

DONOR HEPATEKTOMİYASINDAN SONRA ERKƏN QARACİYƏR DİSFUNKSIYASI ÜÇÜN TOTAL HİSTON H₃ SƏVİYYƏSİNİN PROQNOSTİK ƏHƏMİYYƏTİ

Azərbaycan Respublikası Mərkəzi Gömrük Hospitalının Cərrahiyyə şöbəsi, Bakı

Donor hepatektomiyasından sonra yaranan erkən qaraciyər disfunksiyasının proqnozlaşdırılması məqsədilə qanda sirkulyasiya edən histonlar yeni bir biomarker kimi araşdırılmışdır. Tədqiqat işi qaraciyər transplantasiyası üçün hepatektomiya edilən 86 canlı donorun əməliyyat nəticələrinin təhlili əsasında aparılmışdır. Əməliyyatdan sonrakı ilk gün bütün donorlardan qan nümunələri toplanmış və histon H₃ səviyyəsi ELISA reaktiv dəsti vasitəsilə təyin edilmişdir. ISGLS təsnifatına uyğun olaraq 23 (26,7%) donorda qaraciyər funksiyasının bərpasında gecikmə izlənmiş, digər 63 (73,3%) donorda isə qaraciyər funksiyasının bərpası adekvat olmuşdur. Ekstrasellulyar histon H₃ səviyyəsi qaraciyər funksiyasının bərpası gecikən donorlar qrupunda ($0,776 \pm 0,018$), qaraciyər funksiyasının bərpası adekvat olan qrupla müqayisədə ($0,846 \pm 0,019$) statistik əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənmişdir. Qanda sirkulyasiya edən sərbəst histonların qaraciyər disfunksiyası üçün prediktiv AUC dəyəri ($0,618 \pm 0,06$) digər biokimyəvi analizlərlə müqayisədə yüksək olmuşdur. Ümumi histon H₃ səviyyəsinin ROC əyrisindən əldə edilmiş optimal kəsmə dəyəri ($<0,895$) qaraciyər disfunksiyası üçün 95,7% proqnostik həssaslıqla və 37,3% spesifikliklə, müqayisə edilən digər parametrlərdən yüksək qeyd edilmişdir ($p < 0,01$). Tək parametrik və logistik reqressiya analizləri ekstrasellulyar histonların hepatektomiyadan sonrakı erkən dövrdə qaraciyər disfunksiyası üçün müstəqil risk amili olduğunu (Odds ratio-13,1) və ilk 24 saatda prediktiv dəyərinin standart qaraciyər testlərindən üstün olduğunu təsdiq etdi.

Açar sözlər: donor hepatektomiyası, qaraciyər disfunksiyası, histonlar

Ключевые слова: донорская гепатэктомия, дисфункция печени, гистоны

Key words: donor hepatectomy, liver dysfunction, histones

Canlı donordan qaraciyər köçürülməsindən sonra donordlarda baş verən qaraciyər disfunksiyalarının erkən diaqnostikası və proqnozlaşdırılması məsələləri aktual olaraq qalmaqdadır. Müasir dövrdə resipiyentlərdə erkən transplantat disfunksiyası (ETD) total bilirubin, protrombinin beynəlxalq normallaşdırıcı əmsalı (international normalised ratio – INR) və alaninamintransveraza səviyyələrinə əsaslanan təsnifat modelləri ilə ifadə edilir. ETD resipiyentlərdə transplantasyadan sonra transplantatın funksional vəziyyətini göstərən surroqat market və risk amillərini müəyyən edən klinik meyar kimi istifadə edilir [1-4].

Qaraciyər Cərrahiyyəsi üzrə Beynəlxalq İşçi Qrup (International Study Group of Liver Surgery) rezeksiyadan sonra inkişaf edən qaraciyər çatışmazlığını əməliyyatdan sonrakı 5-ci gün INR səviyyəsinin yüksəkliyi və hiper-

bilirubinemiya göstəricilərinə görə müəyyən etməyi tövsiyə edir [5]. Donor hepatektomiyasından sonra qaraciyər disfunksiyasının standartlaşdırılmış tərifinin olmaması, qaraciyər zədələnməsi ilə əlaqəli ola biləcək mediatorların tədqiq edilməsinə zərurəti yaradır. Bu səbəbdən qaraciyər disfunksiyasını və qaraciyər çatışmazlığını erkən və etibarlı şəkildə aşkar etmək üçün yeni, qeyri-invaziv biomarkerlərə ehtiyac vardır.

Qaraciyər köçürülməsi zamanı qalıq qaraciyərin isti işemiya ilə əlaqədar və postrezeksiya zədələnməsi orqanizmdə sistem xarakterli iltihabi cavab reaksiyasına başlanğıc verir. Hüceyrə zədələnməsi nəticəsində sərbəst şəkildə qana keçən ekstrasellulyar histonların septik proseslərdə vacib komponent olduğu sübuta yetirilsə də, onların orqan köçürülməsində, istər transplantatın, istərsə də qalıq qa-

raciyərin funksional fəaliyyətində əhəmiyyəti öyrənilməmişdir [6, 7].

