicenter Analysis. *JAMA Surg.* 2016;151:916-922.

190. Guglielmi A, Ruzzenente A, Campagnaro T, Pachera S, Conci S, Valdegamberi A, et al. Prognostic significance of lymph node ratio after resection of peri-hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2011;13:240-245.

191. Astarcioglu I, Egeli T, Unek T, Akarsu M, Sagol O, Obuz F, et al. Liver Transplant in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis: Long-Term Experience of a Single Center. *Exp Clin Transplant.* 2018;16:434-438.

192. Cai Z, Yin Y, Cai Z, Zhao Z, Shen C, Yin X, et al. Efficacy of liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma: A protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97:e11626.

193. Li L, Ding J, Han J, Wu H. A nomogram prediction of postoperative surgical site infections in patients with perihilar cholangiocarcinoma. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(25):e7198.

194. Zhu JQ, He Q, Li XL. Liver transplantation benefits selected patients with hilar cholangiocarcinoma and colorectal liver metastases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2018 ;17(5):385-386.

195. Iwatsuki S, Todo S, Marsh JW, Madariaga JR, Lee RG, Dvorchik I, et al. Treatment of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumors) with hepatic resection or transplantation. *J Am Coll Surg.* 1998;187:358-364.

196. Meyer CG, Penn I, James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients. *Transplantation.* 2000;69:1633-1637.

197. Shimoda M, Farmer DG, Colquhoun SD, Rosove M, Ghobrial RM, Yersiz H, et al. Liver transplantation for cholangiocellular carcinoma: analysis of a single-center experience and review of the literature. *Liver Transpl.* 2001;7:1023-1033.

198. Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, Haddock MG, Alberts SR, Kremers WK, et al. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2005;242:451-458; discussion 458-461.

199. Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Transpl Int.* 2010;23:692-697.

200. Darwish Murad S, Kim WR, Therneau T, Gores GJ, Rosen CB, Martenson JA, et al. Predictors of pretransplant dropout and posttransplant recurrence in patients with perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2012;56:972-981.

201. Hong JC, Jones CM, Duffy JP, Petrowsky H, Farmer DG, French S, et al. Comparative analysis of resection and liver transplantation for intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma: a 24-year experience in a single center. *Arch Surg.* 2011;146:683-689.

202. Soares KC, Kamel I, Cosgrove DP, Herman JM, Pawlik TM. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis, treatment options, and management. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2014;3:18-34.

203. Cameron JL, Pitt HA, Zinner MJ, Kaufman SL, Coleman J. Management of proximal cholangiocarcinomas by surgical resection and radiotherapy. *Am J Surg.* 1990;159:91-97; discussion 97-98.

204. Gerhards MF, van Gulik TM, Gonzalez Gonzalez D, Rauws EA, Gouma DJ. Results of postoperative radiotherapy for resectable hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg.* 2003;27:173-179.

205. Gonzalez Gonzalez D, Gerard JP, Maners AW, De la Lande-Guyaux B, Van Dijk-Milatz A, Meerwaldt JH, et al. Results of radiation therapy in carcinoma of the proximal bile duct (Klatskin tumor). *Semin Liver Dis.* 1990;10:131-141.

206. Heron DE, Stein DE, Eschelman DJ, Topham AK, Waterman FM, Rosato EL, et al. Cholangiocarcinoma: the impact of tumor location and treatment strategy on outcome. *Am J Clin Oncol.* 2003;26:422-428.

207. Itoh H, Nishijima K, Kurosaka Y, Takegawa S, Kiriyama M, Dohba S, et al. Magnitude of combination therapy of radical resection and external beam radiotherapy for patients with carcinomas of the extrahepatic bile duct and gallbladder. *Dig Dis Sci*. 2005;50:2231-2242.

208. Sagawa N, Kondo S, Morikawa T, Okushiba S, Katoh H. Effectiveness of radiation therapy after surgery for hilar cholangiocarcinoma. *Surg Today*. 2005;35:548-552.

