

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ



УДК 616.36–008.64–089.168

ГОСТРА ПЕЧІНКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ ТА ЇЇ КОНТРОЛЬ У РАНЬОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

А. А. Бурлака, А. В. Лукашенко, М. О. Волк, В. В. Приймак, Ю. О. Жуков, О. О. Колеснік
Національний інститут раку, м. Київ

ACUTE HEPATIC INSUFFICIENCY AND ITS CONTROL IN EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

A. A. Burlaka, A. V. Lukashenko, M. O. Volk, V. V. Pryimak, Yu. O. Zhukov, O. O. Kolesnik
National Cancer Institute, Kyiv

Резекція печінки (РП) — основний метод лікування доброякісних та злоякісних новоутворень органа [1]. Такі оперативні втручання, як розширена РП, в тому числі при патологічних станах паренхіми органа чи після проведення хіміотерапії, а також повторна, одно-моментна та етапна РП розроблені та впроваджені з метою забезпечення радикальності хірургічного втручання та досягнення кращих віддалених результатів лікування [2]. Внаслідок зменшення об'єму функціонуючої паренхіми в оперованих хворих можливе виникнення гострої печінкової недостатності (ГПН). Незважаючи на впровадження в клінічну практику методів вивчення функціональних резервів печінки з застосуванням принципів волюметрії та обчислення об'єму залишкової кукси печінки (ЗКП), як і застосування емболізації ворітної вени чи асоційованого розділення печінки та лігування ворітної вени. ГПН є основною причиною ускладнень та смертності хворих [3, 4].

Частота виникнення ГПН становить 1,2 — 32% і залежить від критеріїв відбору хворих та обсягу оперативного втручання [5, 6]. Крім того, причиною частого виявлення ГПН після РП може бути відсутність чітких загальноновизнаних критеріїв її діагностики. Тому вкрай важлива розробка уніфікованих протоколів з метою достовірного порівняння результатів у різних хірургічних центрах. Для застосування науково обґрунтованих критеріїв визначення ГПН та її тяжкості вони мають бути доступними та простими для використання.

Метаболічні та функціональні зміни, в тому числі ГПН після РП, є унікальними, і часто зумовлюють значні труднощі під час корекції стану хворого. Розуміння фізіології печінки та її змін дозволить хірургам, анестезіологам та реаніматологам правильно вирішувати післяопераційні проблеми. Для поліпшення результатів лікування після операції застосовують адекватну нутритивну підтримку, глікемічний контроль, заходи щодо зменшення частоти післяопераційних інфекційних ускладнень.

Консенсус діагностики ГПН після РП. За даними мета-аналізу, виявлені 1928 наукових праць, присвячених дослідженню проблеми ГПН [7]. Автори застосовують різні інтерпретації терміну ГПН. Це свідчить про відсутність у світі загальноновизнаного науково-обґрунтованого визначення терміну ГПН. Якісні варіанти визначення ГПН включали один чи кілька симптомів порушення функції печінки після операції: коагулопатію, гіпербілірубінемію, асцит, енцефалопатію тощо [8, 9]. Найчастіше автори оцінювали тяжкість ГПН на основі лабораторних тестів, використовуючи як діагностичні критерії, рівень білірубину у сироватці та міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) чи протромбіновий індекс (ПТИ). Деякі автори з метою виявлення ГПН оцінювали вираженість клінічних симптомів/синдромів у поєднанні з визначенням функціонального стану печінки [10, 11]. Розроблені принципи оцінки тяжкості ГПН [12, 13], деякі автори вивчали маркери та фактори прогнозування впливу ГПН на післяопераційну смертність пацієнтів. Так, проаналізовані результати лікування 704 хворих, яким здійснено РП [14]. ГПН діагностували за рівнем МНВ менше 50% та вмістом білірубину у сироватці понад 50 мкмоль/л на 5—ту добу після операції, що вважали стійким кореляційним маркером смертності в післяопераційному періоді [15]. В іншому дослідженні у 1059 хворих без цирозу та печінкової недостатності до операції встановлено, що пікова концентрація білірубину у сироватці крові (понад 7 мг/мл) є інформативним предиктором виникнення ГПН у термінальній стадії післяопераційної смертності та високої частоти післяопераційних ускладнень у пацієнтів, яким здійснено "велику" РП (3 сегмента і більше) [16, 17]. Запропоновано класифікацію тяжкості ГПН [18]. Критерії диференційного діагнозу включали 4 параметри (рівень загального білірубину у сироватці крові, МНВ, концентрація у сироватці лактату, тяжкість енцефалопатії), відповідно, запропоновано виділяти 4 ступеня ГПН.

