

УДК 617-089.844; 57.087

А.В. Будневский, Е.А. Киселева, Н.В. Борискин, Л.Н. Цветикова,  
А.А. Андреев

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИКИ  
ПОСТРЕЗЕКЦИОННОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ ПУТЕМ  
НЕЛИНЕЙНОЙ АППРОКСИМАЦИИ**

*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный  
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»  
Министерства Здравоохранения Российской Федерации*

*Предложена математическая модель динамики массы печени после её частичной анатомической резекции в объёме 67% от исходной массы в эксперименте на крысах по методике G. Higgins и R. Anderson, построенная через аппроксимацию к уравнению квадратного корня методом наименьших квадратов. Точность модели подтверждена низкими значениями средней ошибки аппроксимации: 14,6% и 9,6% для операции простой резекции и для операции резекции с интраоперационным нанесением микротравм на паренхиму печени соответственно. Предложенная модель имеет потенциальное применение в качестве стандарта оценки регенерации печени после резекций в клинике. Предложен универсальный оценочный критерий интенсивности восстановительного процесса – коэффициент регенерации.*

**Ключевые слова:** регенерация, печень, резекция, математическое моделирование, нелинейная аппроксимация.

Пострезекционная печеночная недостаточность (ППН) является ведущим послеоперационным осложнением при массивных резекциях печени по поводу метастазов злокачественных новообразований, паразитарных заболеваний, цирроза, забора фрагмента печени от живых доноров с целью трансплантации [1 - 11]. Частота развития ППН варьирует 0 до 32 % по разным источникам, и от 0,7 до 9,1 %, исключая крайние значения [12]. По мнению многих авторов основной причиной ППН считается недостаточная регенерационная активность печеночной ткани, [13 - 15]. В связи с этим стимулирование пострезекционной регенерации печени является одной из приоритетных научных задач [16]. На сегодняшний день нет единого алгоритма ведения пациентов с ППН, прогностические модели оценки риска ППН находятся в стадии разработки [13]. Таким образом актуальна проблема объективной оценки динамики регенераторного процесса с целью прогнозирования развития ППН и других пострезекционных осложнений. Для печени характерно явление гепатостата – способности регулировать свой размер в зависимости от массы макроорганизма или объёма циркулирующей крови; данная концепция лежит в основе количественного выражения регенераторного процесса через процентное отношение наблюдаемой массы к исходной, оптимальной массе [17].

**Цель** исследования: предложить математическую модель, описывающую динамику регенерации паренхимы и стромы печени после операции частичной гепатэктомии в эксперименте; оценить её точность; проанализировать её потенциальное практическое применение в клинической практике.

### **Материалы и методы**

Исследование было проведено на 36 белых крысах линии Wistar, половозрелых самцах, 18 из которых составили контрольную группу, 18 – опытную. В контрольной группе проводилась анатомическая резекция 2/3 объёма печени (медиальной и правой долей) по методике G. Higgins и R. Anderson [18]; в опытной группе интраоперационно непосредственно после резекции наносились микротравмы на сохранённые доли инсулиновыми иглами на глубину 2-3 мм на расстоянии 5 мм друг от друга.

Экспериментальная модель резекции: хирургический доступ к печени осуществлялся через косой подреберный разрез; мобилизация срединной и медиальной доли проводилась путём пересечения венозной связки; выделялась сосудистая ножка, на которую накладывалась прошивная лигатура; отсечение мобилизованных долей происходило выше наложенной лигатуры; рана послойно ушивалась.

Регистрация результатов проводилась на 1-е, 7-е, 14-е сутки после резекции путём непосредственного измерения массы печени, после выведения животных из эксперимента: 6 животных соответственно на каждый срок в каждой группе. Проводилась стандартизация путём выражения полученных значений  $M(t)$  в долях от исходной (долженствующей массы)  $M_{max}$ :

$$M(t)/M_{max}$$

Исходная масса печени  $M_{max}$  до резекции рассчитывалась косвенно, через массу резецированных долей  $M_{рез}$ , которая подлежала непосредственному измерению после операции:

$$M_{max} = M_{рез} * 3/2;$$

что обосновано анатомическими исследованиями печени крыс, которые утверждают, что медиальная и правая доли составляют 2/3 от общей массы [15]. Рассчитанная исходная масса принималась эквивалентной долженствующей, максимально достижимой массе, основываясь на концепции гепатостата – способности печени к регулированию собственного размера со стремлением к оптимальному значению для макроорганизма [17]. Масса печени в нулевой момент времени после резекции  $M(0)$  непосредственно является массой сохранённых долей, т.е.  $M_{max}/3$  или 33,3% при стандартизации.

Проводился анализ тренда полученных данных (Таблица 1). Динамика массы печени после резекции в обеих группах имеет тенденцию

(Рисунок 1), которую можно выразить в общем виде через следующее уравнение:

$$M(t) = M_{max}/3 + k\sqrt{t};$$

где  $k$  – свободный коэффициент, в целом характеризующий процесс восстановления. Очевидно, что чем больше  $k$ , тем больше значение первой производной:

$$M'(t) = k/(2\sqrt{t}),$$

т.е. выше скорость регенерации.

Для нахождения значения свободного коэффициента, наиболее достоверно описывающего наблюдающуюся динамику для каждой из групп, использовался метод наименьших квадратов. Для оценки точности полученных моделей аппроксимации рассчитывалась средняя ошибка аппроксимации. Вычисления проводились в программе RStudio.

### Результаты

Свободный коэффициент  $k$  составил 0,125 для контрольной и 0,166 для опытной группы. Средняя ошибка аппроксимации составила 14,6% и 9,6% для контрольной и опытной групп соответственно.

Таблица 1 - Динамика массы печени после резекции

Сутки наблюдения	Доля массы печени на момент выведения из эксперимента от должествующей массы, %	
	Контрольная группа	Опытная группа
1	35,22±3,06	44,59±3,96
7	74,04±9,33	87,68±4,44
14	77,77±8,06	87,80±4,48

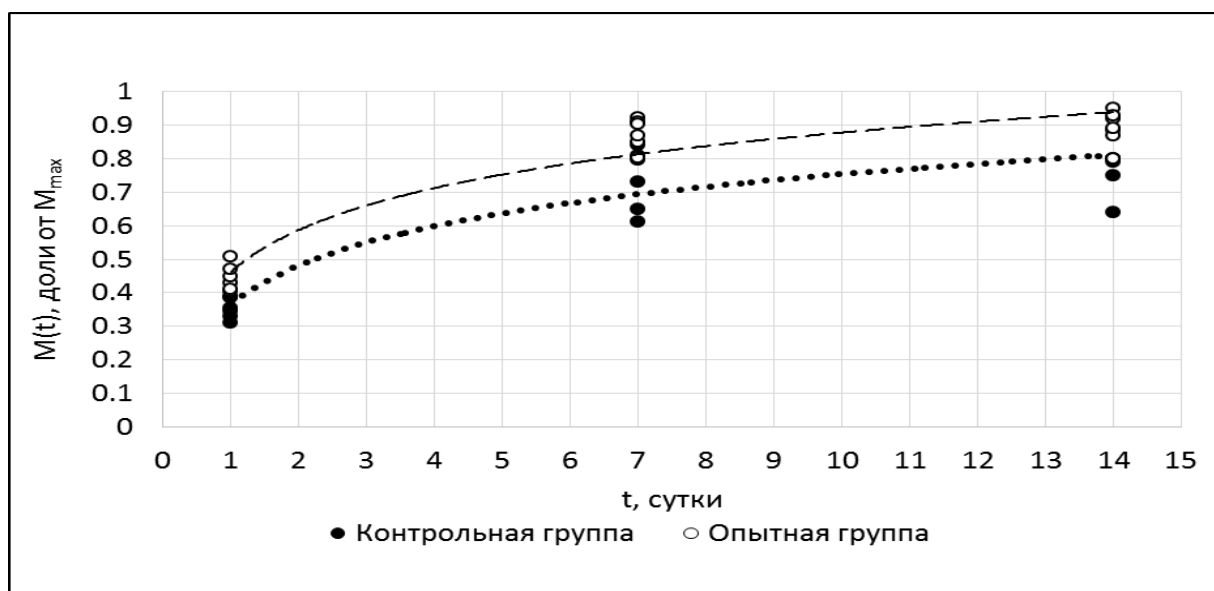


Рисунок 1 - Динамика массы печени после резекции

Таким образом предложенная нами общая математическая модель, описывающая динамику регенерации паренхимы и стромы печени после операции частичной гепатэктомии может быть применена в клинической практике для оценки интенсивности регенерации и прогноза развития ранних и поздних после резекционных осложнений.

### Выводы

Предложена математическая модель динамики массы печени после анатомической резекции  $M(t) = M_{max}/3 + 0,125\sqrt{t}$  для контрольной и  $M(t) = M_{max}/3 + 0,166\sqrt{t}$  для опытной групп. Полученные значения средней ошибки аппроксимации менее 15% в обоих случаях свидетельствуют о хорошо подобранном уравнении динамики пострезекционной регенерации печени.

Модель контрольной группы  $M(t) = M_{max}/3 + 0,125\sqrt{t}$  может быть использована в исследовательских работах по изучению регенерации как контрольный стандарт для оценки эффективности воздействий, потенцирующих или угнетающих регенерацию. Модель опытной группы  $M(t) = M_{max}/3 + 0,166\sqrt{t}$  подтверждает общую тенденцию динамики регенерации  $M(t) = M_{max}/3 + k\sqrt{t}$ , которая на первый взгляд прослеживается также в клинических исследованиях по пострезекционной регенерации печени у живых доноров [19]. Коэффициент  $k$  можно условно определить как коэффициент регенерации. Целесообразен поиск оптимальных и допустимых значений коэффициента регенерации  $k$  для пострезекционной регенерации у человека в различных случаях: резекции по поводу новообразований печени, метастазов, паразитарных кист и прижизненного донорства с учётом удаляемого объёма печени. Можно предположить, что средние значения коэффициента регенерации будут разными в вышеперечисленных случаях, т.к. регенерация будет происходить в разных условиях. Отправной точкой оптимальных значений следует считать коэффициент регенерации, рассчитанный по данным динамики массы печени после резекции у живых доноров. Для определения допустимых значений  $k$ , целесообразно опираться на значения, при которых не развиваются послеоперационные осложнения, связанные с нарушением функции печени, у пациентов, подвергшихся резекции печени по поводу той или иной патологии.

Компьютерная волюметрия печени на первые сутки после операции и последующий расчёт на её основе коэффициента регенерации у конкретного пациента, его сравнение с нормальными и допустимыми значениями потенциально способны выявить отклонения от нормального течения регенераторного процесса и вовремя начать терапию

пострезекционных осложнений, чья частота составляет до 45% с общей летальностью 4,4% [20 - 23].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade / W.R. Jarnagin, M. Gonen, Y. Fong [et al.] // *Ann. Surg.* — 2002. — № 236. — P. 397-406.
2. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years / H. Imamura, Y. Seyama, N. Kokudo [et al.] // *Arch. Surg.* — 2003. — № 138. — P. 1198-1206.
3. 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. — № 242. — P. 824-828.
4. 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.
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. 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.
7. Liver resection: 10-year experience from a single institution / J.C. Coelho, C.M. Claus, T.N. Machuca [et al.] // *Arq. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 41. — P. 229-233.
8. National trends in the use and outcomes of hepatic resection / J.B. Dimick, R.M. Wainess, J.A. Cowan [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* — 2004. — Vol. 199. — P. 31-38.
9. Risk factors for postoperative complications after liver resection / H.C. Sun, L.X. Qin, L. Wang [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* — 2005. — Vol. 4. — P. 370-374.
10. Resective surgery for liver tumor: a multivariate analysis of causes and risk factors linked to postoperative complications / E. Benzonni, D. Lorenzin, U. Baccarani [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* — 2006. — Vol. 5. — P. 526-533.
11. Prospective validation of the ‘fifty-fifty’ criteria as an early and accurate predictor of death after liver resection in intensive care unit patients / C. Paugam-Burtz, S. Janny, D. Delefosse [et al.] // *Ann. Surg.* — 2009. — Vol. 249. — P. 124-128.

12. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment / M.A.J. Van Den Broek [et al.] // *Liver International*. – 2008. – Т. 28. – №. 6. – С. 767-780.
13. Пострезекционная печеночная недостаточность: современные проблемы определения, эпидемиологии, патогенеза, оценки факторов риска, профилактики и лечения / В. А. Вишневский [и др.] // *Украинский журнал хирургии*. – 2013. – Т. 22. – №. 3. – С. 172-182.
14. Лызиков А.Н. Механизмы регенерации печени в норме и при патологии / А.Н. Лызиков, Скуратов, Б.Б. Осипов // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2015. – № 1 (43). – С. 4-9.
15. Apte U.M. Liver Regeneration: Basic Mechanisms, Relevant Models and Clinical Applications / U.M. Apte. – Academic Press, 2015. – 309 с.
16. Киселева Е.А. Пострезекционная регенерация печени / Е.А. Киселева, Л.Н. Цветикова, А.А. Андреев // *Вестник Воронежского института высоких технологий*. – 2016. – № 2 (17). – С. 8-12.
17. Michalopoulos G.K. Principles of liver regeneration and growth homeostasis / G.K. Michalopoulos // *Comprehensive Physiology*. – 2013. – № 3. – С. 485-513.
18. Higgins G.M. Experimental pathology of the liver / G.M. Higgins // *Arch. Pathol.* – 1931. – Т. 12. – С. 186-202.
19. Liver regeneration and surgical outcome in donors of right-lobe liver grafts / E. A. Pomfret [et al.] // *Transplantation*. – 2003. – Т. 76. – №. 1. – С. 5-10.
20. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade / W.R. Jarnagin [et al.] // *Annals of surgery*. – 2002. – Т. 236. – №. 4. – С. 397-407.
21. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection / J. Belghiti [et al.] // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2000. – Т. 191. – №. 1. – С. 38-46.
22. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients / M. Rees [et al.] // *Annals of surgery*. – 2008. – Т. 247. – №. 1. – С. 125-135.
23. Preoperative prognostic score for predicting survival after hepatic resection for colorectal liver metastases / H.Z. Malik [et al.] // *Annals of surgery*. – 2007. – Т. 246. – №. 5. – С. 806-814.

A.V. Budnevskiy, E.A. Kiseleva, N.V. Boriskin, L.N. Tsvetikova,  
A.A. Andreev

**MATHEMATICAL MODELING OF DYNAMICS OF  
POST-RESECTION LIVER REGENERATION BY NONLINEAR  
APPROXIMATION**

*Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko*

*A mathematical model of the dynamics of liver mass after its partial anatomical resection in a volume of 67% of the initial mass in a rat experiment using the method of G. Higgins and R. Anderson was proposed, constructed through an approximation to the square root equation by the least squares method. The accuracy of the model is confirmed by low mean approximation errors: 14.6% and 9.6% for simple resection and for resection with intraoperative microtraumatic application to the liver parenchyma, respectively. The proposed model has potential applications as a standard for evaluating liver regeneration after resections in the clinic. A universal evaluation criterion of the intensity of the regenerative process is proposed - the regeneration factor.*

**Keywords:** regeneration, liver, resection, mathematical modeling, nonlinear approximation.

**REFERENCE**

1. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade / W.R. Jarnagin, M. Gonen, Y. Fong [et al.] // *Ann. Surg.* — 2002. — № 236. — P. 397-406.
2. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years / H. Imamura, Y. Seyama, N. Kokudo [et al.] // *Arch. Surg.* — 2003. — № 138. — P. 1198-1206.
3. 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. — № 242. — P. 824-828.
4. 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.
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. 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.

7. Liver resection: 10-year experience from a single institution / J.C. Coelho, C.M. Claus, T.N. Machuca [et al.] // *Arq. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 41. — P. 229-233.
8. National trends in the use and outcomes of hepatic resection / J.B. Dimick, R.M. Wainess, J.A. Cowan [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* — 2004. — Vol. 199. — P. 31-38.
9. Risk factors for postoperative complications after liver resection / H.C. Sun, L.X. Qin, L. Wang [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* — 2005. — Vol. 4. — P. 370-374.
10. Resective surgery for liver tumor: a multivariate analysis of causes and risk factors linked to postoperative complications / E. Benzoni, D. Lorenzin, U. Baccarani [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* — 2006. — Vol. 5. — P. 526-533.
11. Prospective validation of the ‘fifty-fifty’ criteria as an early and accurate predictor of death after liver resection in intensive care unit patients / C. Paugam-Burtz, S. Janny, D. Delefosse [et al.] // *Ann. Surg.* — 2009. — Vol. 249. — P. 124-128.
12. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment / M.A.J. Van Den Broek [et al.] // *Liver International.* — 2008. — T. 28. — №. 6. — С. 767-780.
13. Postresection liver failure: modern problems of definition, epidemiology, pathogenesis, risk factors assessment, prevention and treatment / V. A. Vishnevskiy [i dr.] // *Ukrainskiy zhurnal khirurgii.* — 2013. — T. 22. — №. 3. — С. 172-182.
14. Lyzikov A.N. Mechanisms of liver regeneration in normal and pathologic conditions / A.N. Lyzikov. Skuratov. B.B. Osipov // *Problemy zdorovia i ekologii.* — 2015. — № 1 (43). — С. 4-9.
15. Apte U.M. Liver Regeneration: Basic Mechanisms, Relevant Models and Clinical Applications / U.M. Apte. — Academic Press, 2015. — 309 с.
16. Kiseleva E.A. Post-resection liver regeneration / E.A. Kiseleva. L.N. Tsvetikova. A.A. Andreyev // *Vestnik Voronezhskogo instituta vysokikh tekhnologiy.* — 2016. — № 2 (17). — С. 8-12.
17. Michalopoulos G.K. Principles of liver regeneration and growth homeostasis / G.K. Michalopoulos // *Comprehensive Physiology.* — 2013. — № 3. — С. 485-513.
18. Higgins G.M. Experimental pathology of the liver / G.M. Higgins // *Arch. Pathol.* — 1931. — T. 12. — С. 186-202.
19. Liver regeneration and surgical outcome in donors of right-lobe liver grafts / E. A. Pomfret [et al.] // *Transplantation.* — 2003. — T. 76. — №. 1. — С. 5-10.



20. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade / W.R. Jarnagin [et al.] // *Annals of surgery*. – 2002. – Т. 236. – №. 4. – С. 397-407.
21. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection / J. Belghiti [et al.] // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2000. – Т. 191. – №. 1. – С. 38-46.
22. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients / M. Rees [et al.] // *Annals of surgery*. – 2008. – Т. 247. – №. 1. – С. 125-135.
23. Preoperative prognostic score for predicting survival after hepatic resection for colorectal liver metastases / H.Z. Malik [et al.] // *Annals of surgery*. – 2007. – Т. 246. – №. 5. – С. 806-814.