

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.36 – 004

DOI: 10.17816/pmj39441-57

ЦИРРОЗЫ ПЕЧЕНИ

А.П. Щёктова

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

LIVER CIRRHOSIS

A.P. Shchyokotova

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Циррозы печени являются тяжелым заболеванием, 11-й по частоте причиной смерти в мире, 50 % больных умираю в течение 5 лет. Этиологическими факторами наиболее часто являются алкогольная болезнь печени и хронические вирусные гепатиты. В патогенезе циррозов печени участвуют общепатологические механизмы: повреждение гепатоцитов, эндотелиальная дисфункция, оксидантный стресс, активация фиброза, патологическая регенерация, неоангиогенез, нарушение архитектоники органа с развитием портальной гипертензии. В прогрессировании патологии печени играют роль генетические факторы. В зависимости от этиологии циррозов печени имеются особенности патогенеза, клиники, морфологии, диагностики, лечения и прогноза при алкогольной болезни печени, хронических вирусных гепатитах, неалкогольной жировой болезни печени, аутоиммунном гепатите, первичном билиарном циррозе печени, гемохроматозе, болезни Вильсона – Коновалова, болезни дефицита альфа-1-антитрипсина. Среди редких причин ЦП отмечены синдром Бадда – Киари, сердечный цирроз, индийский детский цирроз.

Ключевые слова. Цирроз печени, этиология, патогенез, печеночные синдромы при циррозе печени, особенности циррозов различной этиологии.

The liver cirrhosis (LC) is a severe disease, the 11th by the cause of death in the world, 50 % of patients die during 5 years. The most frequent etiological factors are alcoholic disease of the liver and chronic viral hepatitis. The following general pathological mechanisms are involved in LC pathogenesis: hepatocyte damage, endothelial dysfunction, oxidant stress, fibrosis activation, pathological regeneration, neoangiogenesis, architectonic impairment of the organ with the development of portal hypertension. Genetic factors contribute to

© Щёктова А.П., 2022

тел. +7 964 185 70 18

e-mail: al_shchekotova@mail.ru

[Щёктова А.П. – профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики, доктор медицинских наук, доцент].

© Shchyokotova A.P., 2022

tel. +7 964 185 70 18

e-mail: al_shchekotova@mail.ru.

[Shchyokotova A.P. – MD, PhD, Associate Professor, Professor of Department of Faculty Therapy № 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics].

the progression of the liver pathology. Depending on the LC etiology, there are the features of pathogenesis, clinical picture, morphology, diagnostics, treatment and prognosis for alcoholic liver disease, chronic viral hepatitis, nonalcoholic fat liver disease, autoimmune hepatitis, primary biliary LC, hemochromatosis, Wilson-Konovalov disease, A1-antitrypsin deficiency disease. Among rare causes of LC, there are noted Budd-Chiari syndrome, cardiac cirrhosis, Indian childhood cirrhosis.

Keywords. Liver cirrhosis, etiology, pathogenesis, hepatic syndrome in liver cirrhosis, features of cirrhosis of different etiology.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭТИОЛОГИЯ ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ

Хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП) страдают 1,5 млрд человек в мире. Циррозом печени (ЦП) по данным ВОЗ в 2015 г. страдали около 2,8 млн человек, умерли 1,3 млн. Из этих смертей алкоголь стал причиной 348 тыс., хронический гепатит С (ХГЦ) – 326 тыс., а хронический гепатит В (ХГВ) – 371 тыс. [1]. Ежегодно примерно 1 млн смертей происходит из-за осложнений цирроза, что делает цирроз 11-й по частоте причиной смерти в мире, несмотря на активную трансплантацию печени в развитых странах. ЦП является шестой по частоте причиной смерти в Российской Федерации. Согласно мировой статистике, 50 % пациентов с ЦП умирают в течение 5 лет. Алкоголь и неалкогольная жировая болезнь печени являются основными причинами развития ЦП в западных и промышленно развитых странах, тогда как вирусный гепатит – преобладающая причина ЦП в странах с низким и средним уровнем дохода, в том числе и в нашей стране [2].

Определение. ЦП – заболевание, при котором развивается диффузное разрастание соединительной ткани с образованием узлов регенерации, возникающих в результате некроза гепатоцитов, что нарушает дольчатую структуру органа. ЦП является результатом прогрессирования хронических гепатитов (ХГ), поэтому причины и патогенез такие же, хотя при различных нозологических формах гепатита есть

особенности в скорости прогрессирования, клинической картине и прогнозе [3].

Этиология ЦП. Вирусный, алкогольный, лекарственный, вторичный билиарный, врожденный, при следующих заболеваниях: гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона – Коновалова), гемохроматоз, дефицит альфа-1-антитрипсина, тирозиноз, галактоземия, гликогенозы, застойный (недостаточность кровообращения), болезнь и синдром Бадда – Киари, обменно-алиментарный, при следующих состояниях: наложение обходного тонкокишечного анастомоза, ожирение/метаболический синдром, тяжелые формы сахарного диабета, цирроз печени неясной этиологии (криптогенный), первичный билиарный, индийский детский цирроз.

ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКИХ ДИФFUЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

После острого повреждения (например, при инфекции гепатотропными вирусами и др.) клетки паренхимы регенерируют и замещают некротизированные или подвергшиеся апоптозу гепатоциты. Этот процесс ассоциируется с воспалительным ответом и ограниченным накоплением белков экстрацеллюлярного матрикса. В случае персистенции повреждающего фактора регенерация замедляется, и гепатоциты замещаются избыточным количеством белков экстрацеллюлярного матрикса, включая фибриллярный коллаген. Распределение его зависит от повреждающего фактора. При хроническом

вирусном гепатите В (ХВГ) и хронических холестатических заболеваниях печени фиброз первоначально локализуется вокруг портальных трактов, в то время как при алкогольной болезни печени – в периферической или перисинусоидальной области. По мере прогрессирования заболевания печени наблюдается трансформация коллагеновых волокон в мостовидный фиброз и, в конечном счете, развитие цирроза [4].

Ключевая клетка патогенеза фиброза – звездчатая клетка печени (ЗКП). ЗКП являются основным продуцентом экстрацеллюлярного коллагенового матрикса в поврежденной печени. В нормальной печени ЗКП находятся в пространстве Диссе и являются основным хранилищем витамина А. Вследствие хронического повреждения наблюдается активация ЗКП или их дифференцировка в миофибробластоподобные клетки, которые приобретают сократительные, провоспалительные и фиброгенетические свойства. Активированные ЗКП мигрируют и аккумулируются в месте поражения ткани, вырабатывая при этом большое количество коллагена [5].

