

DOI: 10.26693/jmbs07.03.014

УДК 616.36-002-36.11

Бойчак М. П.¹, Федорова О. О.¹, Ілляшенко Ю. М.²,

Журко М. М.¹, Антонов А. Б.²

НЕСПЕЦИФІЧНИЙ РЕАКТИВНИЙ ГЕПАТИТ – НЕВІДОМИЙ АБО ЗАБУТИЙ ДІАГНОЗ? (стилий огляд та запрошення до дискусії)

¹ Українська військово-медична академія, Київ, Україна

² Військово-медичний клінічний центр Північного регіону, Харків, Україна

Метою роботи був аналіз та узагальнення відомостей джерел наукової літератури щодо неспецифічного реактивного гепатиту.

Матеріали та методи. У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи.

Результати. Гострі та хронічні захворювання печінки в структурі патології внутрішніх органів посідають одне з провідних місць. Серед гепатитів досить рідко згадується та діагностується неспецифічний реактивний гепатит (код K75.2 за МКХ-10; DB97 – за МКХ-11) – вторинний гепатит, викликаний низкою ендогенних та екзогенних факторів, що відображає реакцію печінки на будь-яке соматичне захворювання. Публікацій, що присвячені цій проблемі, досить мало, але багато публікацій про відхилення функціональних печінкових тестів – білірубину, аланін- та аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази при багатьох патологічних станах, зокрема у пацієнтів в критичному стані незалежно від його причини, при важкій травмі, при кардіальній та гострій хірургічній патології, кишкових розладах. Часті ознаки печінкової дисфункції при багатьох захворюваннях водночас з малою кількістю клінічних діагнозів неспецифічного реактивного гепатиту свідчить про наявну проблему гіподіагностики, яку можна пояснити відсутністю чітких клініко-лабораторних та інструментальних ознак цього захворювання. Визначення біомаркерів функції печінки, які застосовують у рутинній клінічній практиці, потребує якісного та кількісного уточнення, ультразвукове дослідження не завжди інформативне, а комп'ютерна томографія не завжди доступна. Це свідчить про актуальність проблеми визначення поняття та критеріїв діагностики неспецифічного реактивного гепатиту та про необхідність масштабних клінічних досліджень, особливо при критичних станах різноманітної етіології, в патогенезі яких мають місце гемодинамічні розлади та системна запальна відповідь.

Висновки. Низьку діагностику неспецифічного реактивного гепатиту можна пояснити не тільки необізнаністю лікарів, але відсутністю чітких критеріїв діагностики. Справжня розповсюдженість

неспецифічного реактивного гепатиту не відповідає частоті патології у клінічних діагнозах.

Ключові слова: печінка, неспецифічний реактивний гепатит, печінкова дисфункція, фактори ризику.

Вступ. В структурі патології внутрішніх органів одне з провідних місць посідають гострі та хронічні захворювання печінки. Наслідком цих захворювань у багатьох випадках є розвиток цирозу печінки, якій посідає 11 місце серед провідних причин смерті та 15 місце серед причин захворюваності населення у світі [1]. Згідно результатам глобальних досліджень абсолютна кількість хронічних захворювань у світі печінки сягає 1,5 млрд випадків, серед яких переважають неалкогольна жирова дистрофія печінки, вірусні гепатити та алкогольні гепатити. Ця патологія переважає і в структурі причин смерті від цирозу печінки. На смертність від цирозу внаслідок хронічних гепатитів іншої етіології (криптогенний, біліарний, токсичний, автоімунний та ін.) припадає до 8% випадків серед чоловіків та 17,3% серед жінок [2, 3].

У міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду захворювання печінки віднесено до класу хвороб органів травлення (K00-K93), блок K70-K77. Крім цього, гепатити кодуються в інших класах (вірусний гепатит (B15-B19); хвороба Вільсона (E83.0), гемохроматоз (E83.1), жовтяниця без додаткового уточнення (R17.0), синдром Рейе (G93.7) [4]. Більшість блоків містить пряме посилання на головний етіологічний фактор, але при аналізі класу K75 (інші запальні захворювання печінки) виникають питання до блоку K75.2 – неспецифічний реактивний гепатит. У МКХ-11 неспецифічний реактивний гепатит (Nonspecific reactive hepatitis) кодується DB97 [5].

