УДК 616.36-006

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ

[1]Туманова У.Н., [1,2]Щеголев А.И., [2]Мишнёв О.Д.

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва;

[2]ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, e-mail: ashegolev@oparina4.ru

Холангиокарцинома (ХКЦ) занимает второе место по частоте встречаемости среди злокачественных опухолей печени, составляя порядка 8 % от общего их количества. Проведен анализ данных литературы, посвященной факторам риска развития ХКЦ. Развитие ХКЦ связано с воспалительными поражениями желчных протоков. В качестве предрасполагающих факторов выделяют гепатолитиаз, первичный склерозирующий холангит, поликистоз печени, билиарные гамартомы, поражение печени гельминтами, врожденное расширение желчных протоков, аномалии развития протоков панкреато-билиарной зоны. Существенными факторами риска являются также цирроз и вирусные гепатиты: в США и странах Европы преимущественно гепатит С, в Южной Корее и Китае – гепатит В. В странах Юго-Восточной Азии наиболее важным фактором риска является поражение печеночными двуустками. Курение и алкоголь также повышают риск развития ХКЦ. В западных странах повышение частоты развития внутрипеченочной ХКЦ обусловлено главным образом увеличением числа пациентов с ожирением и различными метаболическими расстройствами. У больных, страдающих системной красной волчанкой, риск развития внепеченочной ХКЦ, наоборот, понижен. Знание факторов риска и выяснение соответствующих звеньев онкогенеза ХКЦ является основой для разработки более эффективных мер профилактики и ранних методов лечения.

Ключевые слова: печень, холангиокарцинома, фактор риска

RISK FACTORS FOR CHOLANGIOCARCINOMA

[1]Tumanova U.N., [1,2]Shchegolev A.I., [2]Mishnev O.D.

[1]National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia, Moscow;

[2]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, e-mail: ashegolev@oparina4.ru

Cholangiocarcinoma (CCC) is in second place in the frequency of occurrence among malignant tumors of the liver and is about 8 % of their total number. The analysis of literature data on risk factors for the development of CCC has been carried out. CCC development is associated with inflammatory lesions of the bile ducts. Hepatolithiasis, primary sclerosing cholangitis, polycystic liver disease, biliary hamartomas, liver damage by helminths, congenital dilatation of the bile ducts, developmental anomalies of the pancreatic biliary zone are distinguished as predisposing factors. Cirrhosis and viral hepatitis are also significant risk factors: hepatitis C is predominant in the United States and Europe, hepatitis B – in South Korea and China. In South-East Asian coun-tries, hepatic flukes are the most important risk factor. Smoking and alcohol also increase the risk of CCC. In Western countries, the increase in the incidence of intrahepatic CCC is mainly due to an increase in the number of patients with obesity and various metabolic disorders. In patients with systemic lupus erythematosus, the risk of extrahepatic CCC, on the contrary, is reduced. The basis for the development of more effective prevention measures and early treatment methods is the knowledge of risk factors and elucidation of the relevant CCC oncogenesis links.

Keywords: liver, cholangiocarcinoma, risk factor

Холангиокарцинома (ХКЦ) объединяет злокачественные опухоли, развивающиеся из эпителия различных видов желчных протоков: внутрипеченочных, в области ворот печени и дистальных отделов желчевыводящей системы [1]. Внутрипеченочная ХКЦ занимает второе место по частоте встречаемости среди злокачественных опухолей печени, составляя порядка 8 % от общего их количества [2].

К сожалению, в большинстве статистик заболеваемости и смертности наблюдения внутрипеченочные ХКЦ объединены с гепатоцеллюлярными карциномами. Так, по данным J. Ferlay с соавт. [3] распространенность злокачественных опухолей печени составляла в 2012 г. 10,1 на 100000 населения, в том числе 15,3 среди мужчин и 5,4 среди женщин. В Российской Федерации также учитывается только общая выявляемость всех злокачественных новообразований печени и внутрипеченочных желчных протоков (С22 МКБ-10), показатели которой возросли на 21,7 % с 2012 г. (4,6 на 100000 населения) по 2017 г. (5,6 на 100000 населения). При этом удельный вес больных с опухолями печени, выявленными активно, составил в 2017 г. всего лишь 7,0 % [4]. Вместе с тем в литературе имеются данные, указывающие, что самая высокая заболеваемость ХКЦ наблюдается в северо-восточном Таиланде, достигаю-

щая 100 на 100000 среди мужчин и 50 на 100000 среди женщин [5].