209. Schoenthaler R, Phillips TL, Castro J, Efird JT, Better A, Way LW. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. The University of California at San Francisco experience. *Ann Surg*. 1994;219:267-274.

210. Zlotecki RA, Jung LA, Vauthey JN, Vogel SB, Mendenhall WM. Carcinoma of the extrahepatic biliary tract: surgery and radiotherapy for curative and palliative intent. *Radiat Oncol Investig*. 1998;6:240-247.

211. Todoroki T, Ohara K, Kawamoto T, Koike N, Yoshida S, Kashiwagi H, et al. Benefits of adjuvant radiotherapy after radical resection of locally advanced main hepatic duct carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46:581-587.

212. Nakeeb A, Pitt HA. Radiation therapy, chemotherapy and chemoradiation in hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2005;7:278-282.

213. Anderson C, Kim R. Adjuvant therapy for resected extrahepatic cholangiocarcinoma: a review of the literature and future directions. *Cancer Treat Rev*. 2009;35:322-327.

214. Czito BG, Anscher MS, Willett CG. Radiation therapy in the treatment of cholangiocarcinoma. *Oncology (Williston Park)*. 2006;20:873-884; discussion 886-878, 893-875.

215. Macdonald OK, Crane CH. Palliative and postoperative radiotherapy in biliary tract cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2002;11:941-954.

216. Takada T, Amano H, Yasuda H, Nimura Y, Matsushiro T, Kato H, et al., Study Group of Surgical Adjuvant Therapy for Carcinomas of the Pancreas, Biliary Tract. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder

carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer*. 2002;95:1685-1695.

217. Cheng Q, Luo X, Zhang B, Jiang X, Yi B, Wu M. Predictive factors for prognosis of hilar cholangiocarcinoma: postresection radiotherapy improves survival. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33:202-207.

218. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hayashidani Y, Hashimoto Y, Nakamura H, et al. Gemcitabine-based adjuvant chemotherapy improves survival after aggressive surgery for hilar cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:1470-1479.

219. Munoz L, Roayaie S, Maman D, Fishbein T, Sheiner P, Emre S, et al. Hilar cholangiocarcinoma involving the portal vein bifurcation: long-term results after resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2002;9:237-241.

220. Nagino M, Nimura Y, Nishio H, Ebata T, Igami T, Matsushita M, et al. Hepatectomy with simultaneous resection of the portal vein and hepatic artery for advanced perihilar cholangiocarcinoma: an audit of 50 consecutive cases. *Ann Surg*. 2010;252:115-123.

221. Hasegawa S, Ikai I, Fujii H, Hatano E, Shimahara Y. Surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: analysis of survival and postoperative complications. *World J Surg*. 2007;31:1256-1263.

222. Park SW, Park YS, Chung JB, Kang JK, Kim KS, Choi JS, et al. Patterns and relevant factors of tumor recurrence for extrahepatic bile duct carcinoma after radical resection. *Hepatogastroenterology*. 2004;51:1612-1618.

223. Buettner S, Wilson A, Margonis GA, Gani F, Ethun CG, Poultides GA, Tran T, I et al. Assessing Trends in Palliative Surgery for Extrahepatic Biliary Malignancies: A 15-Year Multicenter Study. *J Gastrointest Surg*. 2016;20:1444-1452.

224. Котенко ОГ, Гриненко АВ, Попов АО, Коршак АА, Гусев АВ, Федоров ДА. Реконструкция воротной вены при оперативных

вмешательствах по поводу гепатоцеллюлярной карциномы. Клінічна хірургія. 2011;9(822):5-13.

225. Котенко ОГ, Попов АО, Коршак АА, Гриненко АВ, Гусев АВ, Федоров ДА, Григорян МС. Хирургическое лечение хиллярной холангиокарциномы с инвазией в воротную вену. Український журнал хірургії. 2013;3(22):7-13.

226. Котенко ОГ, Кондратюк ВА, Федоров ДА, Гриненко АВ, Коршак АА, Гусев АВ, Попов АО, Григорян МС. Результаты предоперационной эмболизации воротной вены у пациентов при билиарных опухолях печени. Клінічна хірургія. 2014;11(865):5-7.

