

Центролобулярные некрозы печени при сепсисе

В.С. Чирский, Е.А. Андреева, Н.А. Наливкина, В.С. Сидорин

ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Введение. В настоящее время отсутствуют убедительная информация о времени и механизмах формирования центролобулярных некрозов печени при сепсисе, а также приемлемые для клинического использования лабораторные показатели, характеризующие этот феномен. Исследование данных вопросов и стало целью настоящего исследования.

Материалы и методы. Проведен клинко-морфологический анализ 42 случаев летальных исходов у пациентов с сепсисом. При микроскопическом исследовании количественно определялись диаметр артериол и порталных трактов, индекс Керногана артериол, полнокровие, наличие тромбов, лейкоцитарного стаза, удельный объем нейтрофильных лейкоцитов, апоптотических телец, выраженность холестаза.

Результаты. При сепсисе в печени в 3-й зоне ацинусов обнаружены массивные центролобулярные некрозы гепатоцитов (43% умерших), центролобулярная дискомплексация гепатоцитов (24% умерших), очаговые некрозы гепатоцитов (33% умерших). Умершие в первые сутки после развития септического шока по характеру изменений гепатоцитов 3-й зоны ацинусов в основном распределялись на группы с очаговыми некрозами и центролобулярной дискомплексацией гепатоцитов. Начиная со вторых суток изменения печени в большей степени представлены массивными центролобулярными некрозами гепатоцитов. Примерно одинаковое среднее артериальное давление при центролобулярной дискомплексации гепатоцитов и массивных центролобулярных некрозах, а также более раннее развитие дискомплексации свидетельствуют о стадийности процесса ишемической гибели гепатоцитов.

Заключение. В центролобулярных отделах долек печени при сепсисе в зависимости от степени снижения артериального давления и времени, прошедшего после его развития, возникают массивные центролобулярные некрозы, центролобулярная дискомплексация и очаговые некрозы гепатоцитов, наличие которых в части случаев можно расценивать не только как форму, но и как стадию поражения печени при сепсисе. Основным механизмом формирования некроза гепатоцитов служит нарушение центральной гемодинамики вследствие септического шока.

Ключевые слова: сепсис, гипоксический гепатит, центролобулярный некроз, септический шок, билирубин

Для корреспонденции: Вадим Семенович Чирский. E-mail: v_chirsky@mail.ru

Для цитирования: Чирский В.С., Андреева Е.А., Наливкина Н.А., Сидорин В.С. Центролобулярные некрозы печени при сепсисе. Клин. экп. морфология. 2025;14(5):22–29. DOI: 10.31088/CEM2025.14.5.22-29.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 26.03.2025. **Получена после рецензирования** 02.06.2025. **Принята в печать** 27.06.2025.

Centrilobular liver necrosis in sepsis

V.S. Chirsky, E.A. Andreeva, N.A. Nalivkina, V.S. Sidorin

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract. Introduction. The timing and mechanisms underlying centrilobular liver necrosis in sepsis remain poorly understood, and laboratory parameters suitable for clinical use have not yet been established. This study aimed to investigate these aspects.

Materials and methods. A clinical and morphological analysis was performed on 42 fatal cases of sepsis. Microscopic examination included quantitative assessment of the arteriole and portal tract diameters, the Kernohan index of arterioles, vascular plethora, the presence of clots, leukocyte stasis, the specific volume of neutrophilic leukocytes, apoptotic bodies, and the severity of cholestasis.

Results. In the centrilobular (zone 3) of the acini, we identified massive centrilobular hepatocyte necrosis (43% of cases), centrilobular hepatocyte dissociation (24%), and focal hepatocyte necrosis (33%). The

patients who died within 24 hours of developing septic shock most often presented with focal necrosis and centrilobular hepatocyte dissociation, whereas from day 2 onward, massive centrilobular hepatocyte necrosis predominated. Comparable mean arterial pressure values in patients with centrilobular hepatocyte dissociation and massive centrilobular necrosis, together with the earlier onset of dissociation, indicates a staged process of ischemic hepatocyte death.

Conclusion. In sepsis, the centrilobular zones of the liver are affected by massive centrilobular necrosis, centrilobular dissociation, and focal necrosis of hepatocytes, depending on the degree and duration of blood pressure decrease. In some cases, these processes may represent not only forms but also stages of liver damage. The primary mechanism of hepatocyte necrosis is central hemodynamic impairment resulting from septic shock.