Zongmei Wen və başqaları bu ideyanı genişləndirərək kəskin qaraciyər çatışmazlığı yaranmış xəstələrdə histonların klinik əhəmiyyətini araşdırmışlar. Kəskin qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrdə plazmada sirkulyasiya edən histonların səviyyəsi yüksək olmuş və bu xəstəliyin ağırlıq dərəcəsini əks etdirən ALT, İNR və Model for End-stage Liver Disease (MELD) əmsalı ilə düz korrelyasiya olunmuşdur [8].

Yang Jin və başqaları ekstraselluar histonların ağciyər transplantasiyasından sonra ilkin transplantat disfunksiyası ilə əlaqəli olduğunu [9], Xiuhui Li və həmmüəllifləri isə qaraciyər transplantasiyasından sonra ekstrasellülar histonların əhəmiyyətli dərəcədə artdığını göstərmişlər [10].

Bu səbəbdən, hipotetik olaraq, qanda sirkulyasiya edən histonlar donor hepatektomiyasından sonra xəstələrdə erkən qaraciyər disfunksiyası və digər klinik nəticələr üçün proqnostik əhəmiyyət kəsb edə bilər.

Bu tədqiqatda biz canlı donordlarda qaraciyər zədələnməsi ilə əlaqədar olan sistem xarakterli iltihab mediatorlarının və sirkulyasiya edən ekstrasellülar histonların konsentrasiyasını araşdırdıq. ROC (receiver operator characteristic curve) əyrisi analizi ilə hesablanan optimal kəsmə dəyərindən (cut of point) istifadə edərək əməliyyatdan sonrakı ilk gündə histon H₃ səviyyəsinin qaraciyər disfunksiyası üçün prediktiv rolunu öyrənməyi planladıq. Bundan əlavə, standart qaraciyər funksional testlərinin erkən qaraciyər disfunksiyası üçün Area Under the Curve (AUC) prediktiv dəyərləri qruplar arasında müqayisəli təhlil edildi.

Tədqiqatın material və metodları. Tədqiqat işi 2018 noyabr və 2019 oktyabr tarixləri arasında Türkiyə Malatya şəhərində İnönü Universiteti Qaraciyər Transplantasiya İnstitutunda qaraciyər transplantasiyası üçün hepatektomiya olunan 86 canlı donorun əməliyyat nəticələrinin təhlili əsasında aparılmışdır. Bütün donordlarda orta qaraciyər venasının donorda saxlanması şərti ilə sağtərəfli hepatektomiya əməliyyatı icra edilmişdir. Pasiyentlərin bütün göstəriciləri prospektiv toplanaraq retrospektiv tədqiq olunmuşdur.

Əməliyyatdan sonra xəstələr ISGLS təsnifatına uyğun İNR səviyyəsinin yüksəkliyinə və hiperbilirubinemiya göstəricilərinə əsaslanaraq 2 qrupa bölünmüşdür. Hepatektomiyadan sonrakı 5-ci gündə qaraciyər funksiyasının bərpasında gecikmə olan 23 (26,7%) donor gecikmiş qaraciyər bərpası (GQB) qrupunu təşkil etmişlər. Eyni zamanda bu donor qrupunda lokal ağırlaşmalar qeyd edilməmişdir.

Digər 63 (73,3%) donorda rezeksiyadan sonrakı ilk günlər keçici qaraciyər disfunksiyası olsa da, 5-ci gündə qaraciyər funksional testləri bərpa olunmuşdur ki, bu donorlar adekvat qaraciyər bərpası (AGB) qrupunu təşkil etmişlər.

Xəstələrin orta yaş göstəricisi 29,3 olmaqla yaş diapozonu 18-48 yaş arasında dəyişmişdir. Hər iki donor qrupları yaş, cinsiyyət, qalığı qaraciyərin həcmi, transplantatın həcmi və digər göstəricilər baxımından həmcins olmuşdur (cədvəl 1).

Ekstrasellülar histon H₃ səviyyəsi əsas dəyərləndirmə meyarı, standart qaraciyər testləri isə əlavə dəyərləndirmə meyarı kimi Adekvat və Gecikmiş qruplar arasında müqayisəli öyrənilmişdir. Qaraciyərin funksiyasının bərpası üçün risk amillərini müəyən etmək məqsədilə ekstrasellülar histon H₃ ekspressiyası və rutin qaraciyər funksional testləri fərqli Bədən Kütləsi İndeksi (BKİ), fərqli rezeksiya həcmi və fərqli qalığı qaraciyər həcmi (Remnunt Liver Volume (RLV)) olan donorlar arasında müəyyənləşdirilmişdir.