Стандартний біохімічний аналіз печінкових проб та коагулограми у хворих, яким виконані оперативні втручання на печінці, свідчив, що у більшості хворих рівень загальної фракції білірубину у сироватці та МНВ нормалізувалися на 5—ту добу, в тому числі у хворих, яким здійснено розширену "велику" РП [19].

ГПН після РП характеризується втратою здатності печінки здійснювати синтетичну, екскреторну та детоксикаційну функції, що супроводжується підвищенням рівня МНВ та загальною білірубину у сироватці крові на 5—ту добу після операції і пізніше.

Показники коагулограми та вміст білірубину у сироватці крові рекомендують оцінювати відповідно до лабораторних стандартів. Такі критерії слід застосовувати у хворих як за фізіологічного стану паренхіми печінки, так і патологічно зміненого. За наявності у конкретного хворого патологічних змін МНВ чи білірубину до операції діагноз ГПН на 5—ту добу після неї встановлюють, порівнюючи ці показники з такими самими на 4—ту добу. Необхідність введення хворим факторів зсідання крові, зокрема, свіжозамороженої плазми (СЗП) з метою нормалізації МНВ на 5—ту добу після операції та гіпербілірубінемії свідчить про наявність ГПН.

Оцінка тяжкості ГПН у хворих, яким здійснено РП. ГПН може бути транзиторною, оскільки після РП її функція може відновлюватись завдяки здатності органа до регенерації, а отже, і відновлення функції. В інших ситуаціях втрата функції печінки може бути потенційною загрозою життю оперованого хворого. Поряд з рекомендаціями щодо встановлення діагнозу ГПН після операції рекомендують оцінювати тяжкість цього ускладнення.

Тяжкість ГПН у хворих, яким здійснено РП (International Study Group of Liver Surgery — ISGLS).

Визначення. ГПН — це втрата печінкою здатності (у хворих як за нормальною, так і патологічно—зміненою функції печінки до операції) забезпечувати синтетичну, екскреторну та дезінтоксикаційну функції, що супроводжується підвищенням рівня МНВ (або потребує введення факторів зсідання крові з метою нормалізації МНВ) та гіпербілірубінемією (за даними локальної лабораторії) на 5—ту добу після операції чи пізніше. При виявленні у хворого підвищення рівня МНВ та білірубину у сироватці крові, діагноз ГПН встановлюють за підвищенням рівня МНВ (зменшення ПТІ) та білірубінемії на 5—ту добу після резекції печінки у порівнянні з показниками у попередню добу. Слід виключити інші причини виникнення гіпербілірубінемії, зокрема, механічну обструкцію жовчовивідних шляхів.

Ступінь тяжкості ГПН.

А — порушення лабораторних показників, проте, не потребує додаткової корекції

В — порушення лабораторних показників, можлива неінвазивна корекція стану пацієнта

С — порушення лабораторних показників, потрібна інвазивна тактика лікування пацієнта.

Тяжкість ГПН в оперованих хворих слід визначати за найбільш вираженими критеріями (достатньо одного

критерію інвазивного чи неінвазивного методу лікування, коли диференційний діагноз проводять між ГПН ступеня С і В).