Keywords: sepsis, hypoxic hepatitis, centrilobular necrosis, septic shock, bilirubin

Corresponding author: Vadim S. Chirsky. E-mail: v_chirsky@mail.ru

For citation: Chirsky V.S., Andreeva E.A., Nalivkina N.A., Sidorin V.S. Centrilobular liver necrosis in sepsis. Clin. exp. morphology. 2025;14(5):22–29 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.5.22-29.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Received 26.03.2025. **Received in revised form** 02.06.2025. **Accepted** 27.06.2025.

Введение

Сепсис продолжает оставаться одной из ведущих причин смерти пациентов как хирургических, так и терапевтических стационаров [1–4]. Его важнейшим и неотъемлемым патогенетическим звеном является синдром полиорганной недостаточности (СПОН) [5–7].

Поражение печени при СПОН характеризуется некрозом гепатоцитов преимущественно 3-й зоны ацинусов (центролобулярными некрозами) [8, 9]. Гибель гепатоцитов сопровождается гиперферментемией, а также вследствие нарушения внутрипеченочного транспорта билирубина паренхиматозной желтухой, в данном случае обозначаемой как сепсис-индуцированная [10–12]. Уровень общего билирубина при этом может составлять от 85 до 170 ммоль/л.

Анализ уровня общего билирубина в сыворотке крови используется для оценки функции печени при СПОН, в частности по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment, последовательная оценка органной недостаточности). При этом необходимо отметить, что его повышение характерно для поздних сроков септического процесса, когда морфологические изменения уже значительны [13, 14].

Несмотря на то, что некрозы гепатоцитов 3-й зоны ацинусов при сепсисе встречаются достаточно часто, до сих пор нет убедительных данных о времени их формирования и механизмах ишемического поражения органа (дилатация сосудов при шоке и/или обтурация их при тромбоваскулите и синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания), а также приемлемых для клинического использования лабораторных показателей, характеризующих этот феномен. Изучение данных вопросов и стало целью настоящего исследования.

Материалы и методы

Изучены 42 случая летальных исходов у пациентов за период с 2010 по 2022 год с диагнозом «сепсис» (22 мужчины и 20 женщин) из архива кафедры патологической анатомии Военно-медицинской академии

имени С.М. Кирова. Исследование одобрено этическим комитетом академии (протокол № 290 от 23.03.2024). Во всех случаях при морфологическом исследовании были обнаружены некротические изменения гепатоцитов 3-й зоны ацинусов.

Средний возраст умерших составил $50,1 \pm 3,6$ года. Средняя длительность госпитализации – $14,4 \pm 2,6$ койко-дня.

Во всех наблюдениях сепсис имел бактериальную этиологию, при этом в подавляющем числе грамотрицательными микроорганизмами (88%). У 20 умерших бактериальный сепсис осложнил течение COVID-19, в 15 случаях была диагностирована менингококцемия.

Согласно критериям «Сепсис-3», в исследования включались случаи, в которых выполнялись следующие условия:

- наличие источника инфекции (в том числе менингококцемия),
- синдром полиорганной недостаточности.

Критериями исключения из исследования служили наличие у умерших первичного поражения печени: вирусный гепатит, цирроз, первичные злокачественные новообразования печени и метастатическое поражение.

Среди клинических показателей проанализированы уровень общего и прямого билирубина, активность аминотрансфераз, содержание лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов, гемоглобина в крови, концентрации общего белка и альбумина, лактата, факторов свертываемости крови. Учитывалось максимальное отклонение показателей от референтных значений, а также перед летальным исходом.

Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Кроме того, проводилось иммуногистохимическое исследование с использованием антител к CD15 (система визуализации MP-001 Mouse/rabbit Multiplex detection system, Diagnostic Biosystems, США) для выявления нейтрофильных лейкоцитов и макрофагов в ткани печени. При микроскопическом исследовании количественно определялись диаметр

артериол и портальных трактов, индекс Керногана артериол (рассчитывался как отношение толщины стенки сосуда к диаметру просвета, умноженное на 100), полнокровие, наличие тромбов, лейкоцитарного стаза, бактерий в просвете сосудов, удельный объем нейтрофильных лейкоцитов, апоптотических телец (тельца Каунсильмена) (подсчет среднего числа в поле зрения при $\times 400$). Выраженность холестаза оценивалась посредством подсчета числа полей зрения при $\times 200$, в которых имелись скопления желчи в протоках и цитоплазме гепатоцитов (всего оценивали 15 полей зрения).

Статистическая обработка результатов выполнена при помощи табличного редактора Excel (Microsoft, США), в частности его модулей «Анализ данных» и «Мастер диаграмм», а также пакета Statistica 10 for Windows (StatSoft, США). Описательная статистика числовых данных в группах наблюдения проводилась путем вычисления средних значений исследуемых величин и стандартных ошибок среднеквадратичного отклонения (m), а также медианы с определением 1-го и 3-го квартилей. Оценку статистической значимости показателей и различий оцениваемых выборок проводили по критерию Манна–Уитни для малых выборок при уровне $p < 0,05$.

