

Для цитирования: *Иванов В.В., Комкова Т.Б., Пери́на Е.А., Петро́в Л.Ю., Удуд Е.В., Хмелевская Е.С.* Хроническая описторхозная инвазия как фактор, отягощающий развитие холангиоцеллюлярного рака, по данным литературы. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(5): 171–179. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-171-179
For citation: *Ivanov V.V., Komkova T.B., Perina E.A., Petrov L.Yu., Udut E.V., Khmelevskaya E.S.* Chronic opisthorchiasis invasion as a factor aggravating the development of cholangiocellular carcinoma. A literature review. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(5): 171–179. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-171-179

ХРОНИЧЕСКАЯ ОПИСТОРХОЗНАЯ ИНВАЗИЯ КАК ФАКТОР, ОТЯГОЩАЮЩИЙ РАЗВИТИЕ ХОЛАНГИОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА, ПО ДАННЫМ ЛИТЕРАТУРЫ

В.В. Иванов, Т.Б. Комкова, Е.А. Пери́на, Л.Ю. Петро́в, Е.В. Удуд, Е.С. Хмелевская

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Цель исследования – обобщить современные литературные данные, указывающие на возможности ранней инвазивной и неинвазивной диагностики холангиокарциномы печени, и выявить возможные связи с хронической описторхозной инвазией. **Материал и методы.** Проведен поиск в базах данных Web of Science, PubMed, Scopus, Google scholar, Elibrary.ru. Было проанализировано более 200 источников, посвященных особенностям диагностики, распространения и методам лечения холангиоцеллюлярного рака печени, из которых 59 были включены в обзор, и выявлено, что имеется множество статистически доказанных закономерностей о влиянии хронического описторхоза на частоту холангиоцеллюлярного рака. **Результаты.** Методы ранней диагностики и лечения холангиокарциномы печени остаются до конца не разработанными. Причиной сложной морфологической верификации рака печеночных протоков являются разнообразие локализаций, длительный бессимптомный период и отсутствие специфических диагностических тестов. Результаты хирургического лечения опухолей печени не всегда удовлетворяют как пациентов, так и врачей из-за низкой 5-летней выживаемости, высокой частоты осложнений и поздней обращаемости больных за медицинской помощью. Кроме того, имеется сложность ведения предоперационного периода из-за необходимости компенсации функционального состояния печени, гипокоагуляции и нормализации нарушений белково-электролитного обмена, вследствие быстро развивающейся механической желтухи, которая осложняет течение онкологического процесса. **Заключение.** Ранняя дегельминтизация описторхоза является одним из факторов профилактики рака печени, а своевременная декомпрессия желчных протоков при механической желтухе приведет к повышению послеоперационной выживаемости, снижению количества осложнений и, возможно, радикальности лечения. Для целей ранней диагностики рака печени необходим постоянный поиск новых неинвазивных методов, основанных на знании молекулярного состава биологических жидкостей и тканей организма. Выполнение масс-спектрометрии желчи у пациентов с хроническим описторхозом может дать возможность получить новый способ диагностики рака печени и улучшить показатели его лечения.

Ключевые слова: холангиокарцинома, описторхоз, печень, перидуктальный фиброз, неоплазия, таргетная терапия, неинвазивная диагностика, циторедукция.

CHRONIC OPISTHORCHIASIS INVASION AS A FACTOR AGGRAVATING THE DEVELOPMENT OF CHOLANGIOCELLULAR CARCINOMA. A LITERATURE REVIEW

V.V. Ivanov, T.B. Komkova, E.A. Perina, L.Yu. Petrov, E.V. Udut,
E.S. Khmelevskaya

Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

Abstract

Objective: to summarize current literature data indicating the feasibility of using invasive and non-invasive procedures for the early detection of cholangiocarcinoma, and to identify associations with chronic opisthorchiasis invasion. **Material and Methods.** A literature search was conducted using Web of Science, PubMed, Scopus, Google Scholar, and Elibrary.ru databases. Over 200 publications on the diagnosis, prevalence, and treatment methods of cholangiocellular liver cancer were analyzed, with 59 included in the final review. Statistically significant relationships were found between chronic opisthorchiasis and an increased incidence of cholangiocellular carcinoma. **Results.** Early detection and treatment methods of cholangiocarcinoma remain challenging. The complexity of verifying hepatic duct cancer stems from its varied locations, its tendency to be asymptomatic until advanced stages, and the absence of specific, reliable early diagnostic tests. Surgical treatment of liver tumors does not always satisfy both patients and physicians due to low 5-year survival rates, high complication rates, and late presentation of patients for medical care. In addition, there is a difficulty in managing the preoperative period due to the need to compensate for the functional state of the liver, hypocoagulation and normalization of protein-electrolyte metabolism disorders due to rapidly developing mechanical jaundice. **Conclusion.** Early deworming of opisthorchiasis is one of the factors in the prevention of liver cancer, and timely decompression of the bile ducts in cases of mechanical jaundice increases survival and reduces the incidence of complications, potentially allowing for more radical treatment. Of crucial importance is the ongoing search for non-invasive diagnostic methods for the early detection of liver cancer, which focuses on the analysis of the molecular composition of biological fluids and tissues. Bile mass spectrometry in patients with chronic opisthorchiasis can potentially lead to new diagnostic methods for bile duct cancer and help improve treatment outcomes.

Key words: cholangiocarcinoma, opisthorchiasis, liver, periductal fibrosis, neoplasia, targeted therapy, noninvasive diagnostics, cytoreduction.

Печень и поджелудочная железа относятся к органам-мишеням описторхозной инвазии. На фоне явлений дуоденостаза и желчной гипертензии тела паразитов проникают в протоковую систему органов и вызывают развитие индуративных и пролиферативных процессов, в результате чего происходит морфологическое изменение органной структуры с последующим развитием активации соединительной ткани и процессов рубцевания [1]. Характерным признаком этого процесса является диффузный фиброз и периканаликулярный склероз желчевыведительной системы. В результате клеточной пролиферации происходит метapлазия эпителия протоковой системы с последующим появлением клеточной атипии с запуском процессов канцерогенеза. Международное агентство по изучению рака (IARC) называет описторхозную инвазию как канцерогенную с высоким фактором риска развития холангиоцеллюлярного рака печени (ХЦР). Кроме того, имеются работы, подтверждающие высокую канцерогенную активность хронического описторхоза и в плане развития рака

поджелудочной железы. По данным M.J. Gouveia et al., масс-спектрометрия желчи, полученной у животных с моделированным описторхозом, показала наличие разнообразных ДНК-аддуктов, связанных с хромосомными поражениями в клетках организма-хозяина [2]. Параллельно гистопатологический анализ выявил наличие хронического воспаления, выраженный перидуктальный фиброз и изменения эпителия желчных протоков, соответствующие билиарной интраэпителиальной неоплазии, что является доказанным предраковым состоянием, которое предшествует развитию ХЦР. Специфические метаболиты тел описторхов могут непосредственно повредить ДНК холангиоцитов, что также приводит к злокачественной трансформации клеток. К факторам риска развития ХЦР и рака поджелудочной железы относят хронический панкреатит, ожирение, возраст после 50 лет и мужской пол, особенно на фоне хронического описторхоза [3]. В результате токсического действия метаболитов тел описторхов в желчи появляются холестериновые и оксистериноподобные вещества,

обладающие мутагенным, генотоксичным, прооксидантным и провоспалительным действием, которые могут способствовать канцерогенезу желчных протоков. Кроме того, доказано более частое развитие колоректального рака, рака легких и молочной железы у людей, страдающих хроническим описторхозом.

