



Патобиохимические особенности развития пострезекционной печеночной недостаточности и перспективы ее метаболической коррекции

©И.М. Быков*, А.С. Шевченко, И.Ю. Цымбалюк, К.А. Попов, С.М. Тутаришева, Е.С. Устинова,
А.П. Сторожук, Е.Е. Есауленко

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

* И.М. Быков, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. М. Седина, 4, ilya.bh@mail.ru

Поступила в редакцию 12 сентября 2023 г. Исправлена 11 декабря 2023 г. Принята к печати 10 января 2024 г.

Резюме

В обзоре представлен анализ современных представлений о патофизиологии и патобиохимии состояний после обширных резекций печеночной паренхимы с обозначением возможных путей хирургической и метаболической коррекции, в том числе молекулярных мишеней для перспективного терапевтического воздействия. В качестве ключевых патогенетических факторов развития печеночной недостаточности после обширных резекций печеночной паренхимы рассматриваются снижение остаточного объема ткани или синдром «малой доли», отек паренхимы вследствие гиперперфузии и нарушения оттока венозной крови, септические осложнения, ишемия-реперфузия органа, митохондриальная дисфункция и окислительный стресс. С учетом вышеперечисленного перспективными направлениями коррекции состояний после гепатэктомии является использование средств, снижающих давление в портальной системе (аналог соматостатина октреотид и вазопрессина терлипресин, пропранолол), энерготропных метаболических препаратов (комбинированные препараты сукцината и антиоксидантов, донаторы газотрансмиттеров), антибиотикотерапии и синбиотиков для профилактики инфекционных осложнений. Используемые в настоящее время в клинической практике подходы не всегда способны эффективно справляться с осложнениями после обширных резекций печени, поэтому фундаментальные исследования должны быть направлены на поиск и создание эффективных стратегий профилактики и терапии пострезекционной печеночной недостаточности.

Ключевые слова: печеночная недостаточность, синдром малой доли, метаболическая коррекция, ишемия-реперфузия, резекция печени

Цитировать: Быков И.М., Шевченко А.С., Цымбалюк И.Ю. и др. Патобиохимические особенности развития пострезекционной печеночной недостаточности и перспективы ее метаболической коррекции. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(1):144–151. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-144-151>

Pathobiochemical Features of Posthepatectomy Liver Failure and Prospects for Its Metabolic Correction

©Iliya M. Bykov*, Aleksey S. Shevchenko, Igor Yu. Tsybalyuk, Konstantin A. Popov, Saida M. Tutarisheva,
Ekaterina S. Ustinova, Alexander P. Storozhuk, Elena E. Esaulenko

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

* Iliya M. Bykov, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, ilya.bh@mail.ru

Received: September 12, 2023. Received in revised form: December 11, 2023. Accepted: January 10, 2024.

Abstract

We review the current understanding of pathophysiology and pathobiochemistry of conditions following extensive resections of the liver parenchyma and describe potential ways of surgical and metabolic correction, including promising molecular targets for therapy. Reduced residual tissue volume (small-for-size syndrome), parenchymal edema due to hyperperfusion and impaired venous blood outflow, septic complications, organ ischemia-reperfusion, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress are considered key pathogenetic factors in liver failure development following extensive resections of the liver parenchyma. Given the above, promising ways of managing posthepatectomy conditions are the use of agents reducing portal pressure (octreotide [somatostatin analogue], terlipressin [vasopressin analogue], and propranolol), energotropic metabolic drugs (combined preparations of succinate and antioxidants, gasotransmitter donors), and antibiotics and synbiotics for prevention of infectious complications. The approaches currently used in clinical practice cannot always effectively manage complications following extensive hepatectomy, so fundamental research should focus on searching and creating effective strategies for prevention and therapy of posthepatectomy liver failure.

Keywords: liver failure, small-for-size syndrome, metabolic correction, ischemia-reperfusion, hepatectomy

Cite this article as: Bykov IM, Shevchenko AS, Tsybalyuk IYu, et al. Pathobiochemical features of posthepatectomy liver failure and prospects for its metabolic correction. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(1):144–151. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-144-151>



Введение

Резекции печени являются одними из самых трудновыполняемых оперативных вмешательств с высоким риском интра- и послеоперационных осложнений от легких преходящих расстройств до прогрессирующих нарушений, представляющих угрозу для жизни, как в случаях пострезекционной печеночной недостаточности (ПрПН). По литературным данным, уровень смертности после обширных резекций печени достигает 30% [1], при этом основной причиной является печеночная недостаточность. Несмотря на совершенствование оперативной техники и достижения в области интенсивной терапии, ПрПН остается одним из наиболее серьезных осложнений и встречается в 10% случаев [2]. Кроме тяжелых последствий для больных, такие осложнения представляют серьезную медико-социальную проблему и имеют значительные экономические последствия ввиду дорогостоящего лечения с неясными перспективами и длительной утратой трудоспособности.

Существует много версий относительно объективного определения ПрПН, и до сих пор не было сформулировано стандартизированного краткого определения. В клинической практике ПрПН диагностируют на основании следующих лабораторных изменений: гипербилирубинемия, гипоальбуминемия, удлинение протромбинового времени и повышение лактата сыворотки крови. S. Balzan и соавт. (2005) были предложены критерии «50–50», которые включают в себя снижение протромбинового индекса < 50% (выраженного в МНО) и повышение общего билирубина сыворотки крови > 50 мкмоль/л. Авторами было доказано, что при соответствии критериям «50–50» на 5-е сутки после операции риск летального исхода у пациента увеличивается до 60%. Чувствительность критерия составляет 69,6%, специфичность – 98,5% [3].

Материалы и методы

Нами были произведены подробный поиск и анализ литературы с помощью крупнейших библиографических баз данных PubMed и Medline по ключевым словам «печеночная недостаточность», «синдром малой доли», «метаболическая коррекция», «гепатэктомия» и «ишемия-реперфузия». Учитывались только полные тексты, опубликованные на русском и английском языках. Поиск проведен по источникам, опубликованным после 2018 г. с включением классических трудов по теме обзора. В общей сложности проанализировано более четырехсот работ.

Цель

Анализ современных представлений о патофизиологии и патофизиологии состояний после обширных резекций печеночной паренхимы с обозначением

возможных путей хирургической и метаболической коррекции, в том числе молекулярных мишеней для перспективного терапевтического воздействия.

Патогенез. После резекции функционирующей ткани печени запускаются процессы регенерации паренхиматозных и стромальных клеток, которые в настоящий момент времени достаточно хорошо изучены и описаны [4]. Задачей оставшейся части органа является максимальное сохранение клеток паренхимы печени и сопротивление метаболическому напряжению в послеоперационном периоде. Исход хирургической «агрессии» определяется качеством и количеством оставшейся ткани. Кроме того, существует достаточно большое количество интраоперационных факторов, которые могут привести к развитию ПрПН. Главным образом это ишемия-реперфузия органа, отек паренхимы вследствие гиперперфузии и нарушения оттока венозной крови, ингибирование роста остаточного объема, а также митохондриальная дисфункция и окислительный стресс [5, 6].

Синдром малой доли (small-for-size syndrome, СМД) – это термин, используемый для обозначения клинического состояния, при котором остаточного послеоперационного объема печени (после резекции или трансплантации) недостаточно для восстановления нормальной функции печени [7]. Основным механизмом повреждения включает в себя резкое увеличение портального тока крови и гиперперфузию через маленький остаточный объем печени. Кроме того, наблюдается снижение притока крови через печеночную артерию, повышение портального давления и синусоидального сопротивления, а также повреждение и дисфункция желчевыводящих путей. Все это ведет к нарастанию отека паренхимы и компрессии внутрипеченочных артерий, что усиливает ишемический компонент патогенеза. Кроме того, хирургическая травма органа усугубляется воспалительным и иммунным ответом с элементом ишемии-реперфузии, что приводит к ишемическому некрозу гепатоцитов [8].

Увеличение портального венозного притока, как отмечалось выше, уменьшает приток артериальной крови по печеночной артерии, тогда как уменьшение тока крови по портальной системе увеличивает приток по печеночной артерии. W.W. Lautt и соавт. (1985) первоначально предположили, что за этот феномен отвечает «гипотеза вымывания аденозина», который является сильным вазодилататором [9]. Постоянное выделение аденозина в печеночных артериолах и венах поддерживает сбалансированную микроциркуляцию. Увеличение притока крови по портальной системе снижает местную концентрацию аденозина и, как следствие, приводит к сужению ветвей печеночной артерии и уменьшению объема артериальной крови, что и наблюдается при СМД.

На фоне гиперперфузии ремнанта наблюдается развитие портальной гипертензии. В недавних исследованиях была продемонстрирована сверхэкспрессия гена эндотелина-1, который принимает участие в развитии гемодинамических изменений в печеночных синусоидах, вызывая портальную гипертензию, которая в дальнейшем приводит к СМД [10, 11].

Эндотелиальные клетки выступают в качестве важного звена в регенерации органа после частичной гепатэктомии, но при массивных резекциях наблюдается их дисфункция [12]. Повышение генерации активных форм кислорода сопровождается снижением продукции эндогенного газотрансмиттера оксида азота, по-видимому, вследствие снижения функции NO-синтазы в эндотелии синусоидов. Нарушаются процессы микроциркуляции, развивается феномен no-reflow и усиливаются реперфузионные повреждения печени [13]. Молекулы другого газа, H_2S , синтезируются в печени из L-цистеина и гомоцистеина под влиянием трех основных ферментов: цистеин сульфид β -синтаза, цистеин сульфид γ -лиаза и 3-меркаптопируват сульфотрансфераза [14]. Сероводород, хотя и считался на протяжении многих десятилетий токсичным газом, в настоящее время рассматривается как сигнальная молекула наряду с NO и CO. Он обеспечивает восстановление ферментов антиоксидантной защиты за счет сульфгидратации белков, обладая также вазодилатирующим и антиагрегантным действием [15].

Ишемия-реперфузия печени – это сложный и динамический процесс, который состоит из фаз прекращения кровоснабжения и реперфузии после перенесенной ишемии. Сложная патогенетическая цепочка приводит к метаболическому ацидозу, внутриклеточной перегрузке ионами кальция, повреждению митохондрий, активации клеток Купфера, окислительному стрессу, некрозу или апоптозу гепатоцитов [16]. Также к запуску запрограммированной клеточной гибели ведет перегрузка клетки ионами кальция через опосредованную активацию Ca^{2+} -зависимых ферментов, таких как протеинкиназа C (EC 2.7.11.13) и фосфолипаза C (EC 3.1.4.3) [17]. Кроме этого, избыток данных двухвалентных катионов служит триггером для запуска некроптоза [18].

Ишемия приводит к недостатку кислорода, что переклюкает путь метаболизма на анаэробные механизмы. Во внутриклеточной среде растет скорость анаэробного гликолиза, что приводит к метаболическим сдвигам – увеличивается концентрация молочной кислоты, накапливаются токсические формы кислорода, и наступает дисбаланс ионов H^+ , Na^+ и Ca^{2+} [19]. Дальнейшее закисление среды ведет к нарушению функции и повреждению митохондриальных мембран, ухудшению микроциркуляции и повреждению клеток [20]. Реперфузия характеризуется восстановлением кровотока и парадоксальным повреждением ткани

органа из-за предшествующего кислородного и субстратного голодания, накопления побочных продуктов обмена веществ. В синусоидных капиллярах CD4⁺ Т-лимфоциты продуцируют гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерферон-гамму (IFN- γ) и фактор некроза опухоли бета (TNF- β). Данные провоспалительные медиаторы влияют на высвобождение цитокинов и активацию клеток Купфера, тем самым способствуют экспансии воспаления.

В патогенезе ишемически-реперфузионного повреждения печени при ПрПН ведущую роль играет нарастающая митохондриальная дисфункция, сопровождающаяся избыточным образованием активных форм кислорода (АФК) и азота (АФА) [21]. Непрерывная генерация свободных радикалов и реактивных молекул, таких как супероксид ($\bullet O_2^-$), перекись водорода (H_2O_2), пероксинитрит и оксид азота (NO) является частью нормального аэробного метаболизма. Данные соединения участвуют во внутриклеточной сигнализации, отвечают за процессы транскрипции/трансляции генов, регуляции клеточного цикла и дифференцировки. Однако дисбаланс между производством и утилизацией АФК и АФА представляет опасность для клеток.

Относительно недавно выяснилось, что ферроптоз, новая форма контролируемой гибели клеток, вызванная железозависимым перекисным окислением липидов, играет значительную роль в ишемически-реперфузионном повреждении [22]. Железо – это металл, который может быть вовлечен в перекисное окисление липидов через два основных пути. Во-первых, ионы железа могут быть заимствованы из лабильного пула (внутриклеточное железо, не связанное с белками), вступая в реакцию Фентона. Во-вторых, данный металл с переменной валентностью входит в состав многих ферментов, таких как липоксигеназа и НАДФН-оксидаза, которые непосредственно участвуют в перекисном окислении липидов.

Помимо сложных патофизиологических механизмов, инфекционные осложнения, такие как сепсис или пневмония, сильно ухудшают прогноз массивных резекций печени. G.Z. Li и соавт. (2014) продемонстрировали, что обширная гепатэктомия была связана с более высокой частотой инфекционных осложнений (инфекции органов/полостей, поверхностных кожных инфекций, пневмонии, сепсиса и септического шока) [23]. После массивных резекций печени у половины пациентов может наблюдаться развитие послеоперационной лихорадки, которая в 12% случаев заканчивается развитием сепсиса [24]. По данным другого исследования, частота послеоперационной инфекции может достигать 50% после большой резекции печени, а бактериальная инфекция может развиваться у 80% пациентов с ПрПН по сравнению с 20% пациентов без ПрПН [25]. Сепсис является наиболее частой причиной смерти у пациентов с ПрПН.

Повышению восприимчивости к инфекции и развитию сепсиса у пациентов после резекции печени способствуют несколько факторов. К ним относятся такие, как формирование раневой поверхности, скопление желчи или крови в брюшной полости, снижение функциональной активности клеток ретикулоэндотелиальной системы, а также повышенный контакт с энтеральными микроорганизмами, причем все эти факторы возникают в условиях хирургической стрессовой реакции [26]. Исследования показали, что послеоперационная инфекция после большой гепатэктомии тесно связана с кишечной бактериальной транслокацией [27, 28], что приводит к увеличению смертности. Было установлено, что после массивной резекции печени резко повышается венозное давление в портальной системе, что может приводить к нарушению функции кишечного барьера. Эти изменения способствуют транслокации бактерий желудочно-кишечного тракта в ткани и органы брюшной полости, где они могут стимулировать ряд воспалительных реакций [29]. Причины возникновения этих эндогенных изменений остаются слабо изучены. Результаты одного из исследований показали: у крыс, перенесших резекцию печени, снижалась экспрессия структурных белков плотных контактов (клаудин-1), изменялся состав кишечной микрофлоры (возрастала доля патогенных микроорганизмов) и повышалась кишечная проницаемость. Данные эффекты представляют собой один из механизмов, посредством которого может происходить бактериальная транслокация после обширной гепатэктомии. Гепатоциты играют ключевую роль в противодействии бактериальной инвазии. Активированные провоспалительными цитокинами гепатоциты синтезируют белки системы комплемента и различные опсонины. Также регуляция гомеостаза железа гепсидином, трансферрином и гемопексином играет важную роль в предотвращении роста бактерий. Установлено, что нейтрофилы в печени подвергаются нетозу – механизму клеточной смерти, при котором ядерная ДНК

высвобождается и образует внеклеточные ловушки нейтрофилов (neutrophil extracellular traps, NET), которые могут содержать гистоны и протеазы. NET работают подобно паутине, которая может захватывать, повреждать или даже убивать бактерии [30]. Нейтрофильные ловушки могут приводить к образованию микротромбов, что приводит к снижению синусоидальной перфузии и ухудшению гемодинамики.

Воспалительный ответ усиливает продукцию эндотелиальными клетками синусоидов печени индуцируемой NO-синтазы, уменьшая вазодилатацию, и увеличивает секрецию эндотелина-1, действующего на звездчатые клетки, которые сужаются и разрывают капилляры, дополнительно ограничивая кровоток. После гипоксического поражения печени у трети пациентов развивается сепсис-индуцированный холестаз. Сепсис ухудшает поглощение и секрецию желчных кислот, нарушая работу мембранных насосов. Предполагается, что гамма фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K γ) служит важным триггером сепсис-индуцированного холестаза за счет подавления гепатоцеллюлярной биотрансформации. Мыши с нокаутом гена PI3K γ были защищены от вызванного сепсисом экспериментального холестаза [31].

Методы коррекции пострезекционной печеночной недостаточности

Понимая сложность и многогранность механизмов развития пострезекционной печеночной недостаточности, можно предположить, что наиболее правильной стратегией решения данной проблемы должны являться профилактические мероприятия. В настоящее время существует несколько подходов для предотвращения развития ПрПН. Первый направлен на выявление прогностических факторов, которые связаны с повышенным риском печеночной недостаточности после оперативного вмешательства [32].

Многие факторы могут потребовать длительного времени для коррекции перед операцией, некоторые и вовсе скорректировать нельзя, другие же являются

Таблица
Прогностические факторы, связанные с повышенным риском ПрПН [32]

Table
Predictive factors associated with increased risk of posthepatectomy liver failure [32]

Факторы, связанные с пациентом	Факторы, связанные с оперативным вмешательством	Первичная функция печени
Сахарный диабет	Интраоперационная кровопотеря > 1200 мл	Цирроз
Ожирение	Интраоперационное переливание крови	Стеатогепатит
Метаболический синдром	Необходимость комбинированной резекции (например, толстой кишки)	Стеатоз
Недоедание	Неадекватный по размеру остаточный объем печени (< 20% при нормальной базовой функции печени)	Гипербилирубинемия
Холангит	Расширенная резекция печени (> 50% объема печени)	Синдром синусоидальной обструкции
Возраст > 65 лет	Длительное время операции (> 240 мин)	Повреждение печени, ассоциированное с химиотерапией

оператор-зависимыми, что требует наличия подготовленных высококвалифицированных кадров.

На сегодняшний день известен ряд хирургических способов, позволяющих добиться предварительного увеличения остаточного объема паренхимы печени за счет викарной гипертрофии, тем самым позволяя снизить риск развития ПрПН: предоперационная портоэмболизация и лигирование ветвей воротной вены или полная депривация венозного кровоснабжения печени, а также этапные резекции (типа ALPPS) [33]. Эти техники позволяют минимизировать риск развития СМД, но способствуют усилению влияния другого фактора патогенеза ПрПН – ишемически-реперфузионного повреждения. Кроме того, указанные способы хирургической профилактики, несмотря на совершенствование оперативных техник, не лишены недостатков [34]. Поэтому интерес представляет поиск медикаментозных способов профилактики ПрПН.

Одним из направлений в исследованиях по профилактике повреждения гепатоцитов после обширных резекций печени была попытка использования препаратов самых различных фармакологических групп, влияющих на отдельные звенья патогенеза ПрПН. По данным ряда исследований, аналоги соматостатина октреотид и вазопрессина терлипрессин за счет снижения давления в портальной системе уменьшают ишемически-реперфузионные последствия гиперперфузии остаточной доли и частоту дисфункции почек, снижают интраоперационную кровопотерю [35, 36]. Кроме того, было установлено, что протективное действие октреотида после обширных резекций печени заключается в снижении уровня провоспалительных цитокинов, а также в регуляции метионинового цикла за счет увеличения содержания 5'-метилтиоаденозина. По результатам исследования препарата на лабораторных крысах было установлено, что гепатэктомия 90% паренхимы приводила к гибели большинства животных в течение 24–48 ч после резекции независимо от введения октреотида, однако, препарат значительно снижал смертность с 63 до 33% [37].

Перспективные способы коррекции после обширных резекций печени связаны также с воздействием на энергетический и окислительный метаболизм с целью увеличения устойчивости гепатоцитов к гипоксии и повышению функциональных возможностей антиоксидантной системы. Например, в исследовании Н.Т. Liu и соавт. (2016) было продемонстрировано, что коэнзим Q_{10} значительно повышает антиоксидантную способность и снижает уровень окислительного стресса и воспаления у пациентов с гепатоцеллюлярным раком в послеоперационном периоде [38]. Современные метаболические средства гепатопротекторной направленности действия включают также комбинированный энерготропный антиоксидантный и антигипоксикантный препарат ремаксол. В послеоперационном

периоде после обширных резекций печени применение ремаксола способствовало снижению общей частоты и тяжести ПрПН и уменьшению послеоперационного пребывания пациентов в стационаре [39].

По результатам ряда исследований донаторов газовых медиаторов при патологиях, связанных с развитием окислительного стресса, установлено их цитопротекторное действие [40, 41]. В частности, введение нитропрусида натрия и гидросульфида натрия с целью профилактики постишемических нарушений в печени приводило к снижению интенсивности свободнорадикальных процессов и, как следствие, к снижению активности аминотрансфераз в реперфузионном периоде.

В качестве профилактики инфекционных осложнений можно рассматривать пропранолол, который снижает портальное давление и застой в системе энтерального кровоснабжения, что приводит к уменьшению повреждения слизистого барьера кишечника, снижению эндотоксемии и восстановлению баланса кишечной микрофлоры [42]. Изучалась роль периоперационной синбиотической терапии (комбинация пробиотиков с пребиотиками) у пациентов, подвергшихся резекции печени. Периоперационное лечение синбиотиками оказывало благоприятный эффект на целостность кишечного барьера, о чем свидетельствовало снижение уровня диаминооксидазы в сыворотке крови. Авторы статьи отмечают снижение частоты инфекционных осложнений (0 против 17,2% в контрольной группе) [43].

В настоящее время уделяется достаточно много внимания созданию лекарственных препаратов с использованием нанотехнологий. Например, наночастицы из различных материалов позволяют эффективно лечить сепсис, увеличивая выживаемость пациентов. Ранняя стадия сепсиса сильно коррелирует с нейтрофильной инфильтрацией ткани и связанными с ней воспалительными реакциями. С.У. Zhang и соавт. (2019) описывают способ приготовления наночастиц гидразона доксирубина, сопряженного с бычьим сывороточным альбумином (doxorubicin-hydrazone bovine serum albumin nanoparticles, DOX-hyd-BSA NPs), терапевтический потенциал которых при сепсис-индуцированном повреждении и воспалении печени нацелен на активированные нейтрофилы [44]. В эксперименте на мышах DOX-hyd-BSA NPs заметно увеличивали выживаемость лабораторных животных при сепсисе, при этом наночастицы не подавляли системный иммунитет. Данный метод коррекции представляет собой перспективную стратегию лечения септических осложнений.

Заключение

Пострезекционная печеночная недостаточность является сложной проблемой даже в специализированных центрах. Часто ПрПН обнаруживается слишком поздно, а существующие методы терапии сфокусированы

на симптоматическом и поддерживающем лечении. Наряду с внедрением новых хирургических стратегий разрабатываются многочисленные неинвазивные методы оценки и прогнозирования остаточного объема органа. На данный момент ведущей методикой по предотвращению пострезекционной печеночной недостаточности является эмболизация воротной вены. Но, к сожалению, данная инвазивная методика связана со множеством осложнений, частота которых составляет 8,9–14,9% случаев. Кроме того, в онкологической практике были описаны случаи потенциального стимулирования роста опухоли после предоперационной эмболизации ветвей воротной вены и последующее ускорение прогрессирования опухоли во время ожидания резекции. Все это создает значительные риски для пациентов. Таким образом, клиницисты должны стремиться к снижению риска возникновения данного осложнения, а фундаментальные исследования должны быть направлены на поиск и создание эффективных стратегий профилактики печеночной недостаточности после обширных хирургических вмешательств.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования: И.М. Быков, К.А. Попов

Сбор, анализ и интерпретация данных: А.С. Шевченко, И.Ю. Цымбалюк, С.М. Тутаришева, Е.С. Устинова, А.П. Сторожук, Е.Е. Есауленко

Подготовка и редактирование текста: И.М. Быков, К.А. Попов

Утверждение окончательного варианта статьи: Все авторы

Author contributions

Concept and design: Bykov, Popov

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Shevchenko, Tsymbalyuk, Tutarisheva, Ustinova, Storozhuk, Esaulenko

Manuscript drafting and revising: Bykov, Popov

Final approval of the version to be published: All authors

Литература/References

1. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*. 2011;149(5):713–724. PMID: 21236455. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.10.001>
2. Paugam-Burtz C, Janny S, Delefosse D, et al. Prospective validation of the “fifty-fifty” criteria as an early and accurate predictor of death after liver resection in intensive care unit patients. *Ann Surg*. 2009;249(1):124–128. PMID: 19106687. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31819279cd>
3. Balzan S, Belghiti J, Farges O, et al. The “50-50 criteria” on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg*. 2005;242(6):824–829. PMID: 16327492. PMCID: PMC1409891. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000189131.90876.9e>
4. Michalopoulos GK, Bhushan B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(1):40–55. PMID: 32764740. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0342-4>
5. Elchaninov AV, Fatkhudinov TK, Usman NY, et al. Dynamics of macrophage populations of the liver after subtotal hepatectomy

in rats. *BMC Immunol*. 2018;19(1):23. PMID: 29986661. PMCID: PMC6038314. <https://doi.org/10.1186/s12865-018-0260-1>

6. Orue-Echebarria MI, Lozano P, Olmedilla L, García Sabrido JL, Asencio JM. “Small-for-flow” syndrome: concept evolution. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(6):1386–1391. PMID: 32314232. <https://doi.org/10.1007/s11605-020-04576-9>

7. Masuda Y, Yoshizawa K, Ohno Y, Mita A, Shimizu A, Soejima Y. Small-for-size syndrome in liver transplantation: definition, pathophysiology and management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2020;19(4):334–341. PMID: 32646775. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2020.06.015>

8. Papamichail M, Pizani M, Heaton ND. Minimizing the risk of small-for-size syndrome after liver surgery. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2022;21(2):113–133. PMID: 34961675. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2021.12.005>

9. Lauth WW, Legare DJ, d’Almeida MS. Adenosine as putative regulator of hepatic arterial flow (the buffer response). *Am J Physiol*. 1985;248(3 Pt 2):H331–H338. PMID: 2579585. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1985.248.3.H331>

10. Cheng P, Li Z, Fu Z, Jian Q, Deng R, Ma Y. Small-for-size syndrome and graft inflow modulation techniques in liver transplantation. *Dig Dis*. 2023;41(2):250–258. PMID: 35753308. <https://doi.org/10.1159/000525540>

11. Ezhilarasan D. Endothelin-1 in portal hypertension: the intricate role of hepatic stellate cells. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2020;245(16):1504–1512. PMID: 32791849. PMCID: PMC7553093. <https://doi.org/10.1177/1535370220949148>

12. Li ZW, Wang L. The role of liver sinusoidal endothelial cells in liver remodeling after injury. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2023;22(1):22–27. PMID: 36182636. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2022.09.007>

13. Ходосовский М.Н. Коррекция окислительных повреждений при синдроме ишемии-реперфузии печени. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2016;(4):20–25.

Khodosovsky MN. Correction of oxidative damages during hepatic ischemia-reperfusion syndrome. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2016;(4):20–25. (In Russ.).

14. Lu X, Ding Y, Liu H, et al. The role of hydrogen sulfide regulation of autophagy in liver disorders. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):4035. PMID: 35409395. PMCID: PMC8999478. <https://doi.org/10.3390/ijms23074035>

15. Sun HJ, Wu ZY, Nie XW, Wang XY, Bian JS. Implications of hydrogen sulfide in liver pathophysiology: mechanistic insights and therapeutic potential. *J Adv Res*. 2020;27:127–135. PMID: 33318872. PMCID: PMC7728580. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.05.010>

16. Pretzsch E, Nieß H, Khaled NB, et al. Molecular mechanisms of ischaemia-reperfusion injury and regeneration in the liver-shock and surgery-associated changes. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):12942. PMID: 36361725. PMCID: PMC9657004. <https://doi.org/10.3390/ijms232112942>

17. Bagur R, Hajnóczky G. Intracellular Ca²⁺ sensing: its role in calcium homeostasis and signaling. *Mol Cell*. 2017;66(6):780–788. PMID: 28622523. PMCID: PMC5657234. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.05.028>

18. Bertheloot D, Latz E, Franklin BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(5):1106–1121. PMID: 33785842. PMCID: PMC8008022. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00630-3>

19. Rampes S, Ma D. Hepatic ischemia-reperfusion injury in liver transplant setting: mechanisms and protective strategies. *J Biomed Res*. 2019;33(4):221–234. PMID: 32383437. PMCID: PMC6813524. <https://doi.org/10.7555/JBR.32.20180087>

20. Machado IF, Palmeira CM, Rolo AP. Preservation of mitochondrial health in liver ischemia/reperfusion injury. *Biomedicines*. 2023;11(3):948. PMID: 36979927. PMCID: PMC10046671. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030948>
21. Muscate F, Woestemeier A, Gagliani N. Functional heterogeneity of CD4⁺ T cells in liver inflammation. *Semin Immunopathol*. 2021;43(4):549–561. PMID: 34463867. PMCID: PMC8443520. <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00881-w>
22. Middleton P, Vergis N. Mitochondrial dysfunction and liver disease: role, relevance, and potential for therapeutic modulation. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:17562848211031394. PMID: 34377148. PMCID: PMC8320552. <https://doi.org/10.1177/17562848211031394>
23. Bertheloot D, Latz E, Franklin BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(5):1106–1121. PMID: 33785842. PMCID: PMC8008022. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00630-3>
24. Lai HF, Chau IY, Lei HJ, et al. Postoperative fever after liver resection: incidence, risk factors, and characteristics associated with febrile infectious complication. *PLoS One*. 2022;17(1):e0262113. PMID: 35025947. PMCID: PMC8758093. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262113>
25. Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KC, Garden OJ, Wigmore SJ, Edinburgh Liver Surgery and Transplantation Experimental Research Group (eLISTER). The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut*. 2005;54(2):289–296. PMID: 15647196. PMCID: PMC1774834. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.04652>
26. Murtha-Lemekhova A, Fuchs J, Ghamarnejad O, Nikdad M, Probst P, Hoffmann K. Influence of cytokines, circulating markers and growth factors on liver regeneration and post-hepatectomy liver failure: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):13739. PMID: 34215781. PMCID: PMC8253792. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92888-4>
27. Capussotti L, Viganò L, Giulianti F, Ferrero A, Giovannini I, Nuzzo G. Liver dysfunction and sepsis determine operative mortality after liver resection. *Br J Surg*. 2009;96(1):88–94. PMID: 19109799. <https://doi.org/10.1002/bjs.6429>
28. Chen WZ, Hu KP, Xu RY, Pan WD. Beneficial effect of splenic artery ligation on bacterial translocation after major liver resection in rats. *Dig Liver Dis*. 2013;45(3):233–237. PMID: 23157976. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2012.09.009>
29. Meghraoui-Kheddar A, Chousterman BG, Guillou N, et al. Two new neutrophil subsets define a discriminating sepsis signature. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(1):46–59. PMID: 34731593. <https://doi.org/10.1164/rccm.202104-1027OC>
30. Denning NL, Aziz M, Gurien SD, Wang P. DAMPs and NETs in sepsis. *Front Immunol*. 2019;10:2536. PMID: 31736963. PMCID: PMC6831555. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02536>
31. Press AT, Babic P, Hoffmann B, et al. Targeted delivery of a phosphoinositide 3-kinase γ inhibitor to restore organ function in sepsis. *EMBO Mol Med*. 2021;13(10):e14436. PMID: 34472699. PMCID: PMC8495460. <https://doi.org/10.15252/emmm.202114436>
32. Li G, Wang B, Ding X, Zhang X, Tang J, Lin H. Plasma extracellular vesicle delivery of miR-210-3p by targeting ATG7 to promote sepsis-induced acute lung injury by regulating autophagy and activating inflammation. *Exp Mol Med*. 2021;53(7):1180–1191. PMID: 34321587. PMCID: PMC8333093. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00651-6>
33. Søreide JA, Deshpande R. Post hepatectomy liver failure (PHLF) – recent advances in prevention and clinical management. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(2):216–224. PMID: 32943278. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.09.001>
34. Rahnama-Azar AA, Cloyd JM, Weber SM, et al. Update on liver failure following hepatic resection: strategies for prediction and avoidance of post-operative liver insufficiency. *J Clin Transl Hepatol*. 2018;6(1):97–104. PMID: 29577036. PMCID: PMC5863005. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2017.00060>
35. Chan KS, Low JK, Shelat VG. Associated liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: a review. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:37. PMID: 32632388. PMCID: PMC7063517. <https://doi.org/10.21037/tgh.2019.12.01>
36. Fabes J, Ambler G, Shah B, et al. Protocol for a prospective double-blind, randomised, placebo-controlled feasibility trial of octreotide infusion during liver transplantation. *BMJ Open*. 2021;11(12):e055864. PMID: 34857585. PMCID: PMC8640665. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055864>
37. Алиханов Р.Б., Сорокина А.В., Забозлаев Ф.Г., Панченков Д.Н., Астахов Д.А. Роль октреотида и преднизолона в профилактике пострезекционной печеночной недостаточности. Экспериментальное исследование. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016;(2):66–68. PMID: 26977871. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016266-68>
- Alikhanov RB, Sorokina AV, Zabozlaev FG, Panchenkov DN, Astakhov DA. Role of octreotide and prednisolone in prophylactic of poshepatectomy liver failure. Experimental study. *Khirurgiia (Mosk)*. 2016;(2):66–68. (In Russ.). PMID: 26977871. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016266-68>
38. Liu HT, Huang YC, Cheng SB, Huang YT, Lin PT. Effects of coenzyme Q10 supplementation on antioxidant capacity and inflammation in hepatocellular carcinoma patients after surgery: a randomized, placebo-controlled trial. *Nutr J*. 2016;15(1):85. PMID: 27716246. PMCID: PMC5053088. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0205-6>
39. Восканян С.Э., Найденов Е.В., Артемьев А.И. и др. Сравнительные результаты применения гепатопротекторов для профилактики печеночной недостаточности при обширных резекциях печени. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016;(9):71–75. PMID: 27723699. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016971-75>
- Voskanyan SE, Naidyonov EV, Artemyev AI, et al. Comparative results of use liver protecting drugs for prophylaxis of the liver failure after extensive resections of the liver. *Khirurgiia (Mosk)*. 2016;(9):71–75. (In Russ.). PMID: 27723699. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016971-75>
40. Hu Q, Lukesh JC 3rd. H₂S donors with cytoprotective effects in models of MI/R injury and chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(3):650. PMID: 36978898. PMCID: PMC10045576. <https://doi.org/10.3390/antiox12030650>
41. Magierowska K, Bakalarz D, Wójcik D, et al. Evidence for cytoprotective effect of carbon monoxide donor in the development of acute esophagitis leading to acute esophageal epithelium lesions. *Cells*. 2020;9(5):1203. PMID: 32408627. PMCID: PMC7291282. <https://doi.org/10.3390/cells9051203>
42. Liang J, Ye Z, Chen S, Wan C, Pan W. The mechanism of bacterial translocation after major hepatectomy in cirrhotic rats. *Clinics in Surgery*. 2018;3:2002.
43. Usami M, Miyoshi M, Kanbara Y, et al. Effects of perioperative synbiotic treatment on infectious complications, intestinal integrity, and fecal flora and organic acids in hepatic surgery with or without cirrhosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35(3):317–328. PMID: 21527594. <https://doi.org/10.1177/0148607110379813>
44. Zhang CY, Dong X, Gao J, Lin W, Liu Z, Wang Z. Nanoparticle-induced neutrophil apoptosis increases survival in sepsis and alleviates neurological damage in stroke. *Sci Adv*. 2019;5(11):eaax7964. PMID: 31723603. PMCID: PMC6834394. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax7964>

Сведения об авторах

Быков Илья Михайлович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-1787-0040>

Шевченко Алексей Станиславович, аспирант кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-2218-4205>

Цымбалюк Игорь Юрьевич, к. м. н., ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5711-6659>

Попов Константин Андреевич, к. м. н., доцент, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3649-1361>

Тутаришева Саида Муратовна, аспирант кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0366-2301>

Устинова Екатерина Сергеевна, аспирант кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-1916-2897>

Сторожук Александр Петрович, д. м. н., профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4936-0141>

Есауленко Елена Евгеньевна, д. б. н., профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9386-8049>

Финансирование

Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 121022600268-0.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Iliya M. Bykov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-1787-0040>

Aleksey S. Shevchenko, Postgraduate Student, Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-2218-4205>

Igor Yu. Tsybalyuk, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5711-6659>

Konstantin A. Popov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3649-1361>

Saida M. Tutarisheva, Postgraduate Student, Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0366-2301>

Ekaterina S. Ustinova, Postgraduate Student, Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-1916-2897>

Alexander P. Storozhuk, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-4936-0141>

Elena E. Esaulenko, Dr. Sci. (Bio.), Professor of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9386-8049>

Funding:

The study was carried out as part of state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 121022600268-0.

Conflict of interest: none declared.