227. Котенко ОГ, Кондратюк ВА, Федоров ДА, Гриненко АВ, Коршак АА, Гусев АВ, Попов АО, Григорян МС. Предоперационная эмболизация воротной вены: динамика портального давления. Клінічна хірургія. 2014;6(859):37-39.

228. Котенко ОГ, Кондратюк ВА, Федоров ДА, Гриненко АВ, Коршак АА, Гусев АВ, Попов АО, Григорян МС. Рентгеноэндоваскулярная эмболизация ветвей воротной вены при подготовке больных к обширной резекции печени. Клінічна хірургія. 2015;4(872):5-8.

229. Котенко ОГ, Попов АО, Гриненко АВ, Гусев АВ, Григорян МС, Федоров ДА, Коршак АА, Остапишен АН, Минич АА. Резекция воротной вены в лечении перихиллярной холангиокарциномы. Український журнал хірургії. 2017;4(35):10-17.

230. Котенко ОГ, Попов АО, Гриненко АВ, Гусев АВ, Григорян МС, Федоров ДА, Коршак АА, Остапишен АН, Минич АА. Хирургическое лечение перихиллярной холангиокарциномы с инвазией в воротную вену. Клінічна хірургія. 2018;1(85):12-16.

231. Котенко ОГ, Кондратюк ВА, Попов АО, Гриненко АВ, Гусев АВ, Федоров ДА, Коршак АА, Григорян МС, Остапишен АН, Минич АА, Жиленко АИ, Юзвик КА. Агрессивная тактика хирургического лечения

перихилярной холангиокарциномы с инвазией в воротную вену. Український журнал хірургії. 2018;1(36):35-42.

232. Котенко ОГ, Кондратюк ВА, Попов ОО, Гриненко ОВ, Гусев АВ, Федоров ДО, Коршак ОО, Григорян МС, Остапишен ОА. Віддалені результати емболізації гілок ворітної печінкової вени у пацієнтів з розповсюдженими новоутвореннями печінки. Клінічна хірургія. 2018;6(85):18-20.

233. Усенко ОЮ, Гриненко ОВ, Жиленко АІ, Попов ОО, Гусев АВ, Власенко ДА. Хірургічне лікування периферичної холангіокарциноми з інвазією у вісцеральні вени. Клінічна хірургія. 2020;7-8(87):4-9.

234. Котенко ОГ, Попов АО, Гриненко АВ, Гусев АВ, Григорян МС, Федоров ДА, Коршак АА, Остапишен АН, Минич АА, Жиленко АІ, Юзвик КА. Выбор метода хирургического лечения перихилярной холангиокарциномы. Журнал НАМН України. 2018;24(3-4):250-257.

235. Kotenko OG, Popov AO, Korshak AA, Grinenko AV, Fedorov DA, Husiev AV, Grigorjan MS. Aggressive surgical treatment for hilar cholangiocarcinoma (Ukrainian approach). НРВ. 2014;16:36-37.

236. Kotenko OG, Popov AO, Korshak AA, Grinenko AV, Fedorov DA, Husiev AV, Grigorjan MS. Surgical treatment of perichillar cholangiocarcinoma with vascular invasion. НРВ. 2014;16:259-260.

237. Котенко ОГ, Попов АО, Калита МЯ, Гриненко АВ, Гусев АВ, Коршак АА, Федоров ДА, Григорян МС, Остапишен АН. Хирургическое лечение холангиокарциномы конfluence желчных протоков. В: Материалы XXIII съезда хирургов Украины; 2015 октяб. 21-23; Киев. Киев; 2015. с. 116-117.

238. Kotenko OG, Popov AO, Korshak AA, Grinenko AV, Fedorov DA, Husiev AV, Grigorjan MS. Results of vascular resection for patient with perichillar cholangiocarcinoma. In: Abstracts of the 11th International Congress of the

European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association; 2015 April 21–24; Manchester. Manchester; 2015. p. 184.