Холангиоцеллюлярный рак, или холангиокарцинома печени, является малораспространенной, но агрессивной злокачественной опухолью, исходящей из эпителия желчных протоков. Среди злокачественных опухолей печени она находится на втором месте после гепатоцеллюлярного рака [4–7]. Заболеваемость в Европе составляет 1–3 случая на 100 000 человек, т.е. ежегодно фиксируется около 10 000 новых случаев данного заболевания. Пятилетняя выживаемость не превышает 9 %, при метастатическом ХЦР этот показатель резко снижается до нулевой отметки. Уровень распространенности ХЦР в странах Западной Европы, Северной Америки и Австралии составляет от 0,3 до 3,5 случая на 100 000 человек в год [8]. В США заболеваемость стабильно держится на уровне 8 000 случаев в год. В Западной Сибири заболеваемость существенно выше и составляет 9,3 случая на 100 000 населения в год [9]. Холангиоцеллюлярный рак – полиэтиологическое заболевание, включающее наследственную предрасположенность, некоторые заболевания печени (например, первичный склерозирующий холангит, неалкогольная жировая болезнь печени), инфекционные заболевания (гепатит В, вирус Эпштейна–Барр), неблагоприятные токсические воздействия факторов внешней среды и др. [10]. Имеются экспериментальные данные о том, что N-динитрозодиметиламин может служить индуктором холангиокарциногенеза, ассоциированного с печеночным сосальщиком [11, 12].

В Юго-Восточной Азии ключевыми факторами риска развития ХЦР являются обитающие в желчных протоках трематоды *Opisthorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis* (*Platyhelminthes*, класс *Trematoda*, семейство *Opisthorchiidae*). Международное агентство по изучению рака классифицировало два вида трематод как биологические канцерогены [13]. Несколько исследований по принципу «случай-контроль» были проведены в северо-восточном Таиланде, Южной Корее и Китае в 1987–2011 гг. и обнаружили статистически значимую связь. В Таиланде зафиксирован самый высокий показатель заболеваемости ХЦР – 90 случаев на 100 000 населения, за ним следуют Китай и Корея [14, 15]. *O. felinus* является близким родственником *O. viverrini* и распространен в Восточной Европе и Российской Федерации. Он значительно распространен в Западной Сибири, особенно в регионах Обь-Иртышского бассейна. Распространенность *O. felinus* у сибиряков достигает до 60 %, что в 100–1000 раз выше, чем в европейской части РФ

[16–20]. Ряд сообщений указывает на возможность развития ряда тяжелых осложнений, связанных с инфекцией *O. felinus* [1, 21]. Хроническая инфекция *O. felinus* может привести к тяжелым осложнениям со стороны гепатобилиарной системы, таким как холецистит, желчнокаменная болезнь, холангит и перидуктальный фиброз [22]. Имеются данные о долгосрочных последствиях инфекции *O. felinus* и ее связи с развитием ХЦР в эндемичных регионах [23].

Реальное количество случаев ХЦР может быть выше, чем представлено в статистических анализах, поскольку холангиокарциному сложно диагностировать на ранних сроках заболевания, а быстрое прогрессирование, ведущее к летальному исходу, не дает возможности провести своевременную диагностику и морфологическую верификацию. Кроме того, нередко ее ошибочно принимают за другие злокачественные опухоли. Причиной поздней диагностики и сложной морфологической верификации является разнообразие локализаций ХЦР: это внутripеченочная холангиокарцинома (ВПХ), внутripротоковая карцинома общего желчного протока, желчного пузыря и опухоль Клацкина, которая также имеет свои особенности локализации в печеночных протоках. Последняя группа локализаций эпителиальных опухолей выделена в группу инвазивного внутripротокового папиллярного рака желчных протоков (IPMB). Различают следующие гистологические варианты ВПХ: железисто-плоскоклеточная и плоскоклеточная карциномы, муцинозная карцинома, перстневидно-клеточная, светлоклеточная, мукоэпидермоидная, лимфоэпителиоподобная и саркоматозная ВПХ [8].

Одним из частых вариантов ХЦР является опухоль Клацкина, развитие которой обусловлено рядом факторов: на первом месте это описторхозная инвазия, клонорхоз, затем такие заболевания, как первичный склерозирующий холангит, кистозные трансформации желчных протоков, холелитиаз, цирроз печени, метаболический синдром. Частота встречаемости этого заболевания совпадает с природной очаговостью указанных паразитарных инфекций. Специфических симптомов при опухолях Клацкина нет, что не позволяет провести своевременную диагностику, чаще всего заболевание клинически манифестирует на стадии развития осложнений. Несмотря на рост заболеваемости в последние годы, отработанной лечебной тактики при опухолях Клацкина нет. Основным методом лечения хирургический, но 5-летняя выживаемость крайне низка из-за факторов,отягощающих течение заболевания. Самым «важным» из них являются механическая желтуха, инвазия опухоли в паренхиму печени, быстрое распространение по ходу желчных протоков и метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов.

Объем хирургического вмешательства обусловлен распространенностью и локализацией

опухолевого процесса согласно классификации по Bismuth–Corlette. Радикальная операция заключается в резекции общего печеночного протока вплоть до области его бифуркации и гемигепатэктомии или расширенной гемигепатэктомии. Если опухоль небольшая (I, реже II тип), то она удаляется вместе с IV сегментом печени [24–26]. Необходимость удаления области конfluence обусловлена опухолевым ростом из желчных протоков в близлежащую печеночную паренхиму. Кроме того, желчные протоки из первого сегмента (S1) печени впадают в конfluence ближе всего, поэтому есть публикации, сообщающие о том, что R0-резекция печени может быть достигнута только при удалении S1 [27, 28]. Край резекции печени должен быть удален от края опухоли не менее чем на 5 мм, в противном случае высока вероятность местного рецидива. Достичь R0-резекции не всегда возможно из-за близкого расположения сосудистых структур ее ворот, а визуально край опухоли не всегда виден из-за глубокого внутриорганный залегания. R1-резекция (менее 5 мм от края опухоли) в случае обнаружения в культе печени на микроскопическом уровне опухолевых клеток будет требовать проведения адьювантной химиотерапии. Трудность заключается в том, что удаление S1 печени технически сложно, а послеоперационный период часто осложняется печеночной недостаточностью из-за малого объема ремнанта. Все это ведет к снижению радикальности вмешательства. Так, по данным S. Bengmark et al., R0-резекция достигнута только в 18,2 % случаев [27]. Отдаленные результаты после R0- и R1-резекций печени практически не отличаются [29], что можно объяснить ошибкой оценки объема резекции органа.