Вперше термін «неспецифічний реактивний гепатит» був запропонований в 50-х роках минулого століття [6] і на цей час під цією патологією розуміють «вторинний гепатит, що виникає при багатьох захворюваннях внаслідок дифузної реакції печінки на позапечінкові захворювання [7], або «вторинний гепатит, викликаний низкою ендогенних та екзогенних факторів, що відображає реакцію печінки

на будь-яке соматичне захворювання, якій характеризується помірно вираженими морфологічними змінами печінки, помірно вираженими клінічними та лабораторними показниками та доброякісним перебігом і може виявлятися як початкова клініко-морфологічна стадія ураження печінки під дією екзогенних факторів, зокрема наркотиків, ліків та токсинів [8]. Головна складова в цих визначеннях патології це «вторинний», тобто є основна патологія, що призводить до ураження печінки. Інша складова «при багатьох захворюваннях» потребує ретельного аналізу: якщо багато захворювань, то чому діагноз «неспецифічний реактивний гепатит» дуже рідко фігурує у клінічних діагнозах терапевтичних, кардіологічних, хірургічних, неврологічних та інших відділень.

Метою роботи був аналіз та узагальнення відомостей джерел наукової літератури щодо неспецифічного реактивного гепатиту.

Матеріали та методи. У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи. Пошук виконувався в базах даних Google Scholar, NCBI, PUBMED і Web of Science з використанням рекомендацій PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis).

Результати дослідження та їх обговорення. Під час аналізу публікацій автори звернули увагу на дуже малу кількість публікацій, що присвячені цій проблемі, і навіть в цій обмеженій кількості публікацій майже не застосовується термін «неспецифічний реактивний гепатит», частіше застосовуються інші терміни, які не відповідають термінології МКХ-10 (застійна печінка, кардіогенний ішемічний гепатит, шокова печінка, посттравматичний гепатит та ін.). Але цю розбіжність можна пояснити не стільки необізнаністю лікарів, скільки відсутністю єдиних підходів до діагностики.

Але, незважаючи на відсутність у статтях прямого відсилання до діагнозу «неспецифічний реактивний гепатит», досить багато публікацій про відхилення функціональних печінкових тестів – білірубину, аланін- та аспартатамінотрансферази (АЛТ, АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ) (в англійській літературі «Liver function tests») при багатьох патологічних станах. Зокрема S.J. Thomson та співавт. (2009) у 61% хворих, що надходили на лікування у відділення інтенсивної терапії (ВІТ), виявляли підвищення печінкових проб, причому збільшення рівня АЛТ, ЛФ та ГГТ виявилось фактором смерті протягом 30 днів після госпіталізації (відношення шансів 2,7 (1,2-6,0), 2,8 (1,1-7,3) та 3,9 (1,9-8,3 відповідно) [9]. У систематичному огляді T. Horvatits та співавт. (2019) здійснено висновок, що пошкодження та недостатність печінки спостерігаються у 20% пацієнтів ВІТ та корелюють зі збільшенням

частоти ускладнень та смертності [10]. В структурі вторинних уражень печінки автори виділяють холестатичні, гіпоксичні та змішані форми патології, визначення якої важливо з точки зору розуміння механізмів розвитку, прогнозу, діагностики та вибору оптимальної терапії.

На переважанні холестатичної та гіпоксичної форм ураження печінки при критичних станах наполягають і інші автори. А. Cheung та S. Flamm (2019) вважають причиною гіпоксичних уражень печінки застійні процеси з порушенням регіонального кровообігу та з подальшим гепатоцелюлярним пошкодженням, а холестатичну форму пов'язують з пригніченням основного регулятора обміну жовчних кислот (рецептора FXR) та зі збільшенням їх цитотоксичних форм [11]. M. Jenniskens та співавт. (2018) звертають увагу, що холестатичні зміни виникають вже на ранніх етапах критичних станів, але сприймаються лікарями як незначні відхилення біохімічних показників, що призводить до ігнорування можливих механізмів печінкової дисфункції та їх запізнілої корекції. Автори вважають, що виявлення холестатичної дисфункції залишається складною проблемою через відсутність стандартних специфічних лабораторних тестів особливо в умовах критичного стану [12]. Варто відмітити, що збільшення циркулюючих жирних кислот в крові хворих у критичному стані підтверджується не тільки клінічними, але експериментальними даними. Встановлено, що цьому збільшенню сприяє пригнічення рецепторів зворотного зв'язку та тлі триваючого синтезу жовчних кислот, що лише частково пояснюється відсутністю повноцінного харчування [13]. Крім цього, можливим механізмом холестатичних уражень печінки вважають розвиток вторинного склерозуючого холангіту, якій, у свою чергу, пов'язують з системною гіпоксією, яка критично впливає на кровопостачання жовчних протоків та синдром системної запальної відповіді [14].