ГПН ступеня А свідчить про погіршення функції печінки після операції, проте, це не потребує зміни тактики лікування хворого. Діагноз встановлюють на підставі виявлення погіршення лабораторних тестів. У таких хворих немає додаткових симптомів у порівнянні з такими за стандартного перебігу хвороби, лікування проводять у звичайному стаціонарному режимі.

ГПН ступеня В після операції свідчить про необхідність корекції консервативної тактики лікування, проте, стан хворого можна стабілізувати без застосування інвазивних методів. Неінвазивне лікування може включати призначення СЗП, альбуміну, діуретиків та неінвазивних методів вентиляції легень. Крім того, зміни тактики лікування та застосування інтенсивної терапії можливі лише за умови порушення функції паренхіми ЗКП, що класифікують як ГПН ступеня В. У таких пацієнтів застосовують додаткові діагностичні заходи, зокрема, ультразвукове дослідження, спіральну комп'ютерну томографію з метою виключення механічної обструкції жовчовивідних шляхів та абсцесів і скупчень рідини. За наявності ознак інфекційних ускладнень (лейкоцитоз тощо) слід провести оглядову рентгенографію органів грудної порожнини та бактеріологічне дослідження виділень, крові та сечі, комп'ютерну томографію головного мозку для виключення інших причин погіршення стану хворого. У пацієнтів при ГПН ступеня В виявляють клінічно значущий асцит, збільшення маси тіла, помірно виражену дихальну недостатність. Таким хворим проводять помірну/інтенсивну терапію, досвідчений середній медичний персонал здатний надавати належну допомогу пацієнтам і в умовах стаціонару без застосування реанімації.

ГПН ступеня С. Пацієнтам призначають інвазивні методи корекції стану після операції. Зокрема, гемодіаліз, інтубацію трахеї, механічну вентиляцію, екстракорпоральну підтримку печінки, "рятівну" гепатектомію та трансплантацію. У хворих, яким застосовують кардіологічну підтримку (вазоактивні препарати) з приводу ГПН, її слід класифікувати як ступеня С, так само, як і у хворих, яким здійснюють інфузію розчину глюкози з приводу персистуючої гіпоглікемії. Стан хворих при ГПН ступеня С тяжкий, тому медичну допомогу їм надають в умовах відділення реанімації. У таких пацієнтів виявляють асцит, генералізовані набряки, нестабільність показників гемодинаміки, виражені розлади дихання, енцефалопатію. Крім того, ГПН ступеня С є фактором ризику виникнення генералізованих інфекцій, тому слід проводити антибактеріальну терапію з профілактичною метою, хоча така тактика має бути підтверджена подальшими клінічними дослідженнями.

Контроль рідини та електролітів. Ранній період після РП характеризується дисбалансом рідини та електролітів, що спричиняє розлади функції ЗКП. Підтримання адекватного балансу рідини та нормальної функції нирок має вирішальне значення з огляду на

гіпотензію, зумовлену вазодилатацією. За таких умов введення колоїдних розчинів забезпечує відновлення внутрішньосудинного об'єму. Рекомендують також обмежене призначення інфузійних розчинів з високим вмістом натрію, раціональне використання діуретиків.

Гіперлактатемія і гіпофосфатемія є найчастішими розладами у пацієнтів після РП. Адже, в умовах ГПН печінка виробляє лактат, а не метаболізує його. При цьому рівень лактату і білірубину у сироватці крові може бути критерієм оцінки тяжкості гіпоксії клітин, предиктором смертності та якості лікування. Через це після операції не рекомендують призначати таким пацієнтам розчини, до складу яких входить лактат.