Очевидно, что всегда необходимо добиваться полного удаления всего объема опухоли, но тот факт, что опухоль распространяется по эндотелию протоковой системы желчных протоков, осложняет ее визуализацию во время операции. В связи с этим часто выполняются большие резекции печени: гемигепатэктомия, чаще правосторонняя, с удалением первого сегмента при внутриорганный расположении опухоли, тогда как большая часть паренхимы остается свободной от нее.

В конце XX в. в Японии были внедрены в клиническую практику центральные резекции печени с меньшим объемом удаляемой части органа, что позволяет сохранить больший объем неизменной печеночной паренхимы. Центральная резекция печени заключается в удалении только I и IV (IVB) сегментов, либо I, IV (IVB) и V, или I, IV (IVB), V и VIII сегментов. Такие операции возможны после трехмерного моделирования патологического процесса в печени и не ведут к развитию печеночной недостаточности. Данная хирургическая методика соответствует представлением об онкологической радикальности вмешательства при резекции печеночных протоков с конfluence [30, 31].

Циторедуктивная R2-резекция (по краю визуально определяющейся опухоли) не должна планироваться на этапе определения тактики лечения, но если в силу каких-либо причин она выполняется, то должна дополняться интраоперационными способами воздействия на опухоль, такими как фотодинамическая (ФДТ) или лучевая терапия (ЛТ). Трансплантация печени является самым радикальным хирургическим лечением, но она применяется крайне редко вследствие поздней диагностики заболевания. В настоящее время, согласно национальным клиническим рекомендациям «Российского трансплантологического общества» (2013), при этом заболевании трансплантация печени считается противопоказанной. С 2004 г. существует метод лечения ХЦР по «протоколу Мейо», когда пересадка донорской печени проводится после химиолучевой терапии, но доказанного преимущества данная методика не имеет [32–34]. А если учитывать тот факт, что морфологическая верификация опухоли перед оперативным лечением проводится редко, то часть больных оперируется по поводу другой, не опухолевой патологии, поэтому данных о значимом преимуществе трансплантации печени у пациентов, страдающих опухолью Клацкина и ХЦР, нет. Большинство пациентов госпитализируются при наличии метастатического поражения регионарных лимфоузлов, в этом случае радикальные операции выполнить сложно.

Таким образом, выбор метода и объема оперативного вмешательства в значительной мере зависит от опыта оперирующего хирурга. Кроме того, значительную трудность представляет бессимптомное течение заболевания в начальную стадию, а появление симптоматики происходит с развитием механической желтухи и холангита. В этом случае лечение растягивается на несколько этапов. Обычно на первом этапе производится декомпрессия желчных протоков, чаще всего путем чрескожной пункционной холангиостомии. Если требуется обширная резекция печени, то в плане предоперационной профилактики печеночной недостаточности выполняется эмболизация ветвей воротной вены с целью искусственной гипертрофии здоровой доли печени. Далее производится основной этап оперативного лечения, заключающийся либо в радикальной резекции печени с лимфодиссекцией, либо в желчеотводящей операции.

К паллиативным вмешательствам, направленным на снятие симптомов механической желтухи и интоксикации при внепеченочной локализации (IPMB) опухоли, относится эндоскопическое стентирование желчных протоков. Данный вариант лечения может рассматриваться только у тех пациентов, прогнозируемая продолжительность жизни которых составляет не более 6 мес, поскольку используемые пластиковые стенты требуют замены

каждые 3 мес. Металлические стенты функционируют более длительное время, но они подвержены прорастанию опухолевой тканью [35].

Часть работ доказывает улучшение результатов оперативного лечения на фоне назначения капецитабина [36], некоторые источники свидетельствуют о положительном эффекте интраоперационной внутрипротоковой лучевой терапии, особенно если больной оперируется по поводу распространенного ХЦР [37, 38]. Другие авторы на основании проведенного анализа утверждают, что лучевая терапия не оказывает положительного эффекта на увеличение продолжительности и качество жизни больных с холангиоцеллюлярным раком [39]. Эффективность химиотерапии остается низкой, ее возможности, вероятно, достигли своего предела, поэтому необходима разработка новых методов воздействия на опухоль, к которым относятся иммунотерапевтические подходы к лечению, которые активно изучаются и внедряются в клиническую практику.

Ведутся работы по применению препаратов иммунотерапии и таргетной терапии, имеется доказанная эффективность использования ингибиторов мутантного белка BRAF при мутации p.V600E, метод основан на подавлении клеточного деления путем ингибирования патологически активных внутриклеточных киназ [40]. Отмечена эффективность таргетной терапии BRAF-мутированных злокачественных опухолей, таких как меланома, холангиокарцинома, колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого, саркомы мягких тканей, злокачественные глиомы и гемобласты, поэтому такая терапия не является специфичной только для ХЦР. Препараты дабрафениб и вемурафениб подавляют рост холангиокарциномы и ее метастазов и в некоторых случаях ведут к полному регрессу опухоли. Однако эпителиальные опухоли желчных протоков имеют различную локализацию, клинические проявления и разный молекулярно-генетический тип, в настоящее время выделено более 30 мутаций в гене BRAF, обладающих способностью вызывать опухоли желчных протоков [41].

В последнее время проводятся клинические исследования по терапии моноклональными антителами по схеме TOPAZ-1 у пациентов с метастатическим раком желчных протоков, в частности холангиокарциномой. Они показали, что комбинация дурвалумаба с цитостатиками приводит к улучшению выживаемости по сравнению с традиционной химиотерапией [42–45]. Эффективность молекулярно-направленной терапии окончательно не изучена, иммуногистохимическое исследование опухолевой ткани выполняется не всем оперированным пациентам, поэтому при отсутствии данных о потенциальных прогностических маркерах при прогрессировании на I–II линиях противоопухолевой терапии может быть рекомендован мультикиназный ингибитор регорафениб [46]. При невозможности таргетной терапии в качестве I

линии рекомендована химиотерапия гемцитабином и цисплатином, при ее неэффективности назначается II линия препаратов: фторпиримидины в монорежиме или комбинация оксалиплатина с капецитабином или иринотекана с 5-фторурацилом. В настоящее время в РФ комбинация дурвалумаба с гемцитабином и цисплатином включена в практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей печени и желчевыводящей системы в качестве альтернативы стандартной терапии I линии по поводу рака желчных протоков [47].