239. Котенко ОГ, Попов АО, Гриненко АВ, Калита НЯ, Гусев АВ, Коршак АА, Федоров ДА, Григорян МС, Остапишен АА. Агрессивная тактика хирургического лечения перихилярной холангиокарциномы с инвазией в воротную вену. В: Матеріали XIII з'їзду онкологів та радіологів України; 2016 трав. 26-28; Київ. Київ; 2016. с. 82.

240. Котенко О.Г., Гриненко А.В., Попов А.О., Калита Н.Я., Гусев А.В., Коршак А.А., Федоров Д.А., Григорян М.С., Остапишен А.А. Сучасні технології хірургічного лікування пухлин печінки та жовчновивідних протоків. Матеріали конференції Актуальні питання надання хірургічної допомоги та анестезіологічного забезпечення в умовах воєнного і мирного часу – 2016

241. Котенко ОГ, Попов АО, Калита НЯ, Гриненко АВ, Гусев АВ, Коршак АА, Федоров ДА, Григорян МС, Остапишен АА. Хирургическое лечение перихилярной холангиокарциномы. В: Материалы международного конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ; 14-2016 сентяб. 16; Минск. Минск, 2016. С. 209-210.

242. Kotenko OG, Popov AO, Korshak AA, Grinenko AV, Fedorov DA, Husiev AV, Grigorjan MS, Ostapishen O.M., Minich A.A. Results of portal vein and hepatic artery resection for surgical treatment of Klatskin tumor. P45.07. In: Abstracts of the 12th Biennial E-ANPBA Congress 2017; May, 23rd – 26th, 2017; Mainz. Mainz; 2017. p. 229.

243. Котенко ОГ, Попов АО, Калита НЯ, Гриненко АВ, Гусев АВ, Коршак АА, Федоров ДА, Григорян МС, Остапишен АА. Хирургическое лечение перихилярной холангиокарциномы. Клінічна хірургія. 2018;6.2:103.

244. Котенко ОГ, Попов АО, Калита НЯ, Гриненко АВ, Гусев АВ, Коршак АА, Федоров ДА, Григорян МС, Остапишен АА Минич АА. Резекция воротной вены в лечении перихилярной холангиокарциномы. В:

Матеріали XXIV з'їзду хірургів України; 2018 верес. 26-28; Київ. Київ; 2018. с. 148.

245. Kotenko OG, Popov AO, Korshak AA, Grinenko AV, Fedorov DA, Husiev AV, Grigorjan MS, Ostapishen OM, Zhylenko AI, Uuzvyk KA. Surgical treatment of perihilar cholangiocarcinoma with vascular invasion. In: Abstracts of the 13th Congress of the European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association (E-AHPBA 2019); 2019 June 4–5; Amstardam. Amstardam; 2019. Poster № 302.

246. Popov O. Surgical treatment of perihilar cholangiocarcinoma with vascular invasion. In: Abstracts of the 7th Biennial Congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association (A-HPBA 2019); 2019 September 4–7; Seoul. Seoul; 2019. Abstract № 1046.

247. Kotenko OG, Popov OO, Korshak OO, Grinenko OV, Fedorov DA, Husiev AV, Grigorjan MS, Ostapishen OM, Zhylenko AI. Single center results of visceral vascular resection for surgical treatment of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. In: Abstracts of the 3rd international advanced liver & pancreas surgery symposium (ISLS 2019); 2019 October 10-12; Istanbul. Istanbul; 2019. Abstract OP-11.

248. Kotenko OG, Popov OO, Korshak OO, Grinenko OV, Fedorov DA, Husiev AV, Grigorjan MS, Ostapishen OM, Zhylenko AI. The results of portal vein resection and reconstruction for treatment of Klatskin tumor. In: Abstracts of the 3rd international advanced liver & pancreas surgery symposium (ISLS 2019); 2019 October 10-12; Istanbul. Istanbul; 2019. Abstract EP-134.

