

На правах рукописи



**ПОПОВ
ВИТАЛИЙ ВИКТОРОВИЧ**

**РОЛЬ МЕТОДОВ ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ РАДИОЛОГИИ
В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ
С НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМОЙ**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Поликарпов Алексей Александрович – доктор медицинских наук.

Научный консультант:

Алентьев Сергей Александрович – доктор медицинских наук.

Официальные оппоненты:

Ратников Вячеслав Альбертович – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница №122 имени Л.Г. Соколова» Федерального Медико-Биологического Агентства, профессор, заместитель главного врача по медицинской части.

Кабанов Максим Юрьевич – доктор медицинских наук, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Госпиталь для ветеранов войн», профессор, начальник госпиталя.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2018 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.116.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70, зал заседаний Ученого совета.

Почтовый адрес: 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «РНЦРХТ» имени академика А.М. Гранова МЗ РФ и на сайте <http://rrcrst.ru/dissertacionnye-issledovaniya/>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Мус Виктор Федорович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Заболеваемость холангиокарциномой (ХК) в странах Европы и США существенно возросла за последние 30 лет с 2,8 до 5,8 на 100 000 человек в год (Mansfield S.D. et al., 2005; Polistina F.A. et al., 2011). В странах Азии и Среднего Востока заболеваемость раком желчных протоков еще выше и достигает 8 на 100000 населения, что, вероятно, обусловлено большей частотой паразитарных инвазий (Goral V., 2017).

В России рак внутриспеченочных и внепеченочных желчных протоков входит в пятерку наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей ЖКТ (Гарин А.М., Базин И.С., 2016). При этом доля внепеченочной ХК среди всех ежегодно диагностируемых опухолей относительно невелика, и по разным данным составляет от 0,5 до 2%. До 60-80% из этого числа составляют злокачественные новообразования области конfluence печеночных протоков – опухоли Клацкина (Witzigmann H. et al., 2008; Polistina F. et al., 2011).

Единственным радикальным методом лечения ХК является резекция печени, но она возможна менее чем в 30% случаев в связи с манифестацией заболевания на поздних стадиях развития. Кроме того, в 50% случаев после радикального хирургического вмешательства возникает местный рецидив, а в 30-40% случаев отдаленное метастазирование опухоли; пятилетняя выживаемость составляет 5-15% (Патютко Ю.И., 2015; Heimbach J.K. et al., 2004). Первым симптомом ХК нередко является обструкция желчных путей, которая может вызвать такие грозные осложнения как рецидивирующий холангит и билиарный сепсис (Кабанов М.Ю. и соавт. 2016). При высоком уровне билирубина в крови проведение радикальной операции и химиотерапии невозможно, 75% таких больных умирают в течение 1 года после постановки диагноза (Ратников В.А., 2003; Польшалов В.Н. и соавт. 2013; Mosconi S. et al. 2008). Поэтому актуальной задачей представляется совершенствование способов диагностики причин механической желтухи. Таким образом, более 2/3 больных подлежат только паллиативному лечению.

Системная химиотерапия (СХТ) при распространенных формах холангиокарциномы, малоэффективна: частичный ответ наблюдается в 8-9%, а медиана выживаемости составляет 2-10 мес. (Nakeeb A., et al., 2005; Eckel F. et al. 2007; Geng Z. et al., 2013). При использовании внутриартериальной регионарной химиоинфузии и химиоэмболизации в лечении нерезектабельной ХК некоторые авторы отмечают более высокую частоту ответов опухоли на лечение и увеличение медианы выживаемости. Однако такие публикации единичны и требуют клинического подтверждения (Park S., et al., 2011; Konstantinidis I.T. et al., 2014; Boehm L.M. et al. 2015).

В свете вышеизложенного представляется актуальным исследование по изучению роли интервенционно-радиологических методов в диагностике и лечении пациентов с нерезектабельной ХК.

Цель исследования

Улучшение результатов диагностики и лечения пациентов с нерезектабельной холангиокарциномой путем применения чрескожных эндобилиарных вмешательств и регионарной химиотерапии (РХТ) – химиоэмболизации и/или химиоинфузии в печеночную артерию.

Для реализации этой цели были поставлены и решены следующие задачи:

1. Установлена безопасность и эффективность чрескожной чреспеченочной оптической когерентной томографии в диагностике злокачественных стриктур желчных протоков и оценке их распространенности.
2. Определено значение диагностической ангиографии в планировании и оценке возможности выполнения того или иного вида регионарной химиотерапии у больных с нерезектабельной холангиокарциномой.
3. Оценена безопасность, частота и степень осложнений после выполнения интервенционных радиологических вмешательств у больных с распространенной холангиокарциномой.
4. Определена частота и полнота наступления лечебного эффекта (частичного ответа, стабилизации заболевания) после применения РХТ.
5. Проведен сравнительный анализ показателей СПЖ, медианы выживаемости больных нерезектабельной холангиокарциномой при использовании регионарной химиотерапии и системной химиотерапии.

Научная новизна

В результате диссертационного исследования у больных с нерезектабельной холангиокарциномой на клиническом материале получены следующие результаты:

1. Впервые в мире оценена безопасность и диагностическая точность метода чрескожной чреспеченочной оптической когерентной томографии для оценки малигнизации и протяженности стриктур желчных протоков, осложненных механической желтухой (патент на изобретение № 2579621 от 10.03.16 г.).
2. Доказана безопасность интервенционных вмешательств в лечении больных с нерезектабельной холангиокарциномой.

3. Впервые в России проведена оценка эффективности регионарной химиотерапии в сравнении с системной химиотерапией у этой категории больных.

Практическая значимость

Разработан и внедрен новый метод диагностики и оценки распространенности злокачественного поражения желчных протоков.

Разработан эффективный способ лечения больных нерезектабельной холангиокарциномой с применением РХТ. Применение указанного способа позволяет добиться улучшения показателей общей выживаемости сравнительно с системной химиотерапией.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Чрескожная чреспеченочная оптическая когерентная томография эффективный и безопасный метод ранней диагностики и оценки распространенности злокачественного поражения при опухолях Клацкина.
2. Применение методов интервенционной радиологии в лечении больных с распространенной ХК сопровождается низким числом осложнений. Применение РХТ позволяет увеличить выживаемость пациентов с нерезектабельной ХК по сравнению с СХТ.

Апробация работы

Апробация работы состоялась на заседании проблемной комиссии по клиническим дисциплинам при ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 28.03.2018 г.

Основные положения диссертации доложены на:

- Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современное состояние диагностики и лечения опухолей панкреатодуоденальной зоны» (Санкт-Петербург, 2015).
- 3-м Симпозиуме с международным участием «Внутрисосудистые методы визуализации» (Оренбург, 2016).

Публикация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, 3 из них являются статьями в научных изданиях из списка ВАК, 7 в материалах конгрессов онкологов, хирургов и интервенционных радиологов, 1 патент на изобретение.