Гіпофосфатемію виявляють майже в усіх пацієнтів після "великої" РП. Патогенез гіпофосфатемії після РП недостатньо досліджений. Гіпоксія клітин, спричинена гліколізом як пухлинного генезу, так і травмою печінки, зумовлює накопичення органічних фосфатних сполук за одночасного зниження рівня внутрішньоклітинного органічного фосфату. У міру дифузії фосфату в клітинах знижується його рівень в крові, що зумовлює гіпофосфатемію. Зменшення внаслідок цього механізму вмісту внутрішньоклітинного неорганічного фосфату є критичною ланкою і може спричинити виснаження АТФ та ініціювати генерування супероксидних радикалів у внутрішньоклітинних і позаклітинних джерелах. За необтяжених ситуацій фосфорильовані сполуки метаболізуються в циклі трикарбонових кислот, зумовлюючи відновлення рівня АТФ. За більш тяжкого виснаження дефіцит АТФ може стати причиною дисфункції клітин в різних органах і системах. Гіпофосфатемія і зумовлені нею порушення енергетичного обміну спричиняють патологічні зміни, в тому числі дихальну недостатність, аритмію, зміни в системі кровотворення, інсулінорезистентність, нервово—м'язову дисфункцію.

Стандартне лікування після РП має включати адекватне відновлення вмісту фосфату шляхом інфузії розчинів, в складі яких міститься калію фосфат, а також за можливості харчування хворого слід проводити корекцію раціону. Оцінка наведених змін можлива шляхом вимірювання рівня фосфатів у сироватці, зокрема, 2,3 дифосфогліцеролу, а також нуклеотидних продуктів у сечі, які є більш чутливими фізіологічними маркерами. Низький рівень у сироватці 2,3 дифосфогліцеролу і високий — нуклеотидів та їх продуктів розпаду в сечі свідчать про недостатній рівень внутрішньоклітинного фосфату. В цілому, гіпофосфатемія після РП може спричинити згубні наслідки, тому має бути коригована. Подальші дослідження, що допоможуть з'ясувати патофізіологію гіпофосфатемії після РП, сприятимуть поліпшенню результатів лікування.

Контроль глікемії. Неалкогольна жирова дистрофія печінки (НЖДП) є однією з провідних причин підвищення активності трансаміназ у сироватці крові за умови виключення цирозу печінки за даними гістологічних досліджень [20]. НЖДП супроводжується стеатозом (надмірне накопичення тригліцеридів), стеатогепатитом (пошкодження гепатоцитів, інфільтрація проза-

пальними клітинами, фіброз) та цирозом [21], що підтверджують даними гістологічних досліджень. НЖДП часто асоціюється з цукровим діабетом та ожирінням, частоту виявлення якого розцінюють в світі як епідемію [14]. Слід зазначити, що не в усіх пацієнтів при цукровому діабеті чи ожирінні виявляють НЖДП.

Деякі хіміотерапевтичні засоби мають гепатотоксичний ефект. Зокрема, при хіміотерапії з застосуванням іринотекану та фторурацилу стеатогепатит виявляють відповідно у 20 та 5% хворих [15]. Призначення оксаліплатину асоціюється з виникненням синдрому синусоїдальної обструкції (ССО) [7]. Вживання алкоголю також є частою причиною стеатозу печінки [15, 22]. Стеатоз печінки асоціюється з підвищеним ризиком виникнення ускладнень після операції, помірно виражений чи виражений стеатоз корелює з високою смертністю та частотою виникнення ГПН після хірургічного втручання [23]. Цукровий діабет та ожиріння є незалежними факторами ризику виникнення ускладнень (інфекційних, серцево—судинних, ниркових) після "великої" РП.

Гіперглікемія, індукована хірургічним стресом, спричиняє порушення регуляції обміну речовин в печінці та імунних функцій, що може зумовлює несприятливі результати. Контроль рівня глюкози в крові та інтенсивна інсулінотерапія пацієнтів забезпечують зменшення частоти ускладнень та смертність. Виникнення інсулінорезистентності після РП ускладнює контроль адекватного рівня глюкози в крові.

