

ПРОФИЛАКТИКА ЖЕЛЧЕИСТЕЧЕНИЯ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ПЕЧЕНИ И ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКАХ

Нетфуллов Р.З.^{1,2}, Красильников Д.М.^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань,
e-mail: netfullov.rinat@gmail.com;

²Институт фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань;

³ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»,
Казань

Желчеистечение остается одним из наиболее частых и серьезных осложнений после операций на печени, приводя к увеличению как сроков госпитализации, так и необходимости повторных вмешательств, росту затрат в здравоохранении. Несмотря на совершенствование хирургической техники, разработку и внедрение новых способов операций и инструментария, частота его развития не снижается. Цель. Провести анализ современных методов профилактики послеоперационного желчеистечения, оценить их эффективность и определить перспективные направления. Проведен систематический обзор публикаций в базах PubMed, eLibrary, Google Scholar по ключевым словам, соответствующим теме исследования. Проанализировано 78 источников, из которых 31 был отобран для детального изучения в соответствии с принципами PRISMA. Проанализированы различные методы профилактики билиостаза. Интраоперационные тесты (White test, ICG-флуоресценция) демонстрируют неоднозначные результаты, но ICG-визуализация показывает преимущества в снижении клинически значимых утечек. Хирургические методы декомпрессии билиарного тракта (дренирование, эндоскопическая сфинктеротомия) эффективны в отдельных группах, но не рекомендуются для рутинного применения из-за рисков собственных осложнений. Экспериментальные и клинические исследования топических гемостатических агентов показывают противоречивые результаты: высокая эффективность в моделях на животных не подтверждается в клинической практике. На сегодняшний день не существует универсального высокоэффективного метода для рутинной профилактики желчеистечения. Наиболее перспективным представляется адресное применение комбинированных подходов у пациентов высокого риска. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на разработку новых, устойчивых к желчи материалов, и проведение качественных рандомизированных контролируемых исследований для оценки эффективности существующих методик.

Ключевые слова: желчеистечение, резекция печени, профилактика, билиарные осложнения, факторы риска, местные гемостатические агенты, гемостатик, гемостатическое средство, билиостаз.

Работа выполнена за счет предоставленного в 2024 году Академией наук Республики Татарстан гранта на осуществление фундаментальных и прикладных научных работ в научных и образовательных организациях, предприятиях и организациях реального сектора экономики Республики Татарстан.

PREVENTION OF BILE LEAKAGE DURING LIVER AND EXTRAHEPATIC BILE DUCT SURGERY

Netfullov R.Z.^{1,2}, Krasilnikov D.M.^{1,3}

¹Kazan State Medical University, Kazan, e-mail: netfullov.rinat@gmail.com;

²Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kazan;

³Republican clinical hospital, Kazan

Bile leakage persists as one of the most frequent and serious complications following hepatic surgery, contributing to prolonged hospitalization, an increased necessity for re-interventions, and elevated healthcare costs. Despite refinements in surgical technique and the development and implementation of novel operative methods and instrumentation, its incidence rate has not declined. Objective. To analyze contemporary methods for the prevention of postoperative bile leakage, assess their efficacy, and identify promising future directions. A systematic review of publications in the PubMed, eLibrary, and Google Scholar databases was conducted using search terms pertinent to the research topic. Seventy-eight sources were identified and analyzed, of which thirty-

one were selected for detailed scrutiny in accordance with the PRISMA guidelines. Various prophylactic methods for biliary leakage were analyzed. Intraoperative tests (the White test, ICG-fluorescence imaging) yield equivocal results; however, ICG-fluorescence demonstrates advantages in reducing the incidence of clinically significant leaks. Surgical methods of biliary tract decompression (drainage, endoscopic sphincterotomy) are effective in specific patient cohorts but are not recommended for routine application due to inherent risks of procedure-related complications. Experimental and clinical studies on topical hemostatic agents reveal contradictory outcomes: while demonstrating high efficacy in animal models, this has not been corroborated in clinical practice. To date, no universal, highly effective method for the routine prevention of bile leakage exists. The most promising strategy appears to be the tailored application of combined approaches in high-risk patients. Further research is warranted, focused on the development of novel bile-resistant materials and the execution of high-quality randomized controlled trials to evaluate the effectiveness of existing methodologies.

Keywords: bile leakage, liver resection, prevention, biliary complications, risk factors, topical hemostatic agents, hemostatic agent, hemostatic, biliostasis.

The work was carried out using a grant provided in 2024 by the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan for the implementation of fundamental and applied scientific work in scientific and educational organizations, enterprises and organizations of the real sector of the economy of the Republic of Tatarstan.

Введение. Резекция печени является основным методом лечения объёмных образований печени, включающих первичные злокачественные и доброкачественные новообразования, метастатический рак, а также объёмные неопухолевые образования (паразитарные кисты, абсцессы) [1, с. 14-20].

За последние десятилетия показатели послеоперационной заболеваемости и смертности после резекций печени существенно снизились благодаря углублению знаний в области хирургической анатомии и физиологии печени, улучшению хирургической техники и тактики периоперационного ведения пациентов, однако частота билиарных осложнений (БО) остаётся на прежнем уровне и составляет 3,3–8,7% [2]. Желчеистечение остаётся сложной клинической проблемой, часто приводя к длительному пребыванию в стационаре, пролонгированному дренированию брюшной полости, увеличению затрат здравоохранения, поэтому поиск способов его профилактики является актуальным направлением исследований.