Внедрение результатов исследования в практику

Использование предлагаемых методов диагностики и лечения возможно в учреждениях онкологического профиля, оснащенных рентгеноперационной. По итогам работы планируется издать методические рекомендации, а данные исследования использовать в качестве фрагмента монографии.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения с выводами, практических рекомендаций, списка сокращений, списка использованной литературы. Работа изложена на 101 странице текста Times New Roman, 14 pt, через 1,5 интервала; включает 17 таблиц и 23 рисунка. Список литературы содержит ссылки на работы 38 отечественных и 109 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Ретроспективному анализу были подвергнуты истории болезни 106 больных ХК, получавших обследование и лечение в клиниках Российского научного центра радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова г. СПб (ФГУ «РНЦРХТ»), клинике общей хирургии Военно-Медицинской академии им. С.М. Кирова в 1998-2016 годах. Из них у 15 больных была выполнена курабельная резекция печени, у 2 в процессе лечения проводилась радиочастотная абляция очагов. Отдаленные результаты лечения еще 19 больных отследить не удалось по различным причинам. Все 36 этих больных были исключены из исследования.

Таким образом, в настоящую работу были включены 70 пациентов (29 мужчин, 41 женщин) с нерезектабельной ХК в возрасте от 37 до 85 лет, в среднем 61,9 лет. Всего произведено 267 лечебных интервенционных радиологических вмешательства (221 рентгеноэндовакулярных и 46 эндобилиарных) и 128 циклов системной химиотерапии.

Для достижения целей работы и выполнения поставленных задач изначально больные были разделены на три группы:

- **группа I** – пациенты, получавшие регионарную химиотерапию (ХИПА, МХЭПА, ХИПА+МХЭПА) не менее двух циклов у каждого больного (n=28), из них у 23 (78%) больных была диагностирована внутripеченочная ХК.

- **группа II** – пациенты, получавшие системную химиотерапию (n=22), из них у 18 (78%) больных была диагностирована внутripеченочная ХК.
- **группа III** – пациенты, получавшие только симптоматическую терапию и декомпрессионные эндобилиарные вмешательства – дренирование и стентирование желчных протоков (n=20). Пациенты III группы не имели противопоказаний к регионарной или системной химиотерапии, но по разным причинам (отказ от лечения, проживание в другом городе) не получили ее.

Все больные, включенные в исследование, соответствовали следующим критериям:

1. **Морфологическое подтверждение.** У всех 70 пациентов для подтверждения злокачественного поражения печени было выполнено гистологическое исследование. Забор материала осуществлялся путем чрескожной пункционной, интраоперационной или внутripротоковой щипковой биопсии.
2. **Исходная нерезектабельность ХК**, заключающаяся в наличии билобарного поражения печени либо прорастании опухоли в сосудистые структуры. Все больные соответствовали IVA стадии онкологического процесса согласно классификации TNM ($T_4N_0M_0$, $T_{3-4}N_1M_0$ при внутripеченочной ХК, $T_4N_{0-1}M_0$ при опухоли Клацкина). При внутripеченочной ХК объем поражения печени по данным КТ составлял от 20 до 60%.
3. **Общее состояние пациента.** Не менее 70% по шкале Карновского.
4. **Отсутствие противопоказаний к чрескатетерной терапии** в виде поражения печени более 70% объема, наличия отдаленных метастазов, тромбоза ствола или основных ветвей воротной вены, наличия выраженного нарушения функции почек или некорректируемой коагулопатии.
5. **Достаточные функциональные резервы печени** – увеличение уровней трансаминаз не более чем в 2 раза, уровня билирубина не более 50 мкмоль/л). Отсутствие клинических проявлений цирроза печени.

Для диагностики, стадирования заболевания и оценки ответа на лечение на различных этапах использовались следующие методы лучевой диагностики.

УЗИ проводили в реальном масштабе времени на аппаратах Toshiba ss H-60 A (Япония), Sonoline SX Siemens (Германия) с секторными датчиками 2,25 и 3,5 МГц в положении больного лежа на спине и на левом боку при спокойном дыхании.

МСКТ выполняли на аппарате Somatom Volume Zoom (Siemens, Германия). Для контрастного усиления изображений применяли низкоосмолярный контрастный препарат «Омнипак-350» (Amersham Health, Ирландия).

ПЭТ выполняли натошак при уровне глюкозы крови не превышающем 6,5 ммоль/л. В качестве радиофармпрепарата использовали ^{18}F -фтордезоксиглюкозу. Сканирование

проводили от области глазниц до верхней трети бедра, далее выполняли реконструкцию изображений. Рассчитывали стандартизированное накопление ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (standardized uptake value, SUV). При анализе данных оценивали характер накопления радиофармпрепарата в опухоли печени и на этапах лимфооттока, сопоставляли его с данными МСКТ.

МРХПГ выполняли на томографе Magnetom Avanto (Siemens, Германия) со сверхпроводящим магнитом (напряженность магнитного поля 1,5 Тл) с использованием катушки для всего тела (Whole body coil) и специальные программы МРХПГ (2D, 3D FASE).

Протокол исследования также включал применение традиционной МРТ с обязательным получением T2-взвешенных изображений с использованием импульсной последовательности Fast Spin Echo (FSE).

С февраля 2014 по декабрь 2016 г. чрескожная чреспеченочная оптическая когерентная томография (ОКТ) была выполнена 8 больным (4 мужчины и 4 женщины) в возрасте от 54 до 77 лет с механической желтухой неясной этиологии.

Данные чрескожной чреспеченочной ОКТ и чрескожной внутрипротоковой биопсии были проанализированы у больных как со злокачественными, так и с доброкачественными стриктурами желчных протоков, что позволило производить расчеты чувствительности и специфичности методик.

Контроль диагностических данных чрескожной чреспеченочной ОКТ выполнялся прижизненно с помощью гистологического исследования проб, полученных при выполнении чрескожной чреспеченочной внутрипротоковой щипковой биопсии желчных протоков и клинического наблюдения, а также по данным аутопсии.

У 6 из 8 больных ОКТ выполнялась вторым этапом через 2-6 нед. после установки наружно-внутреннего холангиодренажа, у 2 больных во время первичного чрескожного чреспеченочного наружно-внутреннего холангиодренирования.

Начальным этапом любого рентгеноэндоваскулярного вмешательства являлась диагностическая ангиография, данные которой использовали для выбора оптимального лечебного метода. По результатам ангиографии определяли: вариант анатомии печеночной артерии, дополнительные источники кровоснабжения органа, техническую возможность селективной катетеризации сосудов питающих опухоль и оптимальный инструментарий для этого, особенности злокачественного образования (распространенность, локализация, степень васкуляризации, наличие артерио-портальных шунтов внутри опухоли, состояние воротной вены и ее ветвей).

Всем больным назначали одни и те же схемы системной и регионарной химиотерапии. При медленном росте опухоли цитостатик не менялся. Прогрессия заболевания через

1-2 мес. после регионарной химиотерапии по данным КТ являлась показанием к смене схемы химиотерапии. Таким образом, возраст пациента, морфология опухоли и сопутствующие заболевания не влияли на вид рентгеноэндоваскулярного лечения. Выбор метода осуществляли исключительно на основании анатомических данных диагностической ангиографии. При появлении внепеченочных метастазов регионарную химиотерапию прекращали.