Факторы патогенеза:

1. Повреждение гепатоцитов под действием этиологического фактора, усугубляющееся эндогенной интоксикацией (алкоголь и др.). Повреждение гепатоцитов ведет к некрозам гепатоцитов и воспалению.

2. Воспаление (гистологически – лейкоцитарная инфильтрация) – выработка поврежденными клетками провоспалительных цитокинов (ФНО- α , IL-6 и др.). Инфильтрация при разной этиологии процесса может быть моноцитарной, нейтрофильной, лимфоцитарной.

3. Оксидантный стресс при воздействии этиологического фактора ведет к активации перекисного окисления липидов, белков, нуклеиновых кислот и повреждению мембран и оргanelл гепатоцитов.

4. Эндотелиальная дисфункция при воздействии этиологического фактора ведет к дисбалансу между вазоактивными соединениями – оксидом азота и эндотелином, нарушает кровоснабжение паренхимы печени, а также повышает сократимость звездчатых клеток печени. Это ведет к сужению синусоидов с развитием динамической портальной гипертензии и нарушению внутрипеченочного кровообращения. На фоне повреждения эндотелия внутрипеченочных сосудов повышается выработка васкулоэндотелиального фактора, который способствует неоангиогенезу с последующей перестройкой сосудистой архитектоники печени и стимулирует совместно с эндотелином развитие фиброза в печени.

5. Развитие грубой соединительной ткани в печени. Фиброз развивается (перипортально, перипортально, перисептально) за счет активации звездчатых клеток печени и выработки соединений экстрацеллюлярного матрикса (гиалуроновой кислоты и др.).

6. Нарушение метаболических функций и цитолиз гепатоцитов.

7. Формирование порочного патогенетического круга с прогрессированием поражения печени, вторичными некрозами гепатоцитов и активацией их регенерации (повышается выработка альфа-фетопротеина), а также образованием узлов регенерации с нарушением долькового строения печени.

8. Неоангиогенез с нарушением архитектоники сосудов печени.

9. Развитие цирроза (массивное развитие соединительной ткани, нарушение архитектоники печени с развитием ложных долек).

10. Формирование портальной гипертензии и коллатерального кровообращения между портальной веной с нижней и верхней полыми венами и их сосудистыми системами с развитием осложнений ЦП и дальнейшим усугублением поражения гепатоцитов.

11. Развитие гепатоцеллюлярной карциномы (стимуляция регенерации гепатоцитов с возникновением мутаций, особенно при воздействии гепатотропных вирусов на геном клеток печени).

12. Генетические факторы играют роль в предрасположенности к хроническому гепатиту (ХГ) и ЦП при воздействии этиологических факторов.

При заболеваниях печени выявлены многочисленные достоверные взаимосвязи между печеночными клинико-биохимическими синдромами, в том числе метаболическими нарушениями, тестами поражения эндотелия, активацией перекисного окисления липидов, маркерами фиброза печени, некоторыми показателями неспецифического иммунитета/цитокинами, изменением параметров тромбоцитарного гемостаза, уровнем вирусной нагрузки [6, 7].

Особенности патогенеза фиброза печени связаны, особенно на ранних этапах развития, с этиологией ХДЗП. **При алкоголь-индуцированных заболеваниях печени** алкоголь повышает продукцию митохондриями оксидантов в гепатоцитах, что ведет к развитию апоптоза. Ацетальдегид, основной продукт метаболизма алкоголя, и активированные звездчатые клетки стимулируют воспалительные и фиброгенетические сигналы. **Патогенез HBV-HCV-инфекций:** помимо прямого и иммунноопосредованного ответа на инфекцию, некоторые белки вирусов стимулируют воспаление и фиброгенетическую активность ЗКП. При хронических холестатических поражениях, таких как **первичный билиарный цирроз** (ПБЦ), Т-лимфоциты и цитокины опосредуют персистирующее поражение желчных путей. Билиарные клетки секретуют фиброгенные медиаторы, активирующие портальные миофибробласты, секретирующие молекулы коллагена. При

неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) гиперглицеринемия и резистентность к глицерину ведут к повышению в сыворотке уровня свободных жирных кислот, в результате чего развивается стеатоз печени, при этом стимулируются оксидативный стресс и провоспалительные цитокины, которые индуцируют апоптоз гепатоцитов и ведут к накоплению воспалительных клеток, что способствует прогрессии фиброза [4, 5].

В Бюллетене ВОЗ (2020) указано, что у людей, инфицированных вирусом гепатита В во взрослом возрасте, при отсутствии других сопутствующих заболеваний хроническая инфекция развивается менее чем в 5 % случаев. В случае развития хронической инфекции вирусом гепатита В у 20–30 % заболевание приводит к циррозу и /или раку печени [8]. После первичного инфицирования вирусом гепатита С у 80 % больных происходит хронизация заболевания, при этом медленное прогрессирование наблюдается в большинстве случаев (80 %), а у 20 % – быстрое прогрессирование с развитием ЦП [9]. **Факторы хронизации вирусных гепатитов:** генетические – HLA-II (аллели DQB1 0301 и DRB111), вирусный генотип. Факторы быстрого **прогрессирования** фиброза: присоединение дельта-гепатита, мужской пол, старший возраст, чрезмерное употребление алкоголя, инсулинорезистентность, повышенный индекс массы тела, стеатогепатит, иммунодепрессия.

Фиброз может регрессировать при ликвидации этиологического фактора, но в большинстве случаев это недостижимо, хотя при алкогольном поражении возможна регрессия изменений на фоне абстиненции. Получены данные о регрессе ЦП в экспериментальных моделях при использовании ряда препаратов, блокирующих разные факторы (молекулы), участвующие в патогенезе фиброза [5].