З іншого боку, за результатами систематичного огляду публікацій в базі даних Medline автори стверджують, що збільшення змісту некон'югованого білірубину та жовчних кислот у пацієнтів в критичному стані свідчить про здатність печінки синтезувати менш токсичні форми цих речовин та не завжди вказує на холестаза, як на патологічний процес. Автори вважають, що це може бути адаптаційною реакцією на змінену продукцію жовчних кислот, що може бути корисним для виживання [15].

Досить частою причиною критичного стану є важка травма. При цьому, грає роль не тільки безпосередньо травма печінки, після якої найбільш значимим було збільшення активності АЛТ більш, ніж в 2 рази [16]. Збільшення активності трансаміназ спостерігалось і при травмах іншої локалізації

(без первинного пошкодження печінки). Зокрема, повідомляється про збільшення рівня АСТ вже через 2 години та АЛТ через добу після перелому стегна з крововтратою 20-25% ОЦК, що зберігалось до 28-ї доби після травми [17]. У хворих з множинною та поєднаною травмою тазу збільшення АЛТ, АСТ та ЛДГ відмічається вже з першої доби після травми [18].

За даними А. А. Гудими та співавт. (2015) ознаки порушення жовчоутворювальної функції печінки (зменшення утворення жовчних кислот, кон'югації білірубину та накопичення холестеролу) виявлялись вже в ранньому періоді травматичної хвороби та були найбільш виразними на 7-у добу після експериментальної скелетної, черепно-мозкової та поєднаної травми [19]. Р. В. Близнюк та співавт. (2015) виявили збільшення активності АЛТ в сироватці крові в 2,1 рази через добу, в 2,5 рази через 3 доби та в 2,7 рази – через 7 діб після політравми [20]. З цим погоджуються результати досліджень інших авторів [21]. Варто відмітити, що результати біохімічних досліджень підтверджуються морфологічними змінами в печінці. Так при електронній мікроскопії біоптатів печінки після експериментальної політравми виявлено порушення синусоїдних гемокапілярів, деструкція плазматичних та органоїдних мембран гепатоцитів, які найбільш виразні на 14-у добу після травми [22].

Досить частими та виразними є ознаки уражень печінки після черепно-мозкової травми (ЧМТ) [23, 24, 25]. Встановлено, що вже через 2 години після ЧМТ виявляються ознаки гострої запальної відповіді, через 6 годин – ознаки запалення, а через 2 та 24 години – зниження печінкових транскрипційних факторів Gli-1, Gli-2, Gli-3. Через 2 години також виявлялось зменшення кількості рецепторів та транспортерів жовчних кислот [26]. При цьому, збільшення рівня трансаміназ спостерігалось і у пацієнтів в реабілітаційному періоді після ЧМТ, що не залежало від демографічних даних, механізму та важкості травми [27].

Не менше значення ураження печінки мають при абдомінальній хірургічній патології. Зокрема, реактивний гепатит є одним з ускладнень жовчокам'яної хвороби та холециститу, причому його розвиток вважають закономірним. Збільшення печінки виявлено майже у 2/3 пацієнтів з холециститом, майже у 60% виявлено збільшення концентрації трансаміназ, а більш ніж у 80% спостерігалось збільшення лужної фосфатази. Запальні зміни в печінці підтверджено даними УЗД та КТ досліджень. Автори вважають, що клінічні прояви реактивного гепатиту на тлі холециститу приховані та не привертають увагу лікаря. [28]. Більш частим виявилось збільшення активності ЛФ та ГГТ [29]. Ураження печінки при ЖКХ та гострому холеци-

титі вважають наслідком збільшення тиску у печінкових та позапечінкових жовчних протоках (на тлі холедохолітіазу) та запальної відповіді з активацією вільнорадикального окислення (на тлі гострого холециститу) [30].

Досить частою причиною печінкової дисфункції є кардіальна патологія, яку інтерпретують як «застійна гепатопатія» у випадках хронічної серцевої недостатності, або як «кардіогенний ішемічний гепатит» у випадках гострої серцевої патології (гостра серцева недостатність, на тлі інфаркту міокарда, гострих порушень ритму, клапанної патології та ін.) [31-33]. Печінкова дисфункція у випадках застійної патології формується в результаті локальної гіпоксії внаслідок переповнення кров'ю центральних вен та центральної частини печінкових часточок та проявляється збільшенням маркерів цитолізу (трансаміназ) та/або маркерів холестази (ГГТ та ЛФ) [33, 34]. У випадках кардіогенного ішемічного гепатиту основну роль грають також гіпоксичні ураження гепатоцитів внаслідок недостатньої перфузії органу [35, 36]. Ішемічний гепатит є наслідком кардіальної патології у 70% випадків, а загалом спостерігається від 11 до 22% реанімаційних хворих [37].