Артериальные диагностические и лечебные рентгеноэндоваскулярные вмешательства выполняли в операционных, оборудованных ангиографическими комплексами «Toshiba Infinix» (Toshiba, Япония) или «Angiostar» (Siemens, Германия).

Для контрастирования сосудов использовали препараты «Ульравист-300» (Schering, Германия) или «Омнипак-300» (AmershamHealth, Ирландия). На одну инъекцию расходовали от 8-15 (при суперселективном введении) до 30-60 мл (аортография, возвратная мезентерикопортография) контрастного вещества. Предельной дозой для одной процедуры считали 300 мл рентгеноконтрастного вещества при нормальной и 150 мл при нарушенной функции почек. Для катетеризации целевых артерий применяли различные модификации висцеральных катетеров фирм «Cook», «Cordis» (США), «Terumo» (Япония) диаметром от 4 до 6F (1,32-1,98 мм). При сложных анатомических вариантах отхождения ветвей печеночной артерии для их катетеризации использовали коаксиальные микрокатетеры «Mass Transit» (Cordis, США) диаметром 3F (0,99 мм) или «Progreat» (Terumo, Япония) диаметром 2,4F (0,83 мм).

Из проводников наиболее часто применяли прямые EMERALD™ BENTSON и G-образные J-tip, STORQ™ Soft (Cordis, США), RADIFOCUS (Terumo, Япония) диаметром 0,035 дюймов (0,88 мм). Для перераспределительной эмболизации сосудов применяли эмболизирующие спирали Gianturco (Cook, США, Дания) и TruFill (Cordis, США) с диаметром витка 5-7 мм, длиной 60-80 мм.

ХИПА осуществляли 5-фторурацилом, доксорубицином, препаратами платины (карбоплатин, оксалиплатин), гемцитабином, лейковорином (по схемам FOLFOX или GEMOX). Химиоэмболизацию осуществляли эмульсиями доксорубицина, оксалиплатина, гемцитабина в масляном контрастном веществе «сверхжидкий липиодол» (Lipiodol Ultrafluid, Guerbet Lab., Франция). Дозы цитостатиков составляли 2/3 от системной.

Накануне исследования составлялся эпикриз, в котором лечащий врач указывал цель и объем планируемой процедуры. Пациент осматривался терапевтом и анестезиологом, назначалась премедикация.

Все виды интервенционных вмешательств начинали через 30-40 мин после премедикации и выполняли под местной анестезией 0,5-1,0% раствором новокаина или

лидокаина. При необходимости в процессе исследования вводились обезболивающие, антигистаминные, противорвотные и спазмолитические препараты.

Все ангиографии выполняли путем катетеризации бедренной артерии по Сельдингеру. После удаления катетера или интродьюсера осуществляли гемостаз пальцевым прижатием артерии в течение 10 мин. На место пункции накладывали давящую асептическую повязку на 6 ч, до следующего утра назначали постельный режим.

В зависимости от тяжести заболевания и состояния, пациента переводили в общее отделение или палату интенсивной терапии, где проводилось соответствующее симптоматическое лечение.

В первой группе больных с неоперабельной внутрипеченочной холангиокарциномой 121 цикл ХИПА (13 больных) осуществлен как самостоятельный метод лечения. Данный вид РХТ в основном применялся для лечения новообразований пониженной или смешанной васкуляризации при типичной анатомии печеночных артерий. Катетер оставляли для инфузии дистальнее гастродуоденальной артерии. Оптимальную скорость введения химиопрепарата определяли пробной инъекцией контрастного вещества. Добивались равномерного поступления химиопрепарата во все ветви печеночной артерии без рефлюкса во внеорганные ветви для предотвращения токсических осложнений. Наличие рефлюкса в гастродуоденальную артерию при анатомической трифуркации гастродуоденальной (ГДА), правой и левой печеночных артерий, служило показанием для выполнения ее «перераспределительной» эмболизации металлическими спиралями.

При анатомических вариантах отхождения нескольких печеночных артерий производили их окклюзирование металлическими спиралями с таким расчетом, чтобы катетеризировать единственный крупный сосуд, кровоснабжающий опухоль, и проводить ХИПА через него (Cho K. et al., 1989). Цитостатики вводили при помощи инфузомата (Terumo, Япония) в течение 2-24 ч в соответствии со схемами лечения. Положение кончика катетера контролировали ежедневно при рентгеноскопии с введением небольшого количества контрастного вещества.

Наличие гиперваскулярных очагов или очагов смешанной васкуляризации с выраженным артериальным компонентом являлось показанием к масляной химиоэмболизации печеночных артерий (МХЭПА). Было выполнено в общей сложности 50 циклов МХЭПА у 8 больных.

Масляная химиоэмболизация собственной печеночной артерии применялась в случаях билобарного поражения печени при типичной анатомии артерий. После проведения диагностической висцеральной ангиографии выполняли селективную катетеризацию собственной печеночной артерии. В катетер под рентгеноскопическим контролем вводили

эмульсию химиотерапевтического препарата в масляном контрастном препарате. Дозы препаратов в зависимости от степени нарушения функции печени и объема поражения составляли: доксорубин от 20 до 100 мг, производные препаратов платины от 50 до 100 мг, гемцитабин 500-1 000 мг.

К указанному раствору добавляли 6-20 мл липиодола и готовили эмульсию ручным встряхиванием шприца в течение 5-8 мин. При необходимости, для предупреждения рефлюкса химиоэмболизата в органы желудочно-кишечного тракта, выполняли окклюзию гастродуоденальной артерии механическими спиралями. При технических трудностях селективной катетеризации целевой артерии у 3 пациентов (23%) для выполнения МХЭПА использовали микрокатетер.

МХЭПА+ХИПА выполняли при технической невозможности выполнения химиоэмболизации всех опухолевых сосудов, например, при наличии добавочных печеночных артерий от верхней брыжеечной, левой желудочной, гастродуоденальной и чревной артерий. Также этот метод выбирали при наличии доказанного поражения лимфоузлов ворот печени и чревного сплетения опухолью. Осуществляли масляную химиоэмболизацию сосуда, кровоснабжающего большую часть опухоли, после чего катетер оставляли для химиоинфузии в общей печеночной артерии или чревном стволе. Методы проведения МХЭПА и ХИПА не отличались от вышеописанных. У 7 пациентов выполнили 50 циклов МХЭПА + ХИПА.

При подготовке к эндобилиарным вмешательствам накануне исследования выполняли УЗИ печени. Определяли степень расширения внутрипеченочных желчных протоков, техническую возможность проведения чрескожного вмешательства. Все больные подписывали информированное согласие на проведение процедуры. Пациент осматривался анестезиологом, назначалась премедикация, больным с клиникой холангита назначался антибиотик широкого спектра действия, хорошо накапливающийся в желчи за 24 ч до вмешательства.

Противопоказаниями считали: декомпенсированные коагулопатии и другие заболевания, сопровождающиеся выраженными необратимыми нарушениями свертывающей системы крови, отсутствие контакта с пациентом (острые психозы, декомпенсации психических заболеваний, особо опасные инфекции, отсутствие расширения внутрипеченочных желчных протоков по данным лучевых методов диагностики, субтотальное метастатическое поражение печени или наличие выраженного асцита, терминальное состояние больного).