Результаты

У пациентов, умерших от сепсиса, в печени в 3-й зоне ацинусов обнаруживались три группы некротических изменений гепатоцитов:

1. массивные центроlobулярные некрозы;
2. центроlobулярная дисконкомплексация;
3. очаговые некрозы.

Массивные центроlobулярные некрозы гепатоцитов (МЦНГ) выявлены у 18 из 42 умерших (43%) (рис. 1). Возраст умерших данной группы составил $56,5 \pm 3,5$ года, продолжительность госпитализации – $77,0 \pm 13,0$ суток.

Клинически у пациентов данной группы септический шок был диагностирован только в трети случаев (шесть из 18). Минимальный уровень среднего артериального давления у 75% умерших с МЦНГ был ниже 65 мм рт. ст. (медиана 52,0 [41,8; 65,0]) (табл.). Индекс Керногана артерий портальных трактов составлял $48,9 \pm 3,5$ единицы.

МЦНГ формировались у пациентов, как правило, не ранее чем через сутки, чаще – через двое суток (медиана 2,0 [1,0; 6,0]) после развития септического шока.

Уровень активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) у пациентов с МЦНГ был повышен, медиана составляла 114,0 ед/л (91,3; 296,2) и 167,3 ед/л (92,6; 364,5), соответственно. Во всех наблюдениях отмечались высокие уровни прокальцитонина (до 100,0 нг/мл). Уровень лактата достигал 24 ммоль/л (медиана 4,9 [3,6; 10,3]).

Гипербилирубинемия (медиана уровня общего билирубина 48,7 мкмоль/л [27,9; 99,1], прямого – 20,9 ммоль/л [6,5; 45,6]) отмечалась только у половины

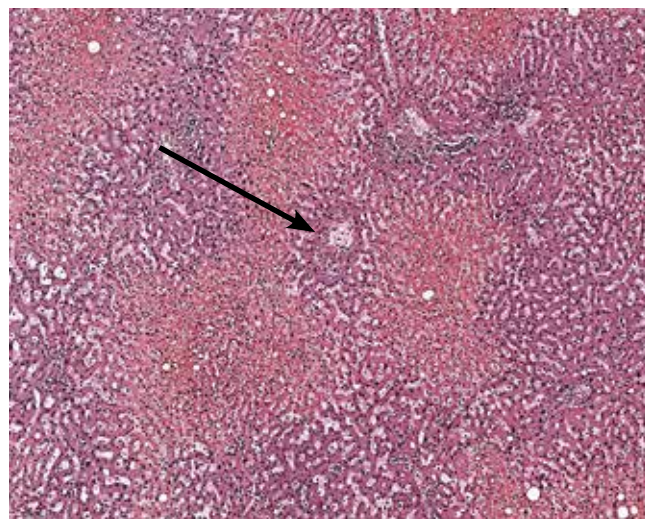


Рис. 1. Массивные некрозы гепатоцитов 3-й зоны ацинуса (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$
Fig 1. Massive necrosis of hepatocytes in zone 3 of the acinus (arrow). H&E stain, $\times 100$

умерших с МЦНГ. Уровень общего билирубина чаще соответствовал 1 баллу по шкале SOFA. При этом морфологические признаки холестаза выявлены у 83% умерших с МЦНГ. При наличии признаков холестаза медиана уровня общего билирубина составляла 24,3 мкмоль/л (13,0; 63,6), прямого – 20,9 мкмоль/л (6,5; 45,6). Уровень общего билирубина коррелировал с выраженностью морфологических признаков холестаза ($p = 0,59$, $p < 0,05$).

Лейкоцитарные стазы встречались у шести из 18 умерших данной группы (33%) (три в центральных венах, четыре в венах и два в артериях портальных трактов). Медиана удельного объема нейтрофильных лейкоцитов составляла 1,5 ед. (0,5; 3,6) (рис. 2).

Формирование фибриновых тромбов выявлено в четырех случаях из 18 (22%) (одно в центральных венах, два в венах и одно в артериях портальных трактов).

Сладж-феномен обнаружен в восьми случаях из 18 (44%) (два в центральных венах, пять в венах и шесть в артериях портальных трактов). В трех наблюдениях (17%) имели место диапедезные кровоизлияния в области портальных трактов, при этом тромбы в просвете микрососудов отсутствовали.