ХКЦ характеризуется очень плохим прогнозом, поскольку единственно эффективным методом лечения является только оперативное лечение на ранних стадиях заболевания [6]. Медиана выживаемости у неоперированных больных составляет лишь 6 месяцев, а 5-летняя выживаемость после резекции при отсутствии признаков опухолевого роста в краях резекции – от 20% до 40% [7]. В этой связи важным моментом снижения и даже предупреждения заболеваемости новообразованиями является выяснение факторов риска их развития.

Цель работы: анализ данных литературы о факторах риска и причинах развития холангиокарциномы.

Считается, что развитие ХКЦ связано с воспалительными поражениями желчных протоков. В качестве предрасполагающих факторов выделяют гепатолитиаз, первичный склерозирующий холангит, поликистоз печени, билиарные гамартомы, поражение печени трематодами, врожденное расширение желчных протоков, аномалии развития протоков панкреато-билиарной зоны [8].

Установлено, что примерно в 3–5% наблюдений пациентов с гепатолитиазом выявляется ХКЦ [9]. Важно, что у жителей стран Запада достаточно редко наблюдаются конкременты во внутрипеченочных желчных протоках, хотя во внепеченочных желчных протоках они встречаются у 10–15% населения [10]. Наряду с этим, в странах Юго-Восточной Азии, в частности на Тайване, у 50–70% больных, перенесших резекцию по поводу ХКЦ, отмечались признаки гепатолитиаза [11].

Точные причины камнеобразования во внутрипеченочных желчных протоках, к сожалению, не известны. Наибольшее значение придается диете, а также врожденным аномалиям развития и хроническому воспалению этих протоков. Чаще всего наблюдаются коричневые пигментные камни, состоящие из билирубината кальция. Наличие конкрементов и/или инфекции сопровождается присоединением воспаления с развитием гиперплазии холангиоцитов и последующей их опухолевой трансформацией. Действительно, в желчных протоках, содержащих камни, определяются признаки гиперплазии эпителия, а также предопухолевые поражения в виде билиарной интраэпителиальной неоплазии и внутрипротоковой сосочковой неоплазии [9].

Первичный склерозирующий холангит, расцениваемый в качестве наиболее выраженного фактора риска развития ХКЦ, характеризуется наличием хронического воспаления и выраженного склероза вокруг относительно крупных внутрипеченочных желчных протоков. По данным [12], в 83% наблюдений первичного склерозирующего холангита выявляется тяжелая дисплазия эпителия крупных желчных протоков. Ежегодная заболеваемость ХКЦ среди пациентов с первичным склерозирующим холангитом составляет 0,6–1,5% [13]. При этом у больных с первичным склерозирующим холангитом внутрипеченочная ХКЦ развивается в более молодом возрасте (в основном от 30 до 50 лет) по сравнению с пациентами, не имеющими холангита. Более трети случаев ХКЦ диагностируется в первые два года после выявления первичного склерозирующего холангита, риск же ее развития не зависит от длительности воспалительного процесса. В этой связи риск развития ХКЦ через 2–10 лет после диагностики первичного склерозирующего холангита гораздо ниже (7%) [13].

Установлено, что фактором риска развития ХКЦ при первичном склерозирующем холангите является полиморфизм гена рецептора естественных клеток-киллеров G2D (NKG2D) является [14]. Наиболее часто ХКЦ развивается у больных с первичным склерозирующим холангитом, сочетающимся с воспалительными поражениями кишечника и особенно с язвенным колитом [9]. Можно также добавить, что в США у больных с холангитом риск развития внутрипеченочной ХКЦ повышен в 21,5 раза, а внепеченочных форм ХКЦ – 40,8 раза [10].