Операции производили в условиях рентгенооперационной, при помощи установок для дигитальной субтракционной ангиографии, Innova 3 100 фирмы «GeneralElectric»,

POLISTAR и ANGIOSTAR фирмы «Siemens» (Германия). Для ультразвуковой навигации использовали аппараты ACUSON 128 XP-10 (США), SonolineElegra «Siemens» (Германия). В качестве контрастных веществ использовали 60% омнипак, ультравист. На одну инъекцию расходовали от 10 до 20 мл контрастного вещества.

При выполнении эндобилиарных вмешательств для пункции желчных протоков использовали иглы Chiba 20-22 G или иглы с насечкой для УЗ наведения 18-19 G. Основными манипуляционными катетерами являлись билиарный крючок («Cordis», «Cook», США) и катетеры с различной модификацией кончика («Terumo», Япония) 4-6F. В качестве дренажных использовали полиэтиленовые и полиуретановые катетеры Ring-Lunderquist и ULTCore с механизмом внутренней фиксации в виде сложенной петли диаметром 8,5-12F («Cook», США). Наиболее часто используемыми проводниками были J-образные, прямые и Bentson диаметром 0,035-0,038 дюйма (0,88-0,95 мм) («Cordis», «Cook», США), а также гидрофильные полиэтиленовые glidewire («Terumo», Япония), жесткие и сверхжесткие проводники Lunderquist, Amplatz («Cook», США).

Пункцию производили в положении больного лежа на спине с отведенной под голову правой рукой. Точку введения пункционной иглы, ориентировочное направление ее продвижения к пунктируемому желчному протоку выбирали индивидуально, руководствуясь данными предварительно выполненных исследований (УЗИ, КТ, МР-холангиография).

Процедуру начинали под местной инфильтрационной анестезией 1% раствором лидокаина мягких тканей, капсулы и паренхимы печени на глубину около 30 мм. В дальнейшем во время болезненных этапов могла использоваться общая внутривенная анестезия на короткий срок. Продвижение пункционной иглы выполняли под сочетанным рентгеноскопическим и ультразвуковым контролем. Для пункции выбирали наиболее расширенные сегментарные протоки, таким образом, чтобы на пути проведения пункционной иглы отсутствовали опухолевые очаги и крупные сосуды, а между капсулой печени и протоком оставалось не менее 1,5-2 см здоровой паренхимы. Доступ к протокам правой доли печени осуществлялся преимущественно из точки, расположенной в области VII-IX межреберья по передней и средней подмышечной линии, к протокам левой доли – из-под мечевидного отростка. После пункции выбранного желчного протока производили аспирацию небольшого количества желчи (для выполнения бактериологического исследования) и выполняли холангиографию для определения анатомического строения протяженности и уровня блока желчных протоков.

После выполнения контрольной холангиографии по игле в желчный проток заводили проводник J-образный проводник 0,035 дюйма, меняли иглу на буж 4-5F и проводили манипуляционный катетер диаметром 4-5F до препятствия. Для преодоления опухолевой

стриктуры применяли систему проводник 0,035 дюйма катетер 4-6F с различной формой дистального кончика. После попадания проводника в остаточный канал протока катетер низводили за зону стриктуры. Затем производили замену проводника на сверхжесткий проводник Lunderquist или Amplatz, бужировали внутривенный канал и зону стриктуры дилататорами 5-9F в зависимости от необходимого диаметра. В технически сложных случаях использовали гидрофильные проводники и катетеры, что позволяло реканализировать даже протяженные многоуровневые опухолевые стриктуры. В единичных случаях использовали металлические канюли, повышающие жесткость системы.

В случае невозможности преодоления опухолевой стриктуры выполняли только наружное дренирование желчных протоков. Для этого использовали короткий (25-30 см) полиэтиленовый и полиуретановый катетер с кончиком «свиной хвост» диаметром 6-12F и отверстиями на внутренней стороне петли («Cook», США) Через 5-7 дней попытка реканализации опухоли повторялась. При опухолевом поражении обоих долевого протоков после успешного дренирования с одной стороны и сохранении явлений механической желтухи, производили дренирование другой доли печени через 1-3 нед.

Оптическую когерентную томографию осуществляли при помощи аппарата Lunawave Tegimo (Япония). В случае выполнения ОКТ в момент ЧЧХД после реканализации стриктуры проводником и проведении его в тонкую кишку в желчные протоки устанавливали стандартный ангиографический интродьюсер 6-8F с гемостатическим клапаном. В случае выполнения исследования вторым этапом через 2-6 нед. после ЧЧХД производили замену дренажа на интродьюсер на проводнике. Затем посредством диагностического катетера выполняли смену стандартного проводника диаметром 0,035 дюйма на более тонкий 0,018 дюйма. Диагностический катетер удаляли, а по проводнику заводили предварительно откалиброванный катетер для ОКТ сосудов FastView «Tegimo» (Япония). Последний заводился за стриктуру (как правило, в двенадцатиперстную кишку), после чего осуществляли обратную протяжку датчика в автоматическом режиме «pullback» со скоростью 40 мм/сек (длина протяжки составляла 150 мм) и скоростью съемки 158 кадров/сек.

Для тугого заполнения протоков с целью уменьшения количества возможных артефактов визуализации производили одномоментное мануальное введение 20 мл 30% раствора неионного йодсодержащего контрастного вещества через боковой «рукав» интродьюсера. Производили оценку и интерпретацию полученного изображения. При необходимости исследование повторяли. После проведения исследования датчик для ОКТ удаляли, осуществляли обратную замену проводника. Процедуру завершали установкой дренажного катетера по методике, описанной выше.

После протяжки датчика происходило построение изображения на мониторе оптического когерентного томографа. Процесс занимал около 20 сек. Воспроизводились изображения двух видов – поперечный срез желчного протока из выбранного участка и «комбинированное изображение» продольного среза протока с миллиметровой шкалой для облегчения навигации. Глубина изображения составляла 1-2 мм, что позволяло визуализировать микроструктуру стенки желчного протока с разрешением до 10 мкм.

Признаками злокачественного процесса считали выраженное нарушение слоистости структуры и/или наличие множества гипорефлекторных зон неправильной формы. Из этих зон выполняли щипковую биопсию с помощью гибких биопсийных бронхоскопических щипцов Olympus из нескольких зон стриктуры.

Стентирование желчных протоков чаще всего выполняли после снижения уровня билирубина до нормальных или субнормальных цифр, как правило через 2-6 недель после наружно-внутреннего дренирования. К этому времени купировались явления холангита, формировался дренажный канал вокруг катетера, что снижало риск процедуры и облегчало дальнейшие манипуляции.

