

Г.И. Сторожаков¹, Р.С. Осканова^{1*}, Л.Ю. Ильченко^{1,3},
С.Д. Косюра¹, И.Г. Фёдоров^{1,2,3}

¹ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, г. Москва

²МУЗ «Городская клиническая больница № 12», отделение гастроэнтерологии и гепатологии, г. Москва

³ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», отделение вирусных гепатитов, г. Москва

ГИПОКСИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ

Резюме

Представления о ГГ за последние 20 лет эволюционировали от изменений сугубо лабораторных показателей до важного клинического понятия, имеющего большое практическое значение. К сожалению, ГГ диагностируется редко в связи с неспецифичностью клинических проявлений и недостаточной осведомлённостью врачей общей практики об этом заболевании. Наиболее часто ГГ диагностируется у пациентов отделений интенсивной терапии и ассоциируется с высокой смертностью. В литературном обзоре нами проанализированы имеющиеся эпидемиологические и патогенетические данные, клинические аспекты, факторы высокого риска и возможные исходы ГГ.

Ключевые слова: гипоксический гепатит, ишемия, некроз гепатоцитов.

Abstract

Presentation of hypoxic hepatitis (HH) over the past 20 years have evolved from purely laboratory indicator to important clinical concepts, which has a great practical importance for clinicians. Unfortunately, in clinical practice HH diagnosed in connection with the non-specificity of the clinical manifestations, and lack of awareness of General practitioners about the disease. Most often, the disease is diagnosed in patients in intensive care and is associated with high mortality. In this literature review, we analyzed the available epidemiological and pathogenic data, clinical aspects, high risk factors and possible outcomes of the HH.

Key words: hypoxic hepatitis, ischemia, necrosis of hepatocytes.

АД — артериальное давление, ДН — дыхательная недостаточность, ГГ — гипоксический гепатит, ЖКК — желудочно-кишечные кровотечения, ССН — сердечно-сосудистая недостаточность, ТА — трансаминазы.

Современные представления и гемодинамические механизмы развития ГГ подвергалась длительной дискуссии в течение целого столетия. Впервые в 1901 г. F.B. Mallory, проведя исследование 1119 образцов ткани печени, в 98 случаях обнаружил изменения, проявляющиеся массивным некрозом гепатоцитов вокруг центральной печёночной вены, названные им «центральные некрозы» [22]. Этот тип некрозов в настоящее время называется центролобулярным и является основным морфологическим проявлением ГГ. В своих исследованиях F.B. Mallory предполагал участие бактериальных токсинов в развитии подобных некрозов клеток печени.

Десять лет спустя R.A. Lambert и B.R. Allison предложили оригинальную гипотезу ГГ. В проведённом ими исследовании из 112 больных, погибших в результате развития острой сердечной недостаточности, у 30% пациентов при исследовании биоптатов печени наблюдались центролобулярные некрозы, однако ни у одного из них не было диагностировано бактериальной инфекции. Авторы отвергли «инфекционную» концепцию происхождения и предложили теорию «пассивного венозного застоя в печени» в качестве единственного механизма развития центролобулярных некрозов гепатоцитов у больных с ССН.

В подтверждение этих данных N. Jolliffe и соавт. в 1930 г. сообщили о похожих изменениях в ткани печени у больных в критических состояниях, сопровождающихся остро развившимся снижением сердечного выброса [21]. Теории «пассивного венозного застоя» как причины развития центролобулярных повреждений печени придерживались в течение более чем 50 лет.

Существенным процессом в понимании патогенетических механизмов развития ГГ было появление возможности определения печёночных ферментов в крови пациентов. Так, при обследовании 701 больного с различными заболеваниями печени и сердца M. Chinsky и соавт. выявили у 29 (4%) умерших в результате сосудистого шока резкое и выраженное (более 10 норм) повышение уровня сывороточных ТА [7]. При исследовании биоптата печени во всех случаях была обнаружена типичная картина центролобулярного некроза гепатоцитов без признаков воспаления. Взаимосвязь явилась основанием для формирования нового взгляда на причины развития некрозов гепатоцитов. Не отвергая значения пассивного венозного застоя, было выдвинуто предположение о роли ишемии собственно гепатоцитов.