Удельный объем телец Каунсильмена в 1-й и 2-й зонах ацинусов составлял 0,9 ед. (0,3; 2,4) (табл.).

У 10 из 42 умерших (24%) изменения паренхимы печени в 3-й зоне ацинусов характеризовались центроlobулярной дисконкомплексацией гепатоцитов (ЦДГ). Средний возраст умерших данной группы был меньше, чем в случаях с массивными центроlobулярными некрозами, и составил $31,2 \pm 6,0$ года, длительность госпитализации – $8,5 \pm 3,0$ суток. В данной группе септический шок диагностировался в 70% случаев. У всех пациентов с ЦДГ длительность послешокового периода составляла около одних суток (медиана

Таблица | Table

Клиническая характеристика форм некроза гепатоцитов | Clinical characteristics of different forms of hepatocyte necrosis

Показатель Indicator	Массивные центрлобулярные некрозы гепатоцитов (n=18) Massive centrilobular necrosis (n=18)	Центролобулярная дискомплексация гепатоцитов (n=10) Centrilobular hepatocyte dissociation (n=10)	Очаговые центрлобулярные некрозы гепатоцитов (n=14) Focal centrilobular necrosis (n=14)
Частота развития, % Frequency of development, %	37,5	20,8	31,8
Длительность послешокового периода, суток Time since shock onset, days, Me (Q1; Q3)	2,0 (1,0; 6,0)	1,0 (0,5; 1,5)	0,5 (0,5; 0,5)
Минимальное систолическое артериальное давление, мм рт. ст. Minimum arterial pressure, mmHg, Me (Q1; Q3)	52,5 (46,8; 65,0)	50,0 (47,0; 67,0)	58,5 (53,5; 64,0)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Leukocytes, $\times 10^9/\text{L}$, Me (Q1; Q3)	18,5 (9,9; 22,4)	22,8 (15,5; 31,4)	13,0 (10,0; 23,7)
Билирубин общий, мкмоль/л Total bilirubin, $\mu\text{mol/L}$, Me (Q1; Q3)	23,6 (12,8; 63,6)	16,6 (12,8; 24,2)	28,6 (12,8; 34,6)
Билирубин прямой, мкмоль/л Direct bilirubin, $\mu\text{mol/L}$, Me (Q1; Q3)	20,9 (6,5; 45,6)	13,8 (5,5; 70,9)	10,8 (6,5; 21,9)
АЛТ, ед/л ALT, units/L, Me (Q1; Q3)	114,0 (91,3; 296,2)	79,1 (10,7; 188,3)	67,0 (0,5; 114,0)
АСТ, ед/л AST, units/L, Me (Q1; Q3)	167,3 (92,6; 364,5)	106,8 (69,1; 590,5)	83,9 (31,7; 179,0)
Прокальцитонин, нг/мл Procalcitonin, ng/mL, Me (Q1; Q3)	21,2 (1,2; 80,0)	9,8 (3,3; 31,9)	8,3 (6,0; 10,0)
Частота холестаза, % Frequency of cholestasis, %	83,0	37,5	33,0
Апоптоз, абсолютное количество в поле зрения, $\times 400$ Apoptosis, absolute quantity in the field of view, $\times 400$, Me (Q1; Q3)	0,9 (0,3; 2,4)	1,6 (0,6; 1,9)	1,9 (0,6; 4,0)
Количество нейтрофильных лейкоцитов в поле зрения, $\times 400$ Number of neutrophilic leukocytes the in field of view, $\times 400$, Me (Q1; Q3)	1,5 (0,5; 3,6)	7,8 (1,7; 9,2)	4,7 (1,0; 9,0)
Индекс Керногана Kernohan index	48,9 $\pm$ 3,5	45,5 $\pm$ 6,3	44,1 $\pm$ 3,0
Лейкоцитарные стазы, % случаев Leukocyte stasis, % of cases	33,0	20,0	14,0
Сладж-феномен, % Blood sludge, %	44,0	40,0	36,0
Диapedезные кровоизлияния, % Diapedetic hemorrhages, %	17,0	10,0	0,0

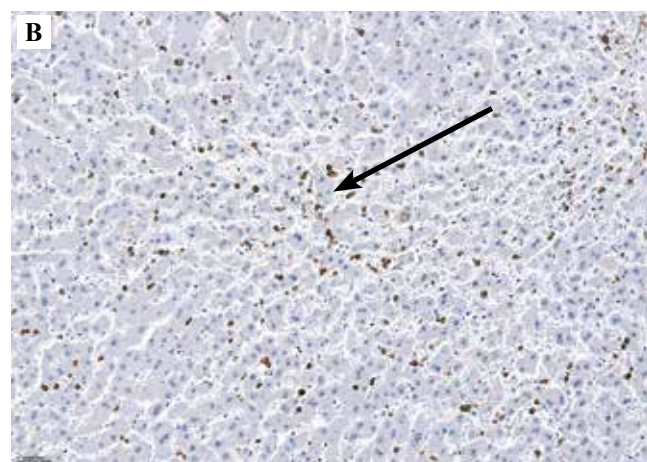
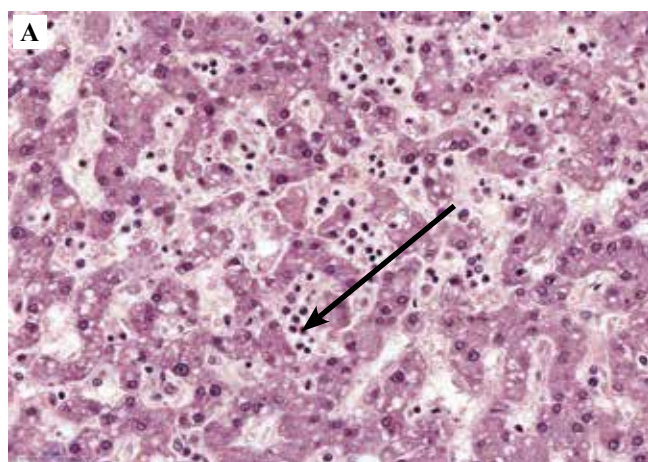


Рис. 2. А – нейтрофильные лейкоциты в просвете синусоидов (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$. В – CD15+ лейкоциты в просвете синусоидов (стрелка). Иммуногистохимическая реакция с CD15, $\times 100$

Fig. 2. A – neutrophilic leukocytes in the lumen of sinusoids (arrow). H&E stain, $\times 200$. B – CD15+ leukocytes in the lumen of sinusoids (arrow). Immunohistochemical reaction with CD15, $\times 100$

1,0 суток [0,5; 1,5]). Среднее артериальное давление максимально снижалось до 31,0 мм рт. ст. (медиана 50,0 мм рт. ст. [47,0; 67,0]). Индекс Керногана артерий портальных трактов составлял $45,5 \pm 6,3$ единицы.

Во всех наблюдениях отмечалось повышение уровня трансаминаз, в среднем активность АЛТ и АСТ находилась на уровне $152,1 \pm 85,4$ ед/л и $257,8 \pm 119,6$ ед/л (медиана АЛТ 79,1 ед/л [10,7; 188,3], АСТ – 106,8 ед/л [69,1; 590,5]). Прокальцитонин также был повышен (медиана 9,8 нг/мл [3,3; 31,9]).

Гипербилирубинемия выявлена у двух умерших (48,8 и 161,0 мкмоль/л) и соответствовала 2–3 баллам по шкале полиорганной недостаточности, морфологические признаки холестаза встречались чаще (в 38% наблюдений), медиана уровня общего билирубина при этом составляла 14,1 мкмоль/л (6,7; 161,0), прямого билирубина – 62,6 мкмоль/л (4,6; 120,6).

Лейкоцитарные стазы встречались в двух из 10 случаев (20%) (один в венах и один в артериях портальных трактов). Удельный объем нейтрофильных лейкоцитов составлял 7,8 единицы (1,7; 9,2), в сравнении с группой с МЦНГ он был достоверно выше ($p=0,039$).

Формирование фибриновых тромбов выявлено в половине случаев (четыре в венах и одно в артериях портальных трактов).

Сладж-феномен обнаружен в четырех случаях из 10 (40%) (четыре в венах и три в артериях портальных трактов). В одном случае (10%) имели место диапедзные кровоизлияния в области портальных трактов.

Удельный объем телец Каунсильмена в 1-й и 2-й зонах ацинусов составлял 1,6 ед. (0,6; 1,9) (табл.).

Очаговые центрлобулярные некрозы гепатоцитов (ОЦНГ) встречались у 14 умерших (33%). Они представляли собой некроз групп гепатоцитов с очаговым скоплением полиморфноядерных лейкоцитов (рис. 3).

Средний возраст умерших составил $41,0 \pm 7,9$ года, длительность госпитализации – $6,3 \pm 1,9$ суток.