Cədvəl 1. Donorların demografik göstəriciləri

	Adekvat qaraciyər bərpası		Gecikmiş qaraciyər bərpası	
	n=63	%	n=23	%
BKİ normal	42	66,7	8	34,8*
BKİ >24 kq/m ²	21	33,3	15	65,2
RLV<32%	34	54,0	12	52,2
RLV≥32%	29	46,0	11	47,8
Kişi	34	54,0	14	60,9
Qadın	29	46,0	9	39,1
Yaş	28,9±0,9		30,4±1,7	
Transplantatın həcmi, sm ³	761±18,6		754±46,4	

Qeyd: BKİ – bədən kütləsi indeksi, RLV – Remnunt Liver Volume, * – qruplar arasındakı fərqin statistik etibarlılığı (p<0,05)

Əməliyyatdan sonrakı ilk gün bütün donorlarda histon H₃ səviyyəsinin təyini üçün qan nümunələri toplanmış və təlimata uyğun olaraq otaq temperaturunda 4 dəqiqə 2000 g sürətlə sentrifüqadan keçirilərək – 80°C temperaturda depolanmışdır. Plazma nümunələrində Total histon H₃ səviyyəsi PathScan Total Histone H₃ sandwich ELISA kit (Cell Signaling Technology, US) sistemi vasitəsi ilə müəyyənəndirilmişdir.

Əməliyyatdan sonrakı laborator serum müayinələri: standart qaraciyər testləri, albumin, international normalized ratio (INR), lactat dehidrogenaza (LDH), ammonyak, C reaktiv zülal (CRZ), prokalsitonin (PCT), neytrofil limfosit nisbəti (neutrophil-lymphocyte ratio (NLR)) və s. 1,3,5,7 günlər təyin edilmişdir.

Tədqiqatın nəticələrinin statistik işlənməsində orta qiymətlərin və orta xətlərin hesablanması əsasında baza statistika metodundan istifadə edilmiş və Mann-Whitney (U) testi ilə müqayisə aparılmışdır. Qruplar arasında mütləq dəyərlər tezliklər şəklində təsvir edilərək fərqi etibarlılığının qiymətləndirilməsində Chi-square və ya Fisher və Snedecor testlərindən istifadə edilmişdir. Qeyri-parametrik korrelyasiya Spearman testi vasitəsilə aparılmışdır. Erkən qaraciyər disfunksiyası üçün müstəqil proqnostik amillərin xətti loqistik regressiya təhlili aparılmışdır. Göstəricilərin proqnostik dəqiqliyini müqayisə etmək üçün ROC (receiver operator characteristic curve) əyrisi qurulmuşdur. Hər bir parametr üçün həssaslıq və spesifiklik üçün optimal kəsmə dəyərləri ROC əyrilərindən əldə edilmişdir. $p < 0,05$ olduğu hallarda qrup göstəriciləri arasındakı fərq statistik etibarlı hesab edilmişdir. Hesablamalar SPSS® 22.0 versiyası (IBM, Armonk, New York, ABŞ) istifadə edilərək aparılmışdır.

Tədqiqatın nəticələri. Hər iki qrupda donorların klinik və laborator müayinələrinin nəticələri 2-ci cədvəldə təqdim edilmişdir.

ALT və AST göstəriciləri əməliyyatdan sonrakı ilk gün pik səviyyəyə çataraq, enmə tendensiyası ilə həftə sonunda normal dəyərlərə yaxınlaşmış, qruplar arasında fərqlənmə statistik əhəmiyyətli olmamışdır (cədvəl 2).

Ümumi bilirubinin orta göstəricisi rezeksiyadan 1 gün sonra maksimal səviyyəyə çataraq adekvat qrupda 2,8 mq/dl və gecikmiş qrupda isə 3,2 mq/dl təşkil etmiş, və 5-ci gün adekvat qrupda normal limitlərə qədər enərək 1,3 mq/dl, qaraciyər funksional bərpasında gecikmə olan qrupda isə 2,0 mq/dl olmaqla statistik əhəmiyyət kəsb etmişdir ($p < 0,05$).

Qeyd etmək lazımdır ki, hepatektomiyadan sonrakı erkən dövrdə müşahidə edilən qaraciyər enzimləri elevasiyası və hiperbilirubinemiyaya 1 həftəlik müşahidə müddətində asta-templə normal limitlərə qədər enmiş və heç bir donorda postrezeksion kəskin qaraciyər çatışmazlığı inkişaf etməmişdir.

Əməliyyatdan sonrakı 1-ci gündə qruplar üzrə orta GGT səviyyələrində fərq olmasa da (34,6 və 34,7 U/l), 5-ci gün qaraciyər funksiyasının bərpası gecikən donorlarda statistik əhəmiyyətli dərəcədə yüksəlmişdir (cədvəl 2). Eyni zamanda əməliyyatdan sonrakı 5-ci gün donorlarda qruplar arasında orta kreatinin səviyyələrində əhəmiyyətli fərq müşahidə edilmişdir ($p = 0,01$).

Cədvəl 2. Donorların klinik-laborator nəticələri ($M \pm m$)

	Əməliyyatdan sonrakı 1-ci gün		Əməliyyatdan sonrakı 5-ci gün	
	Gecikmiş	Adekvat	Gecikmiş	Adekvat
Ammonyak, ug/dl	111,2±10,1	98,6±5,4	107±7,8	100±3,1
Ümumi bilirubin, mmol/l	3,1±0,2	2,8±0,1	2,2±0,2	1,7±0,1*
AST, U/l	279±48,7	237±12,2	66±7,6	62±5,3
ALT, U/l	329±51,1	303±19,4	109±13,3	108±5,8
ALP, U/l	73,9±5,7	71,4 ±3,1	82±5,6	95±4,9
GGT, U/l	34,7±4,4	34,6±3,1	60±5,8	103±9,1*
Kreatinin, mq/dl	68±2,7	71±1,5	62 ±1,6	67±1,1*
LDH, U/l	458±42,7	430± 12,8	268±13,6	255±8,6
INR	1,6±0,1	1,5±0,1	1,3±0,03	1,0±0,01*
WBC, 10 ⁹ /l	19,0±1,5	16,7±0,5	8,8±0,8	8,0±0,3
PLT, 10 ³ /l	227 ±17,0	212±7,9	197±16,9	212±7,1
NLR, 10 ³ /l	14±1,5	13±0,7	4,6±0,5	3,7±0,2*
CRZ, mq/dl	7,1±2,4	14,7±5,7	30,3±5,2	22,1±2,7

Qeyd: * – $p < 0,05$

2-ci cədvəldən göründüyü kimi, rezeksiyadan 24 saat sonra qanın laxtalanma qabiliyyəti yüksəlmiş olsa da, qruplar üzrə İNR səviyyəsi 1,52 və 1,60 ($p=0,53$) təşkil etmiş, lakin 5-ci gün qaraciyərin funksional bərpası ləngiyən donorlar qrupunda 1,3-ə bərabər olmaqla digər qrupdakından statistik əhəmiyyətli dərəcədə fərlənmişdir.

Butün donorlarda ammoniyakın orta səviyyəsi hepatektomiyadan sonra 3-cü gün pik nöqtəyə çataraq, funksional bərpası keçikən pasiyentlər arasında yüksək olmuş, lakin bu fərq statistik əhəmiyyət daşımamışdır.

LDH-nın orta qiymətləri postrezeksion dövrün 1-ci günündə adekvat qrupda 430,3 U/l, gecikmiş qrupda 457,9 U/l olmuş, 5-ci günə qədər hər iki qrupda normal hüdudlara qədər enmişdir (265,2 və 277,7 U/l).

Tədqiqatda əməliyyatdan sonrakı leykosit və trombosit saylarında qruplar üzrə statistik əhəmiyyətli fərq müəyyən edilməmişdir. Minimal trombosit sayı əməliyyatdan sonrakı 3-cü günə təsadüf etmiş, 5 və 7-ci günlərdə normal səviyyələrə qədər yüksəlmiş, qaraciyər regenerasiyası üçün trombosit sayı proqnostik dəyər göstərməmişdir.

İltihab mediatorlarından NLR (neutrophil-lymphocyte ratio) əməliyyatdan sonrakı 1 və 3-cü günlər qruplar arasında fərqlənməmiş, 5-ci gün isə qaraciyər funksiyasının bərpası gecikən xəstələr qrupunda digər qrupla müqayisədə statistik əhəmiyyətli dərəcədə yüksəlmişdir ($p>0,05$). Prokalsitonin (PCT) əməliyyatdan sonrakı 7-ci gündə qaraciyərin funk-

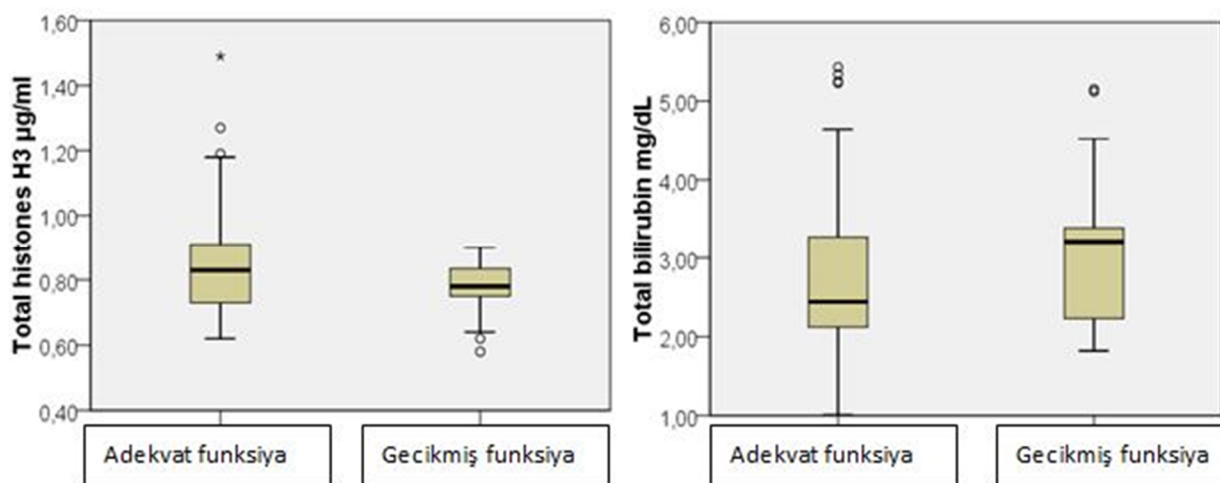
sional bərpası gecikən donorlarda statistik əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olmuşdur, CRZ dəyərləri isə qruplar arasında fərqlilik göstərməmişdir.

Beləliklə, hepatektomiyadan sonra qaraciyər funksiyasının bərpası prosesində gecikmə olan donorlar qrupunda total bilirubin və GGT, koagulyasiya profilində İNR səviyyələrində, NLR və PCT göstəriciləri statistik əhəmiyyətli yüksəlmiş, kreatinin səviyyəsi isə azalmışdır.

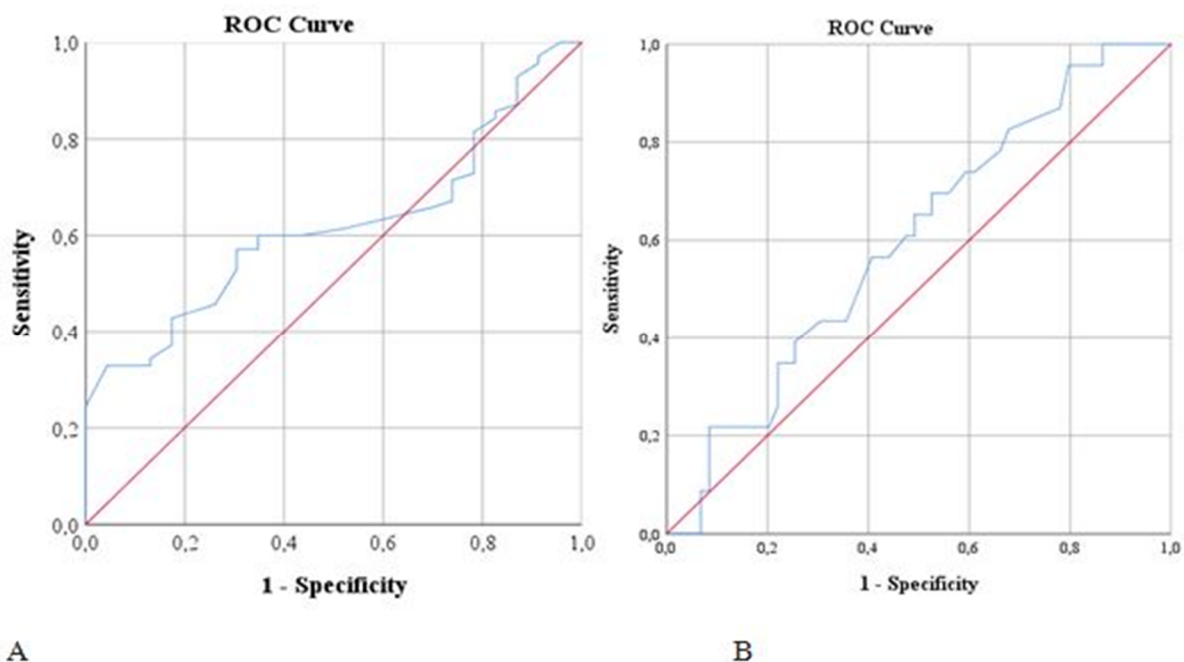
Sirkulyasiya edən total histon H₃-ün orta səviyyəsi adekvat qaraciyər funksional bərpası qrupunda $0,846 \pm 0,019$ [95% (CI) 0,808-0,884] və qaraciyər funksional bərpası gecikən donorlar qrupunda isə $0,776 \pm 0,018$ [95% (CI) 0,771-0,862] olmuşdur (qruplar arasındakı fərq statistik baxımdan etibarlı olmuşdur – $p=0,05$) (şəkil 1).

Sərbəst histonların və digər rutin klinik testlərin hepatektomiyadan sonra donorlarda rast gəlinən erkən qaraciyər disfunksiyası üçün proqnostik dəqiqliyi ROC (receiver operator characteristic curve) əyrisindən əldə edilmiş, hər bir parametrin həssaslıq və spesifiklik üçün optimal kəsmə dəyərləri (cut off point) hesablanmışdır (şəkil 2).

Əməliyyatdan sonrakı ilk gün qanda sirkulyasiya edən sərbəst histonların qaraciyər disfunksiyası üçün prediktiv AUC dəyəri $0,618 \pm 0,06$ (95% CI: 0,501-0,735, $p=0,091$) digər biokimyəvi analizlərlə müqayisədə yüksək olmuşdur.



Şək. 1. Total histon H₃ və total bilirubin səviyyələrinin qruplar üzrə müqayisəsi.
* – $p<0,050$ (Mann-Whitney U test)



Şək. 2. A: Ümumi histonların, B: Ümumi bilirubin səviyyəsinin qaraciyər disfunksiyası üçün (ROC) əyrisindən əldə edilən proqnostik həssaslığı və spesifikliyi

Xətti loqistik reqressiya təhlili ilə erkən qaraciyər disfunksiyası üçün histonların proqnostik əhəmiyyəti digər müstəqil amillərlə müqayisəli şəkildə öyrənilmişdir. Ümumi histon H_3 optimal kəsmə dəyəri $<0,895$ erkən qaraciyər disfunksiyası üçün proqnostik həssaslığı 95,7% və spesifikliyi 37,3% təşkil etməklə müqayisə edilən digər parametrlərdən yüksək olmuşdur ($p<0,01$).

Əməliyyatdan sonrakı 1-ci gün ümumi bilirubin kəsmə dəyəri $>2,34$ mq/dl həssaslığı 69,6%, ammonyak kəsmə dəyəri $>88,5$ mq/dl həssaslığı 65,2% və trombosit sayı kəsim dəyəri $>166,5 \times 10^3/l$ həssaslığı 91,3% olmaqla qaraciyər disfunksiyası proqnozu üçün statistik əhəmiyyət kəsb etməmişlər.

Rezeksiyadan 24 saat sonra müşahidə edilən İNR-in səviyyəsinin və leykosit elevasiya-

sının proqnostik həssaslığı uyğun olaraq 73,9% və 52,2% təşkil etməklə histonlarla müqayisədə daha aşağı təsbit edilmişdir (cədvəl 3).

Tək parametrik və loqistik reqressiya analizləri ekstrasellulyar histonların hepatektomiyadan sonrakı erkən dövrdə qaraciyər disfunksiyası üçün müstəqil risk amili olduğunu təsdiq etdi [Odds ratio (OR) 13,1; 95% CI: 1,6-103,9, $p=0,015$].

Histonların prediktiv dəyəri total bilirubin [(OR) 2,1; 95% CI: 0,7-5,8, $p=0,166$], ammonyak [(OR) 2,4; 95% CI: 0,9-6,5, $p=0,089$], İNR [(OR) 3,4; 95% CI: 1,2-9,7, $p=0,025$] və leykositlərlə [(OR) 2,9; 95% CI: 1,1-8,0, $p=0,035$] müqayisədə dəfələrlə yüksək qeyd edilmişdir (Cədvəl 3).

Cədvəl 3. Proqnostik amillərin ROC əyrisindən əldə edilən kəsmə dəyərləri ($M \pm m$)

Parametrlər	Kəsmə dəyəri	Həssaslıq $\pm$ mp Spesifiklik $\pm$ mp	Chi-Square P əmsalı	Odds ratio	p əmsalı
Histon H_3	$< 0,895$	$95,7 \pm 4,3 - 62,7 \pm 6,3$	0,007**	13,1	$<0,05^*$
Ammonyak	$> 88,5$	$65,2 \pm 9,9 - 52,5 \pm 6,5$	0,161	2,1	$>0,05$
Ümumi bilirubin	$> 2,34$	$62,2 \pm 9,9 - 44,1 \pm 6,5$	0,085	2,4	$>0,05$
Leykositlər	$> 19,5$	$52,2 \pm 10,4 - 27,1 \pm 5,8$	0,032*	2,9	$<0,05^*$
Trombositlər	$> 166,5$	$91,3 \pm 5,9 - 72,9 \pm 5,8$	0,130	3,9	$>0,05$
INR	$> 1,4$	$73,9 \pm 9,2 - 45,8 \pm 6,5$	0,022*	3,4	$<0,05^*$

Qeyd: Kəsmə dəyər (cut off point)

Müzakirə. Donor hepatektomiyasından sonra erkən dövrdə qalıq qaraciyərin funksional statusu pasiyentin ümumi vəziyyətini müəyyən edən əsas amillərdən sayılır. Rezeksiyadan sonra standart qaraciyər testləri ilə təsbit edilən hepatosellulyar zədələnmə və biosintez proseslərinin pozulmaları 1 həftə müddətində sabitləşə də, bir qrup xəstədə funksional bərpa prosesində ləngimə müşahidə edilir.

Müasir dövrdə hepatektomiyadan sonra donorda törənən erkən qaraciyər disfunkziyasının proqnostikasi üçün etibarlı biomarkerlər mövcud deyildir. Bir çox müəlliflər biomarkerlərlə aparılan araşdırmalarda erkən qaraciyər disfunkziyası anlayışını klinik nəticələr üçün istinad götürməyi tövsiyə edirlər [1-4].

Donor hepatektomiyası zamanı qalıq qaraciyərin isti işemiya və postrezeksiya dövrlərində zədələnməsi nəticəsində sərbəst şəkildə qana keçən histonlar septik proseslərdə aktiv rol oynasa da, onların qalıq qaraciyərin funksional fəaliyyətində əhəmiyyəti öyrənilməmişdir [6,7]. Bizim tədqiqatda ekstrasellulyar histonlar donor hepatektomiyasından sonra qaraciyər disfunkziyası üçün müstəqil prediktiv risk amili kimi araşdırılmışdır.