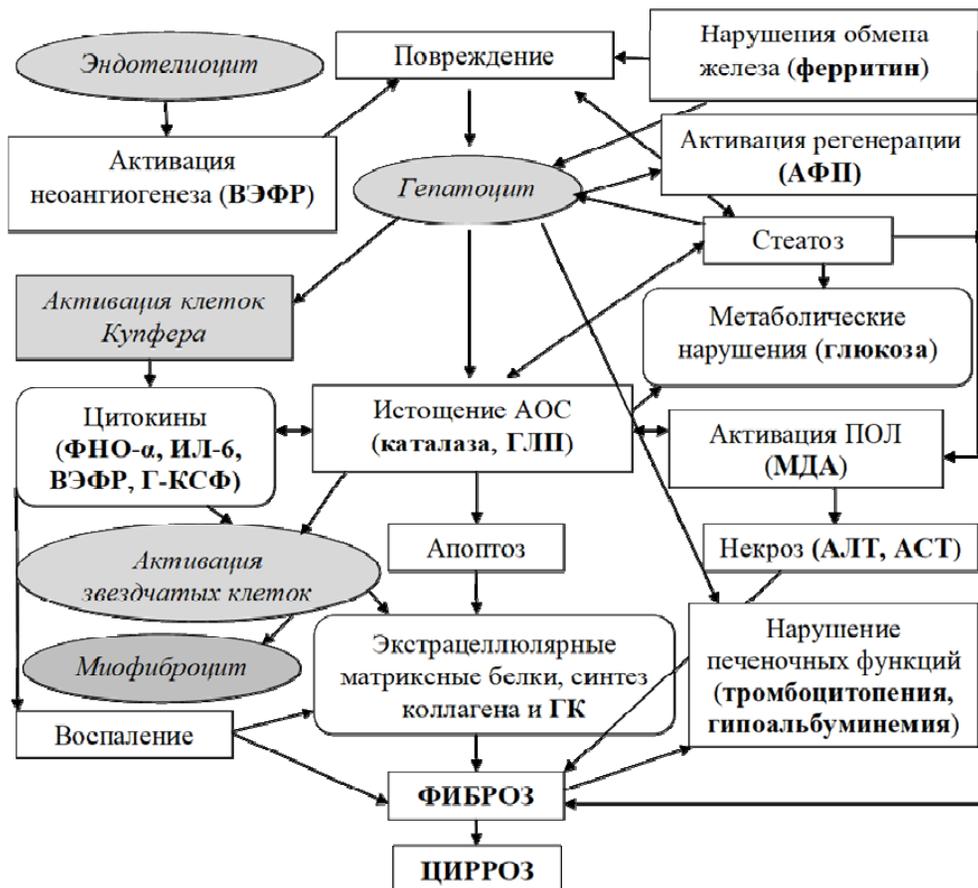


Рис. Патогенез ХДЗП [7]

Генетические предикторы развития и прогрессирования ХДЗП. Прогрессирование поражения печени, в том числе до стадии ЦП, связано не только с продолжающимся воздействием этиологических факторов, но и особенностями генетических факторов пациента с ХДЗП (рисунок). Гены, регулирующие воспалительный ответ на повреждение (ряд генов интерлейкинов, интерферонов), определяют фиброгенетический ответ на повреждение. Гены, опосредующие продукцию супероксидных радикалов (NADPH-оксидаза), регулируют как воспалительную активность, так и накопление коллагена. Исследуется роль генов антиоксидантных ферментов, вазоактивных цитокинов

(интерлейкины, TNF- α , васкулоэндотелиальный фактор роста и др.), гена гиалуроновой кислоты. При алкогольных заболеваниях печени к этим генам могут быть отнесены те, которые кодируют активность ферментов, метаболизирующих алкоголь. При ХГС также имеются генетические вариации, которые ответственны за персистенцию HCV-инфекции, ответ на противовирусную терапию и прогрессию заболевания печени (IL-28, ангиотензин) [5, 7].

Одним из подходов к идентификации генов предрасположенности к ЦП, независимо от этиологии заболевания, является метод геномного сканирования. Примером такого анализа является исследование,

проведенное в США в 2007 г., результатом которого было определение семи полиморфизмов кандидатных генов – предикторов риска развития ЦП на фоне хронического гепатита. Частота встречаемости маркерных полиморфизмов при ЦП составляет от 18,5 до 87,3 %. Из семи генетических предикторов, у трех (в 1, 3, 15-й хромосомах) пока не идентифицирована функция генов, в четырех случаях ранее были неизвестна их роль в патогенезе заболеваний печени [10].

МОРФОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ЦИРРОЗЕ

«Золотой стандарт» диагностики ХДЗП – морфология печени при пункционной биопсии печени интраоперационной (изредка). Гистологические признаки ЦП печени: дистрофия и некроз гепатоцитов, воспалительная инфильтрация, нарушение регенерации, диффузный фиброз, структурная перестройка и деформация органа с формированием узлов регенерации, которые состоят из пролиферирующих гепатоцитов и пронизаны соединительнотканными прослойками (септами). Возникают так называемые ложные дольки, в которых сосуды расположены неправильно (центральная вена отсутствует, портальные триады обнаруживаются непостоянно) [4]. Изменение сосудистой архитектоники печени усиливает сопротивление кровотоку в печени и развитие портальной гипертензии (ПГ). Особенности морфологии могут зависеть от основного поражения, которое привело к циррозу, например, тельца Маллори (алкогольный гиалин) при АБП, обилие жировых вакуолей при неалкогольном стеатогепатите, «песочные» ядра гепатоцитов при вирусном гепатите.

При выраженном ЦП биопсия противопоказана, так как может сопровождаться кровотечением [11].

КЛИНИКА ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ (КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПЕЧЕНОЧНЫЕ СИНДРОМЫ)

Анамнез. Острый вирусный гепатит (В, С), оперативные вмешательства (возможность инфицирования гепатотропными вирусами), переливания крови, алкогольный анамнез, употребление наркотиков, лекарственные препараты и др.

Клиника поражения печени весьма разнообразна, это связано с тем, что печень является не только пищеварительной железой, но и важнейшим органом регуляции гомеостаза и участвует в регуляции всех биохимических метаболических процессов в организме (липидного, углеводного, белкового, гормонального обмена и пр.). При хроническом поражении печени клинические симптомы могут быть слабо выражены, нередко в первую очередь выявляются изменения в лабораторных тестах. Выраженность печеночных синдромов зависит от активности воспаления, выраженности фиброза в органе [4, 11].

Болевой синдром. Слабые боли в правом подреберье, могут усиливаться при физической нагрузке, обычно связаны с растяжением глиссоновой капсулы при воспалительной инфильтрации печени.

Гепатомегалия. Обычно умеренная, с постепенным уменьшением, плотноэластической консистенции.

Диспепсический синдром. Снижение аппетита, тошнота, вздутие живота, неустойчивый стул (закономерно развивается дисбактериоз кишечника).