249. Popov O. Single center experience of surgical treatment of perihilar cholangiocarcinoma with portal vein invasion. In: Abstracts of the HBP Surgery week 2020 & the 52nd Annual Congress of the Korean Association of HBP Surgery; 2020 July 27-29; Seoul. Seoul; 2020. EP004.

250. Котенко ОГ, Попов АО, Коршак АА, Кондратюк ВА, Федоров ДА, Гриненко АВ, Гусев АВ, Григорян МС, Остапишен АА, винахідники; ДУ «Національний Інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова»

НАМН України, патентовласник. Спосіб передопераційної підготовки хворого з перихілярною холангіокарциномою. Патент України на корисну модель № 116695. 2017 трав. 25.

251. Popov O, Hrinenko O, Zhylenko A, Korshak O, Husiev A, Fedorov D, Ostapishen O, Khomiak A. Surgical treatment of perihilar cholangiocarcinoma. *Ann Hepatobiliary Pancreatic Surg.* 2021;25(Suppl 1):S220.

252. Popov O. Surgical treatment of the perihilar colangiocarcinoma with portal vein invasion. In: Abstracts of the 15th Biennial Congress of the European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association (E-AHPBA 2023); 2023 June 6-9; Lion. Lion; 2023. Poster PBB-071.

ДОДАТОК А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА:

1. Котенко ОГ, Гриненко АВ, **Попов АО**, Коршак АА, Гусев АВ, Федоров ДА. Реконструкция воротной вены при оперативных вмешательствах по поводу гепатоцеллюлярной карциномы. Клінічна хірургія. 2011;9(822):5-13.

2. Котенко ОГ, **Попов АО**, Коршак АА, Гриненко АВ, Гусев АВ, Федоров ДА, Григорян МС. Хирургическое лечение хиллярной холангиокарциномы с инвазией в воротную вену. Український журнал хірургії. 2013;3(22):7-13.

3. Котенко ОГ, Кондратюк ВА, Федоров ДА, Гриненко АВ, Коршак АА, Гусев АВ, **Попов АО**, Григорян МС. Результаты предоперационной эмболизации воротной вены у пациентов при билиарных опухолях печени. Клінічна хірургія. 2014;11(865):5-7.

4. Котенко ОГ, Кондратюк ВА, Федоров ДА, Гриненко АВ, Коршак АА, Гусев АВ, **Попов АО**, Григорян МС. Предоперационная эмболизация воротной вены: динамика портального давления. Клінічна хірургія. 2014;6(859):37-39.

5. Котенко ОГ, Кондратюк ВА, Федоров ДА, Гриненко АВ, Коршак АА, Гусев АВ, **Попов АО**, Григорян МС. Рентгеноэндоваскулярная эмболизация ветвей воротной вены при подготовке больных к обширной резекции печени. Клінічна хірургія. 2015;4(872):5-8.

6. Котенко ОГ, **Попов АО**, Гриненко АВ, Гусев АВ, Григорян МС, Федоров ДА, Коршак АА, Остапишен АН, Минич АА. Резекция воротной вены в лечении перихиллярной холангиокарциномы. Український журнал хірургії. 2017;4(35):10-17.

7. Котенко ОГ, **Попов АО**, Гриненко АВ, Гусев АВ, Григорян МС, Федоров ДА, Коршак АА, Остапишен АН, Минич АА. Хирургическое

лечение перихилярной холангиокарциномы с инвазией в воротную вену. Клінічна хірургія. 2018;1(85):12-16.

8. Котенко ОГ, Кондратюк ВА, **Попов АО**, Гриненко АВ, Гусев АВ, Федоров ДА, Коршак АА, Григорян МС, Остапишен АН, Минич АА, Жиленко АИ, Юзвик КА. Агрессивная тактика хирургического лечения перихилярной холангиокарциномы с инвазией в воротную вену. Український журнал хірургії. 2018;1(36):35-42.