Перед эндопротезированием желчных протоков производили контрольную холангиографию, определяли истинную протяженность стриктуры. После этого подбирали стент необходимых размеров и конструкции: металлические саморасширяющиеся стенты SmartControl («Cordis», США), Hanarostent («M.I.Tech», Корея) и покрытые силиконом металлические саморасширяющиеся стенты Shim-Hanarostent («M.I.Tech», Корея). Длину стента выбирали на 15-25 мм больше протяженности стриктуры, диаметр – в зависимости от диаметра стентуемых протоков (6-10 мм). В части случаев перед установкой стента осуществляли предилатацию стриктуры баллонными катетерами диаметром 6-10 мм. Доставочные системы для стента составляли 6-8,5F, что позволяло проводить их без расширения канала в паренхиме печени.

Процедуру начинали со смены дренажного катетера на проводнике 0,035 дюйма на интродьюсер необходимого диаметра для уменьшения травматизации тканей. Далее по сверхжесткому проводнику Lunderquist или Amplatz проводили систему доставки стента до необходимого уровня. Имплантацию стента осуществляли, постепенно освобождая фиксирующее устройство путем открытия наружной оболочки доставочной системы. Позиционирование производили, ориентируясь по рентгеноконтрастным меткам и путем введения рентгеноконтрастного препарата через Y-образный коннектор или рукав интродьюсера. Затем интродьюсер и систему доставки удаляли, в просвет канала устанавливали временный дренаж или катетер 5-6F. Через 1-2 сут определяли степень раскрытия и проходимость стента при контрольной холангиографии. В некоторых случаях

при наличии грубой стриктуры и недораскрытии стента производили баллонную постдилатацию этой зоны. Временный наружный дренаж удаляли.

Анализ осложнений производили в соответствие с классификацией Clavien-Dindo, (2004). Для оценки и распространенности и резектабельности поражения печени и использовали классификацию TNM (2011). В соответствии с этой классификацией у всех больных имела место IVA стадия онкологического заболевания.

Основным неинвазивным методом контроля лечебного эффекта являлась МСКТ, выполнявшаяся до и через 1 мес. после первой рентгеноэндоваскулярной процедуры, а далее 1 раз в 2-3 месяца. Кроме того, оценивали изменения жалоб больных, данные клинико-лабораторных и рентгенологических обследований. Инвазивным методом контроля служила ангиография, выполняемая перед очередным курсом регионарной химиотерапии.

Эффект лечения оценивали по критериям RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 2009) с использованием стандартных методов лучевой и инструментальной диагностики.

Для статистической обработки информации использовали программу STATISTICA 7 для Windows. Определялась информативность (чувствительность, специфичность, точность) методов внутрипротоковой диагностики по стандартным формулам. Определялись значения медианы выживаемости по формуле Каплан-Мейера, а также средние арифметические величины и квадратичные отклонения ($M \pm \sigma$). Для оценки достоверности разности показателей использовали t-критерий Стьюдента. Разницу считали достоверной при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Летальности, связанной с установкой и использованием диагностических ангиографических и эндобилиарных инструментов, проведением регионарной и системной химиотерапии, чрескожных чреспеченочных вмешательств не было.

Отмечено два осложнения ХИПА. У одной больной через двое суток после ХИПА возникла острая язва двенадцатиперстной кишки с перфорацией, развитием перитонита, что потребовало экстренного оперативного вмешательства: лапаротомии, ушивания язвы двенадцатиперстной кишки, дренирования брюшной полости. Общая продолжительность госпитализации увеличилась на 14 суток. Еще у одной пациентки после 7 циклов ХИПА возникла окклюзия чревного ствола, кровоснабжение печени осуществлялось через панкреатодуоденальные аркады, что потребовало перехода с регионарной химиотерапии на системную.

После ХЭПА выявлено три осложнения. У одного пациента через 5 дней развился острый холецистит, который купировали консервативно. Еще у одной больной

с центральным ХЦР после 9 курсов ХЭПА была выявлена окклюзия правой печеночной артерии; был установлен венозный порт для проведения системной химиотерапии. Тяжелый постэмболизационный синдром после ХЭПА с длительной лихорадкой, признаками печеночной недостаточности потребовавший лечения в отделении интенсивной терапии наблюдался еще у одного больного.

В группе МХЭПА+ХИПА были отмечены два осложнения. У одной больной возник острый гастродуоденит, успешно купированный консервативной терапией в течение 5 сут. Еще у одного пациента после многократных курсов РХТ (n=15) возникла окклюзия правой печеночной артерии и стеноз собственной печеночной артерии, что потребовало прекращения регионарной химиотерапии.

Для оценки гематологической токсичности исследовались общеклинические и биохимические анализы крови на 3-и и 7-е сут после РХТ. Гематологической токсичности 3 и 4 степени не зафиксировано ни в одной из групп.

В первой группе на 7-е сут после РХТ признаки легкой лейкопении, не потребовавшей специфической терапии выявлены у 3 человек (11,1%), у одной пациентки (3,7%) после сочетанной РХТ (ХИПА+ХЭПА) развилась фебрильная нейтропения 2 ст., купированная в течение 5 дней симптоматической терапией.

Во второй группе признаки гематологической токсичности легкой степени в виде анемии (n=1), нейтропении (n=1) и лейкопении (n=2) зафиксированы у 4 больных (18,1%). Еще у 2 пациентов (9%) после проведения системной химиотерапии с оксалиплатином наблюдались умеренная тромбоцитопения (в одном случае) и умеренная нейтропения (в другом случае), что потребовало наблюдения и проведения симптоматической терапии.

Таким образом, суммарно гематологическая токсичность в 1-й и 2-й группах составила 14,8% и 27,2% соответственно.

Осложнения при выполнении эндобилиарных вмешательств встречались в 22,2% случаев. У одной пациентки на третьи сутки после НВЧЧХД развился гнойный холангит с выраженной фебрильной лихорадкой и лейкоцитозом, что потребовало временной замены дренажа с наружно-внутреннего на наружный, интенсивной инфузионной и антибиотикотерапии в течение 7 суток. У двух пациентов после НВЧЧХД возникла гемобилия. В одном случае у пациента через 8 мес. после билобарного дренирования по поводу механической желтухи, вызванной опухолью Клацкина, возникло несколько эпизодов умеренной венозной гемобилии, которую удалось купировать заменой дренажа на более толстый (с 8,5F на 10,2F) и коррекцией его положения, а также в/в введением транексама. Кровотечение, вероятно, было обусловлено формированием пролежня

желчных протоков в процессе длительного стояния дренажа и прогрессированием основного заболевания.

Во втором случае эпизод гемобилии возник на вторые сутки после НВЧЧД у пациентки с опухолью Клацкина. При диагностической ангиографии были выявлены признаки кровотечения из ветви ГДА в холедох, выполнена ее эмболизация 2-мя микроспиралями и гемостатической губкой. Рецидивов гемобилии у этой пациентки зафиксировано не было, ей были продолжены циклы РХТ.

Еще у 8 пациентов потребовалось повторное вмешательство в условиях рентгеноперационной. У 7 из них зафиксирована миграция установленного дренажа, была произведена коррекция его положения или замена на дренаж другой конфигурации. У одного пациента подтекание желчи по ходу пункционного канала устранено заменой дренажа на другой большего диаметра.

В группе стентированных пациентов в одном случае у пациентки на следующие сутки после установки стента возник острый панкреатит, который был купирован консервативно в течение 5 сут.