Контроль системи коагуляції. Контроль таких показників зсідання крові, як МНВ/ПТТ, особливо на 2—5—ту добу після операції, є критично важливою процедурою. Патологічні зміни цих показників корелюють з обсягом РП, виникають внаслідок пригнічення синтетичної функції ЗКП, а також пері— та постопераційної гемо-трансфузії та використання факторів зсідання крові. Рекомендують профілактичне введення СЗП при МНВ 2,0 і більше з метою уникнення кровотечі. За даними дослідників, профілактичне переливання СЗП за ПТТ понад 16 с пацієнтам після РП важливе для попередження повторного метастазування в печінку при колоректальному раку. Поєднане введення СЗП, препаратів вітаміну К, октреотиду та VIIa фактору зсідання крові використовують для корекції коагулопатії і запобігання виникненню кровотечі при ГПН.

Профілактика післяопераційних інфекцій. Інфекції після РП є однією з основних причин післяопераційної захворюваності та смертності, що також впливає на довгостроковий прогноз. Факторами ризику виникнення післяопераційних інфекційних ускладнень є ожиріння, наявність до операції жовчного дренажу, обсяг РП, інтраопераційна крововтрата, супутні захворювання, утворення біломи після операції. Раннє виявлення післяопераційних інфекцій, вчасне застосування антибіотиків широкого спектру дії та контроль перебігу інфекції мають першорядне значення. У хворих після РП виявляють порушення функції кишкового бар'єру і мікробного балансу кишечника, що зумовлює системне запалення та інфекційні ускладнення. Тому доцільне

ранне ентеральне харчування, спрямоване на захист бар'єрної функції кишечника і зменшення частоти інфекційних ускладнень.

Вважають, що для профілактики післяопераційних інфекцій необхідне використання синбіотичного лікування. Пробиотики — це бактерії, що в симбіозі з мікрофлорою хворого поліпшують мікробний баланс кишечника. Пребіотики представляють групу мікроорганізмів, що не впливають на травлення, а вибірково змінюють ріст і активність мікрофлори товстого кишечника. Поєднане призначення про- і пребіотиків представляє синбіотичну терапію.

Синдром синусоїдальної обструкції (ССО) та його вплив на функцію печінки. У 1920 р. вперше описане захворювання, що зумовлювало оклюзію вен паренхіми печінки внаслідок отруєння піролізиновими алкалоїдами, на той момент морфологи виявили пошкодження центральних вен, а також синусоїдних вен печінки [24]. У 1999 р. представлено модель захворювання у щурів з оклюзією вен печінки, індукованою монокроталіном [25]. Патоморфологічні зміни, які макроскопічно описують як "голуба печінка", відомі під терміном ССО. За даними літератури, ССО часто виявляють у хворих на колоректальний рак за метастатичного ураження печінки, яким проводили хіміотерапію. Під терміном ССО розуміють пошкодження мембрани синусоїдної судини, відкладення колагену в навколосинусоїдному просторі, дилатацію синусоїдних судин. Патологія ССО включає збільшення рівня супероксидних радикалів та радикалів оксиду азоту, деполімеризацію F-актину та підвищення активності матриксних металопротеїназ (ММП—9, ММП—2) у клітинах ендотелію судин [26, 27]. Отже, ССО асоціюється з фіброзом, і в подальшому — з портальною гіпертензією, печінковою недостатністю.

У 2004 р. опубліковані клінічні дані щодо виникнення ССО після неoad'ювантної поліхіміотерапії (ПХТ) у хворих з приводу метастатичного колоректального раку [26]. Автори запропонували класифікацію ССО за сту-

пенем (0 — зміни відсутні; 1 — легкий ступінь, печінкова часточка уражена до 1/3 поверхні; 2 — помірний ступінь, печінкова часточка уражена до 2/3 поверхні; 3 — виражені зміни, повне ураження печінкової часточки). У 34 (79,1%) з 43 хворих, яким призначали оксаліплатин, діагностований ССО. Встановлений кореляційний зв'язок між частотою виявлення ССО та призначенням схем хіміотерапії на основі оксаліплатину та фторурацилу: у 8,3 — 51,6% спостережень виник ССО 2 — 3 ступеня [18, 28, 29]. Тяжкість ГПН після операції залежала від кількості курсів неoad'ювантної хіміотерапії [26], післяопераційні ускладнення, пов'язані з дисфункцією печінки, характерні для пацієнтів, у яких вже існували захворювання печінки [18]. За короткого курсу ПХТ на основі оксаліплатину не спостерігали збільшення частоти ранніх післяопераційних ускладнень. При виникненні ССО внаслідок токсичного впливу хіміотерапії відзначали підвищення опору току крові між системою ворітної вени та печінковими венами. Портальна гіпертензія спричиняла спленомегалію, стійку тромбоцитопенію, кровотечу з варикозно—змінених вен стравоходу, гемороїдальних вен. Отже, ССО супроводжується зниженням ефективності неoad'ювантної ПХТ на основі оксаліплатину, що погіршує віддалені результати хірургічного лікування. Гіпоксія клітин є найбільш важливим чинником, що впливає на перебіг захворювання.

Вважаємо, що запропоноване визначення тяжкості ГПН та шкали застосовуватимуть у подальших дослідженнях з метою стандартизації хірургічних ускладнень в післяопераційному періоді та можливості стратифікованого порівняння безпосередніх результатів досліджень при виконанні РП. Вивчення фізіологічних змін в тканинах оперованої печінки у хворих онкологічного профілю дозволить покращити алгоритми діагностики та контролю ГПН.

ЛІТЕРАТУРА

1. Risk assessment of post—hepatectomy liver failure using hepatobiliary scintigraphy and CT volumetry / S. de G. W. Dinant, B. J. Verwer, R. J. Bennink [et al.] // J. Nucl. Med. — 2007. — Vol. 48. — P. 685 — 692.
2. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases / Y. Kishi, D. Zorzi, C. M. Contreras [et al.] // Ann. Surg. Oncol. — 2010. — Vol. 17. — P. 2870 — 2876.
3. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy / R. Adam, T. Aloia, F. Levi [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2007. — Vol. 25. — P. 4593 — 4602.
4. Seven hundred forty—seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection / J. Belghiti, K. Hiramatsu, S. Benoist [et al.] // J. Am. Coll. Surg. — 2000. — Vol. 191. — P. 38 — 46.
5. Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) / N. N. Rahbari, O. J. Garden, R. Padbury [et al.] // Surgery. — 2011. — Vol. 149. — P. 713 — 724.
6. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin—based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer / L. Rubbia—Brandt, V. Audard, P. Sartoretto [et al.] // Ann. Oncol. — 2004. — Vol. 15, N 3. — P. 460 — 466.
7. Chemotherapy—induced liver injury in metastatic colorectal cancer: semiquantitative histologic analysis of 334 resected liver specimens shows that vascular injury but not steatohepatitis is associated with preoperative chemotherapy / P. Ryan, S. Nanji, A. Pollett [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. — 2010. — Vol. 34. — P. 784 — 791.
8. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment / M. A. Van den Broek, S. W. Damink, C. H. Dejong [et al.] // Liver Int. — 2008. — Vol. 28. — P. 767 — 780.
9. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90—day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases / J. Vauthey, T. M. Pawlik, D. Ribero [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2006. — Vol. 24, N 13. — P. 2065 — 2672.
10. Non—alcoholic fatty liver disease in the Asia—Pacific region: definitions and overview of proposed guidelines / S. Chitturi, G. C. Farrell, E. Hashimoto [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2012. — Vol. 22, N 6. — P. 778 — 787.
11. Combining in situ liver section and portal vein ligation in patients with colorectal cancer with metastatic liver affection / I. Shchepotin, O. Kolesnik, A. Lukashenko [et al.] // Clin. Surg. — 2014. — Vol. 11. — P. 8 — 13.

12. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States / J. M. Clark, F. L. Brancati, A. M. Diehl [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98, N 5. — P. 960 — 967.
13. Characterization of a reproducible model of hepatic veno—occlusive disease / L. D. DeLeve, R. S. McCuskey, X. Wang [et al.] // *Hepatology.* — 1999. — Vol. 29. — P. 1779 — 1791.
14. The "50—50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy / S. Balzan, J. Belghiti, O. Farges [et al.] // *Ann. Surg.* — 2005. — Vol. 242. — P. 824 — 828.
15. Systematic extended right posterior sectionectomy: a safe and effective alternative to right hepatectomy / G. Torzilli, M. Donadon, M. Marconi [et al.] // *Ann. Surg.* — 2008. — Vol. 247. — P. 603—11.
16. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy / J. T. Mullen, D. Ribero, S. K. Reddy [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* — 2007. — Vol. 204. — P. 854 — 862.
17. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. — Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2000.
18. The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection / M. J. Schindl, D. N. Redhead, K. C. Fearon [et al.] // *Gut.* — 2005. — Vol. 54. — P. 289 — 296.
19. Bevacizumab protects against sinusoidal obstruction syndrome and does not increase response rate in neoadjuvant XELOX/FOLFOX therapy of colorectal cancer liver metastases / M. Klinger, S. Eipeldauer, S. Hacker [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2009. — Vol. 35. — P. 515 — 520.
20. DeCarli L. M. Fatty liver in the rat after prolonged intake of ethanol with a nutritionally adequate new liquid diet / L. M. DeCarli, C. S. Lieber // *J. Nutr.* — 1967. — Vol. 91, N 3. — P. 331 — 336.
21. Bile leak after hepatectomy: predictive factors of spontaneous healing / L. Viganò, A. Ferrero, E. Sgotto [et al.] // *Am. J. Surg.* — 2008. — Vol. 196. — P. 195 — 200.
22. Wilmont F. C. Senecio disease, or cirrhosis of the liver due to senecio poisoning / F. C. Wilmont, G. W. Robertson // *Lancet.* — 1920. — Vol. 2. — P. 848 — 849.
23. Surgical management of synchronous colorectal liver metastases: Simultaneous versus staged resections / A. Burlaka, A. Lukashenko, O. Kolesnik [et al.] // *Hepato—Pancreato—Biliary Association.* — 2014. — Vol. 2. — P. 123 — 124.
24. Helling T. S. Liver failure following partial hepatectomy / T. S. Helling // *HPB (Oxford).* — 2006. — Vol. 8. — P. 165 — 174.
25. Sinusoidal obstruction syndrome (veno—occlusive disease) in the rat is prevented by matrix metalloproteinase inhibition / L. D. Deleve, X. Wang, J. Tsai [et al.] // *Gastroenterology.* — 2003. — Vol. 125. — P. 882 — 890.
26. Systematic review and meta—analysis of steatosis as a risk factor in major hepatic resection / V. E. de Meijer, B. T. Kalish, M. Puder [et al.] // *Br. J. Surg.* — 2010. — Vol. 97, N 9. — P. 1331 — 1339.
27. Postoperative course and clinical significance of biochemical blood tests following hepatic resection / C. Reissfelder, N. N. Rahbari, M. Koch [et al.] // *Br. J. Surg.* — In press.
28. Short— and long—term outcomes after hepatic resection for hepatocellular carcinoma with concomitant esophageal varices in patients with cirrhosis / Y. Kawano, A. Sasaki, S. Kai [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* — 2008. — Vol. 15. — P. 1670 — 1676.
29. Systematic review and meta—analysis of the effect of portal triad clamping on outcome after hepatic resection / N. N. Rahbari, M. N. Wente, P. Schemmer [et al.] // *Br. J. Surg.* — 2008. — Vol. 95. — P. 424 — 432.