9. Котенко ОГ, Кондратюк ВА, **Попов ОО**, Гриненко ОВ, Гусев АВ, Федоров ДО, Коршак ОО, Григорян МС, Остапишен ОА. Віддалені результати емболізації гілок ворітної печінкової вени у пацієнтів з розповсюдженими новоутвореннями печінки. Клінічна хірургія. 2018;6(85):18-20.

10. Усенко ОЮ, Гриненко ОВ, Жиленко АІ, **Попов ОО**, Гусев АВ, Власенко ДА. Хірургічне лікування периферичної холангіокарциноми з інвазією у вісцеральні вени. Клінічна хірургія. 2020;7-8(87):4-9.

11. **Ропов ОО**. Surgical treatment of the perihilar cholangiocarcinoma with portal vein invasion. Journal of Education, Health and Sport. 2023;13(4):423-437.

12. Котенко ОГ, **Попов АО**, Гриненко АВ, Гусев АВ, Григорян МС, Федоров ДА, Коршак АА, Остапишен АН, Минич АА, Жиленко АИ, Юзвик КА. Выбор метода хирургического лечения перихилярной холангиокарциномы. Журнал НАМН України. 2018;24(3-4):250-257.

13. Котенко ОГ, **Попов АО**, Коршак АА, Кондратюк ВА, Федоров ДА, Гриненко АВ, Гусев АВ, Григорян МС, Остапишен АА, винахідники; ДУ «Національний Інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова» НАМН України, патентовласник. Спосіб передопераційної підготовки хворого з перихілярною холангіокарциномою. Патент України на корисну модель № 116695. 2017 трав. 25.

14. Kotenko OG, **Попов АО**, Korshak AA, Grinenko AV, Fedorov DA, Husiev AV, Grigorjan MS. Aggressive surgical treatment for hilar cholangiocarcinoma (Ukrainian approach). *HPB*. 2014;16:36-37.

15. Kotenko OG, **Попов АО**, Korshak AA, Grinenko AV, Fedorov DA, Husiev AV, Grigorjan MS. Surgical treatment of perichillar cholangiocarcinoma with vascular invasion. *HPB*. 2014;16:259-260.

16. Котенко ОГ, **Попов АО**, Калита МЯ, Гриненко АВ, Гусев АВ, Коршак АА, Федоров ДА, Григорян МС, Остапишен АН. Хирургическое лечение холангиокарциномы конfluence желчных протоков. В: Материалы XXIII съезда хирургов Украины; 2015 октяб. 21-23; Киев. Киев; 2015. с. 116-117.

17. Kotenko OG, **Попов АО**, Korshak AA, Grinenko AV, Fedorov DA, Husiev AV, Grigorjan MS. Results of vascular resection for patient with perichillar cholangiocarcinoma. In: Abstracts of the 11th International Congress of the European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association; 2015 April 21–24; Manchester. Manchester; 2015. p. 184.

18. Котенко ОГ, **Попов АО**, Гриненко АВ, Калита НЯ, Гусев АВ, Коршак АА, Федоров ДА, Григорян МС, Остапишен АА. Агрессивная тактика хирургического лечения перихилярной холангиокарциномы с инвазией в воротную вену. В: Материали XIII з'їзду онкологів та радіологів України; 2016 трав. 26-28; Київ. Київ; 2016. с. 82.

19. Котенко ОГ, Попов АО, Калита НЯ, Гриненко АВ, Гусев АВ, Коршак АА, Федоров ДА, Григорян МС, Остапишен АА. Хирургическое лечение перихилярной холангиокарциномы. В: Материалы международного конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ; 14-2016 сентяб. 16; Минск. Минск, 2016. с. 209-210.

20. Kotenko OG, **Попов АО**, Korshak AA, Grinenko AV, Fedorov DA, Husiev AV, Grigorjan MS, Ostapishen O.M., Minich A.A. Results of portal vein and hepatic artery resection for surgical treatment of Klatskin tumor. P45.07. In:

Abstracts of the 12th Biennial E-AHPBA Congress 2017; May, 23rd – 26th, 2017; Mainz. Mainz; 2017. p. 229.