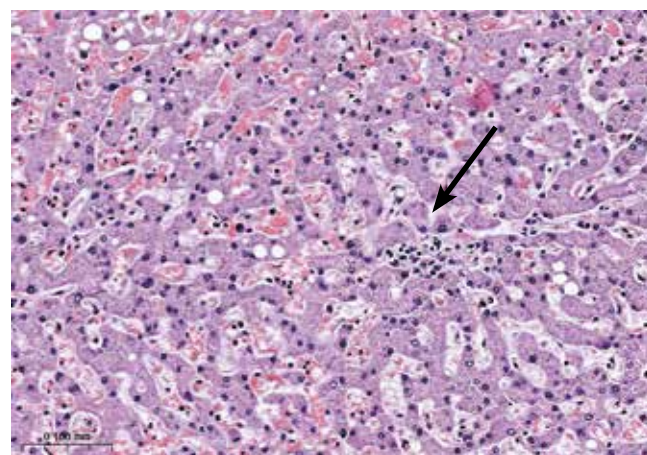


Рис. 3. Очаговые некрозы гепатоцитов 3-й зоны ацинуса (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 3. Focal necrosis of hepatocytes in zone 3 of the acinus (arrow). H&E stain, $\times 200$

В данной группе септический шок диагностировали в 50% случаев. Длительность послешокового периода в 12 наблюдениях (86%) составила менее суток, в двух – больше недели (восемь и 19 суток). Минимальный уровень среднего артериального давления был $64,3 \pm 4,3$ мм рт. ст. (медиана 58,5 мм рт. ст. [53,5; 64,0]). Индекс Керногана артерий портальных трактов составлял $44,1 \pm 3,0$ единицы.

Уровень трансаминаз был несколько повышен (медиана АЛТ 67,0 ед/л [0,5; 114,0], АСТ – 83,9 ед/л [31,7; 179,0]). Медиана уровня прокальцитонина составляла 8,3 нг/мл (6,0; 10,0), он оказался самым низким среди групп.

Гипербилирубинемия выявлялась в 56% случаев (32,7 мкмоль/л [28,6; 38,9]), в большинстве наблюдений соответствовала 2 баллам по шкале SOFA. При микроскопическом исследовании признаки хо-

лестазы выявлялись в 27% случаев, медиана общего билирубина в этих случаях составила 36,8 мкмоль/л (34,6; 38,9), прямого билирубина – 18,1 мкмоль/л (13,5; 22,6).

Лейкоцитарные стазы встречались в двух случаях из 14 (14%) (в одном случае в центральных венах, в другом и в венах, и в артериях портальных трактов). Медиана количества нейтрофильных лейкоцитов в поле зрения при $\times 400$ составила 4,7 единицы (1,0; 9,0).

Формирование фибриновых тромбов выявлено в трех случаях (21%) (два в центральных венах, одно в венах портальных трактов).

Сладж-феномен обнаруживался в пяти случаях из 14 (36%) (один в центральных венах, четыре в венах и три в артериях портальных трактов). Диапедзные кровоизлияния отсутствовали во всех случаях.

Удельный объем телец Каунсильмена составил 1,9 единицы (0,6; 4,0) (табл.).

Обсуждение

Результаты исследования показали, что характер и выраженность некротических изменений гепатоцитов в 3-й зоне ацинусов в первую очередь связаны со степенью снижения артериального давления и временем, прошедшим после развития септического шока.

Так, умершие в первые сутки после развития шока по характеру изменений гепатоцитов 3-й зоны ацинусов в основном распределяются на группы с ОЦНГ (медиана систолического артериального давления (САД) 58,5 мм рт. ст.) и с ЦДГ, где снижение артериального давления более выраженное (САД 50,0 мм рт. ст. [47,0; 67,0]). Начиная со вторых суток изменения в печени у умерших в большей степени представлены МЦНГ (САД 52,5 мм рт. ст. [46,8; 65,0]). Примерно одинаковое САД при ЦДГ и МЦНГ, а также более раннее развитие ЦДГ свидетельствуют о стадийности процесса ишемической гибели гепатоцитов.

Кроме уровня САД подтверждением роли нарушения центральной гемодинамики в формировании некротических изменений гепатоцитов служит уровень индекса Керногана артериол портальных трактов – более низкий (большая дилатация сосудов сразу после развития шока) в группах с ЦДГ и ОЦНГ в сравнении с умершими с МЦНГ.

Наличие и соответствие признаков активации свертывающей системы крови (выявление в паренхиме печени сладж-феномена, фибриновых тромбов, диапедзных кровоизлияний) некротическим изменениям гепатоцитов свидетельствуют о ее роли в формировании некроза клеток печени при сепсисе, при этом степень активации свертывающей системы не позволяет рассматривать данный механизм как ведущий при септическом поражении печени.