Астеновегетативный синдром. Слабость, раздражительность, нарушение сна, похудание (нарушение дезинтоксикационной функции печени).

Синдром цитолиза гепатоцитов. Гиперферментемия (АЛТ, АСТ и др.), паренхиматозная желтуха (гипербилирубинемия

с преимущественным повышением свободного билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ), темная моча, тенденция к обесцвечиванию кала), желтуха.

Синдром холестаза (внутрипеченочного). Кожный зуд, желтуха с повышением преимущественно конъюгированного билирубина, холестерина, повышение гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), ЩФ, 5-нуклеотидазы.

Метаболические нарушения. Могут быть связаны с первичным метаболическим синдромом – ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия. Признаки метаболического синдрома могут быть и вторичными на фоне хронического поражения печени (нарушение липидного и углеводного обменов, в том числе перегрузка гепатоцитов каплями липидов с развитием изменений в липидном спектре крови, развитие «печеночного» сахарного диабета, нарушения минерального обмена). Ряд нарушений обмена может быть также этиологическим фактором развития ЦП, в том числе при гемохроматозе и болезни Вильсона – Коновалова.

Гепатоцеллюлярная недостаточность / синдром малой печеночной недостаточности. Развивается при тяжелом гепатите (нарушение синтетической и метаболической функции печени): снижение концентрации альбумина, увеличение протромбинового времени, геморрагический синдром, «печеночные знаки»: пальмарная эритема (гиперемия тенар, гипотенар, подушечек пальцев), сосудистые «звездочки» (в основном на передней поверхности груди – симптом «ожерелья», исчезают при надавливании), признаки интоксикации, нарушение гормонального обмена и половой функции (аменорея, снижение либидо, гинекомастия у мужчин) и др.

Мезенхимально-воспалительный синдром. Повышение тестов воспаления – СОЭ,

СРП, фибриноген, глобулины, повышение температуры до субфебрильных цифр, боли в суставах, мышцах, признаки гломерулонефрита. При аутоиммунном гепатите ведущим является **аутоиммунный синдром**: увеличение гамма-глобулинов, IgG, аутоантител.

Дифференциация печеночных синдромов несколько условна, поскольку симптомы при некоторых синдромах может быть одни и те же, что связано с многообразными клинико-лабораторными проявлениями патогенеза ХДЗП и наличием у больного нескольких синдромов. При ЦП появляются синдромы ПГ и осложнения ЦП (асцит, гиперспленизм, печеночная энцефалопатия, пищеводно-желудочное кровотечение, гепаторенальный синдром и др.) [4, 11].

ОСОБЕННОСТИ ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Алкогольная болезнь печени (АБП) – клинико-морфологическое понятие, включающее несколько вариантов повреждения паренхимы печени вследствие злоупотребления алкоголем, от стеатоза до алкогольного гепатита (стеатогепатита), приводящего к развитию последовательных стадий – фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Самая часта причина смертности в Европе от патологии печени – АБП: в среднем 41 % смертей от болезней печени связаны с алкоголем, особенно в развитых странах, хотя доля заболеваний печени неустановленной этиологии также высока – это зависит от адекватности диагностики и учета заболеваемости. В частности, АБП в Финляндии достигает 90 %, в Румынии – почти столько же приходится на болезни печени неуточненной этиологии. Использование алкоголя является ведущим фактором риска бремени болезней во всем мире, на

которые приходится почти 10 % смертей в мире среди населения в возрасте 15–49 лет [12]. Согласно прицельным статистическим исследованиям, каждый второй россиянин старше 18 лет имеет проблемы с алкоголем и высокий риск развития алкогольных висцеропатий [13]. Официальная заболеваемость алкоголизмом в 2017 г. в России составила 1304,6 тыс. человек. Точную цифру распространенности алкоголизма, а тем более злоупотребления алкоголем, измерить крайне трудно. Считают, что количество указанных лиц составляет соответственно 5 и 20 % от общего числа населения Российской Федерации. АБП развивается у 60–100 % лиц, злоупотребляющих алкоголем, и практически у каждого больного, страдающего алкоголизмом [14].

Нужно подчеркнуть, что в большинстве случаев имеет место гиподиагностика алкогольного ЦП, зачастую пациентам ставят диагноз алиментарного/алиментарно-токсического либо криптогенного ЦП.

Влияние алкоголя зависит от количества, частоты употребления, времени употребления, типа спиртного напитка. Безопасным считается употребление 10 г чистого этанола/день.

Диагноз алкогольной болезни печени можно предположить при: регулярном употреблении алкоголя более 20 г/сут для женщин и более 30 г/сут для мужчин и при наличии клинических/лабораторных нарушений, характерных для патологии печени. У значительной части больных с гистологическими признаками АБП нет клинических или лабораторных симптомов. «Бессимптомные» пациенты, потребляющие критическое количество алкоголя, должны пройти соответствующие скрининговые исследования. Можно предполагать АБП у пациентов с внепеченочными проявлениями алкогольного поражения: симметричная периферическая нейропатия, панкреатит, кардиомиопатия [15].

Лабораторные тесты, выявляющие алкогольную нагрузку. Непрямые маркеры: повышение ГТТ, АСТ, АЛТ, MCV – макроцитоз, но эти тесты имеют низкую чувствительность (24–75 %) и специфичность для АБП. Прямые маркеры метаболизма этанола: EtG – этилглюкоронид, EtS – этилсульфат, Peth – фосфатидилэтанол, FAEEs – этиловые эфиры жирных кислот. Они имеют высокую специфичность, более длинное окно детекции по сравнению с прямым определением этанола в крови или выдыхаемом воздухе. Хотя на результаты исследования могут влиять другие факторы (например, состояние почек).

Изменения лабораторных тестов, характерные для АБП: соотношение АСТ/АЛТ > 1 на фоне синдромов холестаза, цитолиза, воспаления (нейтрофильный лейкоцитоз более $(10-12) \cdot 10^9/\text{л}$) [14].

Для оценки прогноза пациентов с АБП используют диагностические шкалы [15].

Шкалы оценки прогноза при АБП. При плохом прогнозе рекомендуется **трансплантация печени**.

1. mDF (Maddrey score) = $4,6 \cdot$ (протромбиновое время – контрольное время) + общий билирубин мг/дл;

Концентрацию билирубина, выраженную в мг/дл, нужно перевести в международную систему единиц СИ (SI), для этого умножить на 18. **Плохой прогноз при значении индекса ≥ 21 .**

2. Шкала MELD: это модель терминальной стадии болезни печени для определения риска летального исхода в 90-дневный срок, ранее разработанная для больных, нуждающихся в трансплантации печени. MELD (в баллах) вычисляется по формуле: $\text{MELD} = 11,2 \cdot \ln(\text{МНО}) + 9,57 \cdot \ln(\text{креатинин, мг/дл}) + 3,78 \cdot \ln(\text{билирубин, мг/дл}) + 6,43$, где: \ln – натуральный логарифм. Нижняя граница нормы для каждого показателя 1, максимальное значение для уровня

креатинина – 4. В случае, если пациент находится на гемодиализе, уровень креатинина считают равным 4. Перевод билирубина из мг/дл в ммоль/л: значение умножить на 18. Перевод креатинина из мг/дл в мкмоль/л: умножить на 88,4. Плохой прогноз при значении индекса ≥ 32 .

3. Gahs (шкала алкогольного гепатита Глазго). В 1-й или 7-й день госпитализации оцениваются показатели шкалы Глазго (GANS). **Более 8** полученных баллов говорит о возможном летальном исходе в ближайшее время:

№ п/п	Показатель	Баллы		
		< 50	≥ 50	–
1	Возраст, лет	< 15	≥ 15	–
2	Лейкоциты, 10^9 /л	< 5	≥ 5	–
3	Мочевина, ммоль/л	< 1,5	1,5–2,0	≥ 2
4	Протромбиновое время, с	< 7,3	7,3–14,6	> 14

4. Шкала Lille: $3,19 - 0,101 \cdot \text{возраст} + 0,147 \cdot \text{альбумин в день поступления} + 0,0165 \cdot \text{изменение билирубина} - 0,206 \cdot \text{почечная недостаточность, принимаемая за 0 при ее отсутствии и 1, если присутствует} - 0,0065 \cdot \text{билирубин} - 0,0096 \cdot \text{протромбиновое время}$. Индекс $> 0,45$ означает потерю ответа на кортикостероиды.

Ведение АБП:

1. Воздержание от алкоголя – краеугольный камень терапии.

2. Необходима оценка состояния питания пациента. Должно быть ежедневное потребление 35–40 ккал/кг массы тела и более и 1,2–1,5 г/кг белка внутрь. Белковая энергетическая недостаточность присутствует почти у каждого пациента с тяжелой АБП и связана с плохим прогнозом. Настоятельно рекомендуется использование зондового питания, если пациенты не могут поддерживать адекватное пероральное потребление.

3. При алкогольном ЦП класса А и В: применяют адеметионин (гептрал) в дозе 1200 мг/сут перорально на протяжении 2 лет, что достоверно уменьшает летальность или потребность в трансплантации. Препарат оказывает мембранопротективное и антиоксидантное действие, подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, оказывает антифибротическое, нейропротективное, холеретическое действие.

4. В целях борьбы с алкогольной интоксикацией – дополнительно ежедневно 10–15 мл метадоксила внутривенно на 500 мл 5%-ного раствора глюкозы в течение 5–7 дней. Выводит этанол и продукты его метаболизма, оказывает мембранопротективное, антиоксидантное, антифибротическое действие.

5. Учитывая потенциальный риск энцефалопатии, рекомендуется назначение витаминов группы В.

6. Другие общие подходы включают: лечение печеночной энцефалопатии (лактулоза, рифаксимин), лечение асцита (ограничение соли и др.), профилактика почечной недостаточности, избегание диуретиков и нефротоксических препаратов.

♦ **Кортикостероиды** (ГКС). Кортикостероиды в отсутствие активной инфекции показаны больным с выраженным АГ/ЦП для снижения смертности в ближайшем будущем. При тяжелой АБП назначение кортикостероидов комбинируют с N-ацетилцистеином (5 дней, ежедневно). Использование кортикостероидов ограничено опасениями по поводу повышенного риска сепсиса и желудочно-кишечного кровотечения. Раннее выявление лиц, не отвечающих на кортикостероиды (в течение 7 дней), важно для определения правил прекращения приема и ограничения ненужного воздействия (шкала Lille). По окончании курса лечения кортикостероидами можно снизить дозу в течение 3 недель.

В случае отсутствия ответа на кортикостероиды, необходимо рассмотреть вопрос о трансплантации печени [14, 15].

Оценка тяжести заболевания и специфической терапии:

◆ mDA менее 32 или GANS менее 9 – не назначают специфическую терапию ГКС;

◆ mDA более 32 или GANS более 9 специфическая терапия – преднизолон в дозировке 40 мг/сут.

Оценка эффективности терапии (через 7 дней): шкала Lille более 0,45 – закончить лечение и оценить возможность ранней трансплантации; шкала менее 0,45 – продолжить терапию до 28 дней.

Прогноз АБП. Около 90 % злоупотребляющих алкоголем имеют стеатоз, который может медленно прогрессировать до алкогольного стеатогепатита и цирроза. Алкогольный стеатогепатит является прогрессирующим поражением и имеет повышенный риск ЦП и гептоцеллюлярной карциномы (ГЦК). При плохом прогнозе по шкалам рекомендуется трансплантация печени [15].

ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ / ЦИРРОЗЫ ПЕЧЕНИ

Чем выше активность при вирусных гепатитах, тем быстрее идет прогрессирование болезни до развития ЦП. При низкой активности гепатита через 20 лет ЦП развивается у 30 % пациентов с ХГС, при высокой активности уже через 10 лет у всех больных заболевание трансформируется в ЦП. Средняя продолжительность развития ГЦК для больных с HCV-инфекцией составляет 28–29 лет.

Наличие маркеров персистенции вирусов при ЦП диктует назначение противовирусных препаратов. Противовирусная терапия при инфекции HBV у пациентов с ЦП класса А по шкале Child-Pugh: могут использоваться препараты интерферонового ряда, однако при их применении необходимо

помнить о риске развития инфекционных осложнений и декомпенсации функции печени у этой категории больных. Предпочтение следует отдавать аналогам нуклеотидов/нуклеозидов (ламивудин и др.). При ЦП на фоне HCV лечение осуществляется по рекомендациям для лечения ХГС [3]. Лицам с нарушением функции печени (ЦП классов В и С по шкале Child-Pugh) лечение проводится в специализированных центрах аналогами нуклеозидов. Необходим мониторинг состояния больных, в том числе оценка вирусной нагрузки [3, 8, 9, 16].

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) характеризуется избыточным накоплением жира (триглицеридов) в печени у лиц, не злоупотребляющих алкоголем. Развивается в рамках метаболического синдрома. В США около 6 млн человек страдают неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), в Европе распространенность НАСГ составляет около 5 % популяции. Определение согласно EASL: стеатоз > 5 % гепатоцитов при гистологическом исследовании или содержание жира в печени > 5,6 % при протонной магнитно-резонансной спектроскопии либо при магнитно-резонансной томографии. НАЖБП также связана с повышенным риском преждевременного атеросклероза и смерти, вызванной сердечно-сосудистыми причинами. НАЖБП включает простой неалкогольный жировой гепатоз (НАЖГ) и развивающийся на его фоне НАСГ. Фиброз печени обычно прогрессирует медленно (в среднем на одну стадию каждые 14 лет при стеатозе и каждые 7 лет при НАСГ), однако ≈ у 20 % больных прогрессирование фиброза является быстрым (видимо, зависит от генетической предрасположенности). У больных НАЖБП риск развития ЦП и гепа-

тоцеллюлярного рака увеличен, но главная причина смерти – заболевания сердечно-сосудистой системы [17].

Клиника: обычно ожирение, гепатомегалия (75 % больных), артериальная гипертензия. В лабораторных тестах: чаще холестаз, реже цитолиз, гипергликемия, повышение холестерина, ЛПНП, триглицеридов, гиперурикемия [11].

Лечение НАЖБП. Снижение веса за счет изменения диеты с ограничением жиров и физических упражнений. Имеются данные об эффективности пиоглитазона и витамине Е; возможно применение гепатопротекторов (эссенциале и др.), бариатрическая хирургия может дать улучшение в тяжелых случаях ожирения. В случае развития ЦП возможна трансплантация печени [17].

АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ

Аутоиммунный гепатит (АИГ) – хроническое заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся перипортальным или более обширным воспалением, и протекающее со значительной гипергамма-глобулинемией и появлением в сыворотке широкого спектра аутоантител к печеночно-специфическому липопротеину, гладкой мускулатуре, ядру гепатоцитов, которые чаще наблюдаются у людей, носителей антигенов гистосовместительности HLA, – В8, DR3, DR4. Распространенность аутоиммунных гепатитов в мире варьируется от 4 до 25 случаев на 100 тыс. населения. Преобладают женщины. Существует два пика заболеваемости: в 20–30 лет и в 50–70 лет [18].

Клиника, диагностика. Клинические проявления при АИГ разнообразны – от бессимптомного к тяжелому, иногда фульминантному течению с наличием с внепеченочных поражений. При обследовании больных АИГ часто обнаруживаются сосудистые звездочки на шее, лице, руках, стрии на

бедрях, брюшной стенке, наблюдается гирсутизм, кушингоидный тип лица.

Повышение сывороточной ЩФ/ГГТ и/или конъюгированного билирубина при отрицательных маркерах вирусной инфекции (HBsAg и анти-HCV отрицательные) – начало диагностики. Антимитохондриальные антитела (более 1/40) выявляются в 90 % случаев при характерной клинической картине, антитела к печеночно-специфическому липопротеину, гладкой мускулатуре (в титре 1:88), антиядерные антитела (в 30 % случаев). Снижение тромбоцитов, альбумина, протромбинового времени/МНО – указывают на формирование ЦП на фоне АИГ, повышение билирубина указывает на прогрессирование цирроза. Из клинико-биохимических синдромов поражения печени в сочетании с артериальной гипертензией характерны выраженный цитолитический (активность сывороточных трансаминаз превышает норму в 5–10 раз) и мезенхимально-воспалительный синдромы [4, 11, 18].

Для подтверждения АИГ желательна биопсия печени. Морфологическая картина соответствует тяжелому хроническому гепатиту. Цирроз развивается быстро.

Лечение АИГ. Отсутствие достаточного эффекта или плохая переносимость преднизолона и азатиоприна дают основание для попытки назначения других иммуносупрессоров: 6-меркаптопурина, циклофосфида, циклоспорина и др. При лечении в течение трех лет стойкая ремиссия наступает у 25 % больных, в остальных случаях наступает рецидив, 10-летняя выживаемость составляет в среднем 93 %. Определенный эффект дает включение в комплекс лечебных мер урсодезоксихолевой кислоты (урсосана), которая обладает также иммуномодулирующим действием. Трансплантация печени показана при тяжелом течении АИГ: прогноз трансплантации благоприятный, 5-летняя выживаемость достигает 96 % [18].

Первичный билиарный цирроз

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) отражает последствия иммунного и клеточного повреждения эпителиальных клеток желчных путей, приводящие к холестазу и прогрессирующему фиброзу печени. Заболевание относительно быстро прогрессирует до терминальной стадии – ЦП, средняя выживаемость среди тех, кто не лечится, составляет 9–10 лет. ПБЦ остается преобладающим женским заболеванием, начало обычно в возрасте > 40 лет. Распространенность колеблется в широких пределах 1,9–24,0 случая на 100 тыс. населения, заболеваемость составляет 1–2 случая на 100 тыс. населения в год [19].

Начальный симптом холестаза – зуд – возникает из-за задержки секреции желчных кислот, рано развивается желтуха. Через несколько месяцев возникают ксантелазмы на веках и ксантомы на коже лица и в других местах (отложения холестерина).

Для **диагностики** ПБЦ необходимо выявить повышение уровня ЩФ и наличие антимитохондриальных антител в диагностическом титре $\geq 1:40$. При отсутствии специфичных антител биопсия печени необходима для установления диагноза ПБЦ. Гистологически выявляются воспалительные гранулемы в сочетании с фокальной облитерацией желчных протоков.

В настоящее время выделяют перекрестный синдром ПБЦ/АИГ [20].

Лечение ПБЦ:

1. Методы, замедляющие прогрессирование ПБЦ. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) и обетихолевая кислота одобрены для лечения ПБЦ – обладают иммуномодулирующим действием, замещают недостаток выработки желчных кислот. Терапия УДХК из расчета 13–15 мг/кг/сут длительно/в течение жизни. Хорошим биохимическим ответом через год терапии УДХК считается

уровень сывороточного билирубина ≤ 17 мкмоль/л, уровень ЩФ ≤ 3 от верхней границы нормы, АСТ ≤ 2 норм. При неадекватном ответе на УДХК внутрь назначают обетихолевую кислоту: показана при повышении ЩФ более 1,67 раза от верхней границы нормы и /или повышении билирубина более 2 от верхней границы нормы. Начиная с 5 мг/кг, титруют дозу по 10 мг по переносимости в течение 6 месяцев.