Крім гіпоксії та системної запальної відповіді у розвитку вторинних уражень печінки значну роль грає стан кишечника, зокрема, склад мікробіоти, захисного слизового бар'єру, місцевого кишкового імунітету. Продукти метаболізму кишкової мікробіоти та інший вміст кишечника на тлі дисбіозу, порушень моторно-евакуаторної та бар'єрної функції, нерідко з феноменом бактеріальної транслокації мають безпосередній вплив на гепатоцити та можуть викликати її гостре пошкодження [38-40]. Доведено, що взаємодія кишечника та печінки відіграє важливу роль в патогенезі не тільки гострих, але й при хронічних гепатитах, алкогольній хворобі печінки, неалкогольній жировій дистрофії печінки та ін. [41]. При цьому, порушення функції кишечника та опосередкованої печінкової дисфункції слід очікувати не тільки при безпосередньої його ураженні, але і при критичних станах, які супроводжуються розладами системної гемодинаміки з централізацією кровообігу, яке відбувається за рахунок вісцерального кровотоку.

Це далеко неповний перелік захворювань, які можуть призвести до розвитку вторинного гепатиту. Практичні це всі захворювання, в патогенезі яких грають роль системні або локальні розлади кровотоку, синдром запальної системної відповіді, ураження шлунково-кишкового тракту та ендогенна токсемія. Крім цього, важливу роль мають токсичні ураження печінки внаслідок поліпрагмазії. В цих випадках питань не виникає, якщо встановлено факт застосування гепатотоксичного препарату

та зареєстровано його побічну дію, але на практиці, особливо у пацієнтів у критичному стані застосовують кілька препаратів, комбінація яких може викликати ураження печінки, хоча гепатотоксичність окремих препаратів незареєстрована.

Якщо потенційні причини та механізми розвитку неспецифічного реактивного гепатиту багаточисельні, то виникає питання – чому цей діагноз майже не зустрічається? Можливо саме ця форма гострого ураження печінки є причиною хронічного криптогенного гепатиту?

Вважаємо, це пов'язано головним чином з відсутністю чітких критеріїв діагностики. В основі діагностики є оцінка маркерів печінкової функції, які належать до функціональних печінкових тестів: сироваткова АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТ та білірубін. Гепатоцелюлярне ураження визначається як непропорційне підвищення рівнів АСТ та АЛТ у порівнянні з ЛФ. Холестатичне ураження визначається як непропорційне підвищення рівня ЛФ порівняно з рівнями АСТ та АЛТ. Збільшений рівень кон'югованого білірубину свідчить про гепатоцелюлярне захворювання або холестаза [42]. Але найчастіше в практичній діяльності застосовують визначення тільки активності трансаміназ, що знижує клінічну значимість тесту. Відомо, що майже у 10% населення США рівень трансаміназ збільшений, а помірно збільшення (яким вважають збільшення менш ніж в 5 разів! відносно верхньої межі норми) є досить частим явищем [43]. За даними S. Radcke та співавт.

(2015) відхилення функціональних печінкових тестів спостерігається у 21,7% населення [44]. Тому ж верхня межа норма також досить варіабельна та залежить від географічного положення, статі, метаболічного статусу та ін. [45, 46].

Інструментальні методи діагностики, які застосовують лише у частині хворих за окремими показаннями також виявились не зовсім інформативними. Зокрема, ультразвукове дослідження (УЗД) є методом вибору першої лінії при наявності гепатобіліарних симптомів [47]. Але УЗД у багатьох випадках не виявило причини збільшення трансаміназ у реанімаційних хворих [48]. Більш інформативними є комп'ютерна, у тому числі, мультиспіральна томографія, яка дозволяє виявити порушення структури печінки та їх характер [49], але цей метод також не є рутинним та розповсюдженим. Біопсія печінки у зв'язку з інвазивністю та специфічними ускладненнями також застосовується дуже рідко.