Мировая тенденция заключается в создании базы данных пациентов с внутрипеченочной локализацией ХЦР и IPNB с учетом демографических характеристик, результатов тестов, особенностей хирургического лечения, патологических находок и информации о последующем наблюдении. Пациенты делятся на внутрипеченочную и внепеченочную группы, а также на группы дисплазии и инвазивной карциномы. Далее отслеживаются результаты каждого наблюдения с оценкой качества лечения, что позволит в будущем выделить оптимальный метод терапии этой патологии в зависимости от стадии заболевания [48]. В связи с этим актуальной является разработка метода ранней диагностики ХЦР на фоне хронического описторхоза. Общепринятые варианты обследования пациентов, включающие выполнение УЗИ, КТ печени с контрастированием, МРХПГ, ангиографии, не гарантируют точной диагностики. В плане эндоскопического исследования желчных протоков возможно использование оптической системы SpyGlass, оснащенной высококачественной оптической системой, которая обеспечивает четкое изображение внутренних структур желчевыводящих путей. Это позволяет врачам более точно диагностировать характер, локализацию процесса и взять материал для гистологического исследования. Однако из-за сложности выполнения данной процедуры, особенно при типичной клинической картине и характерных данных визуализации (КТ, МРТ, ЭРХПГ), операция может быть выполнена без предварительной биопсии, чтобы избежать риска распространения опухолевых клеток или из-за технических сложностей взятия материала. Поэтому морфологическая диагностика не обязательна перед планируемым оперативным лечением [49]. Имеются работы, доказывающие повышение онкомаркера СА19–9, С-реактивного белка при билиарной обструкции, альфафетопротеина – при внутрипеченочной локализации [46].

Перспективной может считаться неинвазивная диагностика рака на основе методов анализа изображений хромато-масс-спектрограмм биологических жидкостей и тканей человека [50], при ХЦР для этого возможно рассмотрение желчи. В литературе известны работы по применению газовой хромато-масс-спектрометрии для диагностики рака мочевого пузыря, молочной железы, яичников, шейки матки, почки, гепатоцеллюлярной

карциномы. Для ХЦР таких работ пока нет и диагностические алгоритмы не разработаны.

Специфичным в канцерогенезе ХЦР может быть изучение свойств эпителиальных клеток желчных протоков с изучением появления специфичных белков-маркеров, говорящих о происходящей их атипичной трансформации. Доказано, что процесс фиброза протекает аналогично процессам канцерогенеза с перерождением эпителиальных клеток в мезенхимальные. Этот процесс сопровождается появлением ряда белков, говорящих о потере клеточных свойств протокового эпителия и запуске механизма канцерогенеза [51]. Изучение закономерностей эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) позволит в перспективе получить новые знания о холангиоканцерогенезе и механизмы ранней диагностики и прогнозирования течения заболевания. Последнее, в свою очередь, даст возможность улучшить результаты оперативного лечения и послеоперационной выживаемости данной категории больных [52].

Метод ранней диагностики ХЦР требует технологий, способных давать информацию о молекулярном составе желчи и наличии в ней органических веществ с небольшой молекулярной массой [53]. К последним относят метод диагностики патологического процесса в печени на основе определения и качественного анализа комплекса летучих органических соединений (ЛОС) [54, 55]. Имеются литературные сведения о повышении уровня белка TGF- β (трансформирующий фактор роста) в сыворотке крови при прогрессировании ХЦР и метастазировании опухоли, поэтому можно предположить, что он наряду с ЛОС участвует в канцерогенезе [56]. Преимуществами такого подхода являются неинвазивность анализа, минимальное время его проведения и низкая стоимость [57].

Кроме того, современное направление медицины предполагает индивидуальный подход к каждому пациенту, что может быть возможно с помощью высокотехнологических подходов к профилированию молекулярного ландшафта тканей с помощью методов масс-спектрометрии.

Современная масс-спектрометрия становится незаменимым инструментом в проведении фундаментальных и прикладных исследований благодаря чувствительности, специфичности и точности, обеспечивающим эффективный анализ сложных биологических соединений даже в незначительных концентрациях. Важным свойством современных масс-спектрометрических технологий является возможность автоматизации аналитического процесса, что открывает перспективы широкого внедрения в клиническую практику на этапах постановки диагноза, выбора стратегии лекарственной терапии и даже сопровождения работы хирурга-онколога в операционной [58].

Возможно, что ключевым фактором ранней диагностики станет более подробное изучение канцерогенеза на фоне описторхозной инвазии — ведь имеется статистически достоверная закономерность частоты встречаемости ХЦР в эндемичных по описторхозу районах [6, 7, 9, 19, 21, 23], а в удаленных препаратах опухоли обнаруживаются тела погибших описторхов [59]. Механизм канцерогенеза при ХЦР основан на развитии мутации белка BRAF при мутации p.V6000E, не исключено, что сам хронический описторхоз также приводит к развитию генной мутации из-за явлений хронической метаплазии эпителия желчных протоков за счет длительного хронического воспалительного процесса, а выделение специфического маркера этого процесса позволит выявить предпосылки для ранней постановки диагноза и начала специфического лечения. Перспективным направлением, на наш взгляд, является физико-химическое исследование желчи пациентов из онкологической группы риска на фоне описторхоза. Внедрение новых, более эффективных методов комплексной терапии позволит проводить результативное лечение на ранних стадиях заболевания, увеличить безрецидивный период после оперативного лечения, разработка препаратов таргетной терапии даст перспективу улучшения качества жизни пациентов с местнораспространенным опухолевым процессом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бражникова Н.А., Толкаева М.В. Рак печени, желчных путей и поджелудочной железы при хроническом описторхозе. Бюллетень сибирской медицины. 2002; 1(2): 71–77. [Brazhnikova N.A., Tolkaeva M.V. Cancer of liver, biliary tracts and pancreas at chronic opisthorchosis. Bulletin of Siberian Medicine. 2002; 1(2): 71–77. (in Russian)]. doi: 10.20538/1682-0363-2002-2-71-77. EDN: SBSJBR.
2. Gouveia M.J., Pakharukova M.Y., Laha T., Sripa B., Maksimova G.A., Rinaldi G., Brindley P.J., Mordvinov V.A., Amaro T., Santos L.L., Costa J.M.C.D., Vale N. Infection with *Opisthorchis felinus* induces intraepithelial neoplasia of the biliary tract in a rodent model. *Carcinogenesis*. 2017; 38(9): 929–37. doi: 10.1093/carcin/bgx042.
3. Jaikaew J., Songserm N., Charoenbut P., Thongchai C., Chada W. Environmental Management for *Opisthorchis viverrini* and Cholangiocarcinoma Prevention in a High-Risk Area of Thailand: The KALMeFS Model. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2024; 25(12): 4305–11. doi: 10.31557/APJCP.2024.25.12.4305.
4. Бугаев С.А., Варавва А.Б., Ветшева Н.Н., Вишневецкий В.А., Гранов Д.А., Гришанков С.А., Гурмиков Б.Н., Ершова А.Ю., Жариков Ю.О., Икрамов Р.З., Калинин Д.В., Карельская Н.А., Кармазановский Г.Г., Коваленко Ю.А., Маринова Л.А., Поликарпов А.А., Таразов П.Г., Тупикин К.А., Цыганков В.Н., Чжао А.В., Шипилова А.Н. Холангио-

целлюлярная карцинома. Под ред. А.В. Чжао. М., 2021. 368 с. [Bugayev S.A., Varava A.B., Vetsheva N.N., Vishnevsky V.A., Granov D.A., Grishankov S.A., Gurmikov B.N., Ershova A.Yu., Zharikov Yu.O., Ikramov R.Z., Kalinin D.V., Karelskaya N.A., Karmazanovsky G.G., Kovalenko Yu.A., Marinova L.A., Polikarpov A.A., Tarazov P.G., Tupikin K.A., Tsygankov V.N., Zhao A.V., Shipilova A.N. Kholilov angiocellular carcinoma. Ed. of A.V. Zhao. Moscow, 2021. 368 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-9704-5955-3. doi: 10.33029/9704-5955-3-CC-2021-1-368. EDN: NYJQZZ.