Морфологическая степень повреждения гепатоцитов (очаговые некрозы, дискомплексация гепатоцитов, массивные центролобулярные некрозы) подтверждается клинико-лабораторными проявлениями синдрома

цитолиза – уровнями активности АЛТ, АСТ, гипербилирубинемии [12], имеющими при этом некоторые особенности. Так, амплитуда активности АСТ выше, чем АЛТ, что, возможно, связано с общими ишемическими повреждениями в организме при сепсисе, степени повреждения гепатоцитов соответствовал только уровень прямого билирубина.

Описываемый в литературе при сепсисе гипоксический гепатит, клинически характеризуемый длительным или транзиторным повышением активности трансаминаз в сыворотке крови (в 20 раз по сравнению с верхней границей нормы) в условиях сосудистой, сердечной или дыхательной недостаточности при исключении иных причин повреждения печени, встречается достаточно редко. В нашем исследовании, несмотря на выраженные некротические изменения в гепатоцитах в изучаемых группах, только три наблюдения, соответствовали критериям гипоксического гепатита. При этом изменения 3-й зоны ацинусов в двух из них были представлены массивными центролобулярными некрозами, а в одном имели место очаговые некрозы гепатоцитов.

Схожая картина наблюдалась и при оценке уровня гипербилирубинемии у умерших с некротическими изменениями 3-й зоны ацинусов. Согласно данным литературы [14], значимое повышение уровня билирубина отмечается примерно в 15% случаев гипоксического гепатита. Чувствительность этого метода оценки повреждения печени у пациентов в ранние сроки септического процесса также явно недостаточна, обосновывая необходимость поиска новых подходов.

Данный феномен ставит вопрос о критериях диагноза «гипоксический гепатит» и возможности использования его при оценке ишемических поражений печени при шоке.

Заключение

В центролобулярных отделах печени при сепсисе в зависимости от степени снижения артериального давления и времени, прошедшего после его развития, возникают массивные центролобулярные некрозы, центролобулярная дискомплексация и очаговые некрозы гепатоцитов, наличие которых в части случаев можно расценивать не только как форму, но и как стадию поражения (центролобулярная дискомплексация гепатоцитов и массивные центролобулярные некрозы гепатоцитов) печени при сепсисе.

Основным механизмом формирования некроза гепатоцитов служит нарушение центральной гемодинамики вследствие септического шока. Ишемическое повреждение печени из-за тромбоскулита существенного значения в генезе формирования печеночной недостаточности не имеет.

Клинико-лабораторным показателем, в большей степени характеризующим повреждение печени при сепсисе, является уровень прямого билирубина в сыворотке крови.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – В.С. Чирский, Е.А. Андреева, В.С. Сидорин.

Сбор и обработка материала – В.С. Чирский, Е.А. Андреева, Н.А. Наливкина.

Написание текста – В.С. Чирский, Е.А. Андреева, Н.А. Наливкина.

Редактирование – В.С. Чирский, Е.А. Андреева, В.С. Сидорин.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – V.S. Chirsky, E.A. Andreeva, V.S. Sidorin.

Collected the data and performed the analysis – V.S. Chirsky, E.A. Andreeva, N.A. Nalivkina.

Wrote the paper – V.S. Chirsky, E.A. Andreeva, N.A. Nalivkina.