2. По показаниям – глюкокортикоиды.

3. Радикальное лечение тяжелого ПБЦ – пересадка печени. Трансплантация печени должна обязательно рассматриваться в терминальной стадии заболевания, когда уровень билирубина превышает 103 мкмоль/л или имеет место декомпенсированный ЦП с возможной смертью в течение года. Результат после трансплантации печени обычно благоприятен, 5-летняя выживаемость 80–85 % [19].

ГЕМОХРОМАТОЗ

Гемохроматоз (пигментный цирроз, бронзовый диабет) – генетически обусловленное заболевание, проявляется нарушением обмена железа с накоплением его в тканях и органах. Высокая частота встречаемости: до восьми случаев на 1000 населения предполагает гетерозиготное носительство патологического гена у 10–13 % населения. Но диагностируют редко, что объясняется фенотипической гетерогенностью заболевания и отсутствием патогномичных симптомов [4].

Генетический гемосидероз развивается в результате: 1) мутации гена, сцепленного с А-локусом комплекса HFE на коротком плече 6-й хромосомы – C282Y; 2) мутации гена, находящегося на коротком плече 6-й хромосомы – H63D.

В организме здорового человека содержится 3–4 г железа, при гемохроматозе –

20–60 г. Железо накапливается в органах и тканях: печени, поджелудочной железе, миокарде, селезенке, коже (гиперпигментация), эндокринных железах и других местах. Избыточное накопление железа в организме может спровоцировать развитие не только ЦП, но и сердечной недостаточности, сахарного диабета и др.

Классификация: 1) первичный (классический, генетический, врожденный, бронзовый диабет, пигментный цирроз печени), описано пять типов; 2) вторичный гемохроматоз (гемосидероз), связанный с повторными кризами гемолитической и мегалобластной анемий, многократными переливаниями крови, неправильным лечением препаратами железа [11].

Диагностика. Наиболее практичным тестом скрининга является определение сывороточного железа, насыщения трансферрина и ферритина. Насыщение трансферрина более чем 50 % у мужчин и 45 % женщин, существенно повышенный уровень ферритина сыворотки, что означает избыток железа в организме в целом [4].

Окончательный диагноз гемохроматоза может быть установлен при биопсии печени: железо накапливается в виде гемосидерина, преимущественно в гепатоцитах и эпителиальных клетках желчевыводящих путей (специальная окраса Перльса).

Лечение: 1) диета с ограничением продуктов, содержащих железо (рыба, мясо, яйца и других), отказ от алкоголя; 2) препараты, связывающие железо и способствующие его выведению (дефероксамин, Б-десфераль); 3) эффективный метод лечения – повторные кровопускания (до 250–500 мл), что способствует удалению железа из организма и приводит к улучшению общего состояния, уменьшению пигментации и размеров печени.

При развитии ЦП на фоне гемохроматоза риск возникновения рака печени возрастает в 200 раз [11, 21].

БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА – КОНОВАЛОВА

Болезнь Вильсона – Коновалова (БВК) – редкое генетическое заболевание, встречается примерно у 1 из 30 тыс. человек. БВК вызывается мутацией в гене белка болезни Вильсона (АТР7В). Этот белок переносит избыток меди в желчь, где она выводится с продуктами жизнедеятельности. Заболевание аутосомно-рецессивное.

Симптомы обычно появляются в возрасте от 5 до 35 лет и связаны с накоплением в организме избытка меди. Симптомы обычно связаны с поражением головного мозга и печени. Клинические проявления со стороны печени включают рвоту, слабость, скопление жидкости в животе (из-за раннего развития ЦП), отек ног, желтуху и зуд. Поражение печени при БВК: по типу хронического гепатита, фульминантного гепатита, длительное латентное течение, проявляющееся на стадии ЦП. Симптомы, связанные с ЦНС, включают тремор, ригидность мышц, проблемы с речью, изменения личности, беспокойство и психоз. Характерно появление желтовато-зеленой или зеленовато-коричневой пигментации по периферии роговицы – кольцо Кайзера – Флейшнера, являющейся отложениями меди (у 50 % больных) [4].

Диагностика включает определение в крови уровня церулоплазмينا (аномально низкие показатели < 0,2 г/л), анализов мочи и биопсии печени. Диагностически значимый уровень суточной экскреции меди > 1,6 мкМ/сут. • 1,73 м² или > 100 мкг/сут. • 1,73 м² [11].

Лечение. Диета с исключением печени, шоколада, орехов, грибов и моллюсков, особенно омаров. В терапию включают хелатирующие агенты, такие как триентин и d-пеницилламин, а также добавки с цинком. Осложнения БВК могут включать печеночную недостаточность, рак печени и пора-

жение почек. Трансплантация печени показана тем, у кого другие методы лечения неэффективны [21].

БОЛЕЗНЬ ДЕФИЦИТА АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА

Дефицит антитрипсина альфа-1 (A1AD или AATD) – это генетическое заболевание, которое может привести к заболеванию в основном легких и печени. Нормальный уровень альфа-1-антитрипсина в крови составляет около 1,0–2,7 г/л. Одна из функций этого белка – защитить органы от нейтрофильной эластазы, фермента, который может разрушать соединительную ткань. Это заболевание встречается примерно у 1 из 1500–3500 человек. У 15 % взрослых с дефицитом A1AT развивается ЦП [4].

Клинические проявления зависят от особенностей мутаций. Ярко выраженные проявления развиваются при снижении антитрипсина до 10–20 % от нормы. При этом поражаются различные органы: печень (гепатит, цирроз, карцинома), легкие (хроническая обструктивная болезнь легких, эмфизема, бронхоэктазы, астма), кожа (псориаз, васкулит), кишечник, почки (гломерулонефрит), сосуды (васкулит, аневризмы), сердце. Среди симптомов: гиперпигментация кожи (грифельно-серый цвет с коричневым оттенком), слизистых оболочек и сетчатки; сердечная недостаточность; сахарный диабет; артрит.

Лечение. Применяются внутривенные инфузии белка A1AT и трансплантация легких при тяжелых заболеваниях. Пациентам с тяжелым поражением печени, помимо консервативной терапии, показана трансплантация печени [11, 21].