5. Steele J.A., Richter C.H., Echaubard P., Saenna P., Stout V., Sithithaworn P., Wilcox B.A. Thinking beyond *Opisthorchis viverrini* for risk of cholangiocarcinoma in the lower Mekong region: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2018; 7(1): 44. doi: 10.1186/s40249-018-0434-3.

6. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. Под ред. М.И. Давыдова и Е.М. Аксель. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011; 22(3s1). [Cancer statistics in Russia and the CIS countries in 2009. Ed. by M.I. Davydov and E.M. Aksel. Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences. 2011; 22(3s1). (in Russian)].

7. Фёдоров Н.М., Рыбка А.Г. Факторы риска холангиоканцерогенеза при паразитировании в организме природно-очагового экopa-

- тогена – гельминта *Opisthorchis felineus*. Вестник Нижневартского государственного университета. 2022; (4): 98–112. [Fedorov N.M., Rybka A.G. Risk Factors of Cholangiocarcinogenesis in Parasitization of a Natural Focal Ecopathogen Helminth *Opisthorchis felineus*. Bulletin of Nizhnevartovsk State University. 2022; (4): 98–112. (in Russian)]. doi: 10.36906/2311-4444/22-4/10. EDN: QLWLRV.
8. Khuntikeo N., Thinkhamrop B., Crellen T., Eamudomkarn C., Petney T.N., Andrews R.H., Sithithaworn P. Epidemiology and Control of *Opisthorchis viverrini* Infection: Implications for Cholangiocarcinoma Prevention. Recent Results Cancer Res. 2023; 219: 27–52. doi: 10.1007/978-3-031-35166-2_3.
9. Fedorova O.S., Kovshirina Y.V., Kovshirina A.E., Fedotova M.M., Deev I.A., Petrovskiy I.I., Filimonov A.V., Dmitrieva A.I., Kudakov L.A., Saltykova I.V., Odermatt P., Ogorodova L.M. *Opisthorchis felineus* infection and cholangiocarcinoma in the Russian Federation: A review of medical statistics. Parasitol Int. 2017; 66(4): 365–71. doi: 10.1016/j.parint.2016.07.010.
10. Moonsan S., Songserm N., Woradet S., Suksatan W. Effects of Health Literacy Promotion Programs for Preventing Opisthorchiasis and Cholangiocarcinoma: a Systematic Review and Meta-analysis. J Cancer Educ. 2023; 38(4): 1322–29. doi: 10.1007/s13187-023-02265-0.
11. Homsana A., Southisavath P., Kling K., Hattendorf J., Vorasane S., Paris D.H., Probst-Hensch N., Sayasone S., Odermatt P. Burden and risk factors of suspected cholangiocarcinoma in high *Opisthorchis viverrini* endemic rural communities in southern Lao PDR. PLoS Negl Trop Dis. 2024; 18(11): e0012617. doi: 10.1371/journal.pntd.0012617.
12. Woo H., Han J.K., Kim J.H., Hong S.T., Uddin M.H., Jang J.J. *In vivo* monitoring of development of cholangiocarcinoma induced with C. sinensis and N-nitrosodimethylamine in Syrian golden hamsters using ultrasonography and magnetic resonance imaging: a preliminary study. Eur Radiol. 2017; 27(4): 1740–47. doi: 10.1007/s00330-016-4510-4.
13. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012; 100(Pt B): 1–441.
14. Songserm N., Srithongtham O., Thongchai C., Joomjee R., Sansiritawisuk G. Investigation of Social Innovations for Handling *Opisthorchis viverrini* and Cholangiocarcinoma in Thailand's Highest-Risk Areas for Further Development of Successful Solution. Asian Pac J Cancer Prev. 2024; 25(8): 2911–17. doi: 10.31557/APJCP.2024.25.8.2911.
15. Prasopdee S., Rojithongpond T., Chitkoolsamphan Y., Pholhelm M., Yusuk S., Pattaraarchachai K., Butthongkomvong K., Kulsantiwong J., Phanakri T., Kunjantarachot A., Tesana S., Sathavornmanee T., Thitapakorn V. Update on the risk factors for opisthorchiasis and cholangiocarcinoma in Thailand. Parasites Hosts Dis. 2023; 61(4): 463–70. doi: 10.3347/PHD.23032.
16. Kafle A., Suttiaprasa S., Muhammad M., Tenorio J.C.B., Mahato R.K., Sahimin N., Loong S.K. Epigenetic Biomarkers and the Wnt/ β -Catenin Pathway in *Opisthorchis viverrini*-associated Cholangiocarcinoma: A Scoping Review on Therapeutic Opportunities. PLoS Negl Trop Dis. 2024; 18(9): e0012477. doi: 10.1371/journal.pntd.0012477.
17. Прохоров Б.Б. Описторхоз. Web-Атлас: Окружающая среда и здоровье населения России. 5.7. Заболеваемость населения. Инфекционные болезни: биогельминтозы. 1998. [Prokhorov B.B. Opisthorchiasis. Web-Atlas: Environment and Health of the Population of Russia. 5.7. Population Morbidity. Infectious Diseases: Biohelminthiasis. 1998. (in Russian)]. [Internet]. [cited 01.08.2024]. URL: <http://www.sci.aha.ru/ATL/ra55g.htm>.
18. Бронштейн А.М., Козлов С.С., Малышев Н.А., Бурова С.В., Максимова М.С., Федянина Л.В., Давыдова И.В. Завозной острый описторхоз в Москве: проблемы клинической и лабораторной диагностики и профилактики. Журнал инфектологии. 2019; 11(1): 76–83. [Bronshstein A.M., Kozlov S.S., Malyshev N.A., Burova S.V., Maksimova M.S., Fedyanina L.V., Davydova I.V. Acute infection of *Opisthorchis felineus* in Moscow: cases from delivered fish and cases in tourists travelled to endemic regions in Russia. Journal Infectology. 2019; 11(1): 76–83. (in Russian)]. doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-1-76-83. EDN: NFQSZN.
19. Fedorova O.S., Fedotova M.M., Zvonareva O.I., Mazeina S.V., Kovshirina Y.V., Sokolova T.S., Golovach E.A., Kovshirina A.E., Konovalova U.V., Kolomeets I.L., Gutor S.S., Petrov V.A., Hattendorf J., Ogorodova L.M., Odermatt P. *Opisthorchis felineus* infection, risks, and morbidity in rural Western Siberia, Russian Federation. PLoS Negl Trop Dis. 2020; 14(6): e0008421. doi: 10.1371/journal.pntd.0008421.
20. Simakova A.V., Chitnis N., Babkina I.B., Fedorova O.S., Fedotova M.M., Babkin A.M., Khodkevich N.E. Abundance of *Opisthorchis felineus* Metacercariae in cyprinid fish in the middle Ob River basin (Tomsk region, Russia). Food Waterborne Parasitol. 2021; 22: e00113. doi: 10.1016/j.fawpar.2021.e00113.
21. Pakharukova M.Y., Morodvin V.A. The liver fluke *Opisthorchis felineus*: biology, epidemiology and carcinogenic potential. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2016; 110(1): 28–36. doi: 10.1093/trstmh/trv085.
22. Мерзлякин Н.Б., Цхай В.Ф., Подгорнов В.Ф., Петров Л.Ю., Саруева А.П., Нороева Т.А., Грищенко М.Ю., След Н.Ю. Патоморфология и хирургические аспекты осложненного и сопутствующего описторхоза. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2020; 23: 1(72): 36–47. [Merzlikin N.V., Tskhai V.F., Podgornov V.F., Petrov L.Yu., Sarueva A.P., Noroeva T.A., Grishchenko M.Yu., Sled N.Yu. Pathomorphology and surgical aspects of complicated and concomitant opisthorchiasis. Problems in Reconstructive and Plastic Surgery. 2020; 23: 1(72): 36–47. (in Russian)]. doi: 10.17223/1814147/72/04. EDN: JWFFTI.
23. Fedorova O.S., Kovshirina A.E., Kovshirina Y.V., Hattendorf J., Onishchenko S.V., Katanakhova L.L., Taslicki S.S., Chizhikov A.V., Tataurov I.A., Vtorushin S.V., Sripa B., Ogorodova L.M., Odermatt P. *Opisthorchis felineus* Infection is a Risk Factor for Cholangiocarcinoma in Western Siberia: A Hospital-based Case-control Study. Clin Infect Dis. 2023; 76(3): 1392–98. doi: 10.1093/cid/ciac497.
24. Hayashi H., Shimizu A., Kubota K., Notake T., Masuo H., Yoshizawa T., Hosoda K., Sakai H., Yasukawa K., Soejima Y. Accuracy and limitations of preoperative assessment of longitudinal spread of perihilar cholangiocarcinoma. Asian J Surg. 2023; 46(11): 4743–48. doi: 10.1016/j.asjsur.2023.03.166.
25. Nagino M. Hepatopancreatoduodenectomy with simultaneous resection of the portal vein and hepatic artery: Ultimate superextended surgery for advanced perihilar cholangiocarcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2022; 29(6): 597–99. doi: 10.1002/jhpb.1102.
26. Baer H.U., Stain S.C., Dennison A.R., Eggers B., Blumgart L.H. Improvements in survival by aggressive resections of hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg. 1993; 217(1): 20–27. doi: 10.1097/0000658-199301000-00005.
27. Ratti F., Marino R., Pedica F., Gardini A.C., Cipriani F., Rimini M., Della Corte A., Cascinu S., de Cobelli F., Colombo M., Aldrighetti L. Radial and longitudinal margins in surgery of perihilar cholangiocarcinoma: When R1 definition is associated with different prognosis. Surgery. 2023; 174(3): 447–56. doi: 10.1016/j.surg.2023.05.014.
28. Dondorf F., Rohland O., Deeb A.A., Ardelit M., Settmacher U., Rauchfuss F. Value of palliative surgery in perihilar cholangiocarcinoma. Langenbecks Arch Surg. 2023; 408(1): 128. doi: 10.1007/s00423-023-02854-z.
29. Ratti F., Cipriani F., Lee Y., Marino R., Catena M., Aldrighetti L. Minimally-invasive Right Hepatectomy for Perihilar Cholangiocarcinoma. Chirurgia (Bucur). 2022; 117(1): 110–13. doi: 10.21614/chirurgia.2634. online.ahead.of.print.nov30.
30. Elvevi A., Laffusa A., Scaravaglio M., Rossi R.E., Longarini R., Stagno A.M., Cristofori L., Ciaccio A., Cortinovis D.L., Ivernizzi P., Massironi S. Clinical treatment of cholangiocarcinoma: an updated comprehensive review. Ann Hepatol. 2022; 27(5): 100737. doi: 10.1016/j.aohp.2022.100737.
31. Neuzillet C., Decraecker M., Larrue H., Ntanda-Nwandji L.C., Barbier L., Barge S., Belle A., Chagneau C., Edeline J., Guettier C., Huguet F., Jacques J., Le Bail B., Leblanc S., Lewin M., Malka D., Ronot M., Vendrely V., Vibert E., Bureau C., Bourliere M., Ganne-Carrie N., Blanc J.F. Management of intrahepatic and perihilar cholangiocarcinomas: Guidelines of the French Association for the Study of the Liver (AFL). Liver Int. 2024; 44(10): 2517–37. doi: 10.1111/liv.15948.
32. Ratti F., Marino R., Olthof P.B., Pratschke J., Erdmann J.I., Neumann U.P., Prasad R., Jarnagin W.R., Schnitzbauer A.A., Cescon M., Guglielmi A., Lang H., Nadalin S., Topal B., Maithele S.K., Hoogwater F.J.H., Alikhanov R., Troisi R., Sparrelid E., Roberts K.J., Malagò M., Hagendoorn J., Malik H.Z., Olde Damink S.W.M., Kazemier G., Schadde E., Charco R., de Reuver P.R., Groot Koerkamp B., Aldrighetti L.; Perihilar Cholangiocarcinoma Collaboration Group. Predicting utility of upfront surgery in perihilar cholangiocarcinoma: Machine learning analytics model to optimize treatment allocation. Hepatology. 2024; 79(2): 341–54. doi: 10.1097/HEP.0000000000000554.
33. Ethun C.G., Lopez-Aguilar A.G., Anderson D.J., Adams A.B., Fields R.C., Doyle M.B., Chapman W.C., Krasnick B.A., Weber S.M., Mezrich J.D., Salem A., Pawlik T.M., Poultides G., Tran T.B., Idrees K., Isom C.A., Martin R.C.G., Scoggins C.R., Shen P., Mogal H.D., Schmidt K., Beal E., Hatzaras I., Shenoy R., Cardona K., Maithele S.K. Transplantation Versus Resection for Hilar Cholangiocarcinoma: An Argument for Shifting Treatment Paradigms for Resectable Disease. Ann Surg. 2018; 267(5): 797–805. doi: 10.1097/SLA.0000000000002574.
34. Aoyagi Y., Gaudenzi F., Wakabayashi T., Teshigahara Y., Nie Y., Wakabayashi G. Robotic surgery for perihilar cholangiocarcinoma: a concise systematic review. Surg Endosc. 2025; 39(4): 2701–10. doi: 10.1007/s00464-025-11650-3.
35. Mizuno T., Ebata T., Yokoyama Y., Igami T., Yamaguchi J., Onoe S., Watanabe N., Kamei Y., Nagino M. Combined Vascular Resection for Locally Advanced Perihilar Cholangiocarcinoma. Ann Surg. 2022; 275(2): 382–90. doi: 10.1097/SLA.0000000000000432.
36. Esmail A., Badheeb M., Alnahar B., Almiqlash B., Sakr Y., Khasawneh B., Al-Najjar E., Al-Rawi H., Abudayyeh A., Rayyan Y., Abdelrahim M. Cholangiocarcinoma: The Current Status of Surgical Options including Liver Transplantation. Cancers (Basel). 2024; 16(11): 1946. doi: 10.3390/cancers16111946.

37. Бредер В.В. Рак желчевыводящей системы. Практическая онкология. 2012; 13(4): 269–75. [Breder V.V. Cancer of the biliary system. Practical Oncology. 2012; 13(4): 269–75. (in Russian)]. EDN: PUHUPH.
38. Таразов П.Г., Казачева Т.И. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в лечении внутрипеченочной холангиокарциномы (обзор литературы). Диагностическая и интервенционная радиология. 2021; 15(3): 55–66. [Tarazov P.G., Kagacheva T.I. Radiological and endovascular interventions in treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma (Literature review). Diagnostic and Interventional Radiology. 2021; 15(3): 55–66. (in Russian)]. doi: 10.25512/DIR.2021.15.3.06. EDN: UQAAGU.
39. Gkika E., Hallauer L., Kirste S., Adebahr S., Bartl N., Neeff H.P., Fritsch R., Brass V., Nestle U., Grosu A.L., Brunner T.B. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for locally advanced intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. BMC Cancer. 2017; 17(1): 781. doi: 10.1186/s12885-017-3788-1.
40. Перегудова М.В., Зарецкий А.Р., Бредер В.В., Романова К.А., Мороз Е.А., Лактионов К.К., Лукьянов С.А. Эффективность таргетной терапии у пациентки с BRAF-позитивной метастатической холангиокарциномой. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 8: 87–90. [Peregudova M.V., Zaretsky A.R., Breder V.V., Romanova K.A., Moroz E.A., Laktionov K.K., Lukyanov S.A. The effectiveness of targeted therapy in a patient with BRAF-positive metastatic cholangiocarcinoma. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2017; 8: 87–90. (in Russian)]. EDN: ZFVVC.
41. Грицкевич А.А., Гурмиков Б.Н., Байтман Т.П., Шипилова А.Н., Пайчадзе А.А., Чжао А.В. Холангиокарциногенез и таргетная терапия холангиокарциномы. Медицинский совет. 2021; (20): 101–109. [Gritskovich A.A., Gurmikov B.N., Baitman T.P., Shipilova A.N., Paichadze A.A., Zhao A.V. Cholangiocarcinogenesis and targeted therapy for cholangiocarcinoma. Medical Council. 2021; (20): 101–109. (in Russian)]. doi: 10.21518/2079-701X-2021-20-101-109. EDN: ZJCNUV.
42. Fritsch R. Durvalumab Plus Chemotherapy for Advanced Biliary Tract Cancer Treatment: Insights from the TOPAZ-1 Trial. healthbook TIMES Onco Hema. 2024; 21(3): 48–55. doi: 10.36000/HBT.OH.2024.21.157.
43. Greden T.F., Schwabe R., Bardeesy N., Ma L., Goyal L., Kelley R.K., Wang X.W. Immunology and immunotherapy of cholangiocarcinoma. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2023; 20: 349–65. doi: 10.1038/s41575-022-00741-4.
44. Ji G.W., Xu Z.G., Cao S.Y., Wang K., Wang X.H. [Current status and future perspectives on the methods of prognosis evaluation for intrahepatic cholangiocarcinoma]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2023; 61(6): 467–73. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112139-20221008-00424.
45. Yuan Z.G., Zeng T.M., Tao C.J. Current and emerging immunotherapeutic approaches for biliary tract cancers. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2022; 21(5): 440–49. doi: 10.1016/j.hbpd.2022.08.015.
46. Бредер В.В., Базин И.С., Косырев В.Ю., Ледин Е.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению биллиарного рака. Злокачественные опухоли. 2021; 11(3S2-1): 452–67. [Breder V.V., Bazin I.S., Kosyrev V.Yu., Ledin E.V. Practical recommendations for the drug treatment of biliary cancer. Malignant tumors. 2021; 11(3S2-1): 452–67. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-26. EDN: BHVLVM.
47. Бредер В.В., Ледин Е.В., Чубенко В.А., Орлова Р.В., Петкау В.В., Покатаев И.А. Место дурвалумаба в терапии рака желчевыводящей системы. Современная онкология. 2022; 24(4): 407–12. [Breder V.V., Ledin E.V., Chubenko V.A., Orlova R.V., Petkau V.V., Pokataev I.A. Place of durvalumab in the treatment of biliary tract cancer: a review. Modern Oncology. 2022; 24(4): 407–12. (in Russian)]. doi: 10.26442/18151434.2022.4.202006. EDN: SOFWQU.
48. Wu X., Li B., Zheng C. Clinicopathologic characteristics and long-term prognosis of intraductal papillary neoplasm of the bile duct: a retrospective study. Eur J Med Res. 2023; 28(1): 132. doi: 10.1186/s40001-023-01102-w.
49. Benson A.B. 3rd, Abrams T.A., Ben-Josef E., Bloomston P.M., Botha J.F., Clary B.M., Covey A., Curley S.A., D'Angelica M.I., Davila R., Ensminger W.D., Gibbs J.F., Laheru D., Malafa M.P., Marrero J., Meranze S.G., Mulvihill S.J., Park J.O., Posey J.A., Sachdev J., Salem R., Sigurdson E.R., Sofocleous C., Vauthey J.N., Venook A.P., Goff L.W., Yen Y., Zhu A.X. NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers. J Natl Compr Canc Netw. 2009; 7(4): 350–91. doi: 10.6004/jncn.2009.0027.
50. Prasopdee S., Pholhelm M., Yusuk S., Tangphatsornruang S., Butthongkomvong K., Kunjantarachot A., Phanaksri T., Kulsantiwong J., Tesana S., Thitapakorn V. Investigation of Plasma Cell-Free DNA and MiRNA in Cholangiocarcinoma and Opisthorchiasis Viverrini Patients. Asian Pac J Cancer Prev. 2024; 25(3): 739–46. doi: 10.31557/APJCP.2024.25.3.739.
51. Роженицов А.А., Коптина А.В., Митраков А.А., Шарипова Т., Цанаев И., Рыжков В.Л., Лычагин К.А., Фурин Р.Р., Митракова Н.Н. Метод диагностики онкологических заболеваний на основе анализа изображений хромато-масс-спектрограмм летучих метаболитов мочи. Современные технологии в медицине. 2014; 6(4): 151–59. [Rozhentsov A.A., Koptina A.V., Mitrov A.A., Sharipova T., Tsapaev I., Ryzhkov V.L., Lychagin K.A., Furina R.R., Mitrov N.N. A New Method to Diagnose Cancer Based on Image Analysis of Mass Chromatograms of Volatile Organic Compounds in Urine. Modern Technology in Medicine. 2014; 6(4): 151–59. (in Russian)]. EDN: TFSAR.
52. Жариков Ю.О., Коваленко Ю.А., Чжао А.В. Биомолекулярные факторы прогноза при опухоли Кляцкина. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016; (5): 82–85. [Zharikov Yu.O., Kovalenko Yu.A., Chzhao A.V. Biomolecular prognostic factors in Klatskin tumor. N.I. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2016; (5): 82–85. (in Russian)]. doi: 10.17116/hirurgia2016582-85. EDN: WANFBX.
53. Supradit K., Prasopdee S., Phanaksri T., Tangphatsornruang S., Pholhelm M., Yusuk S., Butthongkomvong K., Wongprasert K., Kulsantiwong J., Chukan A., Tesana S., Thitapakorn V. Differential circulating miRNA profiles identified miR-423-5p, miR-93-5p, and miR-4532 as potential biomarkers for cholangiocarcinoma diagnosis. Peer J. 2024; 12: e18367. doi: 10.7717/peerj.18367.
54. Prasopdee S., Tongsim S., Pholhelm M., Yusuk S., Tangphatsornruang S., Butthongkomvong K., Phanaksri T., Kunjantarachot A., Kulsantiwong J., Tesana S., Sathavornmanee T., Thitapakorn V. Biomarker potential of plasma cell-free DNA for cholangiocarcinoma. Heliyon. 2024; 10(24): e41008. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e41008.
55. Supradit K., Wongprasert K., Tangphatsornruang S., Yoocha T., Sonthirod C., Pootakham W., Thitapakorn V., Butthongkomvong K., Phanaksri T., Kunjantarachot A., Klongprateepoon H., Sattavacharavech P., Prasopdee S. microRNA profiling of exosomes derived from plasma and their potential as biomarkers for Opisthorchis viverrini-associated cholangiocarcinoma. Acta Trop. 2024; 258: 107362. doi: 10.1016/j.actatropica.2024.107362.
56. Гурмиков Б.Н., Коваленко Ю.А., Вишневский В.А., Чжао А.В. Молекулярно-генетические аспекты внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака: обзор литературы. Успехи молекулярной онкологии 2019; 6(1): 37–43. [Gurmikov B.N., Kovalenko Yu.A., Vishnevsky V.A., Zhao A.V. Molecular genetic aspects of intrahepatic cholangiocellular cancer: review of the literature. Advances in Molecular Oncology. 2019; 6(1): 37–43. (in Russian)]. doi: 10.17650/2313-805X-2019-6-1-37-43. EDN: NEHEGY.
57. Бухарина А.Б., Пенто А.В., Симановский Я.О., Никифоров С.М. Масс-спектрометрия летучих органических соединений при ионизации излучением лазерной плазмы. Квантовая электроника. 2021; 51(5): 393–99. [Bukharina A.B., Pento A.V., Simanovsky Ya.O., Nikiforov S.M. Mass spectrometry of volatile organic compounds during ionization by laser plasma radiation. Quantum Electronics. 2021; 51(5): 393–99. (in Russian)]. EDN: OCIUAW.
58. Хмелевская Е.С., Перина Е.А., Буйко Е.Е., Уфандеев А.А., Кайдаш О.А., Иванов В.В., Байков А.Н., Парочкина Е.В., Удут Е.В. Прецизионная медицина в онкологии: роль и перспективы масс-спектрометрии. Бюллетень сибирской медицины. 2024; 23(2): 162–82. [Khmelevskaya E.S., Perina E.A., Buyko E.E., Ufandeev A.A., Kaidash O.A., Ivanov V.V., Baikov A.N., Parochkina E.V., Udu E.V. Precision medicine in oncology: role and prospects of mass spectrometry. Bulletin of Siberian Medicine. 2024; 23(2): 162–82. (in Russian)]. doi: 10.20538/1682-0363-2024-2-162-182. EDN: NGTJEW.
59. Трифонов С.А., Коваленко Ю.А., Савельева Т.В., Глотов А.В., Гурмиков Б.Н., Чжао А.В., Чугунов А.О. Внутрипротоковая папиллярная опухоль желчного протока на фоне описторхоза: клиническое наблюдение. Хирург. 2023; 1–2: 45–52. [Trifonov S.A., Kovalenko Yu.A., Savelyeva T.V., Glotov A.V., Gurmikov B.N., Zhao A.V., Chugunov A.O. Intraductal papillary tumor of the bile duct against the background of opisthorchiasis: a clinical observation. Surgeon. 2023; 1–2: 45–52. (in Russian)]. doi: 10.33920/med-15-2301-06. EDN: NCQAWZ.

Поступила/Received 18.08.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 08.08.2025

Принята к публикации/Accepted 20.10.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванов Владимир Владимирович, кандидат биологических наук, доцент, руководитель центра доклинических исследований, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-3326-729X.

Комкова Татьяна Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-1622-2356.

Перина Екатерина Александровна, младший научный сотрудник, центр доклинических исследований, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-4273-8228.

Петров Лев Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0001-9598-3748.

Удут Елена Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-6104-4782.

Хмелевская Екатерина Сергеевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник центра биологических исследований и биоинженерии ЦНИЛ, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-1776-4149.

ВКЛАД АВТОРОВ

Иванов Владимир Владимирович: сбор и интерпретация данных.

Комкова Татьяна Борисовна: разработка концепции и дизайна исследования.

Перина Екатерина Александровна: статистическая обработка данных.

Петров Лев Юрьевич: написание текста статьи.

Удут Елена Владимировна: критическое редактирование с внесением важного интеллектуального содержания.

Хмелевская Екатерина Сергеевна: написание черновика статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, заявка № 23-69-10035 от 14.11.22.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir V. Ivanov, PhD, Associate Professor, Head of the Preclinical Research Center, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3326-729X.

Tatyana B. Komkova, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases with a course of Traumatology and Orthopedics, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-1622-2356.

Ekaterina A. Perina, Junior Researcher, Preclinical Research Center, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-4273-8228.

Lev Yu. Petrov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Surgical Diseases with a course of Traumatology and Orthopedics, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-9598-3748.

Elena V. Udut, MD, DSc, Head of the Central Research Laboratory, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-6104-4782.

Ekaterina S. Khmelevskaya, MD, PhD, Researcher, Center for Biological Research and Bioengineering of the Central Research Laboratory, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-1776-4149.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Vladimir V. Ivanov: data collection and interpretation.

Tatyana B. Komkova: study concept and design development.

Ekaterina A. Perina: statistical data processing.

Lev Yu. Petrov: manuscript writing.

Elena V. Udut: critical revision with the addition of important intellectual content.

Ekaterina S. Khmelevskaya: manuscript drafting.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

The work was supported by the Russian Science Foundation, application No. 23-69-10035 dated 11/14/2022.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.