В 1978 г. M. Birgens и соавт. сообщили о 5 случаях поражения печени у больных с острой сердечной не-

* Контакты. E-mail: rezedao@mail.ru. Телефон: (926) 784-41-12

достаточностью, названного ими «шоковая печень», и описали затруднения, с которыми они столкнулись при диагностике и лечении таких пациентов [2].

Год спустя Т.Е. Вупин впервые предложил термин «ишемический гепатит» [4]. На основании своей работы он выдвинул гипотезу, что «у пациентов с острой ССН — ишемия и только ишемия гепатоцитов лежит в основе генеза развития центрлобулярных некрозов». В доказательство этой теории J.M. Arcidi и соавт. опубликовали результаты большого клинического исследования данных 1000 больных, умерших в результате кардиальной дисфункции. Они подтвердили, что острая ишемия в результате кардиоваскулярного шока способствует развитию массивных некрозов в центральных печёночных дольках без клеточной инфильтрации [1]. Полученные данные позволили прийти к выводу, что недостаточный сердечный выброс приводит к снижению печёночного кровотока и, как следствие, уменьшению поступления кислорода к клеткам печени, что усугубляет уже существующую гиперкапнию вследствие венозного застоя.

Таким образом, к концу 70-х гг. прошлого века от «теории пассивного венозного застоя» отказались в пользу «теории ишемии». С этого времени поражение печени на фоне ССН, сопровождающееся резким и значительным повышением уровня активности ТА, стали обозначать как «ишемический гепатит». На этом работа по детализации патогенетических механизмов ГГ не прекратилась. В 2003 г. были опубликованы результаты клинического исследования 142 случаев ишемического гепатита [18].

Цель исследования: оценка вклада ишемии, гипоксемии и венозного полнокровия в развитие гипоксии клеток печени.

На начальном этапе исследования всем больным проводилось определение АД, центрального венозного давления, уровня кислорода крови, взятой при помощи центрального венозного и кардиального катетеров, и оценивался печёночный кровоток методом определения клиренса галактозы (по J. Henderson и соавт.). Больные были разделены на четыре группы: 1-я группа — больные с декомпенсированной сердечной недостаточностью (80 человек), 2-я группа — пациенты с острой сердечной недостаточностью (20 человек), 3-я группа — пациенты с декомпенсированной ДН (19 человек) и 4-я группа — больные с септическим шоком (19 человек). Полученные данные позволили выделить ведущий гемодинамический механизм ишемического гепатита — гипоксию клеток печени. В 1-й и 2-й группах основной причиной гипоксии были ишемия (в результате левожелудочковой недостаточности и, как следствие, уменьшения печёночного кровотока) и венозное полнокровие (в результате правожелудочковой недостаточности). В 3-й группе гипоксия гепатоцитов печени развивалась из-за глубокой гипоксе-

мии. У пациентов 4-й группы гипоксия клеток печени развивалась, несмотря на нормальный уровень кислорода в крови, из-за повышенной потребности и невозможности полноценно использовать кислород крови клетками печени на фоне полиорганной недостаточности. Важно отметить, что шок развивался только у 50% обследованных больных. Таким образом, было продемонстрировано, что ишемия и шок — не единственные или ведущие факторы в патогенезе ишемического гепатита. Так, у части больных было диагностировано усиление скорости печёночного кровотока. В результате J. Henrion предложил отказаться от терминов «шоковая» печень и «ишемический гепатит» и дал более обобщающее понятие «гипоксический гепатит». Результаты этого исследования были подтверждены в 2007 г. R. Birrer и соавт. описанием результатов исследования 322 случаев ГГ [3]. В настоящее время это мнение разделяется многими учёными, и в обзорах последних лет всё чаще используется термин «гипоксический гепатит» [11, 24].