Диагностическая ангиография включала в себя верхнюю мезентерикографию, целиакографию, селективную ангиографию печеночных артерий и была проведена у всех пациентов первой группы (n=28). Общее число диагностических рентгеноэндovasкулярных вмешательств составило 221. Всего было проанализировано 618 рентгеновских ангиографических изображений, сохраненных на пленке или диске. При анализе тщательно оценивали сосудистую анатомию гепатопанкреатобилиарной зоны и особенности сосудистой архитектоники опухоли.

Диагностика злокачественного поражения печени основывалась на общепринятых рентгенологических признаках, таких как наличие участков пониженной или повышенной васкуляризации, узурации либо истончения магистральных артериальных и венозных структур, деформации и патологического ветвления сосудов.

После селективного контрастирования сосудов, питающих опухоль, определяли тип ее васкуляризации. У большинства пациентов (76%) преобладал смешанный либо гиповаскулярный (18%) тип кровоснабжения опухоли. В 3 (6%) случаях опухоль была гипervasкулярной.

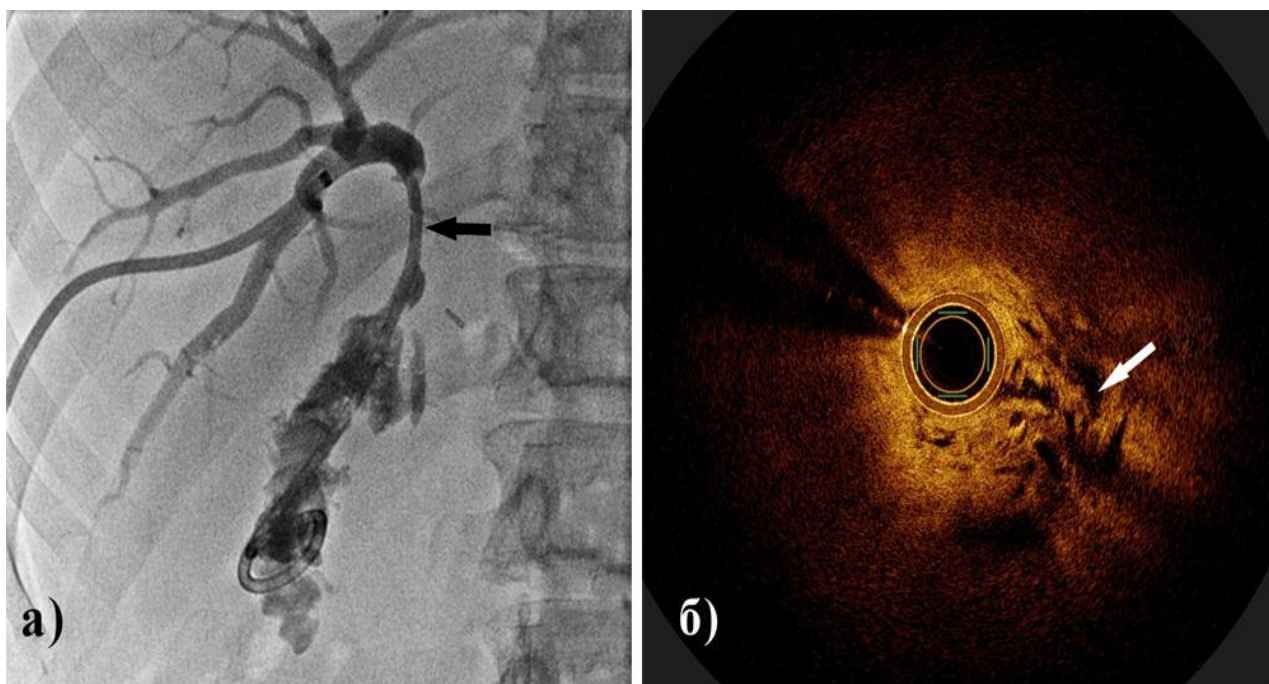
По данным диагностической ангиографии признаки распространения опухоли на сосудистые структуры, зафиксированы у 11 (39,3%) пациентов. К ним относились дефекты наполнения артерий или вен (экстравазальная компрессия, узурация, неравномерное заполнение контрастным веществом, окклюзия и субокклюзия), усиление кровотока, ранний артериовенозный сброс.

Результаты чрескожной чреспеченочной внутрипротоковой щипковой биопсии и чрескожной чреспеченочной ОКТ

Осложнений, связанных с проведением чрескожной чреспеченочной ОКТ и внутрипротоковой биопсии, не было.

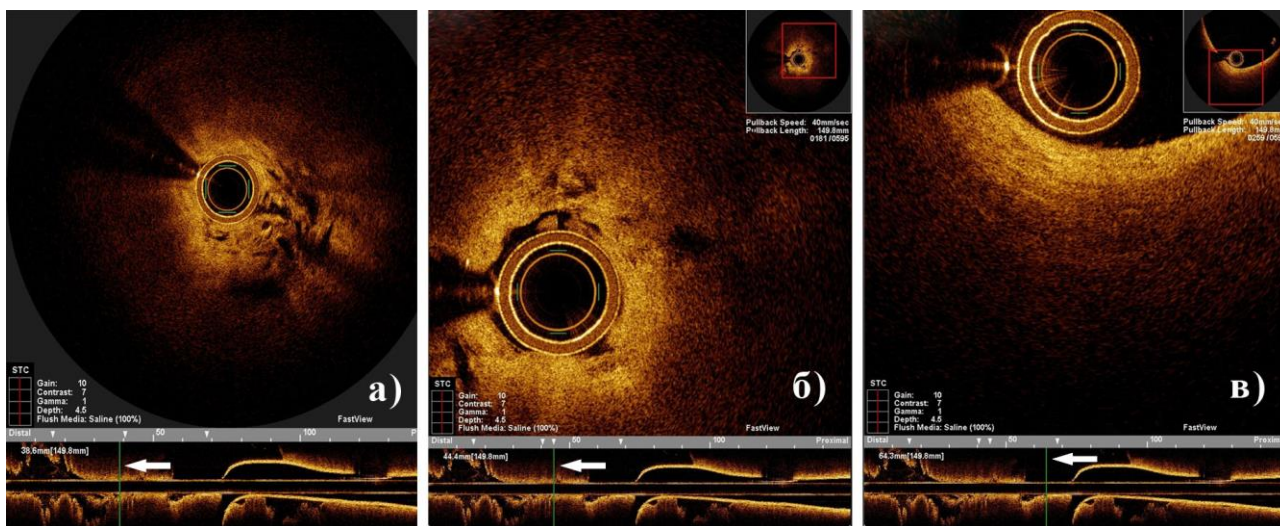
Результаты чрескожной чреспеченочной ОКТ при диагностике различных стриктур желчных протоков, а также соотношения данных чрескожной чреспеченочной ОКТ и холангиографии приведены на рисунках 1 (а, б) и 2 (а, б, в).