Заключення. Справжня розповсюдженість неспецифічного реактивного гепатиту не відповідає частоті патології у клінічних діагнозах. Низьку діагностику неспецифічного реактивного гепатиту можна пояснити не тільки необізнаністю лікарів, але відсутністю чітких критеріїв діагностики.

Перспективи подальших досліджень. Потребує подальшого вивчення визначення неспецифічного реактивного гепатиту та чітких критеріїв його діагностики.

References

- Cheemera S, Balakrishnan M. Global epidemiology of chronic liver disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021 Jun 4;17(5):365-370. PMID: 34136143. PMCID: PMC8177826. doi: 10.1002/cld.1061
- Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Nov;18(12):2650-2666. PMID: 31401364. PMCID: PMC7007353. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.060
- GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar;5(3):245-266. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8
- WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) Version for 2010. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2010/en#>
- WHO. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version : 02/2022). Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
- Popper H, Schaffner F. Liver: structure and function. NY-Toronto-London: McGraw-Hill Book Company Inc.; 1957. 777 p. doi: 10.1113/expphysiol.1957.sp001289
- Gubergryts NB, Lukashevych GM. Kryptogennyy gepatyt: zagadochnyy i mnogolykyy [Cryptogenic hepatitis: mysterious and many-sided]. *Zdorov'ya Ukrainy*. 2013;9:14-17. [Russian]
- Nurmagomaev MS, Magomedova ZS, Kagramanova ZS. Lyteraturnyy obzor: khronycheskye gepatyty v klynyke vnutrennykh bolezney [Literature review: chronic hepatitis in the clinic of internal diseases]. *Nauchnoe obozrenye. Medytsynskye nauky*. 2016;5:77-91. [Russian]
- Thomson SJ, Cowan ML, Johnston I, Musa S, Grounds M, Rahman TM. 'Liver function tests' on the intensive care unit: a prospective, observational study. *Intensive Care Med*. 2009 Aug;35(8):1406-11. PMID: 19513695. doi: 10.1007/s00134-009-1511-7
- Horvatits T, Drolz A, Trauner M, Fuhrmann V. Liver Injury and Failure in Critical Illness. *Hepatology*. 2019 Dec;70(6):2204-2215. PMID: 31215660. doi: 10.1002/hep.30824