В ряде случаев развитие внутрипеченочной ХКЦ обусловлено хронической гельминтной инвазией: трематодами, хлонорхозом, описторхозом. Подтверждением этому служат данные о более высокой частоте заболеваемости ХКЦ при употреблении сырой или недоваренной рыбы в странах Юго-Восточной Азии. Так, в Тайланде основной причиной развития внутрипеченочной ХКЦ считаются поражения печени, вызванные печеночными двуустками (*Clonorchis sinensis* и *Opistorchis viverrini*). Подобные паразиты вызывают хроническое воспаление проксимальных желчных протоках, что способствует злокачественной трансформации их эпителия [15].

Врожденное расширение желчных протоков, а также кисты холедоха обусловлены в основном аномалиями развития панкреато-билиарной зоны. Такие врожденные аномалии, включая кистозное расширение внутрипеченочных желчных протоков (болезнь и синдром Кароли) и кисты холедоха, в 15% наблюдений подвергаются малигнизации у взрослых пациентов (средний возраст постановки диагноза составляет 34 года) [16].

Вместе с тем при анализе больных старше 68 лет синдром Кароли сопровождался повышением риска развития внутрипеченочной ХКЦ в 38,1 раза и внепеченочной ХКЦ – в 96,8 раза [10].

Y. Nakanuma с соавт. [9] показали, что аномалии билио-панкреатических протоков могут явиться причиной развития карциномы желчного пузыря и дистальной ХКЦ. Обращает на себя внимание, что частота выявления холангиокарциномы у больных при отсутствии лечения кист холедоха достигает 28 % [24 из 2016 Zhang], а после соответствующего лечения – лишь 3 % [17].

Хорошо известно, что ведущим фактором риска развития гепатоцеллюлярной карциномы является цирроз печени [1]. Развитие гепатоцеллюлярной карциномы на фоне цирроза печени представляет собой прогрессирование тканевого и клеточного атипизма в сочетании с нарушениями кровообращения новообразованного узла [18, 19].

Рядом исследователей показано [20], что вирусы гепатита С и В, а также цирроз печени независимо от его этиологии способствуют и развитию ХЦК. На основании проведенного метаанализа 16 исследований H. Li с соавт. [21] установили, что отношение шансов для развития ХЦК у пациентов с инфекцией HCV составляет 3,38 (95 % доверительный интервал 2,72–4,21). В Японии же риск развития внутрипеченочной ХКЦ на фоне цирроза печени, вызванного вирусом гепатита С, примерно в 1000 раз выше по сравнению с показателями населения в целом [9]. В то же время в результате когортного исследования 11605 больных с циррозом печени различной этиологии установлено 10-кратное увеличение частоты развития ХЦК в течение 6 лет [22].

Согласно данным L.-Y. Tao с соавт. [23], в Китае у больных, страдающих внутрипеченочной ХКЦ, отмечается более высокая частота выявления HBsAg и анти-HBc (при отсутствии HBsAg): 27,9 % и 50,8 % соответственно по сравнению с 5,0 % и 37,6 % в контрольной группе). При этом значения частоты выявления маркеров гепатита В при внепеченочной холангиокарциноме и в контрольной группе не имели значимых отличий [23].

Другие исследователи также указывают на роль инфицирования вирусом гепатита В в развитии цирроза печени и внутрипеченочной ХКЦ [20]. Действительно, гепатоциты и холангиоциты имеют общие прогениторные клетки, вследствие чего процессы канцерогенеза, вызванные вирусом гепатита В, могут иметь одинаковые звенья . Более того, имеющиеся в литературе данные о потенциирующей роли воспаления в развитии внутрипеченочной ХКЦ подтверждают факт влияния вирусов гепатита В на онкогенез холангиоцитов. При этом вирус гепатита В способствует развитию ХКЦ и при отсутствии цирроза печени [24].