Целью данного обзора является анализ современных методов профилактики послеоперационного желчеистечения, оценка их эффективности и определение перспективных направлений.

Материалы и методы исследования. Отбор статей, посвященных профилактике желчеистечения при операциях на печени и внепеченочных желчных протоках, производился в базах данных PubMed, eLibrary, Google Scholar, ResearchGate по ключевым словам и их сочетаниям: «желчеистечение» (bile leakage), «резекция печени» (liver resection/hepatectomy), «билиарные осложнения» (biliary complications), «профилактика» (prevention), «местные гемостатические агенты» (topical hemostatic agents), «билиостаз» (biliostasis). Проанализировано 78 полнотекстовых источников на русском и английском языке за последние 20 лет, из которых 31 использован для написания настоящего обзора. Источники

старше 10 лет, включенные в обзор, необходимы для всестороннего изучения вопроса. Статья подготовлена в соответствии с принципами подготовки современных обзоров, изложенными в протоколе Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [3].

Результаты исследования и их обсуждение

Классификация желчеистечения. Международная исследовательская группа по хирургии печени (ISGLS) в 2010 году установила единое определение утечки желчи, включая градацию тяжести. Согласно консенсусу, желчеистечением является внутрибрюшное скопление жидкости или выделение жидкости по дренажам из брюшной полости на третьи сутки и позже после оперативного вмешательства, содержащей концентрацию билирубина, в 3 раза превышающую таковую в сыворотке крови. Желчеистечение типа А не оказывает существенного влияния на послеоперационное ведение пациентов, установленные интраоперационно дренажи адекватно контролируют утечку желчи. К типу В относятся ситуации, требующие изменения тактики. Состояние пациента ухудшается, имеющихся дренажей оказывается недостаточно. Таким пациентам могут потребоваться дополнительные диагностические и лечебные, в том числе инвазивные вмешательства, включающие назначение антибактериальной терапии, чрескожное пункционное дренирование брюшной полости, чрескожную чреспеченочную холангиостомию, эндоскопические вмешательства. Помимо этого, к данной группе относят утечку желчи типа А, продолжающуюся более 7 дней. Все состояния, которые потребовали релапаротомии, относят к типу С. Операция включает санацию брюшной полости, реконструкцию билиоэнтероанастомоза, адекватное дренирование брюшной полости [4].

Общеизвестно, что билиарные осложнения возникают вследствие нарушения целостности желчевыводящих протоков с последующей экстравазацией желчи. Так, в ряде наблюдений послеоперационные желчеистечения при резекции печени развиваются в связи с наличием интраоперационных технических причин, например не идентифицированными или недостаточно клипированными/лигированными протоками, травматизацией при мобилизации глиссоновых структур, несостоятельностью билиодигестивных анастомозов, паренхиматозными осложнениями с краевым некрозом резекционной поверхности печени [5]. По данным ретроспективного исследования Чжао А.В. и соавт. (2021), частота БО составила 17% (n=64), включая наружные свищи (4,9%), биломы (9,3%), желчный перитонит (2,0%) и внутренние свищи (1,2%). 4.8% случаев относились к классу А, 10.1% - к классу В и 2.0% - к классу С [6].

Факторы риска билиарных осложнений. Среди предикторов или факторов риска развития БО выделяют предоперационные, интраоперационные, послеоперационные причины. Чжао А.В. и соавт. (2021) в ретроспективном анализе 374 пациентов, перенесших

резекции печени, выявили ключевые независимые факторы риска БО: в предоперационном периоде - уровень билирубина ≥ 20 мкмоль/л ($p < 0.001$), АЛТ ≥ 100 Ед/л ($p < 0.001$), гипоальбуминемия (≤ 30 г/л, $p = 0.001$), а также предшествующие антеградные/ретроградные билиарные вмешательства ($p < 0.001$). Интраоперационно значимыми предикторами стали комбинированные резекции с удалением других органов ($p < 0.001$), резекции желчных протоков или сосудов ($p < 0.001$), продолжительность операции ≥ 350 мин. ($p = 0.009$) и кровопотеря ≥ 1000 мл ($p = 0.007$). В раннем послеоперационном периоде независимыми прогностическими маркерами явились повышение МНО ≥ 1.8 ($p < 0.001$) и лактата ≥ 2 ммоль/л ($p < 0.001$). Пациенты со злокачественными опухолями имели на 40% более высокий риск БО по сравнению с доброкачественными патологиями ($p \leq 0.05$) [6].

На основании исследований Kajiwar et al. (2016 г.) выявлены значимые факторы риска послеоперационной утечки желчи после резекции печени: увеличение длительности операции ($p = 0.004$), увеличение длительности ишемии печени ($p = 0.008$), интраоперационная кровопотеря ($p = 0.004$), сосудистая инвазия опухоли ($p = 0.04$), низкая задержка индоцианина зелёного (ICGR15) ($p = 0.03$), низкое содержание альбумина сыворотки ($p = 0.04$), неанатомическая резекция ($p = 0.01$), большая масса резецированной паренхимы ($p = 0.006$). Однако в многомерном анализе только 4 фактора сохранили независимую прогностическую силу: неанатомическая резекция (OR: 3.16), ICGR15 $< 15\%$ (OR: 2.43), альбумин < 3.5 г/л (OR: 2.29), масса образца > 70 г (OR: 1.97). На основании этих данных авторы предложили клиническую прогностическую шкалу [7].

При проведенном анализе 11 243 пациентов (Bagante F. et al., 2019) была установлена общая частота послеоперационных осложнений после резекций печени в 35,6%, с частотой БО 7,8%. Ключевые факторы риска развития БО включали: реконструкцию желчных протоков ($p < 0,001$), трисегментэктомию ($p < 0,001$), предоперационное стентирование ($p < 0,001$), неоадьювантную химиотерапию ($p = 0,028$) и степень анестезиологического риска ASA III–IV ($p \leq 0,003$) [8].

На основе систематического обзора и метаанализа 39 исследований у 43 824 пациентов (Xue S. et al., 2023) было установлено, что послеоперационная утечка желчи возникает у 8% пациентов после резекции печени. Клинически значимые утечки (класс В и С) ассоциированы с такими предоперационными факторами риска, как мужской пол (RR = 1.04), повторные резекции (RR = 1.83), недавняя химиотерапия (RR = 1.24), сахарный диабет и класс Child–Pugh $\geq B$ повышают риск, тогда как солитарная опухоль снижает его. Среди интраоперационных факторов повышают риск БО расширенная гемигепатэктомия (RR = 2.25), центральная резекция (RR = 3.17), бисегментэктомия (RR = 4.72), резекция/реконструкция желчных

протоков ($RR = 2.85$) и установка абдоминального дренажа ($RR = 1.41$), тогда как атипичная резекция является протективным фактором ($RR = 0.70$) [9].

Хирургические мероприятия по профилактике желчеистечения. Хирурги, стремясь избежать осложнений, в своей практике используют все доступные способы. Одним из таких методов является тест белого пятна (The White test), который подразумевает введение жировой эмульсии через пузырный проток после резекции печени; наличие жировой эмульсии на пересеченной поверхности печени подтверждает наличие желчеистечения, которое требуется устранить [10]. Ряд работ подтверждает эффективность данного метода. По данным Nadalin et al. (2008), выявлено достоверное снижение желчеистечения с 22% до 5% ($p < 0.05$) [10]. Схожие результаты получили Liu et al. (2012): 14.8% против 3.7% ($p < 0.05$) [11]. Однако по данным проспективного многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) следует, что White test не снижает частоту послеоперационных желчеистечений после объёмных резекций печени (7.0% против 8.3%, $p = 1.0$) [12]. Необходимо отметить, что при проведении White test инъекция эмульсии создаёт искусственное повышение давления в билиарном дереве, что может провоцировать ложноположительные результаты, также тест выявляет интраоперационные утечки в 37.2% случаев, но большинство из них клинически незначимы, помимо этого, данный метод плохо адаптирован к лапароскопическим операциям, требует дополнительного времени [12]. Таким образом White test не должен использоваться для рутинной профилактики желчеистечения, необходимо сосредоточиться и на других методах профилактики.

Группа ученых из Университета Тоттори (Япония) в ретроспективном исследовании (2022) оценила эффективность системного введения индоцианина зеленого (IcG) в сочетании с флуоресцентной визуализацией для интраоперационного выявления желчеистечения ($n=23$) в сравнении с традиционной визуальной оценкой ($n=26$). Сравнивали исходы и уровни билирубина сыворотки/жидкости из дренажей. Уровень билирубина в отделяемом из дренажа на 3-и сутки после операции был достоверно ниже в группе с использованием IcG: 1.3 мг/дл (0.5-2.4) против 1.9 мг/дл (0.8-9.0), $p = 0.019$. В группе, где использовали IcG для выявления и последующего ушивания места желчеистечения, не было зарегистрировано ни одного случая, классифицируемого как степень В или С по ISGLS (по сравнению с 7.7% в контрольной группе), хотя эта разница не достигла статистической значимости ($p = 0.397$) [13]. В продолжение авторы провели проспективное исследование, в котором получили подтверждение преимущества. Системное интраоперационное введение 10 мг IcG с визуализацией поверхности резекции печени и коррекцией выявленных дефектов приводит к статистически и клинически значимому снижению концентрации общего билирубина в дренажной жидкости на 3-и сутки (скорректированная разница -1.11 мг/дл; $p < 0.001$). Метод

достоверно снижал частоту послеоперационного желчеистечения любого уровня (Grade A и выше) и, что наиболее важно, полностью предотвращал развитие клинически значимого желчеистечения Grade B и выше (0% против 9.1%, $p=0.028$) [14]. Несмотря на хорошую эффективность обнаружения участков желчеистечения, относительную неинвазивность метода, удобство в минимально инвазивной хирургии, существует ряд ограничений. К ним относятся высокая стоимость оборудования, ложноположительные результаты (на фоне ишемии/химиотерапии), выявление клинически не значимых утечек (гипердиагностика), противопоказания при наличии почечной недостаточности, риск анафилаксии.

Для профилактики БО ряд авторов предлагает использовать предоперационную или интраоперационную декомпрессию билиарного тракта, добиваясь снижения давления в протоках, способствующего истечению желчи. Одним из таких методов является эндоскопическая сфинктеротомия (ЭС). В одноцентровом РКИ (El-Gendi A.M. et al., 2018) оценивали эффективность профилактической ЭС, выполняемой до частичной цистэктомии, в снижении частоты послеоперационного желчеистечения у пациентов с паразитарными кистами печени. Пациентов распределяли на 2 группы по 27 человек. Профилактическая ЭС перед частичной цистэктомией по поводу паразитарной кисты печени приводила к статистически значимому снижению частоты послеоперационного желчеистечения (11.1% против 40.7%; $p=0.013$). Возникшие желчные свищи в группе профилактической ЭС характеризовались значительно меньшим дебитом (100 мл/день vs 350 мл/день; $p<0.001$) и закрывались спонтанно в кратчайшие сроки без потребности в дополнительных инвазивных вмешательствах (Grade A). Пациенты без профилактической ЭС с развившимся желчеистечением достоверно чаще нуждались в послеоперационной ЭРХПГ и ЭС для разрешения фистулы (81.8% против 0%; $p=0.002$). Также основная группа демонстрировала значительное сокращение времени до удаления дренажа (3 против 5 дней; $p<0.0001$) и уменьшение общей длительности послеоперационного стационарного лечения (3 против 6 дней; $p<0.0001$) [15].

Нартайлаковым М.А. и соавт. (2025) представлен метод интраоперационного внутренне-наружного дренирования внепеченочных желчевыводящих путей для профилактики пострезекционных БО после обширных резекций печени. Авторы использовали две технически доступные методики: дренирование по Пиковскому (через культю пузырного протока) и дренирование по Керу (через холедохотомическое отверстие с применением Т-образного дренажа). В группе с дренированием осложнения были зарегистрированы у 9,7% пациентов, в контрольной группе (без дренажа) - у 23,3% ($p < 0,05$). Сокращение сроков госпитализации: несмотря на увеличение длительности операции (311 ± 34 мин. vs. 231 ± 37 мин.; $p < 0,05$), продолжительность стационарного лечения в контрольной группе уменьшилась

($11 \pm 1,5$ дня vs. $16 \pm 3,5$ дня; $p < 0,05$). Метод позволяет снизить риски тяжелых БО (типа С), требующих релапаротомии, за счет декомпрессии билиарного тракта и контроля пассажа желчи в раннем послеоперационном периоде. Авторы подчеркивают техническую простоту и воспроизводимость методики, особенно при отсутствии пузырного протока, например после холецистэктомии [16]. Напротив, исследования Maluat C. et al. (2020) с участием 310 пациентов не продемонстрировали превосходства транспузырного билиарного дренирования в профилактике послеоперационного желчного свища после частичной гепатэктомии ($p=1,0$) [17].

Таким образом, рутинное дренирование желчных протоков не предотвращает желчеистечение, но повышает риски осложнений в виде холангитов, миграции дренажа, перфорации желчного протока и увеличивает длительность госпитализации [18].

Роль использования местных гемостатических агентов для профилактики желчеистечения

Экспериментальные исследования. В исследовании Al-Saeedi и соавторов (2019) оценивался билиостатический эффект четырех герметиков (TachoSil®, TissueCol Duo®, Coseal®, FloSeal®) в модели перфорации желчного пузыря в эксперименте на свиньях. Результаты показали, что все изучаемые герметики значительно повышают устойчивость к давлению по сравнению с контролем, при этом TachoSil® демонстрировал наилучшие показатели, выдерживая в среднем давление в 90 мм рт. ст. Однако стоит подчеркнуть, что исследование не оценивало результат в послеоперационном периоде, что затрудняет перенос результатов в клиническую практику [19].

В исследовании H. Fonouni и соавт. (2017) изучали билиостатическую эффективность двух фибриновых герметиков в стандартизированной модели левой гемигепатэктомии у 27 свиней породы ландрас. Группы TachoSil®, комбинации TissueFleece®/Tissucol Duo® и контроля без герметика включали по 9 животных. Через 5 дней после резекции, выполненной с помощью сшивающего аппарата, оценивали объем асцита, частоту билом/желчеистечений и степень спаечного процесса. Оба герметика значимо снижали частоту билом в сравнении с контрольной группой (56%), но TissueFleece®/Tissucol Duo® превзошел TachoSil® (22% против 40%, $p < 0,05$). Объем асцита был ниже при использовании TachoSil® (360 ± 349 мл против 450 ± 303 мл в контроле), однако доля животных с асцитом минимальна в группе TissueFleece®/Tissucol Duo® (22%). Оба герметика вызывали более выраженный спаечный процесс по сравнению с контролем ($p < 0,05$) [20].

