



Силивончик Н.Н. ✉, Штонда М.В., Пристром М.С., Воробьева Е.П.
Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Центрилобулярный геморрагический некроз печени у гемодинамически нестабильных пациентов

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Силивончик Н.Н. – концепция, обзор литературы, подготовка начального варианта статьи; Штонда М.В. – концепция, обзор литературы, подготовка окончательного варианта статьи; Пристром М.С. – обзор литературы, редактирование текста статьи; Воробьева Е.П. – обзор литературы, редактирование текста статьи.

Подана: 11.05.2023

Принята: 23.10.2023

Контакты: silivonschik_nn@mail.ru

Резюме

Центрилобулярный некроз клеток печени связывают с недостаточностью перфузии печени. Это повреждение печени обычно обозначается терминами «гипоксический гепатит», реже – «гипоксическое повреждение печени», «ишемический гепатит» или «шоковая печень». Гипоксический гепатит является наиболее распространенной причиной значительного, но преходящего повышения активности аминотрансфераз сыворотки в большинстве исследований. В настоящее время патогенез гипоксического гепатита не полностью ясен, но большинство исследователей согласны с тремя механизмами: печеночная ишемия, вызванная уменьшением притока крови к печени; венозный застой, вызванный правожелудочковой сердечной недостаточностью; артериальная гипоксемия, вызванная уменьшением кислорода в крови. Гипоксическое повреждение печени является частым и опасным для жизни осложнением у критических пациентов.

Ключевые слова: центрилобулярный некроз печени, гипоксический гепатит, сывороточная аминотрансфераза

Silivontchik N. ✉, Stonda M., Pristrom M., Varabyeva A.

Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Centrilobular Hemorrhagic Necrosis of the Liver in hemodynamically unstable patients

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Silivontchik N. – concept, literature review, preparation of the initial version of the article; Stonda M. – concept, literature review, preparation of the final version of the article; Pristrom M. – concept, editing the text of the article; Varabyeva A. – concept, editing the text of the article.

Submitted: 11.05.2023

Accepted: 23.10.2023

Contacts: silivonschik_nn@mail.ru

Abstract

The centrilobular liver cell necrosis is attributed to failure of hepatic blood perfusion. This injury of the liver is commonly recognized under the terms "hypoxic hepatitis", less often "hypoxic liver injury", "ischemic hepatitis" or "shock liver". HH is the most common cause of a significant but transient elevation in serum aminotransferases activities in most studies. Currently, the pathogenesis of hypoxic hepatitis is not completely clear, but most researchers agree on three mechanisms: hepatic ischemia caused by decreased blood flow to the liver, venous congestion caused by right heart failure, and arterial hypoxemia caused by a decrease in oxygen in the blood. Hypoxic liver injury is a frequent and life-threatening complication that occurs in critically ill patients.

Keywords: centrilobular liver cell necrosis, hypoxic hepatitis, serum aminotransferase

■ ВВЕДЕНИЕ

Центрилобулярный геморрагический некроз печени – морфологический симптомокомплекс, включающий в себя диффузное повреждение печени с некрозом гепатоцитов вокруг центральных печеночных вен в сочетании с геморрагическим пропитыванием тканей, связанный с высокой летальностью [1–3]. Типичным для этой формы некроза клеток печени является внезапное и значительное повышение активности аминотрансфераз в ответ на сердечную, сосудистую или дыхательную недостаточность. Для определения данного состояния существуют термины «ишемический гепатит», «гипоксический гепатит», «шоковая печень», «гипоксическое повреждение печени». Наиболее патофизиологически обоснованным и используемым ведущими специалистами в данной области в клинических исследованиях и научных обзорах является термин «гипоксический гепатит» (ГГ).

Данная патология представлена в МКБ-10: Центрилобулярный геморрагический некроз печени (K76.2).

Авторы публикаций отмечают, что ГГ часто пропускают [4]. Вместе с тем ГГ в настоящее время рассматривается как наиболее распространенная причина острого повреждения печени у пациентов в отделениях интенсивной терапии (ОИТ), даже превышающая по частоте лекарственные поражения печени и острый вирусный гепатит [2].

Заболеваемость является самой высокой в ОИТ для кардиологических и хирургических пациентов; частота колеблется в различных источниках – максимально до 22% в ОИТ [5].

■ ИСТОРИЯ ВОПРОСА

В литературных источниках [4, 16, 17] приводятся сведения о том, что печеночный некроз вокруг центральных вен, теперь известный как центрилобулярный, был впервые описан еще в 1901 г. патологом F.B. Mallory на основании серии вскрытий (Boston, США; F.B. Mallory. Necroses of the liver. *J Med Res.* 1901;6:264–280).