Важным моментом является то, что роль вирусных гепатитов С и В в развитии ХКЦ зависит от географического региона. Так, гепатит С более распространен в Западных странах, тогда как гепатит В считается эндемичным для стран Азии. В исследованиях, проведенных в США и Европе, внутрипеченочная ХКЦ имела более высокую ассоциацию с гепатитом С, а в Южной Кореи и Китае – с гепатитом В [25]. Японские авторы установили более частую зависимость внутрипеченочной ХКЦ от наличия гепатита С по сравнению с гепатитом В [26]. Согласно результатам проведенного метаанализа [27], значения отношения шансов риска развития внутрипеченочной ХКЦ у больных с циррозом печени составили 22,92 (95 % доверительный интервал 18,24–28,79), а у пациентов с вирусным гепатитом С и В – 4,84 (2,41–9,71) и 5,10 (2,91–8,95) соответственно.

Необходимо отметить, что вирусная инфекция и цирроз печени являются фоном для развития внутрипеченочной ХКЦ, в то время как гепатолитиаз и врожденная дилатация желчных протоков способствует развитию ХКЦ более крупных протоков. В этой связи актуальной задачей ранней диагностики новообразования является разработка лучевых дифференциально-диагностических критериев ХКЦ и ГЦР как на фоне цирроза печени, так и при его отсутствии [28, 29].

Хронические заболевания печени, вызванные невирусными причинами, также могут способствовать развитию ХКЦ. Так, неалкогольный стеатогепатит, равно как и неалкогольная жировая болезнь печени, повышают риск развития внутрипеченочной ХКЦ, при этом опухоль выявляется, как правило, при меньших размерах [9]. Подобные данные согласуются с заключением J.L. Petrick с соавт. [10] о более частом развитии внутрипеченочной ХКЦ по сравнению с внепеченочными ее формами у пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

Можно добавить, что практически все метаболические расстройства сочетаются с более частым развитием внутрипеченочной ХКЦ. Установлено, что при сахарном диабете 2 типа риск развития внутрипеченочной ХКЦ повышен на 97 %, а внепеченочных форм ХКЦ на 63 % [10]. Наличие дислипидемии и артериальной гипертензии также чаще ассоциировалось с внутрипече-

ночной ХКЦ. Согласно данным W.C. Palmer с соавт. [27], риск развития внутрипеченочной ХКЦ при ожирении повышен на 56%, при сахарном диабете 2 типа – на 89%. При метаболическом синдроме риск повышен на 60%. В этой связи обращает на себя внимание заключение J.L. Petrick с соавт. [10] о том, что именно увеличение числа больных с различными метаболическими нарушениями, включая ожирение, является ведущей причиной увеличения частоты заболеваемости внутрипеченочной ХКЦ. В качестве основных звеньев патогенеза при этом рассматривается развитие системного воспаления с повышением уровней фактора некроза опухоли α, интерлейкина-6, лептина и снижением адипонектина.

Примечательно, что у больных, страдающих системной красной волчанкой, риск развития внепеченочной ХКЦ, наоборот, понижен (отношение шансов – 0,40, 95% доверительный интервал 0,19–0,83) [10]. Причиной подобной особенности является, по мнению авторов, прием кортикостероидов и противовоспалительных препаратов.

Практически все исследователи указывают, что курение и алкоголь также повышают риск развития ХКЦ. По данным W.C. Palmer и T. Patel [27] для курильщиков отношение шансов составляет 1,31 (95% доверительный интервал 0,95–1,82), для лиц, употребляющих алкоголь – 2,81 (1,52м5,21). Y.H. Shaib с соавт. [30] указывают, что у больных с алкогольным поражением печени риск развития ХЦК повышен в 7,6 раза. Согласно данным J.L. Petrick с соавт. [10], курение в большей мере повышает риск развития внепеченочной ХКЦ (отношение шансов 1,77 по сравнению 1,46 для внутрипеченочной формы), а употребление алкоголя – внутрипеченочной ХКЦ (отношение шансов 3,72 по сравнению 2,60 для внепеченочных форм).