21. Котенко ОГ, **Попов АО**, Калита НЯ, Гриненко АВ, Гусев АВ, Коршак АА, Федоров ДА, Григорян МС, Остапишен АА. Хирургическое лечение перихилярной холангиокарциномы. Клінічна хірургія. 2018;6.2:103.

22. Котенко ОГ, **Попов АО**, Калита НЯ, Гриненко АВ, Гусев АВ, Коршак АА, Федоров ДА, Григорян МС, Остапишен АА Минич АА. Резекция воротной вены в лечении перихилярной холангиокарциномы. В: Матеріали ХХІV з'їзду хірургів України; 2018 верес. 26-28; Київ. Київ; 2018. с. 148.

23. Kotenko OG, **Popov AO**, Korshak AA, Grinenko AV, Fedorov DA, Husiev AV, Grigorjan MS, Ostapishen OM, Zhylenko AI, Uuzvyk KA. Surgical treatment of perihilar cholangiocarcinoma with vascular invasion. In: Abstracts of the 13th Congress of the European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association (E-AHPBA 2019); 2019 June 4–5; Amstardam. Amstardam; 2019. Poster № 302.

24. **Popov O**. Surgical treatment of perihilar cholangiocarcinoma with vascular invasion. In: Abstracts of the 7th Biennial Congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association (A-PHPBA 2019); 2019 September 4–7; Seoul. Seoul; 2019. Abstract № 1046.

25. Kotenko OG, **Popov OO**, Korshak OO, Grinenko OV, Fedorov DA, Husiev AV, Grigorjan MS, Ostapishen OM, Zhylenko AI. Single center results of visceral vascular resection for surgical treatment of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. In: Abstracts of the 3rd international advanced liver & pancreas surgery symposium (ISLS 2019); 2019 October 10-12; Istambul. Istambul; 2019. Abstract OP-11.

26. Kotenko OG, **Popov OO**, Korshak OO, Grinenko OV, Fedorov DA, Husiev AV, Grigorjan MS, Ostapishen OM, Zhylenko AI. The results of portal vein resection and reconstruction for treatment of Klatskin tumor. In: Abstracts of

the 3rd international advanced liver & pancreas surgery symposium (ISLS 2019); 2019 October 10-12; Istanbul. Istanbul; 2019. Abstract EP-134.

27. **Popov O.** Single center experience of surgical treatment of perihilar cholangiocarcinoma with portal vein invasion. In: Abstracts of the HBP Surgery week 2020 & the 52nd Annual Congress of the Korean Association of HBP Surgery; 2020 July 27-29; Seoul. Seoul; 2020. EP004.

28. **Popov O,** Hrinenko O, Zhylenko A, Korshak O, Husiev A, Fedorov D, Ostapishen O, Khomiak A. Surgical treatment of perihilar cholangiocarcinoma. *Ann Hepatobiliary Pancreatic Surg.* 2021;25(Suppl 1):S220.

29. **Popov O.** Surgical treatment of the perihilar colangiocarcinoma with portal vien invasion. In: Abstracts of the 15th Biennial Congress of the European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association (E-AHPBA 2023); 2023 June 6-9; Lion. Lion; 2023. Poster PBB-071.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- XXIII з'їзд хірургів України (м. Київ, 21-23 жовтня 2015 р.) – *публікація*,
- 11th International Congress of the European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association (Manchester, 21-24 квітня 2015 р.) – *публікація*;
- XIII з'їзд онкологів та радіологів України (м. Київ, 26-28 травня 2016 р.) – *публікація і доповідь*,
- міжнародний конгрес «Актуальні питання надання хірургічної допомоги та анестезіологічного забезпечення в умовах воєнного і мирного часу» (м. Київ, 23-24 червня 2016 р.) – *публікація*,
- міжнародний конгрес «Асоціації гепатопанкреатобіліарних хірургів стран СНГ» (м. Мінськ, 14-16 вересня 2016 р.) – *публікація*,
- Conference «Multidisciplinary approaches in treatment of liver diseases» (Tbilisi, 15 жовтня 2016 р.) – *доповідь*,
- 12th Biennial E-ANPBA Congress 2017 (Mainz, May 23–26, 2017) – *публікація*,
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Суперечливі та невирішені питання абдомінальної хірургії», присвячена 115-річчю кафедр загальної та факультетської хірургії Одеського національного медичного університету організованих професором К.М.Сапежко (м. Одеса, 7-8 червня 2018 р.) – *публікація і доповідь*,
- XXIV з'їзд хірургів України (м. Київ, 26-28 вересня 2018 р.) – *публікація і доповідь*,
- the 13th Congress of the European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association (Amsterdam, 4-5 червня 2019 р.) – *публікація і стендова доповідь*,