11. Cheung A, Flamm S. Hepatobiliary Complications in Critically Ill Patients. *Clin Liver Dis*. 2019 May;23(2):221-232. PMID: 30947873. doi: 10.1016/j.cld.2018.12.005
12. Jenniskens M, Langouche L, Van den Berghe G. Cholestatic Alterations in the Critically Ill: Some New Light on an Old Problem. *Chest*. 2018 Mar;153(3):733-743. PMID: 28847548. doi: 10.1016/j.chest.2017.08.018
13. Jenniskens M, Güiza F, Oorts M, Vander Perre S, Derde S, Dufour T, et al. On the Role of Illness Duration and Nutrient Restriction in Cholestatic Alterations that Occur During Critical Illness. *Shock*. 2018 Aug;50(2):187-198. PMID: 29076974. PMCID: PMC6039378. doi: 10.1097/SHK.0000000000001001
14. Leonhardt S, Veltzke-Schlieker W, Adler A, Schott E, Hetzer R, Schaffartzik W, et al. Trigger mechanisms of secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients. *Crit Care*. 2015;19:131. PMID: 25886728. PMCID: PMC4407292. doi: 10.1186/s13054-015-0861-5
15. Jenniskens M, Langouche L, Vanwijngaerden YM, Mesotten D, Van den Berghe G. Cholestatic liver (dys)function during sepsis and other critical illnesses. *Intensive Care Med*. 2016 Jan;42(1):16-27. PMID: 26392257. doi: 10.1007/s00134-015-4054-0
16. Tan KK, Bang SL, Vijayan A, Chiu MT. Hepatic enzymes have a role in the diagnosis of hepatic injury after blunt abdominal trauma. *Injury*. 2009 Sep;40(9):978-83. PMID: 19535055. doi: 10.1016/j.injury.2009.02.023
17. Kozak DV. Dynamika pokaznykiv tsytolizu v umovakh politravmy [Dynamics of cytolysis in polytrauma]. *Shpytalna khirurgiya*. 2012;2:50-52. [Ukrainian]
18. Kalynkyn OG, Lobanov GV, Grydasova EY, Kalynkyn AO, Alyev EF. Proyavlenye metabolycheskoy reaktsyy u postradavshykh s mnozhestvennoy y sochetannoy travmoy taza v ostrom y rannem peryodakh travmatycheskoy bolezny [Manifestation of a metabolic reaction in patients with multiple and concomitant pelvic trauma in the acute and early periods of traumatic illness]. *Travmatologiya, ortopedyya y voennaya medytsyna*. 2019;1:16-23. [Russian]
19. Gudyma AA, Mykhaylyuk IA, Mykhaylyuk VM. Dynamika pokaznykiv zhovchoutvoryvalnoyi funktsiyi pechinky u vidpovid na skeletnu, cherepno-mozkovu ta poyednanu travmy v ranniy period travmatychnoyi khvoroby [Dynamics of indicators of biliary function of the liver in response to skeletal, craniocerebral and combined injuries in the early period of traumatic illness]. *Medychna ta klinichna khimiya*. 2015;17(3):66-70. [Ukrainian]. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2015.v17.i3.5054
20. Blyznyuk RV, Uglyar YuV, Kozak DV. Vplyv khronichnogo gepatytu na dynamiku pokaznykiv tsytolizu i kholestazu v ranniy period pislya eksperymentalnoyi politravmy [Influence of chronic hepatitis on the dynamics of cytolysis and cholestasis in the early period after experimental polytrauma]. *Aktualnye problemy transportnoy medytsyny*. 2015;4(2):142-148. [Ukrainian]
21. Prydruga SM, Bondarenko Yul, Borys RM. Dynamika pokaznykiv tsytolizu ta endogennoyi intoksykatsiyi v period piznykh proyaviv travmatychnoyi khvoroby ta yikh korektsiya tiotriazolinom [Dynamics of cytolysis and endogenous intoxication in the period of late manifestations of traumatic disease and their correction by thiotriazoline]. *Klinichna ta eksperymentalna patologiya*. 2013;12(1(43)):42-45. [Ukrainian]. doi: 10.24061/1727-4338.XII.1.43.2013.10
22. Kozak DV, Volkov KS. Elektronnomikroskopichnyy stan pechinky pry eksperymentalniy politravmi [Electron microscopic state of the liver in experimental polytrauma]. *Svit medytsyny ta biologiyi*. 2014;2(44):126-128. [Ukrainian]
23. Mykhaylyuk IA, Gudyma AA, Mykhaylyuk VM. Dynamika pokaznykiv tsytolizu v umovakh rannogo periodu travmatychnoyi khvoroby pislya skeletnoyi, cherepno-mozkovoyi travmy ta yikh poyednannya [Dynamics of cytolysis in the early period of traumatic disease after skeletal, traumatic brain injury and their combination]. *Visnyk naukovykh doslidzhen*. 2015;1:120-122. [Ukrainian]
24. Fox A, Sanderlin JB, McNamee S, Bajaj JS, Carne W, Cifu DX. Elevated liver enzymes following polytraumatic injury. *J Rehabil Res Dev*. 2014;51(6):869-74. PMID: 25479083. doi: 10.1682/JRRD.2013.10.0233
25. Sanfilippo F, Veenith T, Santonocito C, Vrettou CS, Matta BF. Liver function test abnormalities after traumatic brain injury: is hepato-biliary ultrasound a sensitive diagnostic tool? *Br J Anaesth*. 2014 Feb;112(2):298-303. PMID: 24067331. doi: 10.1093/bja/aet305
26. Nizamutdinov D, DeMorrow S, McMillin M, Kain J, Mukherjee S, Zeitouni S, et al. Hepatic alterations are accompanied by changes to bile acid transporter-expressing neurons in the hypothalamus after traumatic brain injury. *Sci Rep*. 2017 Jan 20;7:40112. PMID: 28106051. PMCID: PMC5247752. doi: 10.1038/srep40112
27. Fox A, Sanderlin JB, McNamee S, Bajaj JS, Carne W, Cifu DX. Elevated liver enzymes following polytraumatic injury. *J Rehabil Res Dev*. 2014;51(6):869-74. PMID: 25479083. doi: 10.1682/JRRD.2013.10.0233
28. Dudchenko MA. Klynicheskiye osobennosti techenyya kalkuleznogo kholetsystyta s reaktivnym gepatytom i metody ikh lechenyya [Clinical features of the course of calculous cholecystitis with reactive hepatitis and methods of their treatment]. *Problemy ekologyy y medytsyny*. 2013;17(1-2):65-66. [Russian]
29. Thapa PB, Maharjan DK, Suwal B, Byanjankar B, Singh DR. Serum Gammaglutamyl transpeptidase and alkaline phosphatase in acute cholecystitis. *J Nepal Health Res Counc*. 2010;8(17):78-81.