Потенциальным канцерогеном для ХКЦ считается торотраст (25% раствор диоксида тория), применявшийся в 1930–1950-х гг. в качестве рентгеноконтрастного вещества, хотя средний период времени для развития ХКЦ составлял 30–35 лет. В 2014 г. S. Kubo с соавт. [31] описали серию из 17 наблюдений ХКЦ у работников одной из типографий Японии, осуществляющих офсетную цветную печать. Возраст большинства работников с выявленной ХКЦ составил 25–45 лет. Авторы установили, что эти пациенты подверглись достаточно длительному воздействию концентрированных химических веществ, в частности дихлорметана и 1,2-дихлорпропана. При этом отмечалось развитие ХКЦ из внутрипеченочных крупных желчных протоков и внепеченочных желчных протоков в области ворот печени. В литературе также имеются указания, что частота развития ХКЦ выше у лиц определенных профессий, в частности у работников автомобильной, резиновой и химической промышленности [32].

Следует также отметить, что ХКЦ может развиваться и при отсутствии предшествующих поражений печени и желчевыводящих протоков, а также вышеперечисленных факторов риска. Решающую роль в подобных случаях играют, на наш взгляд, различные аберрации онкогенов, в частности генов супрессоров опухолей и хроматин модифицирующих генов. Показано, что развитие внутрипеченочной ХКЦ сопряжено с мутациями гена изоцитратдегидрогеназы (IDH) 1 и 2, а внепеченочной ХКЦ – с мутациями гена K-RAS [33].

Таким образом, на основании проведенного анализа данных литературы, можно заключить, что возникновение ХКЦ обусловлено рядом факторов. Наиболее существенными факторами риска являются первичный склерозирующий холангит, врожденные аномалии развития желчных протоков, а также цирроз и вирусные гепатиты. В странах Юго-Восточной Азии наиболее важным фактором риска является поражение печеночными двуустками. В западных странах повышение частоты развития внутрипеченочной ХКЦ обусловлено главным образом увеличением числа пациентов с ожирением и различными метаболическими расстройствами. Знание факторов риска и выяснение соответствующих звеньев онкогенеза ХКЦ является основой для разработки более эффективных мер профилактики и ранних методов лечения.

Список литературы

1. Щеголев А.И., Мишнев О.Д. Онкоморфология печени. М.: Изд-во РГМУ, 2006. 251 с.

2. Goodman Z.D. Neoplasms of the liver. Mod. Pathol. 2007. V. 20 (S.l). P. 49–60. DOI: 10.1038/modpathol.3800682.

3. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality: sources, methods and major patters in GLOBOCAN 2012. Int. J. Cancer. 2015. V.136. P.E359–E386. DOI: 10.1002/ijc.29210.

4. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с.

5. Sripa B., Pairojkul C. Cholangiocarcinoma: lessons from Thailand. Curr. Opin. Gastroen-terol. 2008. V. 24. P. 349–356. DOI: 10.1097/MOG.0b013e3282fbf9b3.

6. Waseem D., Tushar P. Intrahepatic, perihilar and distal cholangiocarcinoma: Management and outcomes. Ann. Hepatol. 2017. V. 16. P. 133–139. DOI: 10.5604/16652681.1226927.

7. Blechacz B., Gores G.J. Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. Hepatology. 2008. V. 48. P. 308–321. DOI: 10.1002/hep.22310.

8. Gores G.J., Blechacz B. Cholangiocarcinoma: disease pathogenesis and new treatment para-digms. Biliary disease. From science to clinic / Ed. G. Hirschfield, D. Adams, E. Liaskou. Switzerland: Springer International Publishing AG, 2017. P. 219–228.

9. Nakanuma Y., Kakuda Y. Pathologic classification of cholangiocarcinoma: new concepts. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2015. V. 29. P. 277–293. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.02.006.

10. Petrick J.L., Yang B., Altekruse S.F. et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: A population-based study in SEER-Medicare. PLoS ONE. 2017. V. 12. P.e0186643. DOI: 10.1371/journal.pone.0186643.

11. Patel T. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. BMC Cancer. 2002. V. 2. P. 10.

12. Lewis J.T., Talwalkar J.A., Rosen C.B. et al. Precancerous bile duct pathology in end-stage primary sclerosing cholangitis, with and without cholangiocarcinoma. Am. J. Surg. Pathol. 2010. V. 34. P. 27–34. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181bc96f9.