Отечественными исследователями была предложена рабочая модель классификации ишемической болезни органов пищеварения (Л.Б. Лазебник и Л.А. Звенигородская, 2003), по которой выделяют: острый ишемический гепатит, хронический ишемический гепатит и неалкогольный стеатогепатит.

Распространённость гипоксического гепатита

Результаты некоторых исследований показывают, что распространённость ГГ среди поступивших в стационар больных составляет 1:1000 (табл. 1), а в реанимационных отделениях этот показатель в 10 раз выше (табл. 2).

Так, в большом исследовании V. Fuhrmann и соавт. частота обнаружения ГГ среди больных отделений интенсивной терапии составила 11,9% (табл. 2). Такая высокая распространённость может быть обусловлена тяжестью состояния больных в отделениях реанимации. Действительно, по данным клинических исследований в группах больных в крайне тяжёлом состоянии распространение ГГ выше на 10%. Например, среди больных с кардиогенным шоком частота выявления ГГ составляли 22%, а среди пациентов с септическим шоком — 13,8% [24].

Главной причиной, по которой недооценивают истинную частоту ГГ, является то, что такие пациенты редко наблюдаются в отделениях гастроэнтерологии или терапии. Так, J. Henrion за 5 лет наблюдений в отделении гастроэнтерологии описал только 2 случая ГГ [15]. S. Fuchs и соавт. сообщил о выявлении ГГ в 1,5% (33/2155) случаев среди больных отделений интенсивной терапии, в то время как среди 9977 пациентов терапевтических отделений ГГ диагностировался только в 3 случаях (распространённость 0,3:1000) [10].

Таблица 1. Распространённость ГГ среди стационарных больных

Авторы исследования / Дата исследования	P.E. Hickman, 1990 [19]	R.D. Johnson, 1995 [20]	P.G. Chang, 2008 [6]
Период исследования	6 мес	1 год	1 год
Уровень ТА	25N	75N	75N
Число обследованных пациентов	18000	23125	71380
Число пациентов с высоким уровнем ТА	52	56	-
Число пациентов с ГГ	29	32	75
Число больных ИГ на 1000 пациентов	1,6:1000	1,4:1000	1,05:1000

Таблица 2. Распространённость ГГ среди пациентов реанимационных отделений

Авторы исследования / Дата исследования	S. Fuchs, 1998 [10]	J. Henrion, 2003 [18]	R. Birrer, 2007 [3]	V. Fuhrmann, 2009 [11]	J.M. Raurich, 2010 [24]
Период исследования	39 мес	40 лет	13 лет	22 мес	8 лет
Уровень ТА	8N	20N	40N	20N	20N
Число обследованных	2155	15619	32209	984	7674
Число пациентов с ГГ	33	142	322	118	182
Число больных ГГ на 1000 пациентов (%)	1,5	0,9	1	11,9	2,4

Этиология и патогенез гипоксического гепатита

По современным представлениям, развитие ГГ есть проявление сложного комплекса нарушений гемодинамики и нейрогуморального механизма регуляции. Бесспорно, первопричиной поражения гепатоцитов является гипоксия клеток печени. Она вызывает отёк, дегенеративные и деструктивные изменения в печёночной клетке, которые первоначально в силу особенностей кровотока в печени максимально выражены в центре печёночной дольки и приводят к возникновению патоморфологического симптома гипоксии печени любого происхождения — центрального печёночного некроза. Анализ результатов многочисленных научных исследований позволил выделить следующие механизмы развития гипоксии клеток печени: ишемия и венозное полнокровие (при ССН, 17–78%) [3, 27]; гипоксемия (при ДН, анемии, 12%) [16, 12]; увеличение потребности клеток печени в кислороде (при септическом шоке, 15%) [28]. В табл. 3 приведены результаты пяти больших исследований, позволивших выделить основные клинические состояния, способствующие развитию ГГ.