РЕДКИЕ БОЛЕЗНИ, ПРИВОДЯЩИЕ К ЦИРРОЗУ ПЕЧЕНИ

Синдром Бадда – Киари – очень редкое заболевание, которым страдает один из

миллиона взрослых. Заболевание вызвано закупоркой печеночных вен, дренирующих печень, в ряде случаев с обструкцией нижней полой вены, которая ведет к закупорке синусоидов, ишемии и в конечном счете к некрозу гепатоцитов. Это может приводить к центрлобулярному фиброзу, узловой регенеративной гиперплазии и/или циррозу. Клиника синдрома Бадда – Киари: боли в животе, асцит, увеличение печени и отека стоп. Синдром может быть молниеносным, острым, подострым (наиболее частая форма), а также хроническим или бессимптомным. Причины вторичного тромбоза, помимо ЦП: полицитемия, тромбофилия, наличие клапанов в венах печени, опухоли различной локализации.

Диагностика: УЗИ брюшной полости, доплерография, венография печени.

Лечение: в хирургических стационарах, базисная терапия – антикоагулянты (гепарин и др.).

Сердечный цирроз (мускатная печень). Развивается вследствие длительного венозного застоя, обычно при сердечной патологии, например при легочном сердце. Венозный застой стимулирует звездчатые клетки печени, которые инициируют фиброз. При этом, помимо ПГ, имеется нарушение печеночных функциональных проб, большие до тяжелых осложнений ЦП обычно не доживают, возможно обратное развитие при ликвидации причины синдрома (сердечной недостаточности). Диагностика – биопсия печени под контролем УЗИ. Более современный метод – ультразвуковая эластография. Необходимо лечение основного заболевания и сердечной недостаточности [4, 11, 21].

Индийский детский цирроз. Индийский детский цирроз – это хроническое заболевание печени, развивающееся в раннем детском возрасте, характеризующееся развитием ЦП из-за отложения меди в печени.

В первую очередь он поражает детей в возрасте от года до 3 лет и имеет генетическую предрасположенность, в клинике выраженный холестаз. Без лечения смерть наступает через год. Провоцирующий фактор – употребление молока домашних животных из медной или латунной посуды, что вызывает избыточное поступление меди в организм. Профилактика заключается в изменении условий питания. В прошлом от него было много смертей, но со временем его стало возможно предотвратить, вылечить, и в настоящее время трагический конец наступает редко [21].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Moon A.M., Singal A.G., Tapper E.B. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 18 (12): 2650–2666.
2. The Burden of Liver Disease in Europe. EASL, 2013, available at: <https://eas.eu/wp-content/uploads/2018/09/EASL-HEPANEALTH-Report.pdf>.
3. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., 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): 71–102.
4. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и жёлчных путей: практич. рук. Пер. с англ. Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-МЕД 2002; 864.
5. Kisseleva T., Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 18: 151–166.
6. Щёктова А.П. Клинико-лабораторные показатели и эндотелиальная дисфункция при заболеваниях печени, их диагностическая, прогностическая значимость и возможность использования для оценки эффективности терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь 2012; 49.
7. Булатова И.А. Фиброз при хронических заболеваниях печени: механизма развития, клинико-лабораторная оценка прогрессирования и мониторинг терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь 2016; 49.
8. WHO. Hepatitis B, available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
9. WHO. Hepatitis C, available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
10. Huang H., Shiffman M.L., Friedman S., Venkatesh R., Bzowej N., Abar O.T., Rowland C.M., Catanese J.J., Leong D.U., Sninsky J.J. A 7 gene signature identifies the risk of developing cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2007; 46: 297–306.
11. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей. 2-е изд. М.: М-Вести 2005; 536.
12. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. European Association for the Study of the Liver. *Journal of Hepatology* 2012; 57: 399–420.
13. Алкогольная болезнь печени. Клинические рекомендации МЗ РФ. Научное общество гастроэнтерологов России – Российское научное медицинское общество терапевтов. 2019; 38, available at: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/>
14. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволап Ю.П., Луньков В.Д., Жаркова М.С., Масленников Р.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017; 27 (6): 20–40.

15. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease *Journal of Hepatology* 2018; (69): 154–181.

16. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. European Association for the Study of the Liver. *J of Hepatology*. 2018; (57): 399–420.

17. Клинические рекомендации EASL–EASD–EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *J of Hepatology*. 2016; (64): 1388–1402.

18. EASL Clinical Practice Guidelines: Auto-immune hepatitis. European Association for the Study of the Liver. *J of Hepatology* 2015; (63): 971–1004.

19. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J of Hepatology*. 2017; (67): 145–172.

20. *Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н. Маевская М.В., Павлов Ч.С., Шифрин О.С., Маев И.В., Трухманов А.С.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени, по диагностике и лечению холестаза. *РЖГТК*. 2015; 2: 41–57.

21. Deepak Marwach. Complete Review of Medicine for NBE. Fourth Edition: 2018. CBS Publishers s Distributions Pvt Ltd. Delhi, India 2018; 925.

REFERENCES

1. Moon A.M., Singal A.G., Tapper E.B. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2020; 18 (12): 2650–2666.

2. The Burden of Liver Disease in Europe. EASL, 2013, available at: <https://eas.eu/wp-content/uploads/2018/09/EASL-HEPAHEALTH-Report.pdf>

3. *Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov CH., Bessonova E.N., Pirogova I.YU., Garbuzenko D.V.* Clinical guidelines of the Russian Society for the

Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association for the treatment of complications of liver cirrhosis. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2016; 26 (4): 71–102 (in Russian).

4. *SHerlok S.H., Duli Dzb.* Diseases of the liver and biliary tract: Practical. hands: Per. from English. Ed. Z.G. Aprosinina, N.A. Mukhin. Moscow: GEOTAR-MED 2002; 864 (in Russian).

5. *Kisseleva T., Brenner D.* Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2018; 18: 151–166.

6. *SHChyokotova A.P.* Clinical and laboratory indicators and endothelial dysfunction in liver diseases, their diagnostic, prognostic significance and the possibility of using to assess the effectiveness of therapy: author. dis. ... dr. med. sciences. Perm. 2012; 49 (in Russian)

7. *Bulatova I.A.* Fibrosis in chronic liver diseases: mechanisms of development, clinical and laboratory evaluation of progression and monitoring of therapy: author's abstract. dis. ... dr. med. sciences. Perm. 2016; 49 (in Russian).

8. WHO. Hepatitis B, available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>

9. WHO. Hepatitis C, available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

10. *Huang H., Shiffman M.L., Friedman S., