

ГИПОКСИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Гипоксические повреждения печени, известные как ишемический гепатит, «шоковая печень» и др. известны с начала 20 века. Встречается гипоксический гепатит преимущественно среди пациентов отделений интенсивной терапии, но не только. Причинами его являются кратковременные, транзиторные нарушения кровоснабжения печени и в результате ее гипоксии, как осложнения основного заболевания. Ряд патологических состояний усугубляет действие фактора гипоксии и в целом серьезно утяжеляет прогноз заболевания. В статье приведены диагностические критерии, отправные точки дифференциального диагноза, клиническое течение при гипоксическом гепатите. Указываются основные направления терапии и прогноз при данном осложнении.

Ключевые слова: трансаминазы, гипоксический гепатит, центрлобулярный некроз гепатоцитов.

Т. Г. Раевнева

HYPOXIC HEPATITIS

The review of literature on hypoxic hepatitis is presented in article. Hypoxic hepatitis, an acute liver injury also known as «ischaemic hepatitis» or «shock liver», is frequently observed in intensive care units. Hypoxic hepatitis is heralded by a massive but transient rise in serum aminotransferase activities caused by anoxic necrosis of centrilobular liver cells. Cardiac failure, respiratory failure and toxic-septic shock are the general reasons of hypoxic hepatitis.

Key words: hypoxic hepatitis, hypoperfusio, central necrosis of the liver.

Высокая метаболическая активность печени делают ее уязвимой к различного рода сосудистым катастрофам, случающимся при самых разных заболеваниях. Сюда относят синдром и болезнь Бадда-Киари, вено-окклюзионную болезнь, застойную сердечную недостаточность, ишемический гепатит, инфаркт печени и другие состояния.

Гипоксические повреждения печени известны давно. В 1905 году патолог Mallory F. из 1190 вскрытый в больнице Бостона наблюдал в 95 случаях некроз гепатоцитов, равномерно распределенный вокруг центральных вен, названный «центральной некрозом» [10]. В настоящее время этот морфологический феномен называют центрлобулярным некрозом гепатоцитов. Происхождение центрлобулярного некроза дискутировалось в течение длительного времени. И только в 1979 году Вупит В. и соавторы предложили термин «ишемический гепатит», а большинство исследователей приняло концепцию его гипоксического происхождения. Наряду с термином «ишемический гепатит» в литературе встречаются и другие: гипоксическое повреждение печени, гипоксический гепатит, шоковая печень и др. В настоящее время наибо-

лее патофизиологически обоснованным большинство исследователей считают термин гипоксический гепатит, так как шок или ишемия не являются обязательным условием формирования клинической картины и морфологических изменений.

Распространенность. Гипоксический гепатит зачастую воспринимается как чрезвычайное осложнение. Фактически, центрлобулярный некроз гепатоцитов пациентов в критических состояниях встречается нередко. Так в аналитической работе Henrion J. приводит следующие данные. Частота гипоксического гепатита составляет 1:1000 госпитализированных пациентов. Распространенность гипоксического гепатита может быть выше, чем 10%, в частности при кардиогенном шоке – до 22%, при септическом шоке – 13,8%, а в терапевтических отделениях до 0,03% [1, 4, 5, 6].

Патогенез. В норме в печень поступает 800–1200 мл/минуту крови. Существует тесная взаимосвязь между объемом сердечного выброса и объемом печеночного кровотока в норме и критических ситуациях, таких как кардиогенный, геморрагический, септический шок и другие условия. Фиксированная

□ В помощь практикующему врачу

часть печеночного кровотока составляет 20–25% от сердечного выброса.

Печень защищена от гипоксии сосудистыми механизмами. Первый механизм – доставка крови по двум системам: печеночной артерией и портальной веной. Портальная вена поставляет 70–80% от объема кровотока печени. Но парциальное давление кислорода выше в печеночной артерии, поэтому кислород практически в равной степени доставляется по обеим системам. При любых условиях, приводящих к уменьшению сердечного выброса (и, следовательно, кровотока портальной системы), защитный механизм увеличит артериальный печеночный кровоток. Этот защитный механизм известен как «печеночный артериальный буферный ответ» [9] или «артериализация печеночного кровотока» [11] и реализуется с участием аденозина. Второй защитный механизм обеспечивается благодаря фенестрации эндотелиальных клеток, выстилающих синусоиды, через которые и происходит диффузия кислорода к клеткам печени. К тому же, способность клеток печени извлекать кислород из крови уникальна и может превысить 90%.

Острая сердечная недостаточность, острая дыхательная недостаточность, септический шок являются причиной гипоксического гепатита в 90% случаев. Каждое из этих состояний развивает как минимум несколько гемодинамических механизмов гипоксии печени. Описаны и другие, более редкие условия, приводящие к гипоксическому гепатиту: геморрагический, гиповолемический, ожоговый и др. шок; метастатическая инфильтрация печени при злокачественных новообразованиях; цирроз печени; тепловой удар; употребление наркотических препаратов (*extasy*), трансплантация печени. Нам довелось наблюдать 2 пациентов (17 и 21 год, оба мужчины), у которых развился гипоксический гепатит в результате теплового удара и коллапса.

В целом, объем поступающего к тканям кислорода зависит от сердечного выброса, уровня гемоглобина и насыщения гемоглобина кислородом. Нормальный уровень системной оксигенации составляет 520–720 млO₂/мин. м², а критические значения гипоксии от 330 млO₂/мин. м². Нарушение на любом из этапов транспорта кислорода может привести к снижению системной оксигенации и в результате к центрoлобулярному некрозу гепатоцитов.

Застойная сердечная недостаточность так же способствует формированию гипоксического повреждения печени [13]. Seeto R. K. и коллеги показали, что у пациентов с умеренным или транзиторным снижением сердечного выброса при существующей застойной сердечной недостаточности чаще развивается центрoлобулярный некроз гепатоцитов, чем у пациентов с гиповолемическим или геморрагическим шоком без застойной сердечной недостаточности.

Существуют экспериментальные данные и гипотеза, о возникновении центрoлобулярного повреждения клеток печени не во время ишемии, а во время реперфузии [7, 8].

Клиническая картина. Типичный пациент (80%) с гипоксическим гепатитом это пожилой человек с сердечной и/или дыхательной недостаточностью, госпитализированный по экстренным показаниям (пароксизмальные нарушения ритма, отек легкого, тромбоз легочной артерии, инфаркт миокарда, сепсис и др.) [1, 6]. Синдром цитолиза умеренно выраженный наблюдается уже при поступлении. Однако клинические симптомы повреждения печени второстепенны в отличие от признаков основного заболевания. При поступлении явная желтуха, как правило, отсутствует. Наблюдается увеличение печени, болезненность ее при пальпации, набухание яремных вен, отек лодыжек. При успехе интенсивной терапии основного заболевания наблюдается стабилизация состояния.

Максимальные значения сывороточные аминотрансферазы достигают в течение 24 часов, причем пиковый уровень аспартатаминотрансферазы обычно выше и раньше, чем аланинаминотрансферазы. Особенно выражено повышение уровня общей лактатдегидрогеназы, что отличает гипоксическое повреждение печени от вирусного гепатита. Спустя сутки уровни ферментов уменьшаются примерно на 50%. В течение 2–3 суток уравниваются значения аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы. Нормализация уровней ферментов наблюдается через 10–15 дней.

Такая динамика ферментов типична для гипоксического гепатита, однако не патогномонична, поскольку может встречаться и при других причинах центрoлобулярного некроза гепатоцитов – например, при гепатите, индуцированном ацетаминофеном.

Другим биологическим признаком гипоксического гепатита является раннее, уже в первые сутки падение протромбинового индекса, как правило, в диапазоне 20–50%, и полное его восстановление через 1 неделю. Резкое снижение протромбинового индекса в дебюте заболевания не характерно для вирусного гепатита.

Возможно повышение уровня креатинина сыворотки крови (более 170 мкмоль/л). Почечная дисфункция развивается, по-видимому, в результате гипоксического повреждения и не характерна для вирусного или лекарственно индуцированного гепатита [2, 12].

Умеренное повышение сывороточного билирубина отмечается у всех больных, но редко сопровождается выраженной желтухой клинически [2, 12]. Однако у пациентов с септическим шоком и полиорганной недостаточностью уровни билирубина и креатинина сыворотки крови могут достигать высоких цифр.

У небольшой части пациентов наблюдаются метаболические расстройства в виде гипергликемии (чаще) или гипогликемии (особенно у детей).

Морфологические изменения и диагностика. При морфологическом исследовании биоптата наблюдается некроз гепатоцитов, ограниченный узкой зоной вокруг центральных вен. Некроз также может

быть и обширным с сохранением нескольких здоровых гепатоцитов вокруг портальной вены. Область некроза, как правило, заполнена эритроцитами и элементами разрушенных гепатоцитов. Сохранившиеся клетки отграничены от зоны некроза внутри и внеклеточной жировой инфильтрацией [14].

В случае типичного течения гипоксического гепатита в морфологической верификации диагноза нет необходимости, особенно учитывая тяжесть состояния пациента и риск инвазивного исследования.

Диагностические критерии. В 1984 году Gibson P. R. и Dudely F. выделили ключевые позиции в диагностике ишемического гепатита [3]:

- наличие острой сердечно-сосудистой или острой дыхательной недостаточности;
- многократное (более чем в 20 раз от верхней границы нормы) повышение аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы;
- отсутствие других причин для острого гепатита, особенно вирусного и лекарственно индуцированного.

До настоящего времени клиническая диагностика базируется на приведенных критериях. Значение визуализирующих методов исследования в диагностике гипоксического гепатита ограничено констатацией увеличения печени и признаков застойной правожелудочковой сердечной недостаточности: расширение нижней полой вены, печеночных вен; отсутствие реакции на фазы дыхания нижней полой вены. В данном контексте предпочтительнее ультразвуковое исследование в силу его доступности, в том числе и для самых тяжелых пациентов.

Сложности диагностики гипоксического гепатита возможны при атипичном его течении и в отдельных группах пациентов, а именно – у детей, при метастатическом поражении печени, при циррозе печени. По некоторым данным цирроз печени может быть причиной до 15% гипоксического гепатита [5]. Особенно сложна диагностика гипоксического гепатита на фоне метастатического поражения печени, в том числе при гемобластозах. Пациенты с диффузной метастатической инфильтрацией могут развить фульминантную печеночно-клеточную недостаточность, обусловленную гипоксическим гепатитом. Присутствующая клиническая картина гипоксического поражения печени у таких пациентов маскирует основное заболевание. Тем не менее, на аутопсии обнаруживается центрлобулярный некроз гепатоцитов наряду с метастатической инфильтрацией печени.

Таким образом, **дифференциальный диагноз** гипоксического гепатита необходимо проводить с рядом заболеваний: острый вирусный гепатит, в том числе герпетический; лекарственно-индуцированный гепатит, в том числе ацетоминафеновый; инфаркт печени; послеоперационный внутривеночный холестаз и др.

Тактика ведения. Терапия основного заболевания – безусловно, главная составляющая в лечении пациентов с гипоксическим гепатитом. Поэтому вос-

становление системной гемодинамики, поддержание сердечного выброса, оксигенации крови, уровня гемоглобина является целью лечения таких пациентов. Чрезвычайно важно поддержание висцеральной гемодинамики. В связи с этим из вазопрессоров предпочтение отдается добутамину. При планировании и проведении интенсивной терапии важно также избежать перегрузки объемом правых отделов сердца [2, 6].

Прогноз. Все исследователи указывают на более высокую госпитальную летальность пациентов, развивших гипоксический гепатит, чем без него. Так же единодушно мнение ученых в прогностической значимости протромбинового индекса, как независимого фактора риска летальности при гипоксическом гепатите. Причиной госпитальной летальности, тем не менее, является основное заболевание, приведшее к гипоксическому гепатиту. При повторении эпизодов гипоксического повреждения печени участки некроза замещаются соединительной тканью, таким образом, формируется постнекротический фиброз.

Литература

1. Fuchs, S., Bogomolski-Yahalom V., Paltiel O et al. Ischemic hepatitis. Clinical and laboratory observations of 34 patients. *J Clin Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 26. – P. 183–186.
2. Fuhrmann, V., Kneidinger N., Herkner H. et al. Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med.* – 2009. – 35. – 1397–1405.
3. Gibson, P. R., Dudley F. J. Ischemic hepatitis: clinical features, diagnosis and prognosis. *Aust N Z J Med.* – 1984. – P. 814–822.
4. Gitlin, N., Serio. Ischemic hepatitis: widening horizons. *Am J Gastroenterol.* – 1992. – Vol. 87. – P. 831–836.
5. Henrion, J., Schapira M., Luwart L. et al. Hypoxic hepatitis: clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases. *Medicine.* – 2003. – Vol. 82. – P. 392–406.
6. Henrion, J. Hypoxic hepatitis. *Liver International.* – 2012. – Vol. 32(7). – P. 1039–1052.
7. Henrion, J. Ischemia/Reperfusion injury of the liver: pathophysiologic hypotheses and potential relevance to human hypoxic hepatitis. *Acta Gastroenterol Belg.* – 2000. – Vol. 63. – P. 336–347.
8. Jaeschke, H., Farhood A. Neutrophils and Kupffer cell-induced oxidant stress and ischemia-reperfusion injury in rat liver. *Am J Physiol.* – 1991. – Vol. 260. – P. 355–362.
9. Laut, W. W. Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response. *Am J Physiol.* – 1985. – 249. – P. 549–556.
10. Mallory, F. B. Necroses of the Liver. *J Med Res.* – 1901. – July. 6(1). – P. 264–280.
11. Raeuneva, T., Halabarodzka M. US scanning date in liver cirrhosis in infants of first 3 years old. *Falk Symposium 162.* Dresden, Germany. – 2007. – P. 7.
12. Raurich, J. M., Llompert-Pou J. A., Ferreruela M. et al. Hypoxic hepatitis in critically ill patients: incidence, etiology and risk factors for mortality. *J Anesth.* – 2001. – Vol. 25. – P. 50–56.
13. Seeto, R. K., Fenn B., Rockey D. C. Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis. *Am J Med.* – 2000. – P. 109–113.
14. Wallach, H. F., Popper H. Central necrosis of the liver. *Arch Pathol.* – 1950. – Vol. 49. – P. 33–42.

Поступила 20.01.2014 г.