В работе Bahar A.S. и соавторов (2022) оценивалась эффективность нового синтетического и биоразлагаемого полиуретанового герметика (PBSP) в экспериментальной модели на свиньях, у которых искусственно повреждали сегментарный желчный проток. PBSP

показал сопоставимую эффективность с механическим ушиванием в предотвращении желчеистечения ($p > 0,9$), значимое снижению уровня билирубина в дренажной жидкости на 7-е сутки по сравнению с группой Veriset ($p < 0,05$). На аутопсии биломы выявлены у 83% животных в группе Veriset против 14% в группах ушивания и PBSP ($p < 0,01$) [21].

Также приводятся исследования, в которых в условиях эксперимента производится оценка прочности адгезии топических гемостатических агентов. В работе D. Erdogan (2008) сравнивалась адгезионная прочность фибриноген-коллагенового пластыря TachoSil ($n=4$) и жидкого фибринового герметика Tissucol ($n=4$) на модели резекции печени свиньи с последующим нагнетанием давления в желчное дерево. Сила адгезии TachoSil® к поверхности резекции в 1.7 раза выше, чем у Tissucol® (131.8 vs 77.0 мм рт.ст.; $p=0.04$) [22].

Тимошенкова А.В. и соавторы (2018) в эксперименте на крысах линии Wistar сравнивали билиостатические свойства шести топических гемостатиков (клеевая композиция Bioglu, губка гемостатическая «Тахокомб», желатиновая губка Spongostan, целлюлозная пластина Surgicel, коллагеновая гемостатическая губка и полиуретановый клей собственной разработки), оценивая адгезию к раневой поверхности печени и герметичность методом гидропрессии. Наилучшие результаты показал полиуретановый клей и клеевая композиция Bioglue, продемонстрировав адгезию $8,82 \pm 0,13$ Па и $7,64 \pm 0,31$ Па, эластичность 200% и 160%, выдерживаемое давление при гидропрессии 1200 Па и 900 Па соответственно. Этими результатами авторы подчеркивают, что клеевые композиции, особенно синтетические, эффективнее губок/пластин для профилактики желчеистечения [23].

Клинические исследования. В ретроспективном исследовании 318 пациентов с колоректальными метастазами в печени (205 в основной группе, 113 в контрольной группе) оценивали эффективность цианоакрилатного клея Glubran2 в профилактике желчеистечения после резекции печени. Частота желчеистечения в группе Glubran2 составила 1% против 2.6% в контроле ($p < 0,001$), а биломы выявлены у 13% против 16% в контроле, однако разница была не значима ($p = 0,054$). Авторы указывают, что в группе Glubran2 73% пациентов перенесли массивные резекции (≥ 3 сегментов) против 49.5% в контроле, что повышало исходный риск осложнений в основной группе. У всех исследуемых не было побочных эффектов, связанных с применением цианоакрилатного клея [24]. В другой работе анализировали применение Glubran 2 при резекции печени у детей. Установлено, что использование цианоакрилатного клея не привело к снижению частоты послеоперационного желчеистечения по сравнению с данными литературы. Уровень осложнения составил 18.18% (4/22 пациентов) [25].

Напротив, данные метаанализа четырех РКИ, сравнивающих группы с применением герметизирующих и гемостатических средств с контрольными при резекции печени, демонстрируют, что использование местных агентов не имеет преимуществ в профилактике

БО (OR: 1.02; 95% ДИ 0.65–1.61; $p=0.92$). Авторы метаанализа заявляют, что имеющиеся данные не позволяют рекомендовать рутинное систематическое применение местных гемостатических средств [26].

Также в систематическом обзоре и метаанализе Brustia R. и соавт. (2021) желчеистечение оценивалось в девяти включенных исследованиях. Основные группы с использованием комбинированных фибрин-содержащих гемостатических средств сравнивались с разнородными контрольными группами, применяющими как традиционные методы, так и другие изделия. Объединенный анализ девяти исследований ($n=708$ пациентов) показал, что использование комбинированных фибрин-содержащих топических средств не привело к статистически значимому снижению риска послеоперационного желчеистечения по сравнению с контрольными группами (OR: 0.74; 95% ДИ: 0.42–1.31, $p = 0.30$). Несмотря на положительные результаты отдельных работ, наличие методологической гетерогенности и отсутствие значимого эффекта в объединенном анализе не позволяют авторам рекомендовать эти средства для рутинной профилактики данного осложнения [27].

На основании систематического обзора и метаанализа Pandanaboyana et al. (2012), включавшего 9 РКИ (915 пациентов), фибриновые герметики не демонстрируют значимого билиостатического эффекта при плановых резекциях печени. Объединенный анализ данных показал отсутствие статистически значимого снижения частоты послеоперационных БО в группе фибриновых герметиков по сравнению с контролем (RR 0.89; 95% ДИ: 0.56–1.40; $p = 0.61$). Авторы предполагают, что отсутствие клинической эффективности может быть связано с литическим действием желчи на фибриновые сгустки *in vitro* из-за содержания тканевого активатора плазминогена, что требует дальнейшего изучения *in vivo*. Таким образом, широкое применение фибриновых герметиков с целью профилактики желчеистечения не рекомендуется, так как не приводит к значимому улучшению клинических исходов [28].

В работе Boonstra E.A. и соавторов (2012) установлено, что человеческая желчь дозозависимо увеличивает время свертывания и уменьшает время лизиса плазменных сгустков в исследованиях *in vitro*. Желчь значительно ускоряет лизис не только плазменных сгустков, но и сгустков, образованных коммерческими фибриновыми герметиками (Evicel и Tissucol Duo 500), что подтверждено турбидиметрическим анализом и измерением потери массы преформированных сгустков после инкубации с желчью, различия были статистически значимыми. Данный эффект наблюдался как для герметика без антифибринолитического агента (Evicel), так и для герметика с антифибринолитиком (апротинин в Tissucol). Ключевой механизм устойчивости фибринолиза в желчи заключается в способности желчных кислот предотвращать образование ингибирующего комплекса между тканевым активатором плазминогена (tPA) и ингибитором активатора плазминогена-1 (PAI-1). Наблюдаемое

увеличение времени свертывания плазмы под действием желчи оказалось вторичным эффектом фибринолиза, а в опытах с селективным удалением tPA антикоагулянтный эффект не наблюдался. Таким образом, постоянный контакт фибринового герметика с желчью может приводить к его постепенному лизису и неэффективности в предотвращении послеоперационного желчеистечения. Это экспериментальное исследование *in vitro* дает биологическое обоснование результатам клинических исследований, не показавших преимущества фибриновых герметиков в снижении частоты желчеистечений после резекции печени. Исходя из этого, необходима разработка новых поколений гемостатических средств, содержащих ингибиторы tPA, которые будут устойчивы к действию желчных кислот [29].

В ретроспективном исследовании (Hayashibe A. et al., 2006) проанализированы 88 пациентов, перенесших резекцию печени без билиарной реконструкции. В первой группе на поверхность резекции печени наносили только фибриновый клей Tisseel (n=37), во второй – использовалась плёнка биоабсорбируемой полигликолевой кислоты (PGA) в комбинации с фибриновым клеем (n=51). Комбинация фибринового клея и PGA-пленки достоверно снижала частоту послеоперационного желчеистечения после резекции печени (8.1% vs 0%; p=0.03). Статистически значимой разницы по другим осложнениям не наблюдалось [30].

В ретроспективном когортном исследовании Toti L. и соавт. (2010) проанализировано 32 пациента, перенесших сплит-трансплантацию правой доли печени. Группа А включала 16 пациентов, раневая поверхность печени обработана с применением фибриново-коллагеновой губки Tachosil® (в РФ - Tachocomb). Группа Б (n=16) – фибриновый клей. По данным авторов, использование Tachosil достоверно снижает частоту желчеистечения из поверхности резекции после сплит-трансплантации печени (6.25% против 43.75%; p=0.03) [31].

Заключение. Проведенные экспериментальные исследования на моделях лабораторных животных показывают эффективность применения местных гемостатических агентов с целью билиостаза, однако многие клинические исследования опровергают эти результаты. Вероятно, возникшая ситуация объясняется тем, что в эксперименте моделируется контролируемое повреждение на исходно здоровой печени, кроме того, результаты оцениваются на коротком промежутке времени, в то время как у пациентов существует гетерогенность клинических ситуаций: неодинаковый объём резекций, сопутствующая патология, фоновые состояния, такие как цирроз или химиотерапия. Много клинических исследований сосредоточено на фибриновых герметиках или комбинированных фибриновых агентах на носителе, исследований с другими классами гемостатических агентов в этом аспекте недостаточно.

На основании имеющихся данных нельзя рекомендовать широкое использование гемостатических агентов как средство для профилактики пострезекционного желчеистечения.

Однако адресное применение у пациентов высокого риска по билиарным осложнениям может быть целесообразным.

Перспективным направлением дальнейших исследований может быть: разработка критериев и показаний для применения подобных агентов; поиск и оценка эффективности уже имеющихся материалов и их комбинаций в хорошо спланированных РКИ; разработка и исследование новых материалов.

Список литературы

1. Грицаенко А.И. Большие, расширенные и сочетанные резекции печени: дис. ... докт. мед. Наук. Уфа, 2019. 287 с.
2. Kubo N., Shirabe K. Treatment strategy for isolated bile leakage after hepatectomy: Literature review // *Annals of Gastroenterological Surgery*. 2019. Vol. 3. Is. 4. P. 359–365. DOI: 10.1002/ags3.12303.
3. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement // *International Journal of Surgery*. 2010. Vol. 8. Is. 5. P. 336–341. DOI: 10.1016/j.ijssu.2010.02.007.
4. Koch M., Garden O.J., Padbury R., Rahbari N.N., Adam R., Capussotti L., Fan S.T., Yokoyama Y., Crawford M., Makuuchi M., Christophi C., Banting S., Brooke-Smith M., Usatoff V., Nagino M., Maddern G., Hugh T.J., Vauthey J., Greig P., Rees M., Nimura Y., Figueras J., DeMatteo R.P., Büchler M.W., Weitz J. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery // *Surgery*. 2011. Vol. 149. Is. 5. P. 680–688. DOI: 10.1016/j.surg.2010.12.002.
5. Ботиралиев А.Ш., Степанова Ю.А., Вишневский В.А., Чжао А.В. Пострезекционные билиарные осложнения // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2021. Т. 14 (3). С. 228–236. URL: <https://vestnik-surgery.com/journal/article/view/1514> DOI: 10.18499/2070-478X-2021-14-3-228-236.
6. Чжао А.В., Ботиралиев А.Ш., Степанова Ю.А., Вишневский А.В. Билиарные осложнения резекций печени (причины, факторы риска, профилактика, вопросы тактики) // *Высокотехнологическая медицина*. 2021. Т. 8 (3). С. 14–24. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=47562659> (дата обращения: 08.08.2025). DOI: 10.52090/2542-1646_2021_8_3_14.
7. Kajiwarra T., Midorikawa Y., Yamazaki S., Higaki T., Nakayama H., Moriguchi M., Tsuji S., Takayama T. Clinical score to predict the risk of bile leakage after liver resection // *BMC Surgery*. 2016. Vol. 16. Art. 30. DOI: 10.1186/s12893-016-0147-0.

8. Bagante F., Ruzzenente A., Beal E.W., Campagnaro T., Merath K., Conci S., Akgül O., Alexandrescu S., Marques H.P., Lam V., Shen F., Poultides G.A., Soubrane O., Martel G., Iacono C., Guglielmi A., Pawlik T.M. Complications after liver surgery: a benchmark analysis // *HPB*. 2019. Vol. 21. Is. 9. P. 1139–1149. DOI: 10.1016/j.hpb.2018.12.013.
9. Xue S., Wang H., Chen X., Zeng Y. Risk factors of postoperative bile leakage after liver resection: A systematic review and meta-analysis // *Cancer Med*. 2023. Vol. 12. P. 14922-14936. DOI: 10.1002/cam4.6128.
10. Nadalin S., Li J., Lang H., Sotiropoulos G.C., Schaffer R., Radtke A., Saner F., Broelsch C., Malagó M. The White test: a new dye test for intraoperative detection of bile leakage during major liver resection // *Archives of Surgery*. 2008. Vol. 143. Is. 4. P. 402–404. DOI: 10.1001/archsurg.143.4.402.
11. Liu Z., Jin H., Li Y., Gu Y., Zhai C. Randomized controlled trial of the intraoperative bile leakage test in preventing bile leakage after hepatic resection // *Digestive Surgery*. 2012. Vol. 29. Is. 6. P. 510–515. DOI: 10.1159/000346480.
12. Skipenko O.G., Bedzhanyan A.L., Chardarov N.K., Ermak A.D., Rummo O.O., Fedoruk D.A., Kotenko O.G., Kazaryan A.M. Evaluation of the white test effectiveness for the prevention of bile leakage after liver resection: multicenter randomized controlled study // *Updates in Surg*. 2025. Vol. 77. P. 1–10. DOI: 10.1007/s13304-025-02210-4.
13. Hanaki T., Goto K., Morimoto M., Murakami Y., Matsunaga T., Yamamoto M., Tokuyasu N., Sakamoto T., Hasegawa T., Fujiwara Y. Surgical administration of indocyanine green in hepatectomy for improved bile leakage detection // *Anticancer Research*. 2022. Vol. 42. Is. 10. P. 4787–4793. DOI: 10.21873/anticancer.15983.
14. Hanaki T., Goto K., Tokuyasu N., Endo Y., Sunada H., Noma H., Kishino M., Yagyu T., Uchinaka E., Murakami Y., Miyatani K., Kihara K., Matsunaga T., Yamamoto M., Sakamoto T., Hasegawa T., Fujiwara Y. Systemic indocyanine green administration to detect bile leakage after liver surgery: a prospective clinical trial // *BMJ Open*. 2025. Vol. 15. Is. 6. Art. e097205. DOI: 10.1136/bmjopen-2024-097205.
15. El-Gendi A.M., El-Shafei M., Bedewy E. The Role of Prophylactic Endoscopic Sphincterotomy for Prevention of Postoperative Bile Leak in Hydatid Liver Disease: A Randomized Controlled Study // *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2018. Vol. 28. Is. 8. P. 990–996. DOI: 10.1089/lap.2017.0674.
16. Нартайлаков М.А., Нагаев Ф.Р., Минигалин Д.М., Бакеев М.Р., Сафаргалина А.Г. Профилактика билиарных осложнений после обширных резекций печени: опыт одного центра // *Креативная хирургия и онкология*. 2025. Т. 15 (1). С. 34–40. URL:

<https://www.surgonco.ru/jour/article/view/1050> (дата обращения: 08.08.2025). DOI: 10.24060/2076-3093-2025-15-1-34-40.

17. Maulat C., Regimbeau J-M., Buc E., Boleslawski E., Belghiti J., Hardwigen J., Vibert E., Delpero J-R., Tournay E., Arnaud C., Suc B., Pessaux P., Muscari F. Prevention of biliary fistula after partial hepatectomy by transcystic biliary drainage: randomized clinical trial // *British Journal of Surgery*. 2020. Vol. 107. Is. 7. P. 824-831. DOI: 10.1002/bjs.11405.

18. Squires M.H., Lad N.L., Fisher S.B., Kooby D.A., Weber S.M., Brinkman A., Sarmiento J.M., Scoggins C.R., Egger M.E., Cardona K., Cho C.S., Martin R., Russell M.C., Winslow E., Staley C.A., Maithel S.K. Value of Primary Operative Drain Placement after Major Hepatectomy: A Multi-Institutional Analysis of 1,041 Patients // *Journal of the American College of Surgeons*. 2015. Vol. 220. Is. 4. P. 396–402. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.12.029.

19. Al-Saeedi M., Fonouni H., Kashfi A., Ghamarnejad O., Majlesara A., Gharabaghi N., Stahlheber O., Kraus T.W., Mehrabi A., Kulu Y. Mechanical strength of biliary defect closure after topical sealing: Comparison of four sealants in a porcine model // *Asian Journal of Surgery*. 2019. Vol. 42. Is. 7. P. 723–730. DOI: 10.1016/j.asjsur.2018.11.009.

20. Fonouni H., Kashfi A., Stahlheber O., Konstantinidis L., Kraus T.W., Mehrabi A., Oweira H. Analysis of the biliostatic potential of two sealants in a standardized porcine model of liver resection // *The American Journal of Surgery*. 2017. Vol. 214. Is. 5. P. 945–955. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.06.038.

21. Bahar A.S., Goetz M.R., Uzunoglu F.G., Güngör C., Reeh M., Izbicki J.R., Bockhorn M., Heumann A. Effective sealing of biliary and pancreatic fistulas with a novel biodegradable polyurethane-based tissue sealant patch // *HPB*. 2022. Vol. 24. Is. 5. P. 624–634. DOI: 10.1016/j.hpb.2021.09.010.

22. Erdogan D., De Graaf W., Van Gulik T.M. Adhesive Strength of Fibrinogen-Coated Collagen Patch or Liquid Fibrin Sealant in an Experimental Liver Resection Model in Pigs // *European Surgical Research*. 2008. Vol. 41. Is. 3. P. 298–302. DOI: 10.1159/000155879.

23. Тимошенкова А.В., Кузьмин М.В., Катанов Е.С. Оценка билиостатических свойств современных топических гемостатических средств, применяемых в хирургии печени // *Пермский медицинский журнал*. 2018. Т. 35 (1). URL: https://permmedjournal.ru/PMJ/article/view/7169/ru_RU# (дата обращения: 08.08.2025). DOI: 10.17816/pmj351%p.

24. Patrone R., Granata V., Belli A., Palaia R., Albino V., Piccirillo M., Fusco R., Tatangelo F., Nasti G., Avallone A., Izzo F. The safety and efficacy of Glubran 2 as biliostatic agent in liver resection // *Infectious Agents and Cancer*. 2021. Vol. 16. Art. 19. DOI: 10.1186/s13027-021-00358-3.

25. Khedr E.S., Abdelazim O., Mohamed. R., Tarek M. The Impact of Glubran 2 Use as A Biliostatic and Hemostatic Agent During Liver Resection In Pediatric Patients // Research Square. 2024. Preprint. DOI: 10.21203/rs.3.rs-5321122/v1.
26. Robledo A.B., Seller A.N., Tamarit M.N., Ibáñez J.M., Rosellón R.J., Orón E.M., Domínguez R.G., Mizrahi D.C., Andújar R.L. Is the Use of Sealing and Hemostatic Agents Justified in Hepatic Resections? Review and Meta-analysis // J Healthcare. 2021. Vol. 4. Is. 1. P. 39-45. DOI: 10.36959/879/380.
27. Brustia R., Granger B., Scatton O. An update on topical haemostatic agents in liver surgery: systematic review and meta analysis. // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. 2016. Vol. 23. Is. 10. P. 609–621. DOI: 10.1002/jhbp.389.
28. Sanjay P., Watt D.G., Wigmore S.J. Systematic Review and Meta-Analysis of Haemostatic and Biliostatic Efficacy of Fibrin Sealants in Elective Liver Surgery // Journal of Gastrointestinal Surgery. 2013. Vol. 17. Is. 4. P. 829–836. DOI: 10.1007/s11605-012-2055-7.
29. Boonstra E.A., Adelmeijer J., Verkade H.J., Boer M.T., Porte R.J., Lisman T. Fibrinolytic Proteins in Human Bile Accelerate Lysis of Plasma Clots and Induce Breakdown of Fibrin Sealants // Annals of Surgery. 2012. Vol. 256. Is. 2. P. 306–312. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824f9e7e.
30. Hayashibe A., Sakamoto K., Shinbo M., Makimoto S., Nakamoto T. New method for prevention of bile leakage after hepatic resection // Journal of Surgical Oncology. 2006. Vol. 94. Is. 1. P. 57–60. DOI: 10.1002/jso.20548.
31. Toti L., Attia M., Manzia T.M., Lenci I., Gunson B., Buckels J.A.C., Mirza D.F., Mayer A.D., Bramhall S.R., Wigmore S.J. Reduction in bile leaks following adult split liver transplant using a fibrin-collagen sponge: A pilot study // Digestive and Liver Disease. 2010. Vol. 42. Is. 3. P. 205–209. DOI: 10.1016/j.dld.2009.06.010.