В 1979 г. T.E. Ynum et al. ввели термин «ишемический гепатит» для обозначения повреждения печени, характеризующегося центрилобулярным некрозом клеток печени с резким увеличением активности аминотрансфераз сыворотки крови в условиях сердечной недостаточности [6]. Использование термина «гепатит» было обусловлено некоторым клиническим подобием с инфекционным гепатитом, а определение «ишемический» – предположением, что некроз клеток печени является результатом только недостаточной перфузии печени. В 1981 г. были опубликованы результаты исследования J.M. Arcidi et al., согласно которым для возникновения центрилобулярного некроза требуется наличие гипоксии и шока, а повреждение печени, связанное с сердечной недостаточностью и нарушением кровообращения, было признано «шоковой печенью» [7]. Таким образом, ишемия печени считалась ведущим и даже единственным гемодинамическим механизмом, ответственным за центрилобулярный некроз, и обычно считалось, что для его развития требуется шоковое состояние. Более поздними исследованиями было показано, что независимо от этиологии (кардиальной или иной) основным механизмом, по-видимому, является гипоксия даже при отсутствии ишемии. В итоге для центрилобулярного геморрагического некроза преобладающим стал более общий клинический термин «гипоксический гепатит» [2, 8].

В реальности другие гемодинамические механизмы – пассивный застой в печени, артериальная гипоксемия – играют важную роль, в то время как шоковое состояние наблюдается лишь в 50% случаев [2, 9]. В дополнение к снижению печеночного кровотока общая гипоксемия может привести к гипоксическому повреждению печени, что отмечается при острой дыхательной недостаточности, так как гипоксемия вызывает серьезное снижение доставки кислорода к гепатоцитам [2, 10]. При септическом шоке в качестве механизма повреждения выступает неспособность гепатоцитов использовать кислород, так как медиаторы воспаления и эндотоксин, вероятно, снижают способность гепатоцитов извлекать его из крови [11–13].

За последнее десятилетие многочисленные экспериментальные исследования показали, что основная часть повреждений печени, вызванных состояниями низкого или отсутствующего кровотока, происходит не в момент гипоксии, а во время реперфузии. Наряду с признанием того, что снижение доставки и использования кислорода приводит к некрозу гепатоцитов, было высказано предположение о том, что первоначальный недостаток кислорода может быть не единственным источником повреждения клеток печени, а гепатоциты повреждаются при повторной оксигенации; было описано реперфузионное повреждение печени [14–16].

Независимо от механизма все вышеупомянутые патологические пути в конечном итоге приводят к одному и тому же синдрому – центрилобулярному геморрагическому некрозу клеток печени и ГГ.

■ ОСОБЕННОСТИ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Печень имеет уникальное богатое двойное кровоснабжение, получаемое как из портального, так и из системного артериального компартментов: воротная вена обеспечивает две трети печеночного кровотока, а печеночная артерия – оставшуюся треть [17]. Хотя кровь воротной вены менее насыщена кислородом по сравнению с артериальной, вена несет множество нутриентов, получаемых из кишечника, что имеет решающее значение в отношении компенсаторных механизмов при гемодинамических нарушениях.

Строение печени описывается с позиции морфологической и функциональной единиц. Морфологической (или «классической») единицей печени является доля, в то время как функциональной – ацинус [18]. Ацинус делится на зону 1 (перипортальную), зону 2 (переходную) и зону 3 (центрилобулярную) в соответствии с направлением потока богатой кислородом и питательными веществами крови из зоны 1, ближайшей к портальной триаде, в зону 3, окружающую терминальную (центральную) печеночную вену [17].

Хотя двойное кровоснабжение печени обеспечивает относительную защиту от ишемического повреждения, низкое напряжение кислорода в зоне 3 может сделать гепатоциты относительно уязвимыми для ишемического повреждения и некроза. Кроме того, гепатоциты зоны 3 наиболее восприимчивы к повреждениям, вызванным пассивным застоем при правожелудочковой сердечной недостаточности, когда повышенное гидростатическое давление вызывает синусоидальный отек и кровоизлияние, что в конечном итоге ставит под угрозу оксигенацию. Пассивный венозный застой, возникающий в условиях правожелудочковой сердечной недостаточности или любого повышения центрального венозного давления, включая бивентрикулярную недостаточность при кардиомиопатии, тяжелую легочную гипертензию или легочное сердце, а также констриктивный перикардит, пороки клапанов, связан с двумя различными формами дисфункции печени под общим термином «кардиальная гепатопатия» или «застойная гепатопатия», которая была впервые описана в 1951 г. Sheila Sherlock в ее основополагающей работе по этой проблеме. Формами кардиальной гепатопатии являются желтуха и острый гепатоцеллюлярный некроз, вызванный нарушением печеночной перфузии [19].

