

Билиарный папилломатоз как причина стриктуры конfluence желчных протоков

Погребняков И.В., Сергеева О.Н., Черкасов В.А.,
Панов В.О., Чистякова О.В., Долгушин Б.И.

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»; 115478, г. Москва,
Каширское шоссе, д. 23, Российская Федерация

В работе представлено редкое клиническое наблюдение билиарного папилломатоза, ставшего причиной стриктуры внепеченочных желчных протоков и механической желтухи. Подробно освещены дифференциальная диагностика заболевания, особенности рентгенэндобилиарных вмешательств, предложен не описанный ранее способ лечения, состоящий в сочетанном системном и интрапротоковом применении отечественного противоопухолевого препарата из группы алкилирующих средств – проспидина. Благодаря такому лечебному подходу удалось избавить пациента от стриктуры, удалить холангиостомические дренажи, получить благоприятные отдаленные результаты.

Ключевые слова: билиарный папилломатоз, стриктура внепеченочных желчных протоков, механическая желтуха, Клацкин-мимикрирующие заболевания, ЧЧХС, проспидин.

Biliary Papillomatosis Causing Bile Duct Confluence Stricture

Pogrebnyakov I.V., Sergeeva O.N., Cherkasov V.A.,
Panov V.O., Chistyakova O.V., Dolgushin B.I.

FSBI N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115478, Russian Federation

It is presented rare observation of biliary papillomatosis causing bile duct confluence stricture with following obstructive jaundice. The differentiated diagnosis and features of interventional procedures are discussed in detail. The authors also suggest never previously mentioned method of biliary papillomatosis therapy consisting of systemic and local intraductal prospidine (alkylating anticancer drug) application. Thanks to this therapeutic approach stricture was cured followed by drainage removal. Favorable long-term results were obtained.

Key words: biliary papillomatosis, extrahepatic bile ducts stricture, obstructive jaundice, Klatskin-mimicking diseases, trans-hepatic cholangiostomy, prospidine.

● Введение

Папилломы являются редкими доброкачественными опухолями желчных путей. Морфологически они представляют собой сопочковые структуры из пролиферирующего диспластического эпителия желчных протоков на тонкой фиброваскулярной ножке [1]. Выделяют отдельные папилломы и папилломатоз – патологический процесс, характеризующийся образованием множества папиллом на участке слизистой. По классификации опухолей пищеварительной системы ВОЗ 2010 г. билиарные папилломы и папилломатоз относят к группе интрапротоковых папиллярных новообразований желчных путей (Intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB)) [2]. Даже при отсутствии клинических проявлений рекомендуется лечение в силу высокого риска малигнизации новообразований. Обычно билиарные папилломы и папилломатоз не являются бессимптомными, мани-

фестируют ремитирующей/постоянной механической желтухой, рецидивирующим холангитом. Отсутствие специфических клинических и инструментально-лабораторных признаков, малая распространенность папилломатоза желчных протоков и недостаток опыта ведения таких пациентов приводят к значительным сложностям в диагностике и лечении этих заболеваний. Приводим клиническое наблюдение.

Пациент 1935 г.р. впервые обратился в феврале 2009 г. с жалобами на выраженную слабость, желтушность кожи и слизистых оболочек, ахоличный стул, темную мочу, отсутствие аппетита, умеренную боль в правом подреберье. Похудел на 10–12 кг за 2 мес. В 1975 г. перенес холецистэктомию, наружное дренирование протоков по Керу по поводу острого калькулезного холецистита, холедохолитиаза. Дренаж был удален через 10 дней. В марте 2009 г. выполнена эндоскопическая полипэктомия (два фрагмента) из тела

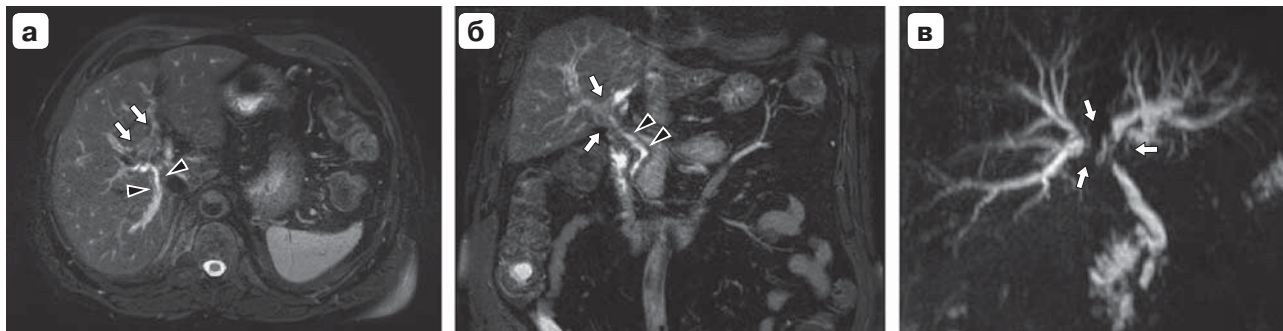


Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма. а – аксиальное 2D TSE T2ВИ: внутриспеченочные желчные протоки расширены, стенки неравномерно утолщены (крупные стрелки), в области конфлюенса вдоль желчных протоков выявлено муфтообразное образование $2,5 \times 2,0$ см (стрелки), просвет общего печеночного протока четко не виден; б – коронарное 2D TSE T2ВИ: стенка общего желчного протока неравномерно утолщена на всем протяжении (крупные стрелки), общий желчный проток имеет угловидный изгиб, зона конфлюенса долевых протоков дифференцируется нечетко (стрелки); в – режим холангиографии, внутриспеченочные (субсегментарные, сегментарные) и долевые протоки неравномерно расширены, просвет желчных протоков в области конфлюенса не дифференцируется (стрелки).

желудка, гистологическое заключение – эпителий слизистой оболочки с пролиферацией, метаплазией и гиперпластический полип. У матери пациента в анамнезе множественные полипы мочевого пузыря. Желтуха развилась в январе 2009 г. При обследовании в инфекционной клинической больнице был исключен диагноз вирусного гепатита и заподозрено образование головки поджелудочной железы, по поводу чего больной был направлен в нашу клинику. Общее состояние средней степени тяжести, кожный покров сухой, желтушный, слизистые и склеры иктеричные. Лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 18 в минуту. Тоны сердца умеренно приглушены, ритмичные. АД 120 и 80 мм рт. ст., пульс 68 в минуту, удовлетворительных качеств. Живот мягкий, не вздут, умеренно болезнен-

ный в правом подреберье, равномерно участвует в акте дыхания. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см. Селезенка не увеличена. Стул ахоличный. Мочеиспускание безболезненное, моча темного цвета. Проведено комплексное обследование. Уровень опухолевых маркеров не повышен: альфа-фетопротеин 1,92 МЕ/мл, РЭА 2,86 нг/мл, СА 19-9 29,61 Ед/мл. В биохимическом исследовании крови признаки холестаза и цитолиза: билирубин общий 80 мкмоль/л, прямой билирубин 60,4 мкмоль/л; γ ГТП 1251 Ед/л, ЩФ 1112 Ед/л; АлАТ 241,5 Ед/л, АсАТ 128,2 Ед/л. Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) (рис. 1). Обнаружено расширение внутриспеченочных желчных протоков, в области конфлюенса – опухолевидное образование $2,5 \times 2,0$ см (формально – картина опухоли Клацкина), клетчатка вдоль внутриспеченоч-

Погребняков Игорь Владимирович – ординатор отдела лучевой диагностики и интервенционной радиологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН. **Сергеева Ольга Николаевна** – канд. мед. наук, научный сотрудник отдела лучевой диагностики и интервенционной радиологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН. **Черкасов Валерий Андреевич** – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела лучевой диагностики и интервенционной радиологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН. **Панов Вадим Олегович** – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела лучевой диагностики и интервенционной радиологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН. **Чистякова Ольга Васильевна** – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической цитологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН. **Долгушин Борис Иванович** – доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАМН, заведующий отделом лучевой диагностики и интервенционной радиологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН.

Для корреспонденции: Погребняков Игорь Владимирович – 117630, г. Москва, ул. Воронцовские пруды, д. 7, кв. 187. Тел.: +7-915-078-28-56. E-mail: i.pogr@mail.ru

Pogrebnyakov Igor Vladimirovich – Resident of Diagnostic and Interventional Radiology Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMSci. **Sergeeva Olga Nikolaevna** – Cand. of Med. Sci., Researcher of Diagnostic and Interventional Radiology Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMSci. **Cherkasov Valery Andreevich** – Cand. of Med. Sci., Senior Researcher of Diagnostic and Interventional Radiology Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMSci. **Panov Vadim Olegovich** – Cand. of Med. Sci., Chief Researcher of Diagnostic and Interventional Radiology Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMSci. **Chistyakova Olga Vasil'evna** – Cand. of Med. Sci., Chief Researcher of Clinical Cytology Laboratory, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMSci. **Dolgushin Boris Ivanovich** – Doct. of Med. Sci., Professor, RAMSci Corresponding Member, Head of Diagnostic and Interventional Radiology Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMSci.

For correspondence: Pogrebnyakov Igor Vladimirovich – Apt. 187, 7, Vorontsovskiy Prudy str., Moscow, 117630. Russian Federation. Phone: +7-915-078-28-56. E-mail: i.pogr@mail.ru



Рис. 2. Фистулохолангиограмма. Внутрипеченочные желчные протоки расширены, проток правой доли в области конfluence на протяжении 3 см фуллярно сужен (стрелки), область слияния долевых протоков также сужена. Общий печеночный и общий желчный протоки не изменены.

ных протоков с признаками умеренного отека. Поджелудочная железа имеет сглаженные нечеткие контуры с округлым расширением на уровне головки, ее размеры: на уровне головки увеличена до 4,06 см, на уровне тела — до 2,78 см, на уровне хвоста — до 3,86 см. Вирсунгов проток дифференцируется фрагментарно, до 2 мм. Проведена колоноскопия. Обнаружен полип сигмовидной кишки и мелкие формирующиеся полипы поперечной ободочной кишки — тубуло-виллезные аденомы с умеренной дисплазией эпителия. Выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС): полип кардиального отдела желудка, 4-й тип, гистологически — гиперпластический полип с активным воспалением. В связи с признаками нарастающей печеночной недостаточности и механической желтухи выполнена билатеральная чрескожная чреспеченочная холангиостомия (ЧЧХС). На прямых холангиограммах правый долевой проток на протяжении 3 см фуллярно сужен, проток VI сегмента аномально впадает в проток левой доли, область их слияния также сужена. Общий печеночный проток и общий желчный проток не изменены (рис. 2). Трижды выполнена браш-биопсия из зоны стриктуры конfluence печеночных протоков под контролем рентгенотелевидения через холангиостому. При неоднократных цитологических исследованиях в полученном материале обнаружены клетки соответствовали гиперплазии эпителия с образованием сосочковых структур. Также выполнена тонкоигольная биопсия головки поджелудочной железы под контролем ультразвукового исследования (УЗИ). При цитологическом исследовании пунктата — материал в виде эпителия, бесструктурного вещества, слизи. Учитывая несоответствие результатов МРТ (формальная картина опухоли Клацкина) и результатов неоднократных цитологических исследова-

ний (отсутствие достоверных признаков злокачественного роста), рекомендовано проведение противовоспалительной, гепатопротекторной, холеретической (усиливающей секрецию желчи гепатоцитами) и иммуномодулирующей терапии в течение 6 нед с последующим динамическим магнитно-резонансным и цитологическим контролем. При повторной МРТ — отсутствие отрицательной динамики, но сохранение неравномерного расширения внутрипеченочных желчных протоков без признаков билиарной гипертензии, а также области конfluence по данным антеградной холангиографии (рис. 3). При повторном цитологическом исследовании материала из области стриктуры желчных протоков получен пролиферирующий эпителий, расположенный в виде сосочковых структур. Учитывая отсутствие достоверных признаков опухолевого роста, нормальный уровень опухолевых маркеров, содружественное поражение поджелудочной железы (увеличение головки без признаков злокачественного роста), наличие множества полипов в желудке и толстой кишке, семейный анамнез, сделано заключение о папилломатозе желчных протоков. Состояние расценено как частное проявление системного патологического процесса, выражающегося в пролиферации эпителия разных отделов пищеварительной системы. С учетом распространенности папилломатозного поражения слизистых полых органов пищеварительной системы было решено провести системную терапию, для которой был использован проспидин — противоопухолевый препарат [3], успешно применяющийся при рецидивирующих папилломах верхних дыхательных путей [4], а также при урогенитальных папилломах (неопубликованные сведения). Препарат можно применять местно и системно, тяжелые токсические реакции, а также угнетающее воздействие на кроветворение отсутствуют. Проведен 15-дневный курс внутримышечного (курсовая доза 3,0 г) и внутрипротокового (курсовая доза 1,0 г) введения препарата. При контрольной холангиографии через 3 нед — свободное поступление контрастного препарата в двенадцатиперстную кишку (ДПК) и отсутствие внутрипротоковой гипертензии (рис. 4). Удалили левый холангиостомический дренаж. При МРТ через 1 мес — положительная динамика, отсутствие билиарной гипертензии. Зона конfluence долевых протоков печени четко видна, дополнительных образований и патологических сужений нет (рис. 5). Удален правый холангиостомический дренаж. В биохимическом анализе крови (октябрь 2009 г.) — положительная динамика: билирубин общий 13,2 мкмоль/л; ЩФ 597 Ед/л; АлАТ 32,3 Ед/л; АсАТ 35 Ед/л. Для закрепления эффекта проведен второй курс внутримышечного введения препарата (курсовая доза 3,0 г). На протяжении 5 лет проводим динамическое наблюдение: общий и биохимический анализ крови, МРТ брюшной полости 1 раз в 3 мес в течение первых 2 лет и 1 раз в 6 мес в последующие годы, ЭГДС, колоноскопия 1 раз в год. Рецидива желтухи, холангита не отмечено. Вновь обнаруженные полипы желудка и толстой кишки были

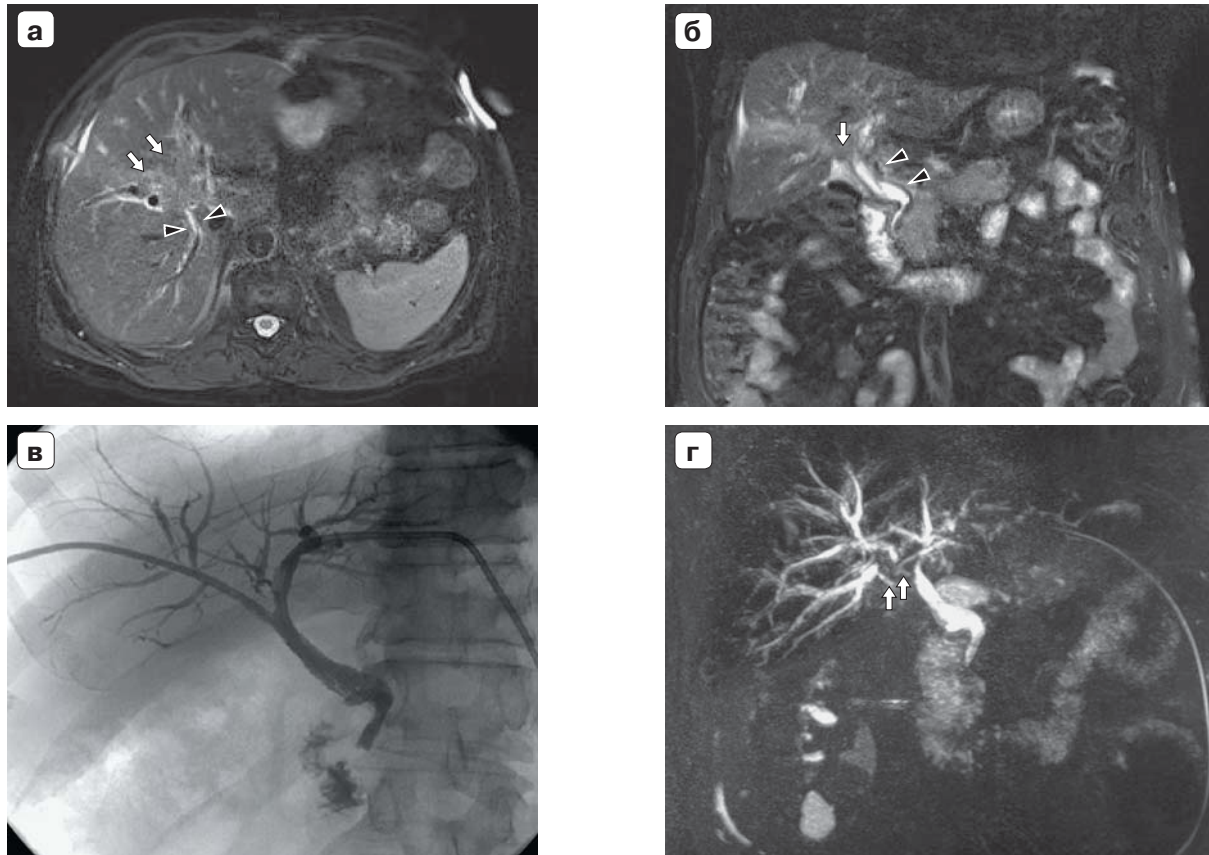


Рис. 3. Результаты повторного обследования после медикаментозной терапии. а – магнитно-резонансная томограмма (аксиальное 2D TSE T2ВИ), зона конfluence долевых протоков дифференцируется нечетко (стрелки), уменьшилось расширение внутрипеченочных желчных протоков (крупные стрелки), отек вдоль внутрипеченочных желчных протоков усилился (состояние после ЧЧХС); б – магнитно-резонансная томограмма (коронарное 2D TSE T2ВИ), зона конfluence долевых протоков дифференцируется нечетко (стрелка), стенка верхней трети общего желчного протока стала более ровной, ее толщина уменьшилась (крупные стрелки), перегиб общего печеночного и общего желчного протоков сгладился; в – фистулохолангиограмма, сохраняются сужения субсегментарных, сегментарных и долевых протоков, а также области конfluence; г – магнитно-резонансная холангиопанкреатикограмма, сохраняется неравномерное расширение внутрипеченочных желчных протоков без признаков билиарной гипертензии, просвет в области конfluence по-прежнему не дифференцируется (стрелки).

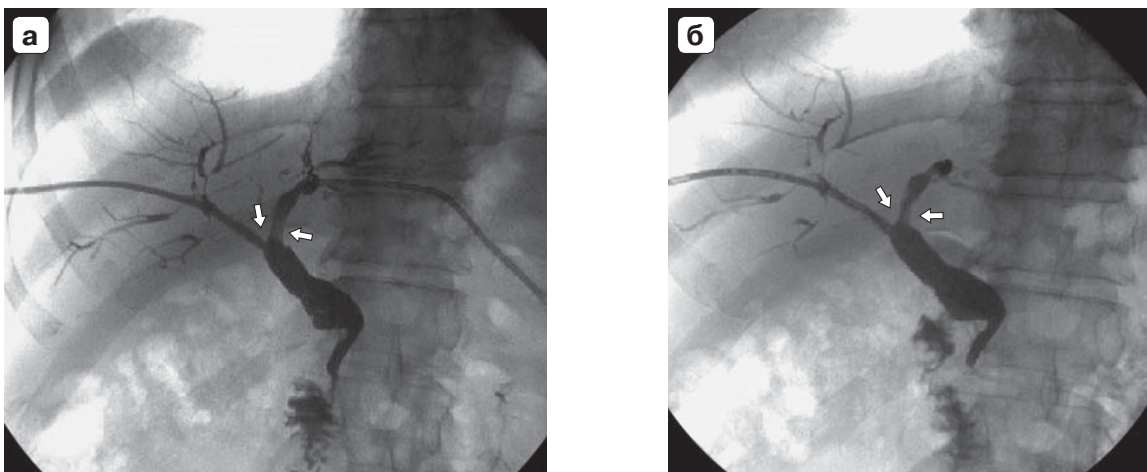


Рис. 4. Фистулохолангиограмма. Состояние через 3 нед после медикаментозного лечения. а – свободное поступление контрастного препарата в ДПК, уменьшение признаков внутрипротоковой гипертензии; б – удален левый холангиостомический дренаж, зона конfluence дифференцируется (стрелки).

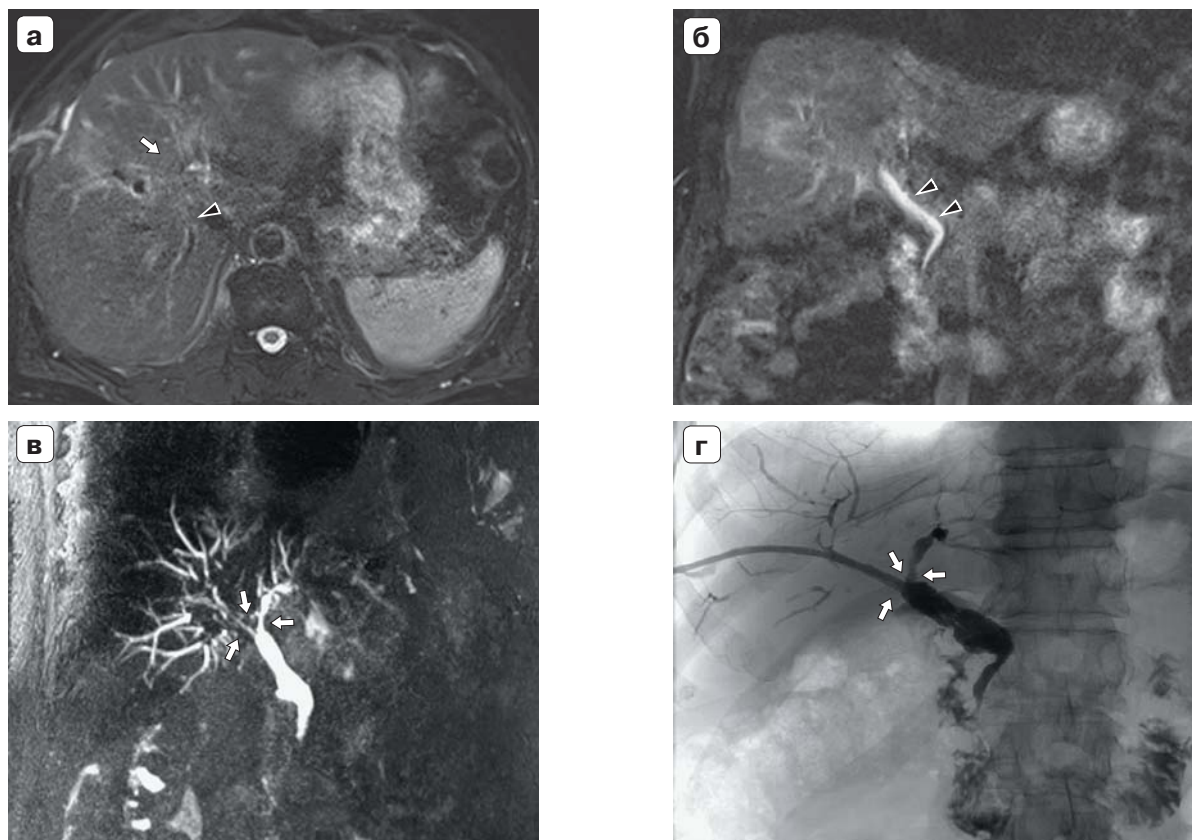


Рис. 5. Результаты контрольного обследования через месяц. а – магнитно-резонансная томограмма (аксиальное 2D TSE T2ВИ), в правой доле дренаж с умеренным перифокальным отеком печеночной ткани, внутрипеченочные протоки существенно не расширены (крупная стрелка); б – магнитно-резонансная томограмма (коронарное 2D TSE T2ВИ:), сохраняется повышенная ригидность стенок внепеченочных желчных протоков с еще менее выраженным угловым изгибом общего печеночного протока (крупные стрелки); в – магнитно-резонансная холангиопанкреатикограмма, дальнейшее уменьшение расширения внутрипеченочных желчных протоков, конглоуенс дифференцируется; г – фистулохолангиограмма, отсутствие признаков протоковой гипертензии, быстрая эвакуация контрастного препарата в ДПК, появление просвета конглоуенса (стрелки).

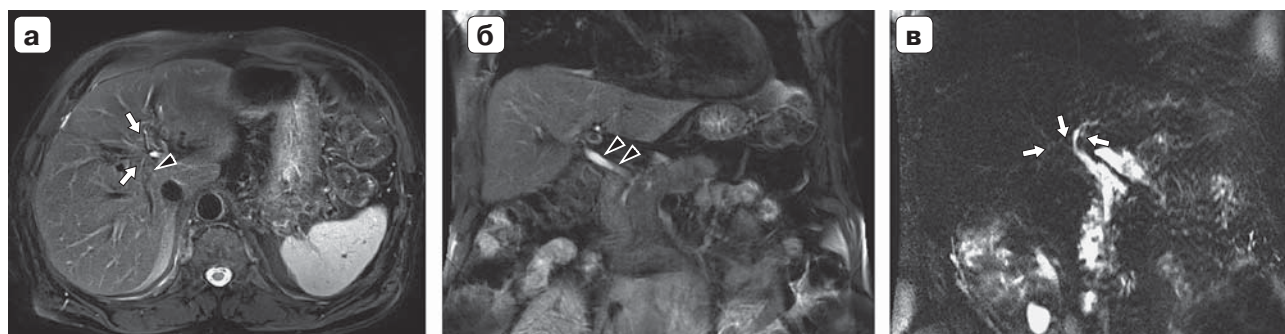


Рис. 6. Результаты обследования через 4,5 года после лечения. а – магнитно-резонансная томограмма (аксиальное 2D TSE T2ВИ), внутрипеченочные желчные протоки не расширены (крупная стрелка), зона конглоуенса четко дифференцируется (стрелки); б – магнитно-резонансная томограмма (коронарное 2D TSE T2ВИ:), общий желчный проток не расширен, его стенка не утолщена (крупные стрелки); в – магнитно-резонансная холангиопанкреатикограмма, внутрипеченочные протоки четко не дифференцируются, область конглоуенса без признаков дополнительных образований (стрелки).

эндоскопически удалены в 2010 г.: в толстой кишке тубуло-ворсинчатая аденома с умеренной дисплазией эпителия, в желудке – гиперпластический полип. При МРТ и биохимическом анализе в 2013 г. признаков рецидива заболевания и холестаза нет (рис. 6).

Существует ряд воспалительных, инфекционных, сосудистых и других заболеваний, кото-

рые имеют клинические проявления и лучевую картину, сходные с холангиокарциномой ворот печени. Эта группа заболеваний получила в иностранной литературе название “Клацкин-мимикрирующие поражения”, “злокачественный маскарад” или “псевдо-Клацкин опухоли” [5, 6]. Дифференциальная диагностика включает такие состояния, как первичный склерозирую-

Таблица 1. Частота Клацкин-мимикрирующих поражений по результатам гистологического исследования

Автор	Год	Частота, %
Myburgh J.A. [6]	1995	3
Verbeek P.C. et al. [8]	1992	13
Gerhards M.F. et al. [9]	2001	15
Knoefel W.T. et al. [10]	2003	18
Koea J. et al. [11]	2004	24
Wetter L.A. et al. [7]	1991	31
Juntermanns B. et al. [12]	2011	10

ший холангит, IgG4-склерозирующая холангиопатия, СПИД-ассоциированная холангиопатия, гранулематозы (тубулярный туберкулез, микозы, криптоспоридиоз, саркоидоз и др.), синдром Мириззи, сосудистые заболевания (ишемическая холангиопатия, портальная гипертензия), болезнь Ормонда, неэпителиальные глиосные опухоли, а также описанный папилломатоз желчных протоков (IPNB).

По данным различных авторов, доля Клацкин-мимикрирующих поражений (подтвержденных результатами гистологического исследования операционного материала) варьирует от 5 до 20%, достигая 31% в отдельных наблюдениях (табл. 1) [6–12].

В литературе не удалось найти даже приблизительной оценки частоты таких поражений у неоперированных больных. Обусловлено это, по всей вероятности, отсутствием общепринятой практики проведения внутрипротоковой биопсии у больных с глиосными стриктурами. Внутрипротоковая браш- и (или) щипцовая биопсия не представляет существенных технических сложностей для специалиста и по переносимости пациентом сравнима с холангиографией, но требует высокой квалификации цитолога или морфолога. Результаты внутрипротоковой биопсии могут стать определяющими в выборе тактики ведения пациента. Достоверное отсутствие признаков злокачественного роста при неоднократных исследованиях зачастую позволяет пациенту избежать ненужных хирургических вмешательств или исключить диагноз нерезектабельной холангиокарциномы и направить диагностический поиск в другое русло.

В представленном наблюдении у пациента были классические признаки опухоли Клацкина: механическая желтуха, рецидивирующий холангит, значительная потеря массы тела, стриктура конфлюенса желчных протоков типа Bismuth IV по данным МРТ и холангиографии. Только результаты трех цитологических исследований заставили остановиться на Клацкин-подобном поражении желчных протоков.

Отсутствие свидетельств о злокачественной опухоли еще не означает установления уточненного диагноза заболевания желчных протоков.

Пролиферирующий эпителий с формированием сосочковых структур в материале из желчных протоков не является патогномичным признаком и может наблюдаться при целом ряде патологических состояний. Однако, устанавливая диагноз, принимали во внимание системный патологический процесс, выражающийся в пролиферации эпителия слизистых разных отделов желудочно-кишечного тракта, семейный анамнез пациента.

В целом диагноз при неопухоловой высокой билиарной стриктуре сложный, его устанавливают на основании клинических, лабораторных, морфологических признаков, при этом важны наблюдательность, эрудиция и способность к синтетическому мышлению. Вероятно, в ряде наблюдений оправдан диагноз *ex juvantibus*, поскольку альтернативой является тяжелое инвалидизирующее состояние, усугубляющееся чрескожными чреспеченочными дренажами и персистирующим хроническим холангитом.

Трудности ведения пациентов, страдающих билиарным папилломатозом, не исчерпываются сложной диагностикой. В литературе отсутствуют рекомендации по стандартному лечению этих пациентов, и в каждом наблюдении применялась индивидуальная лечебная тактика. При единичных папилломах (до 3), как правило, выполняют хирургические вмешательства (резекцию печени и протоков различного объема), при распространенном папилломатозном поражении желчных путей описывают эндобилиарные вмешательства различного объема и трансплантацию печени [12].

Резекцию часто рекомендуют ввиду высокой скорости роста и возможной малигнизации, диффузного характера заболевания и увеличения показателей выживаемости после радикальной операции [13, 14]. Трансплантация печени была предложена в качестве альтернативы [15], но у многих пациентов с билиарным папилломатозом – болезнью пожилых людей (средний возраст больных 63 года) [16] – такая операция оказывается невозможной ввиду преклонного возраста и сопутствующих сердечно-сосудистых факторов риска.

Описаны минимально инвазивные методы лечения: эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) с дополнительной внутрипротоковой баллонной дилатацией – 2 [17], аргон-плазменная коагуляция – 2 [18, 19], фотодинамическая терапия – 1 [16], внутрипросветная высокодозная брахитерапия (^{192}Ir) – 1 [20]. Результаты проведенного лечения обобщены в табл. 2.

Наиболее подробный метаанализ, проведенный Y.P. Yeung и соавт. [21], включает 78 наблюдений аденоматоза желчных протоков, независимо от морфологических признаков дисплазии, с медианой выживаемости после радикальной резекции 28 мес, в то время как средняя продол-

Таблица 2. Результаты лечения больных папилломатозом желчных протоков миниинвазивными методами

Публикация	Пол	Возраст, лет	Продолжительность жизни после диагностики IPNB	Лечение	Причина отказа от хирургического лечения	Результат
Bechmann L.P. et al., 2008 [16]	М	65	10 лет	Панкреатодуоденальная резекция, правосторонняя гемигепатэктомия, рецидив – фотодинамическая терапия	Возраст пациента	Смерть, отсутствие холестаза
Park J.H. et al., 2007 [17]	Ж	78	3 нед	ЭПСТ, эндоскопическая внутрипротоковая баллонная дилатация	Неизвестна	Смерть в течение короткого времени
Brauer B.C. et al., 2008 [18]	М	86	1 мес	Аргон-плазменная коагуляция	Диффузный внутрипротоковый рост, возраст пациента и сопутствующие заболевания	Смерть в результате печеночной энцефалопатии
Jazrawi S.F. et al., 2009 [19]	М	37	6 мес	Внепеченочная резекция желчных протоков, аргон-плазменная коагуляция	Отказ пациента	Рассматривался на трансплантацию печени, умер от прогрессирования заболевания
Gunvén P. et al., 2000 [20]	–	54	7 лет	HDR брахитерапия ¹⁹² Ir	–	Состояние удовлетворительное, проводилось стентирование стриктур в конfluence желчных протоков

жительность жизни у пациентов без радикальной резекции составила только 11 мес.

Считаем, что наш подход к лечению больных билиарным папилломатозом является альтернативным, поскольку сочетает системное и местное (внутрипротоковое) воздействие. В литературе не описано применение проспирина при заболеваниях желчных протоков, равно как и сочетанный подход к лечению билиарного папилломатоза. Именно благодаря этому удалось устранить стриктуру конfluence и избавить пациента от холангиостомических дренажей. Пациент находится под наблюдением на протяжении 5 лет после установления диагноза, из них более 4 лет без дренажей. Качество жизни пациента высокое, он продолжает работать, путешествует.

Тем не менее при неустановленном факторе, стимулирующем пролиферацию эпителия слизистых, и соответственно невозможности воздействия на него нельзя быть окончательно уверенным в отсутствии рецидива заболевания. Больной находится под активным наблюдением. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы доказать позитивную роль системного и местного

применения проспирина в лечении билиарного папилломатоза.

● Список литературы / References

1. Adbores-Saavedra J., Scoazec J.C., Wittekind C., Sripa B., Menck H.R., Soehendra N., Sriram P.V.J. Carcinoma of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. In: Hamilton S.R., Aaltonen L.A., eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2000. 206 p.
2. Nakanuma Y., Curado M.P., Franceschi S., Gores G., Paradis V., Sripa B., Tsui W.M.S., Wee A. Intrahepatic cholangiocarcinoma. In: Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D., eds. WHO Classification of Tumors of the Digestive System, 4th ed. Lyon: IARC Press, 2010. P. 217–224.
3. Чернов В.А. Проспирин – новое противоопухолевое средство. Сборник трудов ВНИХФИ. Под ред. В.А. Чернова. М., 1973; 3: 271.
Chernov V.A. *Prospidin – novoe protivopuholevoe sredstvo* [Prospidin – new anti-cancer agent]. Proceedings of VNIHFI. Ed. Chernov V.A. Moscow, 1973; 3: 271. (In Russian)
4. Плужников М.С., Рябова М.А., Карпищенко С.А., Катинас Е.Б. Современные подходы к комбинированному лечению рецидивирующего респираторного папилломатоза (РПП). Вестник оториноларингологии. 2008; 4: 29–37.

- Pluzhnikov M.S., Rjabova M.A., Karpishhenko S.A., Katinas E.B. Modern approaches to the combined treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Vestnik otorinolaringologii*. 2008; 4: 29–37. (In Russian)
5. Hadjis N.S., Collier N.A., Blumgart L.H. Malignant masquerade at the hilum of the liver. *Br. J. Surg.* 1985; 72 (8): 659–661.
 6. Myburgh J.A. Resection and bypass for malignant obstruction of the bile duct. *World J. Surg.* 1995; 19 (1): 108–112.
 7. Wetter L.A., Ring E.J., Pellegrini C.A., Way L.W. Differential diagnosis of sclerosing cholangiocarcinomas of the common hepatic duct (Klatskin tumors). *Am. J. Surg.* 1991; 161 (1): 57–63.
 8. Verbeek P.C., van Leeuwen D.J., de Wit L.T., Reeders J.W., Smits N.J., Bosma A., Huijbregtse K., van der Heyde M.N. Benign fibrosing disease at the hepatic confluence mimicking Klatskin tumors. *Surgery*. 1992; 112 (5): 866–871.
 9. Gerhards M.F., Vos P., van Gulik T.M., Rauws E.A., Bosma A., Gouma D.J. Incidence of benign lesions in patients resected for suspicious hilar obstruction. *Br. J. Surg.* 2001; 88 (1): 48–51.
 10. Knoefel W.T., Prenzel K.L., Peiper M., Hosch S.B., Gundlach M., Eisenberger C.F., Strate T., Scheunemann P., Rogiers X., Izbicki J.R. Klatskin tumors and Klatskin mimicking lesions of the biliary tree. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2003; 29 (8): 658–661.
 11. Koea J., Holden A., Chau K., McCall J. Differential diagnosis of stenosing lesions at the hepatic hilum. *World J. Surg.* 2004; 28 (5): 466–470.
 12. Juntermanns B., Kaiser G.M., Reis H., Saner F.H., Radunz S., Vernadakis S., Heuer M., Kuehl H., Paul A., Treckmann J. Klatskin-mimicking lesions: still a diagnostical and therapeutical dilemma? *Hepatogastroenterology*. 2011; 58 (106): 265–269.
 13. Yeh T.S., Tseng J.H., Chiu C.T., Liu N.J., Chen T.C., Jan Y.Y., Chen M.F. Cholangiographic spectrum of intraductal papillary mucinous neoplasm of the bile ducts. *Ann. Surg.* 2006; 244 (2): 248–253.
 14. Paik K.Y., Heo J.S., Choi S.H., Choi D.W. Intraductal papillary neoplasm of the bile ducts: the clinical features and surgical outcome of 25 cases. *J. Surg. Oncol.* 2008; 97 (6): 508–512.
 15. Rambaud S., Nores J.M., Meeus F., Paolaggi J.A. Malignant papillomatosis of the bile ducts: a new indication for liver transplantation? *Am. J. Gastroenterol.* 1989; 84 (4): 448–449.
 16. Bechmann L.P., Hilgard P., Frilling A., Schumacher B., Baba H.A., Gerken G., Zoepf T. Successful photodynamic therapy for biliary papillomatosis: a case report. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14 (26): 4234–4237.
 17. Park J.H., Park do H., Park S.H., Lee S.H., Kim S.J., Cho H.D. Non-mucin-producing biliary papillomatosis diagnosed by transpapillary endoscopic curettage (with video). *Gastrointest. Endosc.* 2007; 65 (3): 519–520, discussion 520. doi: 10.1002/jso.20994.
 18. Brauer B.C., Fukami N., Chen Y.K. Direct cholangioscopy with narrow-band imaging, chromoendoscopy, and argon plasma coagulation of intraductal papillary mucinous neoplasm of the bile duct (with videos). *Gastrointest. Endosc.* 2008; 67 (3): 574–576. doi: 10.1016/j.gie.2007.07.031.
 19. Jazrawi S.F., Nguyen D., Barnett C., Tang S.J. Novel application of intraductal argon plasma coagulation in biliary papillomatosis (with video). *Gastrointest. Endosc.* 2009; 69 (2): 372–374. doi: 10.1016/j.gie.2008.03.1095.
 20. Gunvén P., Gorsetman J., Ohlsén H., Rudén B.I., Lundell G., Skoog L. Six-year recurrence free survival after intraluminal iridium-192 therapy of human bilobar biliary papillomatosis. A case report. *Cancer*. 2000; 89 (1): 69–73.
 21. Yeung Y.P., AhChong K., Chung C.K., Chun A.Y. Biliary papillomatosis: report of seven cases and review of English literature. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2003; 10 (5): 390–395.

Статья поступила в редакцию журнала 08.04.2014.

Received 8 April 2014.