- the 7th Biennial Congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association (Seoul, 4-7 вересня 2019 р.) – *публікація і доповідь*,
- HBP Surgery week 2020 & the 52nd Annual Congress of the Korean Association of HBP Surgery (Seoul, 27-29 липня 2020 р.) – *публікація*,
- the 15th Congress of the European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association (Lyon, 6-9 червня 2023 р.) – *публікація і стендова доповідь*.

ДОДАТОК В.1

ЗАТВЕРДЖУЮ

 Заступник директора з лікувальної
 роботи НІХГТ ім. О.О. Шалімова

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб передопераційної підготовки хворого з перихілярною холангіокарциномою
2. **Заявник:** Національний інститут хірургії та трансплантології ім. акад. О.О.Шалімова НАМН України. м.Київ, вул. Героїв Севастополя 30
Автори: О.Г.Котенко, О.О.Попов, О.О.Коршак, В.А. Кондратюк, Д.О.Федоров, О.В.Гриненко, А.В. Гусев, М.С.Григорян, А.А. Минич, О.М. Остапишен,
3. **Джерела інформації:**
 Декларацийний патент на винахід від 25.05.17р., Бюл. № 10
 Спосіб передопераційної підготовки хворого з перихілярною холангіокарциномою
4. **Впроваджено:** Національний інститут хірургії та трансплантології ім. акад. О.О.Шалімова НАМН України. м.Київ, вул. Героїв Севастополя 30
5. **Термін впровадження:** 01.06.2017 по 01.11.2017р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 3 пацієнта
7. **Ефективність впровадження:**

Показник	За даними розробників	Організації, що впроваджує
Зменшення ризику прогресії перихілярної холангіокарциноми на доопераційному етапі	На 29%	На 29 %
Скорочення терміну передопераційної підготовки до радикального оперативного втручання	На 5 тижнів	На 5 тижня

8. **Зауваження та пропозиції** - немає

Відповідальний за впровадження

Завідувач відділення



Дячук І.С.

ДОДАТОК В.2



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб передопераційної підготовки хворого з перехілярною холангіокарциномою
2. **Заявник:** Національний інститут хірургії та трансплантології ім. акад. О.О.Шалімова НАМН України, м.Київ, вул. Героїв Севастополя 30
- Автори:** О.Г.Котенко, О.О.Попов, О.О.Коршак, В.А. Кондратюк, Д.О.Федоров, О.В.Гриненко, А.В.Гусев, М.С.Григорян, А.А. Минич, О.М. Остапишен
3. **Джерела інформації:**
Декларативний патент на винахід від 25.05.17р., Бюл. № 10
Спосіб передопераційної підготовки хворого з перехілярною холангіокарциномою
4. **Впроваджено:** КМКЛ №6
5. **Термін впровадження:** 01.06.2017 по 01.11.2017р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 3 пацієнта
7. **Ефективність впровадження:**

Показник	За даними розробників	Організації, що впроваджує
Зменшення ризику прогресії перехілярної холангіокарциноми на доопераційному етапі	На 29%	На 32 %
Скорочення терміну передопераційної підготовки до радикального операційного втручання	На 5 тижнів	На 4 тижня

8. **Зауваження та пропозиції** - немає

Відповідальний за впровадження

Завідувач відділення

[Signature]
[Signature]