Длительные или повторные эпизоды застоя крови в печени с фиброзом могут очень редко приводить к так называемому кардиальному циррозу. Уникально, что фиброз при кардиальной гепатопатии развивается преимущественно вокруг центральных печеночных вен с относительной сохранностью портальных трактов, хотя их изменение возможно при повторных острых ситуациях [7, 19]. Это отличает от других этиологий цирроза, при которых фиброз обычно вначале возникает в области вокруг портального тракта. Эта и другие особенности дают основание некоторым авторам не считать кардиальный цирроз истинным [7].

■ ПРИЧИНЫ ЦЕНТРИЛОБУЛЯРНОГО ГЕМОМРАГИЧЕСКОГО НЕКРОЗА

Сердечно-сосудистые заболевания признаны наиболее распространенной причиной центрилобулярного геморрагического некроза и, по данным R. Johnson et al. (1995), лежат в основе более 70% случаев, в то время как остальные 30% делятся между дыхательной недостаточностью и шоком [9]. В публикации R. Seeto et al. (2000) приводятся данные о том, что сердечная недостаточность, приводящая к низкому

сердечному выбросу, сепсис и дыхательная недостаточность вместе составляют >90% случаев, хотя есть множество других документированных причин [20]. Авторы обнаружили, что заболевание сердца является основным предиктором развития ГГ среди пациентов с документированной гипотензией не менее 15 минут; более того, из этих пациентов 94% имели правожелудочковую сердечную недостаточность [20]. По мнению R. Birrer et al. (2007), сочетание ранее существовавших застойных явлений в печени и любого острого события, приводящего к снижению печеночного кровотока, в значительной степени предрасполагает к гипоксическому повреждению печени [10].

Патофизиология ГГ часто многофакторна, но преобладающий механизм повреждения печени может быть различным в зависимости от основного заболевания или состояния. Пассивный застой печени, связанный с правожелудочковой сердечной недостаточностью, был наиболее изученным и, вероятно, наиболее существенным из всех патофизиологических механизмов [4]. В таблице приведены возможные причины ГГ, представленные в публикации S.C. Shah & D.A. Sass (2015) [17].

Практически любая причина гемодинамической нестабильности или шока может привести к ишемическому повреждению печени [17].

Гипоксический гепатит признан в качестве одного из механизмов COVID-19-ассоциированного поражения печени у пациентов с тяжелой формой заболевания, а основные механизмы ГГ связывали с гемодинамической или респираторной нестабильностью у пациентов даже с нормальным уровнем аланинаминотрансферазы (АлАТ) при поступлении [19].

Причины гипоксического гепатита [17]

Causes of hypoxic hepatitis [17]

Сердечная недостаточность с кардиогенным шоком / без кардиогенного шока

Правожелудочковая недостаточность:

- инфаркт миокарда правого желудочка
- тромбоэмболия легочной артерии
- легочное сердце
- первичная легочная гипертензия

Левожелудочковая недостаточность:

- ишемическая кардиомиопатия
- неишемическая дилатационная кардиомиопатия
- клапанная дисфункция

Гиповолемический шок:

- кровоизлияние
- обезвоживание
- обширные ожоги

Другие системные нарушения:

- серьезная травма (синдром длительного сдавления)
- сепсис
- тепловой удар
- васкулит

Редкие причины:

- серповидно-клеточный криз
- отравление монооксидом углерода
- диссекция аневризмы аорты
- окклюзия печеночной артерии в условиях трансплантации печени или при ранее существовавшем тромбозе воротной вены

Имевшие место у пациента заболевания печени, особенно цирроз печени, также могут привести к ухудшению исходов ГГ. Цирротическая печень вследствие портосистемного шунтирования и нарушения функционального кровотока больше подвержена гипоксическому повреждению. Связь между ГГ и другими хроническими заболеваниями печени, такими как вирусный гепатит или алкогольная болезнь печени, не изучена [4].

■ СИМПТОМЫ, ТЕЧЕНИЕ

Пациенты с ГГ, как правило, старшего возраста и вследствие острого состояния находятся в ОИТ [9]. Клиническая картина определяется основным заболеванием, прежде всего сердечной декомпенсацией.