13. Claessen M.M., Vleggaar F.P., Tytgat K.M. et al. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. J. Hepatol. 2009. V. 50. P. 158–164. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.08.013.

14. Melum E., Karlsen T.H., Schrumpf E. et al. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing chol-angitis is associated with NKG2D polymorphisms. Hepatology. 2008. V. 47. P. 90–96. DOI: 10.1002/hep.21964.

15. Sithithaworn P., Yongvanit P., Duenngai K. et al. Roles of liver fluke infection as risk factor for cholangiocarcinoma. J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. 2014. V. 21. P. 301–308. DOI: 10.1002/jhbp.62.

16. Rizvi S., Eaton J.E., Gores G.J. Primary sclerosing cholangitis as a premalignant biliary tract disease: surveillance and management. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2015. V. 13. P. 2152–2165. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.05.035.

17. Soares K.C., Kim Y., Spolverato G. et al. Presentation and clinical outcomes of choledochal cysts in children and adults: a multi-institutional analysis. JAMA Surg. 2015. V. 150. P. 577–584. DOI: 10.1001/jamasurg.2015.0226.

18. Туманова У.Н., Щеголев А.И. Васкуляризация гепатоцеллюлярного рака // Архив па-тологии. 2015. № 2. С. 50–55.

19. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Мишнёв О.Д. Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. № 9. С. 164–169.

20. Welzel T.M., Graubard B.I., El-Serag H.B. et al. Risk factors for intrahepatic and extrahe-patic cholangiocarcinoma in the United States: a populationbased case-control study. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2007. V. 5. P. 1221–1228. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.05.020.

21. Li H., Hu B., Zhou Z.Q. et al. Hepatitis C virus infection and the risk of intrahepatic cholan-giocarcinoma and extrahepatic cholangiocarcinoma: evidence from a systematic review and meta-analysis of 16 case-control studies. World J. Surg. Oncol. 2015. V. 13. P. 161. DOI: 10.1186/s12957-015-0583-9.

22. Donato F., Gelatti U., Tagger A. et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatitis C and B virus infection, alcohol intake, and hepatolithiasis: a case-control study in Italy. Cancer Causes Control. 2001. V. 12. P. 959–964.

23. Tao L.-Y., He X.-D., Qu Q. et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a case-control study in China. Liver International. 2010. V. 30. P. 215–221. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02149.x.

24. Perumal V., Wang J., Thuluvath P. et al. Hepatitis C and hepatitis B nucleic acids are present in intrahepatic cholangiocarcinomas from the United States. Hum. Pathol. 2006. V. 37. P. 1211–1216. DOI: 10.1016/j.humpath.2006.04.012.

25. Razumilava N., Gores G.J. Cholangiocarcinoma. Lancet. 2014. V. 21. № 383(9935). P. 2168–2179. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61717-7.

26. Yamamoto S, Kubo S, Hai S. et al. Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. Cancer Sci. 2004. V. 95. P. 592–595.

27. Palmer W.C., Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. J. Hepatol. 2012. V. 57. P. 69–76. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.022.

28. Акинфиев Д.М., Бахмутова Е.Е., Беляков Г.А. и др. Лучевая диагностика и малоинвазивное лечение механической желтухи. М., 2010. 259 с.

29. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щёголев А.И. Денситометрические характеристики гепатоцеллюлярного рака при спиральной компьютерной томографии // Медицинская визуализация. 2012. № 6. С. 42–49.

30. Shaib Y.H., El-Serag H.B., Davila J.A. et al. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study. Gastroenterol. 2005. V. 128. P. 620–626. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.05.020.

31. Kubo S., Nakanuma Y., Takemura S. et al. Case series of 17 patients with cholangiocarci-noma among young adult workers of a printing company in Japan. J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. 2014. V. 21. P. 479–488. DOI: 10.1002/jhbp.86.

32. Kubo S., Kinoshita M., Takemura S. et al. Characteristics of printing company workers newly diagnosed with occupational cholangiocarcinoma. J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. 2014. V. 21. P. 809–817. DOI: 10.1002/jhbp.137.