Как видно из приведённых примеров, наиболее частой причиной развития ГГ является острая ССН,

которая может развиваться в результате инфаркта миокарда, лёгочной эмболии, тампонады сердца, отёка лёгких, аритмии, кровопотери, шока или кардиомиопатий. Так, в недавнем большом исследовании сообщалось о развитии ГГ у больных с инфарктом миокарда в 12,5–36% [14]. В 39–70% этих случаев диагностировалась остановка сердца.

Основным пусковым механизмом ССН является снижение сердечного выброса. Это ведёт, с одной стороны, к увеличению конечного диастолического объёма желудочка, повышению давления и объёма в предсердии и венозной системе выше него, т.е. развивается венозный застой, который сопровождается повышением системного венозного и капиллярного давления, гипоксией и повышенной транссудацией жидкости в ткани. Роль венозного застоя в печени была продемонстрирована в работе S.R. Seeto и соавт. [27]. В данном клиническом исследовании ГГ был диагностирован у 31 пациента с выраженной гипотонией (систолическое АД менее 75 мм рт. ст.) в течение 15 мин. Все пациенты имели органическую патологию сердца с правожелудочковой недостаточностью. Во 2-й группе (31 пациент), куда вошли больные с травмами различной локализации, течение которых осложнилось развитием сосудистого шока (падение систолического

Таблица 3. Причины развития ГГ

Автор исследования / Дата исследования	J. Henrion, 2003 [18]	R. Birrer, 2007 [3]	V. Fuhrmann, 2009 [11]	J.P. Chang, 2008 [6]	J.M. Raurich, 2010 [24]
Число больных ГГ	142	322	118	75	182
Уровень ТА	20N	40N	20N	75N	20N
Сердечная недостаточность	100 (70%)	201 (62%)	61 (52%)	- 47%	71 (39%)
ДН	19 (13%)	45 (14%)	23 (20%)	- 44%	- < 7%
Септический шок	19 (13%)	52 (16%)	37 (32%)	- 32%	60 (32%)

АД менее 75 мм рт. ст.), при обследовании данных за ГГ обнаружено не было. С другой стороны, снижение сердечного выброса сопровождается неадекватным поступлением крови в артериальную систему (ишемия). Непосредственным результатом несоответствия снабжения кислородом и потребности в нём тканей является нарушение углеводного обмена, процессов фосфорилирования, синтеза белка. Это приводит к необратимым дистрофическим процессам в органах.

Таким образом, умеренное преходящее снижение сердечного и печёночного кровотока, иногда клинически неопределяемое, достаточно, чтобы вызывать ГГ на фоне повышенной чувствительности печени к гипоксии в результате венозного застоя. Это объясняет, почему при шоке или серьёзной гипотонии не всегда развивается ГГ и почему он может развиваться даже при нераспознанных кардиомиопатиях [17]. Критическая роль венозного застоя в печени также объясняет, почему ГГ редко наблюдается при гиповолемических шоках. Увеличение центрального венозного давления при правожелудочковой недостаточности, как демонстрирует I. Uscup и соавт., является независимым фактором риска развития ГГ [29].

ДН как причина ГГ диагностируется приблизительно в 15% случаев (табл. 3). Гипоксемия — главный гемодинамический фактор в развитии ГГ при ДН [12, 16]. При ДН отмечается очень низкий уровень парциального давления кислорода. Сердечный выброс и печёночный кровоток при данном состоянии в пределах нормы или даже увеличены.

Инфекционно-токсический шок (сепсис) составляет 15–30% случаев ИГ (табл. 3) [3, 18]. В начальной фазе инфекционно-токсического шока наблюдается гипотония, увеличение сердечного выброса и печёночного кровотока, вызванные снижением сосудистого сопротивления и увеличением числа сердечных сокращений [13, 28]. Насыщение крови кислородом находится в пределах нормы. ГГ развивается у больных сепсисом при условии, что увеличение сердечного и печёночного кровотока недостаточно, чтобы уравновесить повышенную потребность в кислороде на фоне сниженной способности гепатоцитов использовать кислород. Последнее явление хорошо продемонстрировано в исследовании по изучению органного кровотока и способности клеток внутренних органов извлекать кислород в группе больных сепсисом и кардиогенным шоком: при кардиогенном шоке абдоминальный кровоток уменьшен, но извлечение кислорода может достигнуть 90%, в то время как при сепсисе абдоминальный кровоток увеличен, но извлечение кислорода гепатоцитов составляет менее 15% [9, 28].

В этом процессе важную роль играют эндотоксины. Эндотоксинемия приводит к увеличению выработки провоспалительных цитокинов, под воздействием которых активируется эндотелиальная NO-синтаза и

другие вазодилаторные системы [9, 23]. Это приводит к развитию синдрома гипердинамической циркуляции, вследствие чего увеличивается артериовенозное шунтирование крови в микроциркуляторном русле, развивается тканевая гипоксия, лактацидоз. Интересно, что при сосудистом шоке, вследствие ЖКК, где эндотоксинемия отсутствует, ГГ диагностировался редко. Так, в исследовании 400 пациентов с диагностированным ЖКК выраженная гипотония выявлялась у 111 пациентов (27%) и не сопровождалась развитием ГГ [17].

Клиническая картина гипоксического гепатита

Общепринятыми критериями ГГ являются: наличие основного заболевания с типичной клинической картиной шока (сосудистого или кардиального); резкое возрастание уровня ТА (обычно уровень аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) выше, чем уровень аспарагиновой аминотрансферазы (АСТ) более чем в 20 раз от нормы, с последующей быстрой нормализацией значений ТА (в течение 10–14 дней)); исключение других этиологических факторов, способствующих развитию острого гепатита. При использовании описанных выше критериев этот диагноз регистрируется у 0,16% стационарных больных, 0,9% пациентов отделений интенсивной терапии, 6,2% больных кардиологических отделений и 22% пациентов отделения острой коронарной патологии.

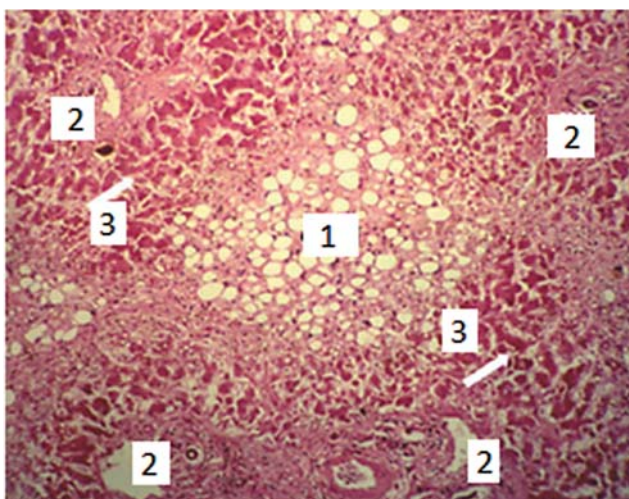
Типичный пациент с высоким риском развития ГГ — это, как правило, пожилой больной, страдающий ССН или ДН, состояние которого резко ухудшилось вследствие развития отёка лёгких, аритмии, инфаркта миокарда или сепсиса. Подобная ситуация встречается в 80% случаев [3, 18]. При поступлении больной может находиться в критическом состоянии, но это необязательное условие, которое отмечается в 50%. Клинические симптомы повреждения печени становятся очевидными, как правило, в первый день поступления и проявляются тянущими болями в правом подреберье. При осмотре определяется увеличенная болезненная печень [3, 11, 18]. Однако эти симптомы отходят на задний план на фоне клинических признаков тяжёлого основного заболевания. Желтухи при поступлении нет, а возможные признаки энцефалопатии, как правило, обусловлены нарушением кровообращения и гипоксией мозга [11, 18]. В биохимическом анализе крови диагностируется значительное увеличение значений ТА и лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Увеличение активности АСТ, АЛТ и ЛДГ достигает пиковых значений в первые 24 ч после поступления. Как правило, подъём ЛДГ более выраженный, чем при вирусном гепатите. Этот признак было предложено использовать при дифференциальной диагностике гипоксического и вирусного гепатитов [5]. Нормализация ТА наблюдается на 10–15-й день болезни, что является весьма характерным при-

знаком для ГГ, но не патогномоничным. Действительно, подобная динамика ТА наблюдается, например, при токсических и лекарственных гепатитах. Умеренное повышение билирубина сыворотки крови при ГГ редко приводит к явной желтухе. Так, в двух больших исследованиях уровень билирубина выше 5 мг/дл наблюдался только в 15% случаев ГГ [3, 18]. В более поздних работах повышение билирубина наблюдалось чаще [11, 24]. Однако в эти исследования включались больные сепсисом, при котором наблюдается полиорганная недостаточность, в том числе почечная. Это могло привести к более высокому и длительному подъёму уровня билирубина [11, 24].

Другим клинико-лабораторным признаком ГГ является раннее и острое снижение уровня протромбина. Резкое падение уровня протромбина также не характерно для вирусного гепатита. Уровень креатинина крови является полезным маркёром ГГ. Так, увеличение уровня креатинина выше 2 и 5 мг/дл наблюдалось в двух больших исследованиях у 65 и 15% больных соответственно [3, 18]. Ухудшение функции почек при ИГ является результатом гемодинамических нарушений, что не характерно для вирусного и токсического гепатитов и может помочь в диагностике.

Морфологические изменения печени

При типичном клиническом течении ГГ потребность в биопсии печени, как правило, не возникает [12]. Достаточно точное и полное морфологическое описание изменений при ГГ выполнено H.F. Wallach и Н. Поррер. При микроскопическом исследовании биоптатов печени определяются типичные центролобулярные некрозы без признаков воспаления, полнокровие центральных отделов долек, где отмечаются кровоизлияние и дилатация синусоидов (рис. 1).



1. Центролобулярные некрозы гепатоцитов
2. Портальный тракт
3. Расширение и дилатация синусоидов

Рисунок 1. Морфологические изменения при ГГ

В дифференциальной диагностике имеет преимущество ультразвунография, т.к. она является неинвазивным методом исследования и позволяет диагностировать дилатацию воротной и печёночных вен, оценить печёночный кровоток [14]. На основании выше изложенного можно предложить алгоритм диагностики ГГ у больных групп риска (рис. 2).

Прогноз у больных ГГ неблагоприятный. Более чем 50% пациентов погибают в период госпитализации. По данным пяти больших исследований, опубликованных с 2003 г., внутрибольничная смертность больных ГГ была равна в среднем 56% (469/837). Выживаемость пациентов в течение первого года составила 25% [3, 18]. Обычно ГГ не является прямой причиной смерти. Чаще всего летальный исход пациентов обусловлен основным заболеванием, но развитие ГГ ухудшает состояние больных, находящихся в критическом состоянии. Так, в исследовании V. Fuhrmann и соавт. выживаемость пациентов без сопутствующего ГГ составила 83%, а в группе больных с ГГ — 43%. По результатам другого клинического исследования смертность среди больных без сопутствующего ГГ составила 53%, а среди больных ГГ — 84% [25].

ИСХОДНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ

- Пожилой возраст
- Ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатия, сердечная недостаточность
- Дыхательная недостаточность
- Хроническая анемия

ПУСКОВЫЕ ФАКТОРЫ

- Инфаркт миокарда, аритмия, тампонада сердца
- Тромбоз легочной артерии
- Гиповолемия
- Все виды шока

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ

- Гепатомегалия
- Трансаминазы более 10–20 N
- Быстрая нормализация трансаминаз через 10–14 дней
- ↑ Лактатдегидрогеназа
- ↓ Протромбин
- Биопсия печени: центролобулярные некрозы без воспаления

ИСКЛЮЧИТЬ!

- Употребление алкоголя, гепатотоксичных препаратов
- Вирусная инфекция
- Желчекаменная болезнь, холангит, острый панкреатит, травмы и т. п.

ГИПОКСИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ

Рисунок 2. Алгоритм диагностики ГГ

На основании проведённых исследований учёные выделили факторы риска высокой смертности больных ГГ [14, 15]. V. Fuhrmann и соавт. предложили увеличение МНО > 2, сепсис и критерии SOFA (протокол оценки тяжести ПОН) в качестве независимых факторов риска высокой смертности больных ГГ [11]. J.M. Raurich и соавт. к таким факторам отнесли: увеличение МНО, сепсис и почечный диализ [24]. Таким образом, в обоих исследованиях наличие сепсиса и повышение МНО выделены как факторы высокого риска смертности больных ГГ. В исследовании V. Fuhrmann и соавт. смертность пациентов с ГГ, развившемся на фоне сепсиса составила 92% (34/37), в то время как в работах J.M. Raurich таких пациентов было 84% (50/60) [11, 24, 25]. Повышения МНО как фактора риска подтверждает критическую роль повреждения ткани печени в развитии ГГ.

Компенсация основного заболевания, безусловно, является самым важным в лечении ГГ. Восстановление системного кровотока остаётся главной целью терапии, что приводит к оптимизации содержания кислорода крови, повышению сердечного выброса и восстановлению АД. Сохранение кровотока в печени также имеет большое значение. Как известно, компенсаторным механизмом при снижении общего кровотока служит перераспределение сердечного выброса: доставка кислорода к жизненно важным органам — мозгу и сердцу поддерживается на нормальном или субнормальном уровне, в то время как менее важные органы — кожный покров, скелетная мускулатура, органы брюшной полости (печень) снабжаются кровью недостаточно. Важно помнить, что это перераспределение может усугубляться вазопрессивными препаратами [8]. В настоящее время проводится интенсивный поиск идеального вазоконстриктора, который поможет сохранить и интенсифицировать печёночный кровоток. Положительный эффект определён для добутамина как вазоактивного препарата на основании его выраженного положительного инотропного и вазодилиатирующего эффектов [26].

A

Список литературы

1. 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. Vol. 104. P. 159–166.
2. Birgens A. Hypoxic Hepatopathy: Pathophysiology and Prognosis // *Intern. Medicine.* 2007. Vol. 46. P. 1063–1070.
3. Birrer R., Takuda Y., Takara T. Hypoxic hepatopathy: pathophysiology and prognosis // *Intern. Med.* 2007. Vol. 46. P. 1063–1070.
4. Bynum T.E., Boitnott J.K., Maddrey W.C. Ischemic hepatitis // *Dig. Dis. Sci.* 1979. Vol. 24. P. 129–133.
5. Cassidy W.M., Reynolds T.B. Serum lactic dehydrogenase in the differential diagnosis of acute hepatocellular injury // *J. Clin. Gastroenterol.* 1994. Vol. 19. P. 118–121.
6. Chang J.P., Tan C-K. Serum albumin and male gender are independent predictors of mortality in patients with hypoxic hepatitis and can be used in a prognostic model to predict early in-patient mortality // *Hepatology.* 2008. Vol. 48. P. 447–450.
7. Chinsky M., Sherry S. Serum transaminase as a diagnostic aid // *Arch. Intern. Med.* 1957. Vol. 99. P. 556–567.
8. Dubin A., Estenssoro E., Murios G. Effects of aemorrhage on gastrointestinal oxygenation // *Intensive Care Med.* 2001. Vol. 27. P. 1931–1936.
9. Edwards J.D. Oxygen transport in cardiogenic and septic shock // *Crit. Care Med.* 1991. Vol. 19. P. 658–663.
10. Fuchs S., Bogomolski-Yahalom V., Paltiel O., Ackerman Z. Ischemic hepatitis. Clinical and laboratory observations of 34 patients // *J. Clin. Gastroenterol.* 1998. Vol. 26. P. 183–186.
11. Fuhrmann V., Kneidinger N., Herkner H. Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients // *Intensive Care Med.* 2009. Vol. 35. P. 1397–1405.
12. Gore R.M., Mathieu D.G., White E.M. Passive hepatic congestion: cross-sectional imaging features // *A. J. R.* 1994. Vol. 162. P. 71–75.
13. Hanneman L., Meier-Hellemann A., Reinhart K. Regional blood flow in sepsis // *Clin. Intensive Care.* 1992. Vol. 3. P. 54–58.
14. Henriksson L., Hedman A., Johansson R., Lindstrom K. Ultrasound assessment of liver veins in congestive heart failure // *Acta Radiol.* 1982. Vol. 23. P. 361–363.
15. Henrion J., De Maeght S., Schapira M. Hypoxic hepatitis: a difficult diagnosis when the cardiomyopathy remains unrecognized and the course of liver enzyme follows an atypical pattern. A report of two cases // *Acta Gastroenterol. Belg.* 1998. Vol. 61. P. 385–389.
16. Henrion J., Minette P., Colin L. Hypoxic hepatitis caused by acute exacerbation of chronic respiratory failure: a case-controlled, hemodynamic study of 17 cases // *Hepatology.* 1999. Vol. 29. P. 427–433.
17. Henrion J., Schapira M., Ghilain J-M. Upper gastrointestinal bleeding: what has changed during the last 20 years? // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2008. Vol. 32. P. 839–847.
18. Henrion J., Schapira M., Luwaert R. Hypoxic hepatitis. Clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases // *Medicine.* 2003. Vol. 82. P. 392–406.
19. Hickman P.E., Potter J.M. Mortality associated with ischaemic hepatitis // *Aust. N. Z. J. Med.* 1990. Vol. 20. P. 32–34.
20. Johnson R.D., O'Connor M.L., Kerr R.M. Extreme serum elevations of aspartate aminotransferase // *Am. J. Gastroenterol.* 1995. Vol. 90. P. 1244–1245.
21. Joliffe N. Liver function in congestive heart failure // *J. Clin. Invest.* 1930. Vol. 8. P. 419–421.
22. Mallory F.B. Necroses of the liver // *J. Med. Res.* 1901. Vol. 6. P. 264–268.
23. Nelson D.P., Samsel R.W., Wood L.D., Schumaker P.T. Pathological supply dependence of systemic and intestinal O₂ uptake during endotoxemia // *J. Appl. Physiol.* 1988. Vol. 64. P. 2410–2419.
24. Raurich J.M., Llopart-Pou J.A., Ferreruela M. Hypoxic hepatitis in critically ill patients: incidence, etiology and risk factors for mortality // *J. Anesth.* 2011. Vol. 25. P. 50–56.
25. Raurich J.M., Perez O., Llopart-Pou J.A. Incidence and outcome of ischemic hepatitis complicating septic shock // *Hepatology.* 2009. Vol. 39. P. 700–705.
26. Reinelt H., Radermacker P., Fischer G. Effects of a dobutamine-induced increase in splanchnic blood flow on hepatic metabolic activity in patients with septic shock // *Anesthesiology.* 1997. Vol. 86. P. 818–824.
27. Seeto R.K., Fenn B., Rockey D.C. Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis // *Am. J. Med.* 2000. Vol. 109. P. 109–113.
28. Takala J., Ruokonen E. Blood flow and oxygen transport in septic shock // *Clin. Intensive Care.* 1992. Vol. 3. P. 24–27.
29. Ucgun I., Ozakyol A., Metintas M. Relationship between hypoxic hepatitis and cor pulmonale in patients treated in the respiratory ICU // *J. Clin. Pract.* 2005. Vol. 59. P. 1295–1300.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.