

УДК 616.36-004-036.1-07

DOI 10.17816/pmj35598-107

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ФИБРОЗА/ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

А.П. Щёктова, И.А. Булатова, С.В. Падучева*

Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Россия

CLINICODIAGNOSTIC PROBLEMS OF HEPATIC FIBROSIS/CIRRHOSIS

A.P. Schekotova, I.A. Bulatova, S.V. Paducheva*

Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Освещены проблемы диагностики фиброза/цирроза печени. На современном этапе диагностика хронических заболеваний печени основывается на лабораторных, инструментальных, морфологических методах исследования и расчетных индексах. К наиболее надежным методам диагностики относится пункционная биопсия печени. Однако есть ряд сложностей при проведении этой процедуры, что не позволяет использовать морфологическое исследование для динамического наблюдения. Как альтернатива пункционной биопсии печени предложен метод ультразвуковой эластометрии. Однако он также имеет ряд технических ограничений, что привело к развитию неинвазивных, в том числе и лабораторных, методов диагностики фиброза/цирроза печени.

Ключевые слова. Печень, фиброз, цирроз, гепатит, гепатопанель, цитокины.

The problems of hepatic fibrosis/cirrhosis diagnosis are discussed in the paper. At the modern stage, diagnosis of chronic hepatic diseases is based on laboratory, instrumental, morphological methods of study and calculated indices. Puncture biopsy of the liver is referred to the most reliable diagnostic methods. However, there are some complexities while implementing this procedure, which do not permit to use morphological studies for dynamic observation. The method of ultrasound elastometry is offered as an alternative to puncture biopsy of the liver. However, it also has some technical limits that resulted in development of noninvasive, in particular, laboratory methods of hepatic fibrosis/cirrhosis diagnosis.

Key words. Liver, fibrosis, cirrhosis, hepatitis, hepatopanel, cytokines.

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ КАК МНОГОФАКТОРНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

Несмотря на достигнутый прогресс в диагностических и терапевтических методах управления хроническими заболеваниями пе-

чени, цирроз печени (ЦП) остается значимой медико-социальной и экономической проблемой здравоохранения во всем мире. Более 20 млн человек в мире страдают ЦП. В экономически развитых странах ЦП входит в число шести основных причин смертности трудоспо-

© Щёктова А.П., Булатова И.А., Падучева С.В., 2018

тел: +7 922 315 92 88

e-mail: bula.1977@mail.ru

[Щёктова А.П. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики факультета ДПО; Булатова И.А. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики факультета ДПО; Падучева С.В. – соискатель кафедры клинической лабораторной диагностики факультета ДПО].

собного населения и составляет свыше 1 млн случаев в год [22]. В России количество больных с ЦП возрастает на 200 000 в год [4].

Хотя хронический гепатит имеет разнообразную этиологию, развитие фиброза печени (ФП) является универсальным результатом [25, 29]. Основными причинами ЦП являются вирусные гепатиты, алкоголь и жировая болезнь печени. По данным ВОЗ (2017 г.), в мире заражено гепатотропными вирусами около 2 млрд человек [22]. Риск развития ЦП у лиц с хроническим вирусным гепатитом составляет 15–30 % в течении 20 лет [4]. В настоящее время злоупотребление алкоголем является важнейшим этиологическим фактором развития ЦП. По официальным данным, в России зарегистрировано более 10 млн больных алкоголизмом, из них более 500 тысяч страдают ЦП, который развивается в среднем через 10–20 лет злоупотребления алкоголем [28]. Особенно тяжелое и быстро прогрессирующее течение характерно для сочетанных форм ЦП. Пятилетняя выживаемость больных со смешанным циррозом, по некоторым данным, составляет 40–43 % [7].

Скудная клиническая симптоматика и практически полное отсутствие жалоб на ранних стадиях заболевания усложняют диагностику ЦП [1, 2]. На более поздних стадиях декомпенсации заболевание характеризуется многообразием клинической картины и развитием осложнений. К наиболее частым осложнениям ЦП относятся гепатаргия, спонтанный бактериальный перитонит, кровотечения из расширенных вен пищевода и желудка, печеночная энцефалопатия, мочевые инфекции, гепаторенальный синдром, пневмонии [2, 7]. В течение первого года от момента появления асцита выживают 45–82 % больных, в течение пяти лет – менее 40–50 % [4]. Гепатокарцинома развивается как в исходе вирусного и алкогольного ЦП, так и на фоне

жирового поражения печени [5]. По данным Европейской ассоциации по изучению печени, в 2012 г. от гепатоцеллюлярной карциномы в мире умерло 745 000 человек [22].