Таким образом, точность чрескожной чреспеченочной ОКТ и чрескожной внутрипротоковой биопсии исследовалась на результатах обследования 7 пациентов. Учитывая особенности заболевания пациента 8 (подтвержденная по данным аутопсии узловатая форма ХЦР и сдавление желчных протоков конгломератом увеличенных лимфоузлов без прорастания в стенку желчного протока) результаты его обследования были исключены из расчета чувствительности и специфичности методик.



а – холангиограмма после наружно-внутреннего ЧЧД. Уровень стриктуры, соответствующий поперечному ОКТ срезу на рисунке б (черная стрелка); б – поперечный срез ОКТ с выраженными нарушениями слоистой структуры желчного протока. Большое количество гипорефлекторных зон неправильной формы – признак злокачественного процесса (белая стрелка).

Рисунок 1 – Соотношение холангиографического и ОКТ изображений у пациентки с рецидивом механической желтухи после левосторонней гемигепатэктомии.



а – максимальные нарушения структуры желчного протока. Стрелкой обозначен уровень среза в продольном сечении (38,6 мм протяжки, что соответствует дистальной части стриктуры);
 б – уменьшение количества гипорефлекторных зон и изменений слоистости. Стрелкой обозначен уровень среза в продольном сечении (44,4 мм протяжки, что соответствует границе проксимальной и средней частей стриктуры); в – неизменная стенка желчного протока.

Стрелкой обозначен уровень среза в продольном сечении (64,3 мм протяжки, что соответствует уровню сегментарного желчного протока).

Рисунок 2 – Динамика изменений структуры желчного протока по мере протяжки датчика ОКТ у той же пациентки.

Метод чрескожной чреспеченочной ОКТ в нашей группе пациентов показал: чувствительность 100%, специфичность 100%, точность 100%. При чрескожной внутрипротоковой биопсии чувствительность составила 80%, специфичность 100%, точность 87,5%.

Таким образом, точность обеих методик составила более 85%, что соответствует высокой степени и подтверждает данные других исследователей (Domagk D. et al., 2002; Farrell R.G. et al., 2002; Rösch T. et al., 2004; Ross W.A. et al., 2008).

Результаты лечения в группах пациентов

Для объективного сравнения результатов лечения больные опухолью Клацкина были исключены из групп сравнения (рисунок 3). Причинами этого стали отсутствие четких критериев оценки ответов на терапию при внепеченочной локализации ХК, а также различия в патофизиологических процессах при локализации опухоли внутри паренхиматозного органа и вне его. Группы сравнения различных видов лечения при внепеченочной локализации ХК сформировать не удалось из-за небольшого размера выборки.

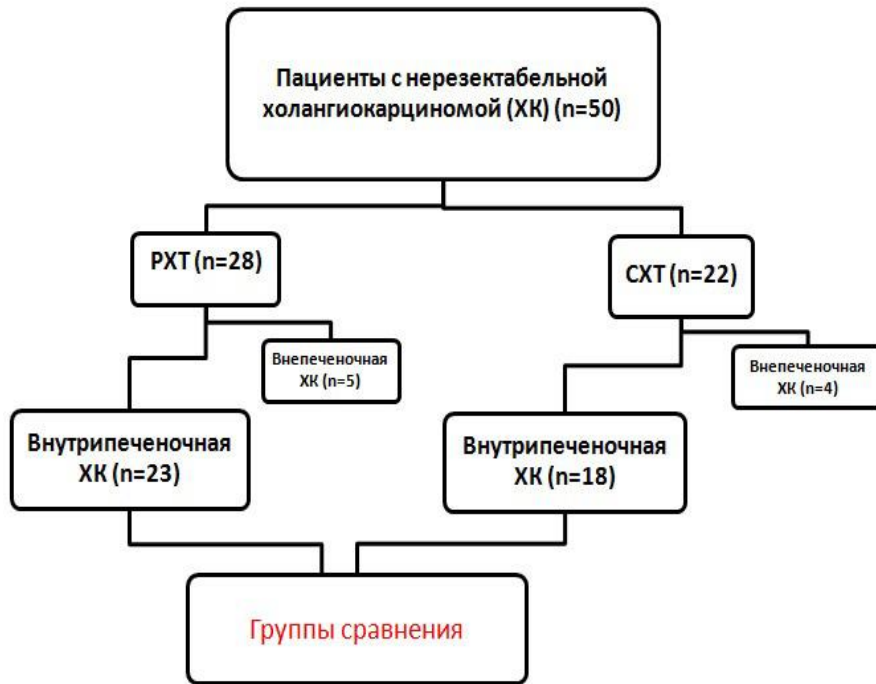


Рисунок 3 – Схема отбора пациентов с нерезектабельной холангиокарциномой для формирования групп сравнения.

В группе пациентов получавших РХТ (от 2 до 21, в среднем 7,9) полных ответов на лечение выявлено не было. Частичный ответ наблюдался у трех пациентов (13%). Стабилизация размеров опухоли после лечения отмечалась у 13 (57%), а у остальных 7 больных (30%) имело место прогрессирование заболевания. К моменту анализа результатов были живы 4 из 23 пациентов в сроки от 5 до 17 мес. (в среднем 10,6 мес.). СПЖ 19 умерших больных составила $23,4 \pm 3,3$ мес., а медиана выживаемости всех пациентов составила 17 мес. Показатели 1-, 2- и 3-летней выживаемости умерших были 89%, 37% и 21% соответственно.

Таким образом, у больных с неоперабельной холангиокарциномой проведение регулярных курсов РХТ позволило достичь продолжительности жизни более одного года у 89% пациентов, а 3-летней продолжительности жизни у 1/5 части пациентов.

Во 2-ю группу были включены пациенты, получавшие СХТ (полихимиотерапию по схемам FOLFOX, GEMOX или монотерапию гемзаром и 5-ФУ). У 18 пациентов в общей сложности проведено 128 циклов СХТ (от 2 до 10 в среднем 5,8). Полных и частичных ответов на лечение выявлено не было. Стабилизация отмечалась у 9 (50%), а у остальных 9 больных (50%) имело место прогрессирование заболевания. К моменту анализа результатов в живых был жив один больной (6 месяцев). СПЖ 17 умерших больных составила $10,7 \pm 3,5$ мес., а медиана выживаемости всех пациентов составила 11,1 мес.

Таким образом, у больных с нерезектабельной холангиокарциномой, получавших системную химиотерапию, СПЖ в 1 год зарегистрирована у половины пациентов, 2- и 3- летняя выживаемость не зарегистрированы.

Сравнительный анализ отдаленных результатов свидетельствует об эффективности рентгеноэндovasкулярных методик у больных с нерезектабельным холангиоцеллюлярным раком. Регулярное выполнение РХТ с использованием препаратов платины и гемцитабина позволило добиться достоверно большей медианы выживаемости по сравнению с группой СХТ (17 мес. и 11,1 мес. соответственно, $p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Чрескожная чреспеченочная оптическая когерентная томография является безопасным и перспективным методом ранней диагностики и оценки распространенности злокачественного поражения при опухолях Клацкина: при отсутствии осложнений чувствительность и специфичность составили 100%.

2. Выполнение чрескожной чреспеченочной оптической когерентной томографии после операции наружно-внутреннего чрескожного чреспеченочного холангиодренирования позволяет повысить точность чрескожной чреспеченочной щипковой биопсии желчных протоков до 85,7%.

3. Интервенционно-радиологические вмешательства у пациентов с нерезектабельной холангиокарциномой являются малоинвазивными и безопасными. При рентгеноэндобилиарных вмешательствах осложнения возникали в 22,2% случаев, при этом для их коррекции потребовались только повторные интервенционные вмешательства. Осложнения после регионарной химиотерапии возникали в 3,1% случаев.

4. Регионарная химиотерапия является методом выбора в лечении нерезектабельной внутрпеченочной холангиокарциномы: анализ данных по завершившимся наблюдениям выявил различия по показателям 2-годичной общей выживаемости и средней продолжительности жизни между группами пациентов, получавшими регионарную и системную химиотерапию (37% и $23 \pm 3,3$ мес. и 0% и $10,2 \pm 3,5$ мес. соответственно, $p < 0,05$).

5. Проведение регионарной химиотерапии у пациентов с нерезектабельной холангиокарциномой сопровождается меньшей гематологической токсичностью, чем системная химиотерапия (14,8% и 27,2% соответственно).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Обязательным компонентом при планировании и проведении рентгеноэндovasкулярных вмешательств у больных нерезектабельной холангиокарциномой

является выполнение верхней мезентерикографии, целиакографии и артериографии печени. Данные о сосудистой анатомии позволяют выбрать оптимальное техническое оснащение и методику рентгенэндоваскулярного лечения.

2. Для проведения регионарной химиотерапии у больных с нерезектабельной холангиокарциномой целесообразно использование 2/3 системной дозы химиопрепарата.

3. В случаях, когда для купирования механической желтухи используется антеградное наружно-внутреннее холангиодренирование, для дифференциальной диагностики стриктур желчных протоков рекомендуем использовать чрескожную чреспеченочную оптическую когерентную томографию.

4. Проводить чрескожную чреспеченочную оптическую когерентную томографию целесообразно вторым этапом, через 5-7 дней после наружно-внутреннего холангиодренирования. Это позволяет достичь лучшего качества визуализации из-за уменьшения отечности стенки желчного протока и меньшего количества «артефактов» (взвесь, пузырьки воздуха, сладж).

СПИСОК НАУЧНЫХ ТРУДОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Поликарпов, А.А. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в лечении больных с нерезектабельными метастазами неколоректального рака в печень / А.А. Поликарпов, П.Г. Таразов, Д.А. Гранов, **В.В. Попов** // *Анналы хирургич. гепатологии.* – 2010. – Т. 15, № 4. – С. 33-41.
2. Козлов, А.В. Осложнения транс- и супрапапиллярного чрескожного чреспеченочного стентирования желчных протоков у больных с механической желтухой опухолевой этиологии / А.В. Козлов, П.Г. Таразов, А.А. Поликарпов, **В.В. Попов** // *Вестн. хирургии.* – 2011. – Т. 170, № 4. – С. 79-83.
3. Алентьев, С.А. Возможности чрескожного эндобилиарного стентирования металлическими стентами при механической желтухе опухолевой этиологии / С.А. Алентьев, М.В. Молчанов, М.В. Лазуткин, Д.П. Шершень, **В.В. Попов** // *Актуальные вопросы интервенционной радиологии. Современные технологии : материалы III ежегодной науч.-практ. конф. с междунар. участием ИРСЗР.* – СПб., 2012. – С. 32-33.
4. Поликарпов, А.А. Имплантация стента-графта в желчные протоки для остановки гемобилии (клиническое наблюдение) / А.А. Поликарпов, П.Г. Таразов, А.В. Козлов, **В.В. Попов**, С.В. Власенко, М.В. Агарков, Д.А. Воробьевский // *Актуальные вопросы интервенционной радиологии. Современные технологии : материалы III ежегодной науч.-практ. конф. с междунар. участием ИРСЗР.* – СПб., 2012. – С. 40.

5. Власенко, С.В. Роль оптико-когерентной томографии в диагностике злокачественных новообразований желчных протоков / С.В. Власенко, **В.В. Попов**, М.В. Агарков, А.А. Хильчук, Д.А. Воробьевский, Э.М. Аминов // Актуальные вопросы интервенционной радиологии. Неотложные и критические состояния : материалы V ежегодной науч.-практ. конф. с междунар. участием ИРСЗР. – СПб., 2014. – С. 25.
6. Таразов, П.Г. Методы интервенционной радиологии в лечении гемобилии, развившейся вследствие эндобилиарных процедур / П.Г. Таразов, А.В. Козлов, А.А. Поликарпов, **В.В. Попов** // Актуальные вопросы интервенционной радиологии. Неотложные и критические состояния : материалы V ежегодной науч.-практ. конф. с междунар. участием ИРСЗР. – СПб., 2014 – С. 9-10.
7. **Попов В.В.** Первый опыт использования чрескожной чреспеченочной оптической когерентной томографии (ЧЧОКТ) в диагностике опухолей Клацкина / **В.В. Попов**, А.А. Поликарпов, Д.А. Гранов, С.В. Власенко, П.Г. Таразов // Современное состояние диагностики и лечения опухолей панкреатодуоденальной зоны : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – СПб., 2015. – С. 98-99.
8. **Попов В.В.** Возможности оптической когерентной томографии в дифференциальной диагностике стриктур желчных протоков / **В.В. Попов**, А.А. Поликарпов, С.В. Власенко, Д.А. Гранов, М.В. Агарков, П.Г. Таразов, С.Г. Щербак // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 28-34.
9. **Попов, В.В.** Возможности регионарной химиотерапии в лечении неоперабельного холангиоцеллюлярного рака / **В.В. Попов**, А.А. Поликарпов, С.А. Алентьев, П.Г. Таразов, С.В. Власенко, А.В. Козлов, М.В. Агарков, Д.А. Воробьевский, А.А. Хильчук, Э.М. Аминов // Актуальные вопросы интервенционной радиологии. Организация медицинской помощи, диагностика, лечение и реабилитация : материалы VII ежегодной науч.-практ. конф. с междунар. участием ИРСЗР. – СПб., 2016. – С. 21.
10. **Попов, В.В.** Первый опыт использования чрескожной чреспеченочной оптической когерентной томографии (ЧЧОКТ) в диагностике опухолей Клацкина / **В.В. Попов**, М.В. Агарков, С.В. Власенко, А.А. Поликарпов, А.А. Хильчук, Д.А. Воробьевский, Д.В. Гладышев, С.В. Лебедева, С.Г. Щербак // Внутрисосудистые методы визуализации : материалы 3-го Симп. с междунар. участием. – Оренбург, 2016. – С. 58.
11. **Попов, В.В.** Способ диагностики новообразований желчных протоков: пат. 2579621 Рос. Федерация / **Попов В.В.**, Поликарпов А.А., Гранов Д.А., Власенко С.В., Таразов П.Г., Агарков М.В.; заявитель и патентообладатель ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 20151075/14; заявл. 04.03.15; опубл. 10.04.16. – Бюл. № 10.