Ekstrasellulyar histon H₃ expressiyası BKİ, rezeksiya edilən qaraciyər həcmi və qaraciyərin qalıq həcmi (RLV) ilə əlaqəli şəkildə öyrənilmişdir. Rezeksiyadan sonra qaraciyər funksiyasının bərpasında ləngimə bədən kütləsi indeksi normadan yüksək olan donörələr arasında daha çox müşahidə edilmişdir (cədvəl 1). Donörlərdə volumometriya ilə hesablanmış total qaraciyər həcmi 30%-i qalıq qaraciyər həcmi (RLV) üçün minimal limit olaraq qəbul edilmişdir [11]. Qalıq qaraciyər həcmi və çıxarılan qaraciyər həcmi erkən disfunkziya üçün statistik əhəmiyyətli risk amili sayılmamışdır.

Tədqiqat zamanı ekstrasellulyar histon H₃ səviyyəsi, qaraciyərin funksional testləri, eləcə də iltihab mediatorları erkən qaraciyər

disfunkziyası ilə əlaqəli şəkildə təhlil edilmişdir.

Araşdırmaya daxil edilən donörələr arasında qaraciyərin funksional göstəriciləri 23 (26,7%) xəstədə gec bərpa olunmuş, ekstrasellulyar histonların səviyyəsi bu xəstə qrupunun adekvat gedişatlı xəstələrlə diferensiasiyasında statistik əhəmiyyət kəsb etmişdir.

Eksperimental tədqiqatlarda ekstrasellulyar histonların qaraciyər işemiyasından sonra steril iltihabi proseslərlə əlaqəli olduğu sübuta yetirilmişdir [8]. Təqdim olunan işdə qaraciyər funksiyasının bərpası prosesində gecikmə olan donörələr qrupunda qanda histonların səviyyəsində hepatektomiyadan sonrakı 1-ci gün depressiya müşahidə edilmiş və bu dəyişiklik iltihab markerləri ilə düz korrelyasiya olunmuşdur.

Qaraciyər disfunkziyası üçün histonların proqnostik əhəmiyyəti digər müstəqil amillərlə müqayisəli öyrənilmişdir. Sirkulyasiya edən histonların erkən qaraciyər disfunkziyası üçün proqnostik AUC dəyəri digər biokimyəvi analizlərlə müqayisədə daha yüksək olmuşdur.

Total histon H₃ səviyyəsinin ROC əyrisindən əldə edilmiş optimal kəsmə dəyəri (<0,895) qaraciyər disfunkziyası üçün 95,7% proqnostik həssaslıqla və 37,3% spesifikliklə, müqayisə edilən digər parametrlərdən yüksək qeyd edilmişdir (cədvəl 3).

Tək parametrik və logistik regressiya analizləri ekstrasellulyar histonların hepatektomiyadan sonrakı erkən dövrdə qaraciyər disfunkziyası üçün müstəqil risk amili olduğunu (Odds ratio – 13,1) və prediktiv dəyərinin standart qaraciyər testlərindən daha yüksək olduğunu təsdiq etdi.

Əldə edilən nəticələrdən belə qənaətə gəlmək olar ki, donor hepatektomiyasından sonra qanda sirkulyasiya edən histonların monitorinqi klinik praktikada erkən qaraciyər disfunkziyasının proqnozlaşdırılması üçün tətbiq edilə bilər.

References

1. Jochmans I., Fieuws S., Monbaliu D., Pirenne J. Model for Early Allograft Function" outperforms "Early Allograft Dysfunction" as a predictor of transplant survival // Transplantation, 2017. europepmc.org, doi: 10.1097/TP.0000000000001833
2. Hsin-I Tsai, Chi-Jen Lo, Chao-Wei Lee, Jr-Rung Lin et.al. A panel of biomarkers in the prediction for early allograft dysfunction and mortality after living donor liver transplantation // Am. J. Transl.

- Res., 2021, 13(1), 372-382.
3. Rauf Shahbazov, Feredun Azari, Jennifer L. Alejo, Giovanna Saracino, et.al. Outcome of deceased donor liver transplantation after initial hepatic artery followed by portal reperfusion // *Azerbaijan Medical Journal*, 2020, 4, 44-52.
 4. James J. Pomposelli, Nathan P. Goodrich, Jean C. Emond, Abhinav Humar, Talia B. Baker. et. al. Patterns of Early Allograft Dysfunction (EAD) in Adult Live Donor Liver Transplantation: The A2ALL Experience // *Transplantation*. 2016. July; 100(7): 1490–1499. doi: 10.1097.
 5. Rahbari, N.N., Garden, O.J., Padbury, R., Brooke-Smith, M., Crawford, M., Adam, R. et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) // *Surgery*, 2011: 149, 713-724.
 6. Kazuhiro Takahashi, Tomohiro Kurokawa, Yukio Oshiro, Kiyoshi Fukunaga et.al. Postoperative Decrease in Platelet Counts Is Associated with Delayed Liver Function Recovery and Complications after Partial Hepatectomy // *Tohoku J. Exp. Med.*, 2016 May, 239 (1), 47-55; doi: 10.1620/them.239.47
 7. Tim C. van Smaalen, Daniëlle M. H. Beurskens, E. R. Pieter Hoogland et al. Presence of Cytotoxic Extracellular Histones in Machine Perfusate of Donation After Circulatory Death Kidneys // *Transplantation*, 2017, 101: e93-e101.
 8. Zongmei Wen, Zhen Lei, Lu Yao, Ping Jiang, Tao Gu, et.al. Circulating histones are major mediators of systemic inflammation and cellular injury in patients with acute liver failure // *Cell Death and Disease*, 2016, 7, e2391.
 9. Yang Jin, Meng Sun, Xin Lv, Xingan Wang, Gening Jiang, et.al. Extracellular histones play a pathogenic role in primary graft dysfunction after human lung transplantation // *The Royal Society of Chemistry*, 2020, 10, 12485-12491.
 10. Xiuhui Li, Chunyan Gou, Yanhua Pang, Yakun Wang, Yan Liu et.al. Extracellular histones are clinically associated with primary graft dysfunction in human liver Transplantation // *RSC Adv.*, 2019, 9, 10264-10271.
 11. Novruzov N. Bayramov N. Mammadov E. Preoperative Evaluation of Liver Parenchyma of potential donors in Living Donor Liver Transplantation // *Transplantation Proceedings*, 2019, 51(7), 2379-2382.

Новрузов Н.Г.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ТОЧНОСТЬ ОБЩИХ ГИСТОНОВ H₃ ПРИ ДИСФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ДОНОРСКОЙ ГЕПАТЭКТОМИИ

*Отделение хирургии Центрального таможенного госпиталя
Азербайджанской Республики, Баку*

Резюме. Учитывая отсутствие стандартизированного определения печеночной недостаточности после резекции печени, можно предположить, что количественное измерение уровня внеклеточных гистонов может использоваться для прогнозирования дисфункции печени после донорской гепатэктомии. Проведено исследование 86 доноров, перенесших правостороннюю гепатэктомию. Образцы крови доноров собирали на 1-й день после операции и уровни гистонов в плазме пациентов измеряли с помощью наборов для гистонов H₃ сэндвич-ELISA анализа. У 23-х (26,7%) пациентов отмечалось замедленное восстановление функции печени в соответствии с определением печеночной недостаточности после гепатэктомии по ISGLS, в то время как 63 (73,3%) имели адекватное восстановление функции печени. Уровни внеклеточных гистонов H₃ были значительно ниже в группе замедленного функционального восстановления печени ($0,776 \pm 0,018$), чем в группе адекватного восстановления ($0,846 \pm 0,019$). Значение AUC для циркулирующих гистонов при прогнозировании дисфункции печени составляло $0,618 \pm 0,06$, что превосходило другие функциональные тесты печени. Оптимальное значение общих гистонов H₃, полученное из анализа ROC кривых, составило 0,895 и превзошло другие параметры с чувствительностью

95,7% и специфичностью 32,9% для прогнозирования замедленного восстановления функции печени ($p<0,01$). В линейном логистическом регрессионном анализе послеоперационные гистоны с прогностической точностью 13,1 (OR) были идентифицированы как независимый фактор риска для замедленного восстановления функции печени. Уровень циркулирующих гистонов имел лучшее предиктивное значение для прогнозирования дисфункции печени в течение 24 часов после донорской гепатэктомии.

Novruzov N.H.

PROGNOSTIC ACCURACY OF THE TOTAL HISTONE H₃ LEVELS FOR LIVER DYSFUNCTION AFTER DONOR HEPATECTOMY

Department of Surgery, Central Customs Hospital, Baku

Summary. Considering the lack of a standardized definition of liver failure after liver resection we hypothesized that the quantitative measurement of extracellular histones level is a promising new biomarker for the prediction of liver dysfunction after donor hepatectomy. 86 living donors who underwent right hepatectomy were considered for this prospective study. Blood samples of donors were collected on postoperative day 1 and histone levels in the plasma samples of the patients were measured with Total Histone H₃ sandwich ELISA kits. Between patients 23 (26.7%) were deemed to have a delayed liver function recovery according to the definition of post-hepatectomy liver failure by the International Study Group of Liver Surgery, while 63 (73.3%) were considered to have an adequate liver function recovery. Extracellular Histones H₃ levels were significantly depressed in delayed liver functional recovery group (0.776 ± 0.018) than adequate recovery group (0.846 ± 0.019). The AUC value for circulating histones in predicting persistent liver dysfunction was 0.618 ± 0.06 and outperformed LFTs. The optimal cutoff value of Total histones H₃ obtained from the analysis of ROC curves was 0.895 and surpassed all other parameters measured in this study with a sensitivity of 95.7% and a specificity of 32.9% respectively for examining a delayed liver function recovery ($p<0.01$). In linear logistic regression analysis postoperative histones with the predictive accuracy of 13.1 (Odds ratio) was identified as an independent risk factor for delayed liver function recovery. The circulating histones level had the best value in predicting liver dysfunction within 24 h after donor hepatectomy.

Müəlliflə əlaqə üçün:

Novruzov Namiq Heydər oğlu – tibb üzrə fəlsəfə doktoru, Mərkəzi Gömrük Hospitalının Cərrahiyyə şöbəsinin rəisi, Bakı, Azərbaycan

E-mail: surgeon.06@mail.ru