Прогноз развития ЦП зависит от ряда причин: своевременной диагностики, правильного выбора тактики лечения и профилактики осложнений. По данным литературы, к прогрессирующим факторам риска относятся избыточная масса тела, гипергликемия, употребление алкоголя, сочетанные гепатиты, иммуносупрессия, повышенный уровень железа, фенотип человека, возраст и мужской пол [22].

В прошлом ЦП считался необратимым явлением, однако в последнее время происходит изменение взгляда на эту проблему. Появились экспериментальные и клинические доказательства возможной обратимости фиброза на стадии как гепатита, так и цирроза печени. Один из путей стимуляции регресса фиброза – устранение его причины. Другой метод – воздействие на патогенетические механизмы, в частности применение антифибротических препаратов. Однако возможность обратного развития фиброза печени зависит от его продолжительности [29, 33, 35].

Таким образом, актуальные задачи изучения хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) заключаются в расшифровке механизмов патогенеза фиброза и поиске информативных методов диагностики его стадий, а также возможности прогнозирования перехода в F4 по METAVIR и выявлении начального ЦП.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА/ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

На современном этапе диагностика ЦП основывается на лабораторных, инструмен-

тальных, морфологических методах исследования и расчетных индексах [1, 22, 25]. К наиболее надежным методам диагностики относится пункционная биопсия печени. Этот метод позволяет определить стадию ФП и рассчитать индекс гистологической активности, но имеет методологические ограничения: исследуется очень небольшой участок ткани, около 1/50 000 части органа, а также есть субъективизм в оценке результата. К тому же у больных с ЦП проведение биопсии ограничено наличием портальной гипертензии, угрозой кровотечений и риском летальности [18]. Возможные расхождения результатов и инвазивность процедуры не позволяют использовать морфологическое исследование для динамического наблюдения, что привело к развитию неинвазивных методов диагностики фиброза/цирроза печени [26, 33].

Широко распространенные стандартные печеночные пробы, такие как билирубин, холестерин, общий белок, альбумин, активность трансаминаз, протромбиновый индекс, позволяют выявить функциональные нарушения печени, но не являются специфическими маркерами фиброза/цирроза и отражают собственно функциональное состояние печени [1]. Хотя активность ферментов при ЦП чаще повышается, по мере прогрессирования процесса уровень трансаминаз может снижаться. Повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы может также отмечаться у людей, злоупотребляющих алкоголем, при отсутствии ФП [13]. Гематологические симптомы, такие как лейкопения, анемия, тромбоцитопения, являются при ЦП косвенными тестами выраженности портальной гипертензии. Тем не менее функциональные печеночные тесты широко используются в диагностике фиброза как не прямые маркеры [19].

Наиболее простой традиционно используемый показатель для диагностики ЦП – коэффициент де Ритиса (AAR): соотношение АСТ/АЛТ более 1 предполагает наличие цирроза и имеет сильную корреляционную связь с морфологической стадией по данным биопсии. Но при алкогольной болезни печени на стадии гепатита коэффициент де Ритиса может быть в пределах 2,0. При хроническом вирусном гепатите В без перехода в цирроз этот показатель также может быть больше 1,0 [32].

Для дифференциации гепатита и цирроза можно применять индекс APRI, определяемый по соотношению АСТ/тромбоциты. Для пациентов с хроническим гепатитом С индекс менее 1,5 исключает ЦП с чувствительностью 91 % и специфичностью 65 %, более 2 – предполагает наличие ЦП с чувствительностью 65 % и специфичностью 95 % [23].

Прямые сывороточные маркеры фиброза – гиалуроновая кислота, коллагеназы, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы металлопротеиназ и др. – имеют высокую эффективность для диагностики фиброза/цирроза печени. Например, при концентрации гиалуроновой кислоты выше 100 нг/мл тест имеет 100%-ную чувствительность для диагностики ЦП, при этом специфичность, т.е. способность исключать ЦП ниже этой концентрации, составляет 80 % [14, 15]. Тем не менее применение прямых сывороточных маркеров фиброза не нашло широкого применения для диагностики, во-первых, из-за высокой стоимости, во-вторых, по причине относительной специфичности тестов, которые могут быть изменены не только при развитии фиброза в печени [1, 13, 19].

Наиболее эффективными для дифференциации стадий фиброза являются такие гепатопанели, как FibroMax, FibroTest, Hepascore,

Fibrometer, Fib-4, FibroIndex и ряд других, включающие определения сывороточных концентраций непрямых маркеров фиброза – гаптоглобина, альфа-2-макроглобулина, апо-липопротеина-A1, ГПТ, АЛТ, АСТ, гамма-глобулина, билирубина, тромбоцитов, протромбинового времени – с применением математических алгоритмов. В качестве золотого стандарта для обоснования эффективности этих моделей применялась пункционная биопсия печени [1, 19]. Помимо решения задачи диагностики фиброза/цирроза печени, ряд моделей предложено использовать для определения прогноза заболевания. В частности, для оценки стадии тяжести ЦП и прогноза выживаемости чаще всего применяют классификацию Чайлд-Пью [11]. На основе балльной системы с использованием лабораторных тестов и клинических симптомов шкала Чайлд-Пью позволяет оценить функцию печеночных клеток и определить стадию заболевания. Кроме того, шкала позволяет прогнозировать выживаемость пациентов. При сумме менее 5 баллов средняя продолжительность жизни составляет 6,4 г., больше 12 баллов – выживаемость сокращается до 2 месяцев [11].

С 2002 г. была принята модель MELD (Model for End-Stage Liver Disease) для пациентов с циррозом, ожидающих трансплантацию печени [27]. Применение шкалы MELD позволило прогнозировать летальный исход у пациентов в терминальной стадии ЦП. Неблагоприятный прогноз смертельного исхода заболевания связан с количеством более 18 баллов. Шкала не зависит от субъективных параметров, от этиологии, от стадии тяжести, а сывороточный уровень креатинина позволяет оценить функциональное состояние почек на фоне портальной гипертензии вплоть до формирования гепаторенального синдрома [11]. Тем не менее

сравнительный анализ двух шкал Чайлд-Пью и MELD показал, что шкала Чайлд-Пью может прогнозировать смертность лучше, чем MELD в течение 9 месяцев [27].

При анализе эффективности различных шкал и панелей понятно, что ни один из предложенных тестов и лабораторных маркеров фиброза/цирроза печени не является на 100 % специфичным для печени, так как на их результаты могут влиять изменения в клиренсе каждого отдельного параметра и выраженность воспалительного компонента в ткани печени [1, 19]. Для интерпретации каждого теста требуется критический анализ, например, при использовании шкалы FibroTest следует учитывать наличие гемолиза или синдрома Жильбера, которые могут приводить к ложноположительным результатам, обусловленным уменьшением уровня гаптоглобина или увеличением концентрации билирубина [26].

С целью исключения гепатоцеллюлярной карциномы, развивающейся на фоне ЦП, сыворотку крови исследуют на содержание альфа-фетопротеина (АФП), который отражает процессы патологической регенерации и пролиферации в печени. Уровень концентрации АФП коррелирует с тяжестью поражения органа и может использоваться в качестве прогностического показателя [31]. М.И. Рачковский с соавт. (2013) установили взаимосвязь АФП с классами ЦП и предложили использовать определение АФП для диагностики декомпенсированной стадии ЦП вирусной этиологии [10].

В работе M.D. Zhu Shao Ming (2017) установлена роль С-реактивного белка как патогенетического фактора на фоне персистирующего воспаления при ЦП для прогнозирования смертности у госпитализированных больных с ЦП [36].

Развитие фиброза/цирроза печени взаимосвязано с ремоделированием сосудов, а регрессия фиброза может сопровождаться восстановлением сосудистых изменений [29, 33]. В этом контексте понятна возможность использования определения в качестве теста дифференциальной диагностики между фиброзом при хроническом гепатите и при ЦП уровня васкулоэндотелиального фактора роста, который стимулирует неоангиогенез и ремоделирование сосудистой системы печени. Концентрация этого показателя зависит от степени повреждения эндотелия, которое запускается вирусным или другим поражением гепатоцитов, позволяет диагностировать ЦП с чувствительностью до 90 % и специфичностью 78 % при точке разделения 312 нг/мл [14]. Другие маркеры эндотелиальной дисфункции также могут страдифицировать фиброз и цирроз, так как по мере тяжести поражения печени возрастает и поражение эндотелия. Эндотелин и васкулоэндотелиальный фактор роста непосредственно стимулируют продукцию грубой соединительной ткани звездчатыми клетками печени [33]. Снижение выработки оксида азота и повышение синтеза фактора Виллебранда также прогрессирует с развитием ЦП, в том числе за счет эндогенной интоксикации, поэтому чем тяжелее поражение печени, тем более выражена эндотелиальная дисфункция. Маркеры эндотелиальной дисфункции могут выступать в роли непрямых тестов фиброза при ХДЗП, тем более что эти показатели имеют значимые корреляции с прямым маркером фиброза – гиалуриновой кислотой [3, 14].

Методы визуализации печени в настоящее время играют ключевую роль в диагностике ЦП. К ним относятся ультразвуковое исследование, эластометрия печени, компью-

терная и магнитно-резонансная томография печени, ультразвуковая доплерография сосудов печени и селезенки с расчетом индексов фиброза и портальной гипертензии. Наиболее доступным методом диагностики является ультразвуковое исследование, однако оно не позволяет дифференцировать морфологические стадии фиброза и практически не проявляет специфические признаки на ранних стадиях заболевания. Как альтернатива пункционной биопсии печени предложен метод ультразвуковой эластометрии с помощью аппарата FibroScan Echosens (Франция) [17-30]. Он позволяет судить о плотности органа, которая возрастает пропорционально накоплению соединительной ткани. Эластография диагностирует ЦП (F4 METAVIR) с чувствительностью 94 %, выявляет выраженный фиброз (F2-3) с чувствительностью 84 %, но при этом имеет ряд технических ограничений: асцит, ожирение, узкие межреберные промежутки у пациента. Результат исследования зависит от модификации прибора/датчика и опыта специалиста [30].

В настоящее время эффективным признан алгоритм комплексной диагностики и мониторинга фиброза при различных ХДЗП, в котором сочетаются лабораторные маркеры, методы визуализации и пункционная биопсия печени. При этом диагностика начинается с исследования лабораторных маркеров фиброза, оптимально с использованием шкалы Fibrotest, что позволяет избежать биопсию у 50 % пациентов. Если выявлен фиброз (стадия F1 и выше), больному проводят эластографию. В случае подтверждения стадии F2 и выше больному рекомендуют биопсию печени [16]. Естественно, это затратный алгоритм. Поэтому, в частности, по рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени продолжают

поиски простых и более дешевых тестов для диагностики фиброза и ЦП [22].

Новые возможности использования не-прямых маркеров фиброза на модели больших хроническим гепатитом С для прогнозирования темпа развития ФП показаны И.А. Булатовой с соавт. (2016 г.) [3]. Установлена значимая корреляционная связь темпа прогрессии фиброза с ГК, АФП и глюкозой. Оптимальное пороговое значение ГК для дифференциации темпа прогрессирования фиброза печени равнялось 40,4 нг/мл при чувствительности 97,1 % и специфичности 87 %. Пороговое значение АФП для дифференциации темпа прогрессирования ФП составило 2,14 МЕ/мл при чувствительности и специфичности 94,4 и 78,1 % соответственно. Оптимальное пороговое значение глюкозы для дифференциации темпа прогрессирования ФП – 4,1 ммоль/мл при чувствительности 100 % и специфичности 85,7 %. Показатели ниже пороговых значений позволяют прогнозировать медленное развитие фиброза, показатели выше этих значений – быстрый темп его развития [3].

Таким образом, в диагностике фиброза/цирроза печени могут использоваться различные тесты, которые отражают патогенетические механизмы поражения печени. Так как ХДЗП начинаются или поддерживаются процессами воспаления, в этом плане заслуживает интерес исследование провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

Роль цитокинов в лабораторной диагностике цирроза печени

По современным представлениям, вследствие длительного поражения печеночной ткани ключевым патогенетическим

фактором развития цирроза является воспаление [25]. Недавно описанный синдром «циррозассоциированная иммунная дисфункция» относится к сочетанию иммунной дисфункции и системного воспаления [20]. Поврежденные гепатоциты и эндотелиальные клетки выделяют активные радикалы кислорода и фиброгенные медиаторы, индуцируют активацию макрофагов, звездчатых клеток и миофибробластов [35]. При этом активируется выработка интерлейкинов, интерферонов лимфоцитами и макрофагами. В результате в начале происходит продукция провоспалительных цитокинов: интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-12 (IL-12), интерлейкин-23 (IL-23) – и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), а также других противовоспалительных цитокинов [6, 8, 24].

Цитокины играют значимую роль в патогенезе воспаления при ХДЗП и подтверждают наличие активного воспалительного процесса, том числе на стадии ЦП. Хотя результаты исследований не всегда представляются однозначными, что может быть связано с различными методологическими подходами, дифференцированным участием цитокинов в патогенезе поражения печени при различных причинах и стадиях ХДЗП [9, 12]. Тем не менее представляется перспективным уточнение значимости определения конкретных цитокинов при фиброзе/циррозе печени.

Установлено, что провоспалительные цитокины IL-2, IL-6, IL-8 имеют прямую корреляцию и IFN- γ отрицательную корреляцию с тяжестью заболевания и наиболее полезны в качестве прогностических биомаркеров [20]. В работе M. Dirchwolf (2016) установлено, что для пациентов с ЦП в стадии декомпенсации характерны пониженные уровни цитокинов IL-10, IL-12, TNF- α , MCP-1 (макрофагального хемоаттрактантного протеина-1)

и IFN- γ как результат чрезмерного воспалительного ответа [20]. Одним из первых при этом включается в реализацию воспалительных и регенераторных реакций TNF- α , который также усиливает пролиферацию эндотелия и синтез коллагена. В ряде работ установлены взаимосвязи уровней TNF- α , IL-6 с функциональными показателями печени и особенностями течения цирроза [12]. В работе Б.Н. Левитана с соавт. (2017) установлено, что повышение TNF- α и его рецепторов ассоциируется с активностью воспаления и классом тяжести по шкале Чайлд-Пью [6]. Показано, что гиперпродукция TNF- α является признаком персистирующего системного воспаления при циррозе и свидетельствует о прогрессировании заболевания. На фоне прогрессирования ЦП отмечается статистически значимое повышение уровня концентрации IL-6 в сыворотке крови в зависимости от тяжести заболевания. Определена роль IL-6 как маркера для прогнозирования прогрессирования и смертности у пациентов с циррозом [34]. Провоспалительные цитокины IL-6 и TNF- α коррелируют с функциональными печеночными пробами, такими как билирубин, трансаминазы, что подтверждает их способность отражать тяжесть поражения гепатоцитов. IL-6 продемонстрировал прямые взаимосвязи со стадиями ЦП по классификации Чайлд-Пью [9]. Концентрация гранулоцитарного колониестимулирующего фактора также повышалась по мере нарастания тяжести поражения печени [3]. Аналогично коррелировал со степенью тяжести поражения печени и ВЭФР, который является маркером неоангиогенеза и ремоделирования сосудистой системы печени. Этот фактор участвует в патогенезе ХДЗП как показатель эндотелиальной дисфункции, который также стимулирует фиброз [14].

Полученные данные подтверждают патогенетическое значение воспаления при ЦП, что должно учитываться не только в диагностике и определении прогноза при этой патологии, но и при мониторинге и определении тактики лечения пациентов.

Для уточнения значимости цитокинов как непрямых маркеров фиброза/цирроза печени необходимо в качестве стандарта использовать признанные методы диагностики – биопсию либо эластомерию печени. Например, в 2016 г. был предложен способ диагностики стадии ФП с включением провоспалительного цитокина у пациентов с хроническим гепатитом С. Диагностическая модель включала количество тромбоцитов, уровень TNF- α и концентрацию альбумина. Коэффициент корреляции со степенью фиброза по шкале METAVIR по данным эластографии печени составил 0,9. Диагностическая чувствительность предлагаемой панели для определения стадии фиброза печени у пациентов с гепатитом С составила 93,3 %, специфичность – 88 %. Значение индекса фиброза в интервале от 0 до 0,5 свидетельствует об отсутствии фиброза (стадия F0), значение индекса фиброза в интервале от 0,6 до 2,5 соответствует умеренной стадии (F1-2), более 2,5 – выраженной стадии (F3-4). Таким образом, предложенный пермскими исследователями отечественный тест на выраженность фиброз/цирроза практически не уступает зарубежным панелям по операционным характеристикам стратификации стадий фиброза и может использоваться с учетом его доступности и дешевизны не только для диагностики, но и для мониторинга ФП [3].

Несмотря на достигнутые успехи, в эру молекулярной медицины существует большая потребность в лабораторных тестах, которые могли бы более точно с патогене-

тических позиций определить динамическое развитие фиброза/цирроза и влияние маркеров анеоангиогенеза, некровоспаления, регенерации на его эволюцию [29].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Базарный В.В., Гаренских Н.В.* Проблемы лабораторной диагностики цирроза печени. *Новости «Вектор-Бест»* 2013; 67(1): 9–11.
2. *Бондарева К.С., Лебедев П.В.* Клиническая характеристика хронического гепатита и цирроза печени различной этиологии. *Кубанский научный медицинский вестник* 2013; 140(5): 46–51.
3. *Булатова И.А.* Фиброз при хронических заболеваниях печени: механизмы развития, клинико-лабораторная оценка прогрессирования и мониторинг терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь 2016; 50.
4. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосына Е.А., Бессонова Е.Н., Пирогова И.Ю., Гарбузенко Д.В.* Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2016; 26(4): 71–100.
5. *Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Ахтаева М.Л.* Хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома – звенья одной цепи. *Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии* 2012; 5: 3–12.
6. *Левитан Б.Н., Астахин А.В., Левитан Г.Б.* Фактор некроза опухоли и его растворимые рецепторы при хронических гепатитах и циррозах печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2017; 138(2): 62–66.
7. *Назыров Ф.Г., Девятов А.В., Бабаджанов А.Х., Раимов С.А.* Особенности развития и течения осложнений цирроза печени в зависимости от этиологического фактора. *Новости хирургии* 2013; 21(4): 45–50.
8. *Останин А.А., Старостина Н.М., Меледина И.В., Шитунов М.В., Леплина О.Ю., Шевела Е.Я., Черных Е.Р.* Мультиплексный анализ 26 цитокинов, секретируемых клетками крови больных циррозом печени. *Медицинская иммунология* 2015; 17(6): 539–552.
9. *Падучева С.В., Долгих О.В., Булатова И.А., Щёктова А.П.* Особенности иммунологического ответа при циррозе печени в зависимости от степени его тяжести. *Российский иммунологический журнал* 2017; 20(11); 463–465.
10. *Рачковский М.И., Белобородова Е.В., Синичка Ю.И.* Прогнозирование наступления летального исхода больных циррозом печени вирусной и алкогольной этиологии. *Сибирский медицинский журнал* 2012; 115(8): 20–23.
11. *Тайшин Д.О., Солдатова Г.С.* Анализ прогностических шкал для оценки исхода цирроза печени. *Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина* 2014; 2: 76–85.
12. *Шатино И.Я., Сек О.О., Кноринг Б.Е.* Особенности иммунного ответа и цитокиновый статус при различных вариантах течения цирроза печени. *Медицинская иммунология* 2002; 4(4–5): 545–552.
13. *Широких И.Н., Мавлитова Л.А., Туев А.В., Хлынова О.В.* Диагностика фиброза печени: идеальны ли методы? *Пермский медицинский журнал* 2013; 30(3): 93–102.
14. *Щёктова А.П.* Клинико-лабораторные показатели и эндотелиальная дисфункция при заболеваниях печени, их диагностическая, прогностическая значимость и возможности использования для оценки эф-

фективности терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь 2014; 48.

15. Щёктова А.П., Булатова И.А., Ройтман А.П. Чувствительность и специфичность определения гиалуроновой кислоты, коэффициента де Ритиса и ВЭФР для диагностики ХГ и ЦП. Пермский медицинский журнал 2013; 30(4): 84–89.

16. Baranova A., Lal P., Birerdinc A., Younossi Z.M. Non-invasive markers for hepatic fibrosis. BMC Gastroenterol 2011; 11: 91.

17. Boursier J., Zarski J.P., de Ledinghen V., Rousselet M.C., Sturm N., Lebaill B. et al. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. Hepatology 2013; 57: 1182–1191.

18. Bravo A.A., Sheth S.G., Chopra S. Liver biopsy. N Engl J Med 2001; 344: 495–500.

19. Chou R., Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. Ann Intern Med 2013; 158: 807–851.

20. Dirchwolf M., Ruf A. Role of systemic inflammation in cirrhosis: From pathogenesis to prognosis. J Hepatol 2015; 8: 1974–1981.

21. Dirchwolf M., Podborzer A., Morino M., Shulman C., Cartier M., Sunino M., Munos A. Immune dysfunction in cirrhosis: distinct cytokines phenotypes according to cirrhosis severity. J Cytokine 2016; 1(77): 14–100.

22. European Association for the Study of the Liver. Background media information, Fast facts about liver disease 2016; available at: www.2016.ilc-congress.eu/wp/-content/uploads/2016/04/Liver-disease-background.pdf.

23. Lin Z. H., Xin Y.N., Dong O.J., Wang Q., Jiang X.J., Zhan S.H., Sun Y. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. J Hepatology 2011; 53: 726–736.

24. Martínez-Esparza M., Tristán-Manzano M., Ruiz-Alcaraz A.J., García-Peñarrubia P. Inflammatory status in human hepatic cirrhosis. World J Gastroenterol 2015; 21(41): 11522–11541.

25. Pinzani M., Rombouts K., Colagrande S. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management. J Hepatol. 2005; 42: 22–36.

26. Poynard T., Munteanu M., Imbert-Bismut F., Charlotte F., Thabut D., Le Calvez S.I. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. Clin Chem 2004; 10: 10.

27. Rabimi-Debkordi N., Nourijelyani K., Nasiri-Tousi M., Ghobssi-Ghassemabadi R., Azmoudeh-Ardalan F., Nedjat S. Model for end stage liver disease (MELD) and child – turcotte – pugh (CTP) scores: ability to predict mortality and removal from liver transplantation waiting list due to poor medical conditions. Archives of Iranian Medicine 2014; 2(17): 118–121.

28. Razvodovsky Y.E. Alcohol consumption and liver cirrhosis mortality in Russia. J Alcohol Drug Depend 2014; 2: 152. DOI:10.4172/2329-6488.1000152

29. Saffiotti F., Pinzani M. Development and regression of cirrhosis. Dig Dis. 2016; 34(4): 374–381.

30. Sandrin L., Fourquet B., Hasquenoph J.M., Yon S., Fournier C., Mal F. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. Ultrasound Med Biol 2003; 29: 1705–1713.

31. Stewart Sell M.D., David Stillman B.S., Nathan Gochman B.S. Serum alpha-fetoprotein: a prognostic indicator of liver-cell necrosis and regeneration following experimental injury by calactosamine in rats. American Journal of Clinical Pathology 1976; 5: 847–853.

32. *Williams A.L., Hoofnagle J.H.* Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology*. 1988; 95(3): 734–739.

33. *Wynn A.* Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008; 214: 199–210.

34. *Zaman A.* Interleukin 6 level predicts mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017.

35. *Zhou W.C., Zhang QB., Qiao L.* Pathogenesis of liver cirrhosis. *J. Gastroenterol* 2014; 20(23): 7312–7324.

36. *Zhu Shao Ming M.D., Waili Yulituzi M.D., Qi XiaoTing M.D., Chen YueMei M.D., Lou YuFeng M.D.* Serum C-reactive protein predicts early mortality in hospitalized patients with HBV-related decompensated cirrhosis. *Chen Medicine* 2017; 96(4): 5988.

Материал поступил в редакцию 31.07.2018