Типичным для ГГ является внезапное и значительное увеличение аминотрансфераз; другие признаки и симптомы острого повреждения печени обычно отсутствуют. В течение нескольких часов активность аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и АлАТ сыворотки крови поднимается с превышением верхних границ нормы (ВГН) вплоть до 200 раз. Максимум активности ферментов достигается в течение 24 часов. Пик АсАТ наступает раньше, и он выше, чем АлАТ (в 75% случаев). Активность ферментов снижается быстро и через день составляет приблизительно половину пикового уровня, а ее нормализация наблюдается через 10–15 дней. По другим данным, уровни аминотрансфераз обычно падают более чем на 50% в течение 72 часов и после разрешения ситуации возвращаются к норме за 7–10 дней [8, 9].

Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) доходит до внушительных цифр в отличие от умеренных повышений при вирусном гепатите – это рассматривается как дифференциальный признак ГГ и вирусного гепатита [4]. Соотношение АлАТ/ЛДГ менее 1,5 часто отличает ишемическое повреждение от других форм острого гепатита. Повышение уровня ЛДГ носит волнообразный характер.

Уровень билирубина, как правило, не повышен или повышен незначительно.

Синтетическая функция печени, определяемая уровнем протромбинового времени / международного нормализованного отношения (МНО), также может нарушаться при ГГ. Если МНО остается выше 1,5, может рассматриваться диагноз острой печеночной недостаточности [22]. Синтетическая функция также имеет прогностическое значение, причем МНО выше 2,0 связано с увеличением смертности [8].

Повышение уровня креатинина характерно для начала ГГ и обусловлено сопутствующим острым канальцевым некрозом почек [17].

В некоторых отдельных исследованиях сообщалось о множестве других симптомов, начиная от преимущественно желудочно-кишечного тракта с тошнотой, рвотой и диареей и до энцефалопатической картины с измененным психическим статусом или даже комой. Нет никаких физикальных признаков, хотя у некоторых пациентов при пальпации отмечается болезненность в области правого верхнего квадранта живота.

Фульминантная печеночная недостаточность встречается редко и, по-видимому, ограничивается пациентами с длительной застойной сердечной недостаточностью, циррозом печени или другими формами хронического заболевания печени [2]. Хотя энцефалопатия при ГГ отмечается часто, она обычно не является истинной печеночной энцефалопатией и фактически обусловлена следствием провоцирующего фактора, приводящего к гипоксическому повреждению головного мозга.



■ ДИАГНОЗ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Большинство случаев ГГ наблюдаются в ОИТ и чаще диагностируются случайно с помощью рутинных лабораторных тестов печени примерно через 2–24 часа обычно после эпизода системной гипотензии. Единственным лабораторным критерием служит острое повышение активности аминотрансфераз. Общепринятых точек отсечения активности ферментов для ГГ нет: так, J. Henrion et al. (2003) предложили использовать в качестве диагностического критерия уровень аминотрансфераз в сыворотке крови в 20 раз выше ВГН (используется наиболее часто) [2], но в других исследованиях упоминаются менее строгие критерии – в пределах от 2,5 до 10 раз превышения ВГН. Признак не является специфичным и свидетельствует о цитолизе без указания морфологической формы.

Критерии диагностики гипоксического гепатита

Для диагноза ГГ чаще всего используются три критерия [4, 8, 17, 23]:

1. Ситуационный анамнез – клинические условия, приводящие к снижению доставки или использования кислорода печенью: сердечная недостаточность, шок, дыхательная недостаточность или иные состояния, сопровождающиеся нарушением доставки кислорода к органу.
2. Выраженное и в то же время относительно быстро обратимое увеличение активности аминотрансфераз крови (при невысокой активности аминотрансфераз подтвердить ГГ без биопсии сложно, что по ряду причин малопримемлемо).
3. Исключение других причин поражения печени (вирусный гепатит, лекарственное поражение печени и др.).

Однако, когда все три критерия соблюдены, диагноз ГГ можно предположить без биопсии печени.

Неинвазивные варианты визуализации, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, могут быть поддерживающими в диагностике ГГ – расширение нижней полой вены и печеночных вен из-за пассивного застоя может указывать на ГГ, однако диагностическая польза УЗИ при ГГ не подтверждена. Другие методы визуализации, такие как компьютерная томография или магнитно-резонансная томография, для диагностики не требуются, но могут помочь исключить другие причины повреждения печени.

Специфическая картина лабораторных тестов также может помочь в дифференциальной диагностике. Так, вирусный гепатит обычно имеет менее высокие пики в сывороточной ЛДГ, чем ГГ. Кроме того, картина повреждения печени при ГГ является гепатоцеллюлярной, а не холестатической, поэтому значительное увеличение щелочной фосфатазы для ГГ не является типичным.

Для диагностики ГГ в литературе упоминаются способы оценки печеночного кровотока и функции с использованием неинвазивных методов, таких как клиренс галактозы или индоцианина зеленого [4, 8, 17, 23].

Дифференциальный диагноз ГГ включает острый вирусный гепатит, аутоиммунный гепатит, лекарственное повреждение печени (вызванное, например, парацетамолом), острую форму болезни Вильсона – Коновалова и острый сосудистый тромбоз, например, тромбоз печеночной артерии и воротной вены.

■ ОСЛОЖНЕНИЯ

При ГГ возможны спонтанная гипогликемия, дыхательная недостаточность из-за гепатопульмонарного синдрома и гипераммониемия [4, 17].

■ ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время не установлено никаких специфических методов лечения ГГ. Единственной установленной стратегией является коррекция основного заболевания и его осложнений.

В обзорах обсуждаются экспериментальные методы лечения. Для улучшения печеночного кровотока была предложена инфузия почечной дозы дофамина, адевозина, антиоксидантов или N-ацетилцистеина, однако данные ограничены только сообщениями об отдельных случаях и, следовательно, должны быть подтверждены в рандомизированных контролируемых испытаниях [4, 8, 16]. Ввиду возможной вовлеченности в формирование ГГ ренин-ангиотензин-альдостероновой системы рассматривается применение блокаторов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов АПФ. Оксид азота показал некоторые перспективы, учитывая его роль в качестве антагониста эндотелина и способность противостоять вазоконстрикции печеночного сосудистого русла при ишемии. Молекулярная адсорбентная рециркуляционная система (MARS) и альбуминовый диализ, которые показали пользу при острой и острой хронической печеночной недостаточности, также были исследованы в качестве потенциальных терапевтических методов при ГГ, но с неопределенной пользой.

ГГ не является показанием для трансплантации печени, поскольку при коррекции основного расстройства нарушения печени обратимы.

■ ПРОГНОЗ

Раннее распознавание ГГ и его основных причин имеет центральное прогностическое значение [2, 8, 9].

У большинства пациентов с ГГ отмечается самоограничивающийся процесс с полным разрешением и возвращением аминотрансфераз до нормальных значений в течение 3–7 дней с момента провоцирующего события [20]. Однако в связи с тем, что ГГ возникает у тяжелобольных пациентов, в результате опасных для жизни состояний, лежащих в основе ГГ, прогноз, как правило, неблагоприятный. Более половины пациентов умирают во время или вскоре после пребывания в ОИТ. Так, показатели внутрибольничной летальности в двух крупных объединенных обзорах составили 56% [16] и 59% [24]. В опубликованном анализе крупной серии случаев (142 эпизода) одномесечная и однолетняя выживаемость составили 53% и 28% соответственно [2]. По данным R. Sun et al. (2022), среди пациентов, госпитализированных в ОИТ, 30-суточная летальность составила 33%, годовичная – 51% [25]. В исследованиях было обнаружено, что риск внутрибольничной смерти значительно выше среди пациентов с более высокими пиковыми уровнями АсАТ, ЛДГ, МНО и лактата; большая продолжительность (>24 часов повышения уровня АсАТ) связана со значительно менее высокой общей выживаемостью.

Печеночная недостаточность не является прямой причиной смерти. Большинство пациентов умирают вследствие причин, не обусловленных ГГ, а связанных с предрасполагающим состоянием, таким как сепсис или сердечная декомпенсация [2, 10].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ГИПОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА

В базе данных PubMed по ключевому слову «hypoxic hepatitis» на 10.04.2023 содержится 559 публикаций с ежегодным возрастанием их количества, хотя основные исследования по патофизиологии центрилобулярного некроза и ГГ выполнены в 70–80-х годах. Далее представлены результаты наиболее крупных клинических исследований ГГ.

J. Henrion et al. (США) в течение 10-летнего периода в ОИТ больницы общего профиля было последовательно выявлено 142 эпизода ГГ у 138 пациентов (у 4 имели место повторные эпизоды). Для уточнения роли различных механизмов повреждения печени были выделены 4 группы: декомпенсированная застойная сердечная недостаточность (80 случаев), острая сердечная недостаточность (20 случаев), усиление (обострение) хронической дыхательной недостаточности (19 случаев) и токсический/септический шок (19 случаев). Гемодинамические механизмы, ответственные за ГГ, были разными в группах: при застойной сердечной недостаточности и острой сердечной недостаточности гипоксия печени возникла в результате снижения печеночного кровотока (ишемии) из-за левожелудочковой недостаточности и венозного застоя, вторичного по отношению к правожелудочковой сердечной недостаточности; при хронической дыхательной недостаточности гипоксия печени была обусловлена в основном глубокой гипоксемией; при токсическом/септическом шоке доставка кислорода в печень не уменьшалась, но потребность в кислороде увеличивалась, во время как печень не могла правильно использовать кислород [2].

V. Fuhrmann et al. (Австрия) представили данные о 117 последовательно поступавших в три ОИТ университетской клиники пациентах с ГГ. Основными причинами ГГ были низкий сердечный выброс и септический шок, и большинство пациентов (74%) имели более одного основного фактора. Пиковые уровни АсАТ, ЛДГ, МНО и лактата были статистически значимо выше у невыживших. Большая продолжительность ГГ сопровождалась более высоким уровнем общей летальности ($P=0,03$). МНО >2 ($P=0,02$), септический шок ($P=0,01$) и оценка SOFA >10 ($P=0,04$) были факторами риска смертности в регрессионной модели. Сделан вывод о том, что ГГ является следствием полиорганной патологии, а на исход влияет выраженность нарушений функции печени, а также этиология и тяжесть основного заболевания [26].

A. Van den Broecke et al. (Бельгия) в когортном исследовании ГГ среди критически больных взрослых пациентов (1116 пациентов) в ОИТ университетской клиники (ГГ идентифицирован как пик АсАТ $>5 \times$ ВГН после исключения других причин повреждения печени) отмечен в 4,0% случаев. Причинами ГГ были сердечная недостаточность (49,1%), септический шок (29,8%), гиповолемический шок (9,4%), острая дыхательная недостаточность (6,4%), усугубление хронической дыхательной недостаточности (3,3%), легочная эмболия (1,4%) и гипертермия (0,5%). 28-дневная летальность, связанная с ГГ, составила 45,0%. Показатели летальности значительно различались ($P=0,007$) в зависимости от причин – от 33,3% в подгруппе гипертермии до 52,9% и 56,2% в подгруппах септического шока и тромбоэмболии легочной артерии соответственно. Уровень АсАТ также существенно коррелировал ($P<0,001$) с летальностью: 33,2%, 44,4% и 55,4% для пиковых АсАТ $5-10 \times$ ВГН, $10-20 \times$ ВГН и $>20 \times$ ВГН соответственно. Авторы считают, что ГГ встречается чаще, чем считалось ранее, и клиницисты должны активно искать любую основную гемодинамическую или дыхательную нестабильность у пациентов даже с умеренно повышенным уровнем АсАТ [27].

B. Champigneulle et al. (Италия) в observational исследование в центре остановки сердца были включены все пациенты, не имевшие травм, поступившие после остановки сердца (вне стационара / в стационаре) в ОИТ после возвращения спонтанного кровообращения (ВСК) и пережившие 24 часа. ГГ был определен как повышение аминотрансфераз более чем в 20 раз выше ВГН в течение первых 72 часов после остановки сердца. Среди 632 пациентов ГГ наблюдался у 72 (11,4% (95% ДИ: 9,0%, 14,1%)). Возникновение ГГ было связано с продолжительностью времени до восстановления самостоятельного кровообращения (отношение шансов (ОШ) 1,02 на дополнительную минуту; 95% ДИ: 1,00, 1,04; $P=0,01$). После корректировки с учетом конфаундинг-факторов ГГ ассоциировался с летальностью в ОИТ (ОШ 4,39; 95% ДИ: 1,71, 11,26; $P<0,01$). Сделан вывод о том, что ГГ не является редким осложнением после остановки сердца. Это осложнение в основном связано с продолжительностью реанимационных мероприятий и характеризуется повышенной смертностью в ОИТ [28].

S. Jonsdottir et al. (Исландия) исследованы этиологии, клинические характеристики и исходы ГГ в ОИТ в больнице третьего уровня. ГГ определяли увеличением аминотрансфераз ≥ 10 раз $\times$ ВГН в течение 48 часов от клинического события с сердечной, сосудистой или дыхательной недостаточностью. Из 9931 пациента 159 (1,6%) соответствовали критериям ГГ. В больнице умерли 85 (53%), 60 (38%) выжили в течение одного года. Шок (48%), остановка сердца (25%) и гипоксия (13%) были наиболее распространенными причинами ГГ. Острое поражение почек (81%), рабдомиолиз (50%), ишемия кишечника (6%) и ишемический панкреатит (3%) возникали одновременно. Предикторами летальных исходов были возраст (ОШ 1,05 (95% ДИ 1,02–1,09)), лактат сыворотки (ОШ 2,61 (95% ДИ 1,23–5,50)) и ЛДГ (ОШ 1,14 (95% ДИ 1,02–1,27)) [29].

J.M. Raurich et al. (Италия) при ретроспективном анализе 7674 пациентов, поступивших в многопрофильное ОИТ университетской клиники (сердечно-сосудистая недостаточность или артериальная гипоксемия), ГГ (уровни аминотрансфераз более 1000 Е/л) установили у 182 (2,4%). Наиболее распространенной причиной был септический шок. Уровень внутрибольничной летальности при ГГ составил 61,5% (112 пациентов) и был выше у пациентов с септическим шоком (83,3%) и остановкой сердца (77,7%). Ишемический панкреатит (25,6%), рабдомиолиз (41,2%) и почечная недостаточность (67,2%) были распространены у этих пациентов. Факторами риска смертельных исходов были длительность повышенного уровня МНО ($p=0,005$), потребность в почечно-заместительной терапии ($p=0,001$) и септический шок ($p=0,005$). Авторы сделали вывод о том, что ГГ был нередким заболеванием и часто сопровождался полиорганными нарушениями с высокой летальностью [30].

В метаанализе E.B. Tapper et al. (1782 случая) определили, что частота ГГ составляет 2 на каждую 1000 пациентов для всех уровней стационарной помощи, но только в ОИТ – 2,5 на каждые 100 пациентов. Авторы считают, что эти данные слишком консервативны, поскольку диагноз иногда упускается из виду клинически, так как, по некоторым оценкам, заболеваемость в отделениях интенсивной терапии приближается к 10% [24].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных данных и собственный опыт работы с пациентами показывают, что повреждение печени как следствие тяжелых сердечно-сосудистых и иных

заболеваний и состояний является относительно распространенным, но часто плохо распознаваемым синдромом. Понимание печеночного кровообращения и нормальной архитектоники печени, механизмов повреждения печеночных клеток, командный подход помогают правильно оценить возникающее осложнение для оптимизации оказания медицинской помощи пациентам и улучшения исходов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Horvatits T., Trauner M., Fuhrmann V. Hypoxic liver injury and cholestasis in critically ill patients. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2013;19:128–132. doi: 10.1097/MCC.0b013e32835ec9e6
2. Henrion J., Schapira M., Luwaert R., Colin L., Delannoy A., Heller F.R. Hypoxic hepatitis: clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases. *Medicine (Baltimore).* 2003;82:392–406. doi: 10.1097/01.md.0000101573.54295.bd
3. Fuhrmann V., Kneidinger N., Herkner H., Heinz G., Nikfardjam M., Bojic A. Impact of hypoxic hepatitis on mortality in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2011;37:1302–1310. doi: 10.1007/s00134-011-2248-7
4. Waseem N., Chen P.-H. Hypoxic hepatitis: A review and clinical update. *J. Clin. Translat. Hepatol.* 2016;4:263–268. doi: 10.14218/JCTH.2016.00022
5. Henrion J., Descamps O., Luwaert R., Schapira M., Parforny A., Heller F. Hypoxic hepatitis in patients with cardiac failure: incidence in a coronary care unit and measurement of hepatic blood flow. *J. Hepatol.* 1994;21:696–703. doi: 10.1016/s0168-8278(94)80226-2
6. Bynum T., Boitnott J., Maddrey W. Ischemic hepatitis. *Dig. Dis. Sci.* 1979;24:129–135. doi: 10.1007/BF01324740
7. Arcidi J.M., Moore G.W., Hutchins G.M. Hepatic morphology in cardiac dysfunction. A clinicopathologic study of 1000 subjects at autopsy. *Am. J. Pathol.* 1981;104:159–166.
8. Fuhrmann V., Jager B., Zubkova A., Drolz A. Hypoxic hepatitis – epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Wien Klin. Wochenschr.* 2010;122:129–139. doi: 10.1007/s00508-010-1357-
9. Johnson R., O'Connor M., Kerr R. Extreme serum elevations of aspartate aminotransferase. *Am J. Gastroenterol.* 1995;90:1244–1245.
10. Birrer R., Takada Y., Takara T. Hypoxic hepatopathy: pathophysiology and prognosis. *Intern. Med.* 2007;46:1063–1070. doi: 10.2169/internalmedicine.46.0059
11. Nelson D.P., Samsel R.W., Wood L.D., Schumacker P.T. Pathological supply dependence of systemic and intestinal O₂ uptake during endotoxemia. *J. Appl. Physiol.* 1988;64:2410–2419.
12. Reinelt H., Radermacher P., Fischer G., Geisser W., Wachter U., Wiedeck H. Effects of a dobutamine-induced increase in splanchnic blood flow on hepatic metabolic activity in patients with septic shock. *Anesthesiology.* 1997;86:818–824.
13. Zhang H., Vincent J.L. Oxygen extraction is altered by endotoxin during tamponade-induced stagnant hypoxia in the dog. *Circ. Shock.* 1993;40:168–176.
14. Adkison D., Höllwarth M.E., Benoit J.N., Parks D.A., McCord J.M., Granger D.N. Role of free radicals in ischemia-reperfusion injury to the liver. *Acta Physiol. Scand.* 1986;548:101–107.
15. Henrion J. Ischemia/reperfusion injury of the liver: pathophysiologic hypotheses and potential relevance to human hypoxic hepatitis. *Acta Gastroenterol. Belg.* 2000;63:336–347.
16. Henrion J. Hypoxic hepatitis. *Liver. Int.* 2012;32:1039–1052. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02655.x
17. Shah S.C., Sass D.A. "Cardiac Hepatopathy": A Review of liver dysfunction in heart failure. *Liver Res. Open. J.* 2015;1:1–10. doi: 10.17140/LROJ-1-101
18. Rappaport A.M. The microcirculatory hepatic unit. *Microvasc. Res.* 1973;6:212–228. doi: 10.1016/0026-2862(73)90021-6
19. Sherlock S. The liver in heart failure: relation of anatomical, functional, and circulatory changes. *Br. Heart J.* 1951;13:273–293.
20. Seeto R., Fenn B., Rockey D. Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis. *Am. J. Med.* 2000;109:109–113. doi: 10.1016/s0002-9343(00)00461-7
21. Huang H., Li H., Chen S., Zhou X., Dai X., Wu J., Zhang J., Shao L., Yan R., Wang M., Wang J., Tu Y., Ge M. Prevalence and characteristics of hypoxic hepatitis in COVID-19 patients in the intensive care unit: A first retrospective study. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:607206. doi: 10.3389/fmed.2020.607206
22. Stravitz R., Kramer A., Davert T. Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the US Acute Liver Failure Study Group. *Crit. Care Med.* 2007;35:2498–2508.
23. Raurich J.M., Llompарт-Pou J.A., Ferreruela M. Hypoxic hepatitis in critically ill patients: incidence, etiology and risk factors for mortality. *J. Anesth.* 2011;25:50–56.
24. Tapper E.B., Sengupta N., Bonder A. The incidence and outcomes of ischemic hepatitis: a systematic review with meta-analysis. *Am. J. Med.* 2015;128:1314–1321.
25. Sun R., Wang X., Jiang H., Yan Y., Dong Y., Yan W., Luo X., Miu H., Qi L. Prediction of 30-day mortality in heart failure patients with hypoxic hepatitis: Development and external validation of an interpretable machine learning model. *Front Cardiovasc. Med.* 2022;9:1035675. doi: 10.3389/fcvm.2022.1035675
26. Fuhrmann V., Kneidinger N., Herkner H., Heinz G., Nikfardjam M., Bojic A. Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients. *Int. Care Med.* 2009;35:1397–1405. doi: 10.1007/s00134-009-1508-2
27. Van den broecke A., Van Coile L., Decruyenaere A., Colpaert K., Benoit D., Van Vlierberghe H., Decruyenaere J., Van den Broecke H., Decruyenaere J. Epidemiology, causes, evolution and outcome in a single-center cohort of 1116 critically ill patients with hypoxic hepatitis. *Ann. Int. Care.* 2018;8:15.
28. Champigneulle B., Geri G., Bougouin W., Dumas F., Arnaout M., Zafrani L., Pène F., Charpentier J., Mira J.P., Cariou A. Hypoxic hepatitis after out-of-hospital cardiac arrest: Incidence, determinants and prognosis. *Resuscitation.* 2016;103:60–65. doi: 10.1016/j.resuscitation.2016.03.021
29. Jonsdottir S., Arnardottir M.B., Andresson J.A., Björnsson H.K., Lund S.H., Björnsson E.S. Prevalence, clinical characteristics and outcomes of hypoxic hepatitis in critically ill patients. *Scand. J. Gastroenterol.* 2022;57:311–318. doi: 10.1080/00365521.2021.2005136
30. Raurich J.M., Llompарт-Pou J.A., Ferreruela M. Hypoxic hepatitis in critically ill patients: incidence, etiology and risk factors for mortality. *J. Anesth.* 2011;25:50–56.
31. Ebert E. Hypoxic liver injury. *Mayo Clin. Proceed.* 2006;81:1232–1236. doi: 10.4065/81.9.123