Edited the manuscript – V.S. Chirsky, E.A. Andreeva, V.S. Sidorin.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16045. DOI: 10.1038/nrdp.2016.45.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. Third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- Iskander KN, Osuchowski MF, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S, Stepien D, Valentine C et al. Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses and evolving understanding. *Physiol Rev*. 2013;93(3):1247–88. DOI: 10.1152/physrev.00037.2012.
- Руднов В.А., Кулабухов В.В. Сепсис-3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2016;13(4):4–11. DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11.
Rudnov VA, Kulabukhov VV. Sepsis-3: updated main definitions, potential problems and next practical steps. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii = Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2016;13(4):4–11 (In Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11.
- Чирский В.С., Юзвинкевич А.К., Андреева Е.А. Критерии морфологической диагностики сепсиса. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2018;64(4):66–71. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36462884> (получено 24.03.2025).
Chirsky VS, Yuzvinkevich AK, Andreeva EA. Criteria for morphological diagnosis of sepsis. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;64(4):66–71 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36462884> (accessed 24.03.2025).
- Корольков А.Ю., Попов Д.Н., Кутаева М.А., Танцев А.О. Критерии диагностики и лечебная тактика при остром холангите и билиарном сепсисе: взгляд с современных позиций. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2019;S1:40–43. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38166078> (получено 24.03.2025).
Korolkov AY, Popov DN, Kutayeva MA, Tantsev AO. Diagnostic criteria and management of acute cholangitis and biliary sepsis: the modern view on the problem. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;S1:40–43 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38166078> (accessed 24.03.2025).
- Боровая Т.Г., Жуховицкий В.Г., Андреевская С.Г., Черкасова М.Н. Гистологические изменения печени и почек при экспериментальном сепсисе в аспекте специфики строения их микроциркуляторного русла. *Патогенез*. 2017;15(4):32–37. DOI: 10.25557/GM.2018.4.9746.
Borovaya TG, Zhukhovitsky VG, Andreevskaya SG, Cherkasova MN. Histological changes of the liver and kidneys in experimental sepsis related with structural features of their microvasculature. *Patogenez = Pathogenesis*. 2017;15(4):32–37 (In Russ.). DOI: 10.25557/GM.2018.4.9746.
- Воробьева О.В. Изменения в органах при инфицировании COVID-19 с развитием септикопиемии. *Профилактическая медицина*. 2021;24(10):89–93. DOI: 10.17116/profmed.20212410189.
Vorobyeva OV. Changes in organs in COVID-19 infection with septicopyemia. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(10):89–93 (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed.20212410189.
- Чирский В.С., Андреева Е.А., Юзвинкевич А.К., Гайворонский И.В. Патологоанатомическая характеристика септического шока в условиях современной терапии. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2020;9(1):69–76. DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-1-69-76.
Chirskii VS, Andreeva EA, Yuzvinkevich AK, Gaivoronskii IV. Pathological characteristics of septic shock in modern therapy. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2020;9(1):69–76 (In Russ.). DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-1-69-76.
- Свиридова С.П., Патютко Ю.И., Сотников А.В. Сепсис и дисфункция печени – современное состояние проблемы. *Вестник интенсивной терапии*. 2016;1:3–12. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26487711> (получено 24.03.2025).
Sviridova SP, Patyutko YuI, Sotnikov AV. Sepsis and liver dysfunction: state of the art. *Annals of Critical Care*. 2016;1:3–12 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26487711> (accessed 24.03.2025).
- Скворцов В.В., Горбач А.Н. Сепсис-индуцированная дисфункция печени: современная диагностика и стратегии лечения. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(15):80–84. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-15-80-84.
Skvortsov VV, Gorbach AN. Sepsis-induced liver dysfunction: current diagnosis and treatment strategies. *Effective pharmacotherapy*. 2020;16(15):80–84 (In Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-15-80-84.
- Мишнев О.Д., Туманова У.Н., Щеголев А.И. Патология печени при сепсисе. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017;8-2:267–271. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29902359> (получено 24.03.2025).

- Mishnev OD, Tumanova UN, Shchegolev AI.* Pathology of the liver in sepsis. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2017;8-2:267–271 (In Russ). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29902359> (accessed 24.03.2025).
13. *Bakker J, Grover R, McLuckie A, Holzapfel L, Andersson J, Lodato R et al.* Administration of the nitric oxide synthase inhibitor NG-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) by intravenous infusion for up to 72 hours can promote the resolution of shock in patients with severe sepsis: results of a randomized, doubleblind, placebo-controlled multicenter study (study no. 144-002). *Crit Care Med.* 2004;32(1):1–12. DOI: 10.1097/01.CCM.0000105118.66983.19.
14. *Сторожаков Г.И., Осканова Р.С., Ильченко Л.Ю., Косюра С.Д., Федоров И.Г.* Гипоксический гепатит. *Архивъ внутренней медицины.* 2014;20(6):42–47. DOI: 10.20514/2226-6704-2014-0-6-42-47.
- Storozhakov GI, Oskanova RS, Ilchenko LYu, Kosyura SD, Fedorov IG.* Hypoxic hepatitis. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2014;20(6):42–47 (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2014-0-6-42-47.

Информация об авторах

Вадим Семенович Чирский – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

Елена Анатольевна Андреева – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

Наталья Александровна Наливкина – старший преподаватель кафедры патологической анатомии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

Василий Сергеевич Сидорин – доктор медицинских наук, доцент, научный сотрудник научно-исследовательского отдела медико-биологических исследований Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

Author information

Vadim S. Chirsky – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Anatomic Pathology, S.M. Kirov Military Medical Academy. <https://orcid.org/0000-0003-3215-3901>

Elena A. Andreeva – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Anatomic Pathology, S.M. Kirov Military Medical Academy. <https://orcid.org/0000-0003-1973-9211>

Natalya A. Nalivkina – Senior Lecturer, Department of Anatomic Pathology, S.M. Kirov Military Medical Academy. <https://orcid.org/0000-0001-9592-6858>

Vasiliy S. Sidorin – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Researcher, Research Department (Medical and Biological Research), S.M. Kirov Military Medical Academy. <https://orcid.org/0000-0001-5116-1291>