30. Rangaswamy R, Singh CG, Singh HM, Punyabati P, Nyuwi KT. Impact of Biliary Calculi on the Liver. *J Clin Diagn Res.* 2017 Apr;11(4):PC04-PC07. PMID: 28571204. PMCID: PMC5449850. doi: 10.7860/JCDR/2017/24680.9738
31. Tkach SM. Zabolevaniya pecheny i pechenochnaya dysfunktsiya u bolnykh s serdechnoy nedostatochnostyu [Liver disease and hepatic dysfunction in patients with heart failure]. *Sertseva nedostatnist ta komorbidni stany.* 2017;3:90-96. [Russian]
32. Allen LA, Felker GM, Pocock S, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, et al.; CHARM Investigators. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail.* 2009 Feb;11(2):170-7. PMID: 19168515. PMCID: PMC2639422. doi: 10.1093/eurjhf/hfn031
33. van Deursen VM, Damman K, Hillege HL, van Beek AP, van Veldhuisen DJ, Voors AA. Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. *J Card Fail.* 2010 Jan;16(1):84-90. PMID: 20123323. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.08.002
34. Poelzl G, Eberl C, Achrainger H, Doerler J, Pachinger O, Frick M, Ulmer H. Prevalence and prognostic significance of elevated gamma-glutamyltransferase in chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2009 Jul;2(4):294-302. PMID: 19808352. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.826735
35. Birrer R, Takuda Y, Takara T. Hypoxic hepatopathy: pathophysiology and prognosis. *Intern Med.* 2007;46(14):1063-70. PMID: 17634701. doi: 10.2169/internalmedicine.46.0059
36. Saner FH, Heuer M, Meyer M, Canbay A, Sotiropoulos GC, Radtke A, et al. When the heart kills the liver: acute liver failure in congestive heart failure. *Eur J Med Res.* 2009;14(12):541-6. PMID: 20149988. PMCID: PMC3351940. doi: 10.1186/2047-783x-14-12-541
37. Fuhrmann V, Jäger B, Zubkova A, Drolz A. Hypoxic hepatitis - epidemiology, pathophysiology and clinical management. *Wien Klin Wochenschr.* 2010 Mar;122(5-6):129-39. PMID: 20361374. doi: 10.1007/s00508-010-1357-6
38. Chen T, Li R, Chen P. Gut Microbiota and Chemical-Induced Acute Liver Injury. *Front Physiol.* 2021 May 26;12:688780. PMID: 34122150. PMCID: PMC8187901. doi: 10.3389/fphys.2021.688780
39. Schnabl B, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology.* 2014 May;146(6):1513-24. PMID: 24440671. PMCID: PMC3996054. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.020
40. Yang X, Lu D, Zhuo J, Lin Z, Yang M, Xu X. The Gut-liver Axis in Immune Remodeling: New insight into Liver Diseases. *Int J Biol Sci.* 2020 Jun 23;16(13):2357-2366. PMID: 32760203. PMCID: PMC7378637. doi: 10.7150/ijbs.46405
41. Milosevic I, Vujovic A, Barac A, Djelic M, Korac M, Radovanovic Spurnic A, et al. Gut-Liver Axis, Gut Microbiota, and Its Modulation in the Management of Liver Diseases: A Review of the Literature. *Int J Mol Sci.* 2019 Jan 17;20(2):395. PMID: 30658519. PMCID: PMC6358912. doi: 10.3390/ijms20020395
42. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol.* 2017 Jan;112(1):18-35. PMID: 27995906. doi: 10.1038/ajg.2016.517
43. Oh RC, Husted TR, Ali SM, Pantsari MW. Mildly Elevated Liver Transaminase Levels: Causes and Evaluation. *Am Fam Physician.* 2017 Dec 1;96(11):709-715.
44. Radcke S, Dillon JF, Murray AL. A systematic review of the prevalence of mildly abnormal liver function tests and associated health outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27:1-7. PMID: 25380394. doi: 10.1097/MEG.000000000000233
45. Kolahdoozan S, Mirminachi B, Sepanlou SG, Malekzadeh R, Merat S, Poustchi H. Upper Normal Limits of Serum Alanine Aminotransferase in Healthy Population: A Systematic Review. *Middle East J Dig Dis.* 2020 Jul;12(3):194-205. PMID: 33062225. PMCID: PMC7548087. doi: 10.34172/mejdd.2020.182
46. Liu Z, Que S, Xu J, Peng T. Alanine aminotransferase-old biomarker and new concept: a review. *Int J Med Sci.* 2014;11:925-35. PMID: 25013373. PMCID: PMC4081315. doi: 10.7150/ijms.8951
47. Vardar BU, Dupuis CS, Goldstein AJ, Vardar Z, Kim YH. Ultrasonographic evaluation of patients with abnormal liver function tests in the emergency department. *Ultrasonography.* 2022 Apr;41(2):243-262. PMID: 35026887. PMCID: PMC8942730. doi: 10.14366/usg.21152
48. Sanfilippo F, Veenith T, Santonocito C, Vrettou CS, Matta BF. Liver function test abnormalities after traumatic brain injury: is hepato-biliary ultrasound a sensitive diagnostic tool? *Br J Anaesth.* 2014 Feb;112(2):298-303. PMID: 24067331. doi: 10.1093/bja/aet305
49. Donners R, Zaugg C, Gehweiler JE, Boldanova T, Heim MH, Terracciano LM, Boll DT. Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) of diffuse liver disease: a multiparametric predictive modelling algorithm can aid categorization of liver parenchyma. *Quant Imaging Med Surg.* 2022 Feb;12(2):1186-1197. PMID: 35111615. PMCID: PMC8739153. doi: 10.21037/qims-21-384

UDC 616.36-002-36.11

**Nonspecific Reactive Hepatitis – Unknown or Forgotten Diagnosis?
(Short Review and Invitation to Discussion)****Boichak M. P., Fedorova O. O., Illyashenko Yu. M.,
Zhurko M. M., Antonov A. B.**

Abstract. *The purpose of the study was to analyze and summarize information from the sources of scientific literature on nonspecific reactive hepatitis.*

Materials and methods. Analytical and bibliosemantic methods were used in the study. The search was performed in Google Scholar, NCBI, PUBMED and Web of Science databases using PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) recommendations.

Results and discussion. Acute and chronic liver diseases rank as one of the leading places in the structure of pathology of internal organs. The consequence of these diseases in many cases is the development of cirrhosis of the liver, which ranks 11th among the leading causes of death and 15th among the causes of morbidity in the world. Among hepatopathies, nonspecific reactive hepatitis (code K75.2 for ICD-10; DB97 for ICD-11) is rarely mentioned and diagnosed – secondary hepatitis caused by several endogenous and exogenous factors that reflect the liver's response to any somatic disease. There are few publications on this problem, but there are many publications on the deviation of liver function tests: bilirubin, alanine and aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyltranspeptidase in many pathological conditions, including in critically ill patients regardless of their trauma, cardiac and acute surgical pathology, intestinal disorders. Frequent signs of hepatic dysfunction in many diseases, along with a small number of clinical diagnoses of nonspecific reactive hepatitis, indicate a problem of underdiagnosis, which can be explained by the lack of clear clinical, laboratory and instrumental signs of this disease. Determination of biomarkers of the liver function used in routine clinical practice requires qualitative and quantitative clarification, ultrasound is not always informative, and computed tomography is not always available. This indicates the urgency of the problem of defining the concept and criteria for the diagnosis of nonspecific reactive hepatitis and the need for large-scale clinical studies, especially in critical conditions of various etiologies, in the pathogenesis of which are hemodynamic disorders and systemic inflammatory response.

Conclusion. The low diagnosis of nonspecific reactive hepatitis can be explained not only by the ignorance of doctors, but also by the lack of clear diagnostic criteria. The true prevalence of nonspecific reactive hepatitis does not correspond to the frequency of pathology in clinical diagnoses.

Keywords: liver, nonspecific reactive hepatitis, hepatic dysfunction, risk factors.

ORCID and contributionship:Mykhaylo P. Boichak : 0000-0002-8289-6239 ^{A,E,F}Olga O. Fedorova : 0000-0002-4575-3087 ^{A,B,E}Yuriy M. Illyashenko : 0000-0002-4532-0038 ^{A,B,C,D}Mykola M. Zhurko : 0000-0001-9490-9212 ^{A,B,D,E}Andriy B. Antonov : 0000-0002-7597-362X ^{B,D}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,

C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,

E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR**Mykhaylo P. Boichak**

Kyiv, Ukrainian Military Medical Academy,

Military Therapy Department

45, Gen. Almazova St., Kyiv 01010, Ukraine

tel: +380442800143, e-mail: mpboichak@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 20.04.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування