

ПОСТРЕЗЕКЦИОННАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ ПЕЧЕНИ© 2016 *Е. А. Киселева, Л. Н. Цветикова, А. А. Андреев**ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет
им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России*

Резекция печени на сегодняшний день является основным методом, позволяющим добиться радикального излечения пострадавших с тяжелой травмой печени, пациентов с различными новообразованиями и другими объемными образованиями печени. При резекции 40-70 % объема печени наблюдается прямая зависимость между объемом резекции и интенсивностью синтеза ДНК; при резекции менее 30 % печени регенерация имеет низкие темпы, а резекция более 85 % не сопровождается выраженной регенерацией и в большинстве случаев приводит к летальному исходу. Операционное вмешательство на печени, даже в малом объеме может привести к серьезным последствиям, в том числе, и потому, что ряд факторов естественной резистентности синтезируется именно в печени.

Ключевые слова: регенерация, печень, резекция.

Печень является уникальным органом, способным к полному восстановлению после травмы. Высокая способность печени к самообновлению используется хирургами для безопасного и эффективного лечения пациентов с резектабельными опухолями и кистами печени, а также для парциальной трансплантации печени от живых доноров.

История вопроса хирургического лечения печени восходит к концу 19 века, когда ученые начали изучать возможности резекции печени у животных. В 1879 г. G. Tillmans представил первые экспериментальные данные по регенерации печени. В 1883 г. T. Gluck, а в 1889 г. E. Ponflick экспериментально подтвердили возможность резекции 70-80 % печени без нарушения ее функции. Наиболее часто используемая экспериментальная модель для изучения регенерации печени была разработана G. Higgins и R. Anderson (1931 г.) – частичная гепатэктомия 2/3 печени крысы, а именно большей медиальной и левой боковой доли; первоначальная масса печени восполнялась в течение 10-14 дней за счет компенсаторной гипертрофии оставшихся долей.

Но ряд исследований показывают, что проблема хирургического лечения печени и

сегодня далеко не исчерпана, так при пересадке ткани печени в неестественные места организма ДНК донорской ткани реплицируется после частичной гепатэктомии печени реципиента [9]. Патологически измененная печень рыб после моделирования патологии парацетамолом успешно регенерирует через 2-3 недели после введения стволовых клеток мышей [7]. Был выявлен положительный эффект на регенерацию резецированной печени после преколонизирования рекомбинантным эритропоэтином [1].

Резекция печени на сегодняшний день – основной метод, позволяющий добиться радикального излечения пострадавших с тяжелой травмой печени, пациентов с различными новообразованиями и другими объемными образованиями печени.

При резекции 40-70 % объема печени наблюдается прямая зависимость между объемом резекции и интенсивностью синтеза ДНК: при резекции менее 30 % печени регенерация имеет низкие темпы, а резекция более 85 % не сопровождается выраженной регенерацией и в большинстве случаев приводит к летальному исходу [7]. При резекции 70 % ткани печени почти все оставшиеся гепатоциты участвуют в одном или двух митозах. В эксперименте печень крысы может восстанавливаться каждый раз после 12 последовательных частичных гепатэктомий [8].

Следует отметить, что гепатоциты вступают в клеточный цикл без предшествующей дедифференцировки [10].

Процесс пострезекционной регенерации печени можно условно разделить на три стадии: инициация, пролиферация, термина-

Андреев Александр Алексеевич – ВГМУ им. Н. Н. Бурденко, профессор кафедры общей хирургии, д. м. н., a.andreev@vsmaburdenko.ru, 8473 265 37 22;

Киселева Евгения Александровна – студентка 5 курса ВГМУ им. Н. Н. Бурденко, evgesha19041943@gmail.com;

Цветикова Любовь Николаевна – ВГМУ им. Н. Н. Бурденко, старший научный сотрудник НИИ экспериментальной биологии и медицины, к. б. н., tsvn@bk.ru, 8962 327 05 27.

ция [10]. Существует две теории регуляции регенерации печени [10]. Теория «инициации и прогрессии» N. Fausto утверждает, что вступление гепатоцитов в клеточный цикл обусловлено воздействием цитокинов, после которого гепатоциты способны отвечать на митогенные стимулы [11].

Альтернативная теория «первичных и вторичных митогенов» G. Michalopoulos предполагает, что гепатоциты не требуют инициации для вступления в клеточный цикл, но обладают избирательной чувствительностью к митогенным стимулам [12]. Теория G. Michalopoulos основана на данных о том, что изолированная культура гепатоцитов *in vitro* способна вступать в клеточный цикл в ответ на воздействие определенных факторов роста [13].

Некоторые факторы роста, такие как фактор роста гепатоцитов (HGF), эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующий фактор роста типа α (TGF α) вызывают пролиферацию гепатоцитов без участия других факторов и называются первичными митогенами [10]. В процессе клеточного гомеостаза немаловажную роль играют свободные радикалы [6]. Множество других гуморальных факторов, требующих присутствия первичных митогенов для пролиферативного ответа гепатоцитов, называются вторичными митогенами [10].

Изменения в экспрессии генов гепатоцитов происходят спустя минуты после частичной гепатэктомии и продолжаются в течение всего процесса регенерации [12, 14].

В процессе регенерации гепатоциты вступают в клеточный цикл синхронно, S-фаза и митоз происходят одновременно [14]. Регенерация завершается как только печень достигает исходной массы [12].

Способность печени регулировать свой собственный размер получила название «гепатостата» [12]. Эксперименты по трансплантации печени у собак выявили, что донорская печень уменьшается в размере, если она слишком велика для реципиента [15].

В норме регенерация осуществляется путём пролиферации гепатоцитов; однако, если по тем или иным причинам гепатоциты не могут вступить в клеточный цикл, регенерация происходит с участием прогениторных клеток печени («овальные клетки», НРС) [16]. Овальные клетки можно выявить только в сильно поврежденной печени [10].

Показано, что значительное увеличение ДНК в гепатоцитах наблюдается спустя 12-18 часов после резекции 2/3 печени; фигуры

митоза выявляются через 4-8 часов после пика синтеза ДНК; а в остальных клетках, таких как эндотелиальные клетки синусоидных капилляров и клетки желчных протоков, пик синтеза ДНК приходится на 24-48 часов [17]. Промежуток времени между потерей части печени и репликацией ДНК был назван «пререпликационной фазой» [10].

В исследовании на двух парабриотически соединенных крысах наблюдала гипертрофию печени у обоих животных, когда резекции 2/3 печени подвергалось только одно из них [18]. Данное исследование позволило предположить, что инициировать регенерацию могут циркулирующие в крови факторы роста и митогены [19]. Резекция 2/3 печени в свою очередь была названа «хирургическим промотором регенерации» [20].

Было выявлено, что предварительная обработка культуры гепатоцитов фактором некроза опухолей (TNF) значительно увеличивает пролиферативный ответ клеток на воздействие TGF α или HGF; это привело к идее, что ранние сигналы воспаления после частичной гепатэктомии дают гепатоцитам компетенцию перейти из фазы G₀ в фазу G₁ [21]. Данная фаза определена как «прайминг» или инициация [10]. Такие протоонкогены как *c-jun*, *c-fos*, *c-myc* активируются непосредственно после резекции печени и играют критическую роль в пролиферативном ответе; также наблюдается активация ядерного фактора κ B (NF κ B) [22].

Важно, что процесс инициации является обратимым: если гепатоциты не подвержены воздействию необходимых метаболитов и факторов роста в период ранней G₁-фазы, они не продолжают клеточный цикл и вернутся в фазу G₀ [23].

Удалось стимулировать пролиферацию гепатоцитов *in vivo* в ответ на HGF и TGF α ; также он отметил двух-четырёхкратное увеличение пролиферативного ответа на фоне предварительного внутривенного введения коллагеназы [24]. EGF и TNF вызывают волну пролиферации в совместной культуре гепатоцитов и эпителиальных клеток желчных протоков, однако использование только EGF не приводит к подобному эффекту; TNF активирует матриксные металлопротеиназы, которые разрушают компоненты межклеточного матрикса [25].

На данный момент неизвестно, имеют ли гепатоциты *in vivo* предел Хейфлика, в то время как их возможность к делению в культуре является ограниченной [26].

В настоящее время наиболее частыми показаниями к резекции печени являются: эхинококкоз, метастазы рака, гепатоцеллюлярный холангиоцеллюлярный рак и осложнения желчекаменной болезни.

Одним из вариантов хирургического решения проблемы билобарного метастатического поражения печени является выполнение двухэтапных анатомических резекций с эмболизацией или лигированием одной из ветвей воротной вены. При этом через 4-6 недель эмболизации или лигирования одной из ветвей воротной вены (1-й этап) после редукции кровотока в правой ветви воротной вены наступает гипертрофия левых отделов печени, что позволяет выполнить оперативное вмешательство в радикальном объеме. Однако, реализовать второй этап запланированной двухэтапной резекции печени удается не более чем у 70-75 % пациентов, что, в первую очередь, связано с отсутствием гипертрофии остающихся отделов печени.

Изучение особенностей воздействия аппаратов для электрохирургических манипуляций на ткань печени в различные сроки после оперативного вмешательства является актуальной проблемой хирургии печени.

Совершенствование способов диссекции печеночной ткани делает более доступными и надежными не только открытые, но и лапароскопические операции на печени.

В последние годы применяются различные современные методы деструкции ткани печени, такие как, криоабляция, радиочастотная абляция, высокочастотная термодеструкция, микроволновая коагуляция, ультразвуковая абляция, лазерные технологии и эмболизация сосудов.

Электрохирургическая сварка аппаратом «Патонмед ЕКВЗ-300» приводит к неглубокому повреждению печеночной паренхимы (глубина повреждения – $4,6 \pm 0,08$ мм), минимальному воспалению и повреждению эндотелия сосудов, умеренному нарушению печеночной микроциркуляции [3].

Монополярный электрокоагулятор приводит к более тяжелому повреждению печеночной паренхимы в крае резекции (глубина повреждения – $5,6 \pm 0,04$ мм), вызывает интенсивное воспаление, которое существенно расширяет первичную зону повреждения, приводит к тяжелому нарушению микроциркуляции, венозному застою и повреждению эндотелия [3].

Операционное вмешательство на печени, даже в малом объеме может привести к серьезным последствиям, в том числе, и по-

тому, что ряд факторов естественной резистентности синтезируется именно в печени.

Существенные изменения на фоне резекции происходят и в других органах и системах, так изменяются системная гемодинамика и биоэлектрическая активность сердца: в течение первых суток – синдром низкого сердечного выброса, в течение недели – ишемия миокарда и брадикардия. Резекция небольших объемов печени на фоне токсического гепатита приводит к мобилизации противобактериальных защитных механизмов организма в отношении грамотрицательной условнопатогенной микрофлоры [2].

Среди послеоперационных осложнений до настоящего времени сложной проблемой остается пострезекционная печеночная недостаточность (ППН), являющаяся причиной летальных исходов в 18-75 % случаев. К основным факторам ее развития относятся низкий дооперационный функциональный резерв печени или недостаточный объем оставшейся после резекции паренхимы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колесник И. М. Оценка влияния фармакологического рекондиционирования рекомбинантным эритропозитином на состояние резецированной печени в эксперименте / И. М. Колесник, В. А. Лазаренко, М. В. Покровский // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2015. – № 2. – С. 74-78.
2. Туровский А. В. Влияние различных объемов резекции печени на фоне сс1 4-гепатита на бактерицидную активность сыворотки крови / А. В. Туровский, С. Я. Дьячкова // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2015. – № 1. – С. 156-159.
3. Патоморфологические особенности резекционного края печени непосредственно после использования аппарата высокочастотной электрохирургической сварки и монополярного электрокоагулятора / В. В. Бойко [и др.] // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23. – № 3. – С. 256-261.
4. Регенерация патологически измененной печени карпа после межвидовой трансплантации стволовых клеток / Г. И. Пронина [и др.] // Биомедицина. – 2015. – Т. 1. – № 1-1. – С. 85-89.
5. Пикирения И. И. Возможность регенерации печени у экспериментальных животных с индуцированным циррозом при воздействии пространственно модулированного излучения эрбиевого лазера / И. И. Пи-

- кирения, А. Н. Земляник, В. В. Хомченко // *Новости хирургии.* – 2015. – Т. 23. – № 2. – С. 131-137.
6. Цветикова Л. Н. Метаболические факторы формирования патологических состояний, связанных с изменением оксидативного статуса / Л. Н. Цветикова, Д. Ю. Бугримов, Н. В. Лобеева // *Журнал анатомии и гистопатологии.* – 2015. – Т. 4. – № 2 (14). – С. 14-22.
7. Kountouras J. Liver regeneration after hepatectomy / J. Kountouras, P. Boura, N. J. Lygidakis // *Hepato-gastroenterology.* – 2000. – Т. 48. – № 38. – С. 556-562.
8. Stöcker E. Capacity of regeneration in liver epithelia of juvenile, repeated partially hepatectomized rats / E. Stöcker, H. K. Wullstein, G. Bräu // *Virchows Archiv. B: Cell pathology.* – 1973. – Т. 14. – № 2. – С. 93.
9. Effect of partial hepatectomy on DNA synthesis and mitosis in heterotopic partial autografts of rat liver / G.F. Leong [et al.] // *Cancer research.* – 1964. – Т. 24. – № 8. – С. 1496-1501.
10. Apte U.M. Liver Regeneration: Basic Mechanisms, Relevant Models and Clinical Applications / U. M. Apte. – Academic Press, 2015. – 309 с.
11. Fausto N. Liver regeneration. 2. Role of growth factors and cytokines in hepatic regeneration / N. Fausto, A. D. Laird, E. M. Webber // *The FASEB Journal.* – 1995. – Т. 9. – № 15. – С. 1527-1536.
12. Michalopoulos G.K. Principles of liver regeneration and growth homeostasis / G. K. Michalopoulos // *Comprehensive Physiology.* – 2013. – № 3. – С. 485-513.
13. Population expansion, clonal growth, and specific differentiation patterns in primary cultures of hepatocytes induced by HGF/SF, EGF and TGF alpha in a chemically defined (HGM) medium / G. D. Block [et al.] // *The Journal of cell biology.* – 1996. – Т. 132. – № 6. – С. 1133-1149.
14. Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism / R. Taub // *Nature reviews Molecular cell biology.* – 2004. – Т. 5. – № 10. – С. 836-847.
15. Evidence that host size determines liver size: studies in dogs receiving orthotopic liver transplants / I. Kam [et al.] // *Hepatology.* – 1987. – Т. 7. – № 2. – С. 362-366.
16. The origin and liver repopulating capacity of murine oval cells / X. Wang [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* – 2003. – Т. 100. – № 1. – С. 11881-11888.
17. Grisham J.W. A morphologic study of deoxyribonucleic acid synthesis and cell proliferation in regenerating rat liver; autoradiography with thymidine-H3 / J. W. Grisham // *Cancer research.* – 1962. – Т. 22. – № 7. – Part 1. – С. 842-849.
18. Moolten F. L. Regeneration of rat liver: transfer of humoral agent by cross circulation / F. L. Moolten, N. L. R. Bucher // *Science.* – 1967. – Т. 158. – № 3798. – С. 272-274.
19. Sakai A. Humoral factor triggering DNA synthesis after partial hepatectomy in the rat / A. Sakai // *Nature.* – 1970. – Т. 228. – С. 1186-1187.
20. Hanigan M. H. Partial hepatectomy is a promoter of hepatocarcinogenesis in C57BL/6J male mice but not in C3H/HeJ male mice / M. H. Hanigan, M. L. Winkler, N. R. Drinkwater // *Carcinogenesis.* – 1990. – Т. 11. – № 4. – С. 589-594.
21. Kirillova I. Tumor necrosis factor induces DNA replication in hepatic cells through nuclear factor kappaB activation / I. Kirillova, M. Chaisson, N. Fausto // *Cell growth & differentiation: the molecular biology journal of the American Association for Cancer Research.* – 1999. – Т. 10. – № 12. – С. 819-828.
22. Rapid induction in regenerating liver of RL/IF-1 (an I kappa B that inhibits NF-kappa B, RelB-p50, and c-Rel-p50) and PHF, a novel kappa B site-binding complex / M. Tewari [et al.] // *Molecular and cellular biology.* – 1992. – Т. 12. – № 6. – С. 2898-2908.
23. Huang J. Elucidating the metabolic regulation of liver regeneration / J. Huang, D. A. Rudnick // *The American journal of pathology.* – 2014. – Т. 184. – № 2. – С. 309-321.
24. Collagenase pretreatment and the mitogenic effects of hepatocyte growth factor and transforming growth factor- α in adult rat liver / M.L. Liu [et al.] // *Hepatology.* – 1994. – Т. 19. – № 6. – С. 1521-1527.
25. TNF α -mediated extracellular matrix remodeling is required for multiple division cycles in rat hepatocytes / Sérandour A. L. [et al.] // *Hepatology.* – 2005. – Т. 41. – № 3. – С. 478-486.
26. Rubin H. The disparity between human cell senescence in vitro and lifelong replication in vivo / Rubin H. // *Nature biotechnology.* – 2002. – Т. 20. – № 7. – С. 675-681.

POST-RESECTION LIVER REGENERATION

© 2016 E. A. Kiseleva, L. N. Tsvetikova, A. A. Andreev.

Medical University «Voronezh State Medical University N. N Burdenko» Russian Ministry of Health

Resection of the liver is currently the main method to achieve radical cure of patients with severe liver injury in patients with various tumors and other space-occupying lesions of the liver. There is a direct relationship between the amount of resection and intensity of DNA synthesis at 40-70% liver resection volume; at least 30% resection of liver regeneration rate is low, and more than 85% resection is not accompanied by severe regeneration and can be fatal. Even a small volume of operational intervention in the liver could lead to serious consequences, because the natural resistance of factors is synthesized in the liver.

Keywords: regeneration, liver resection.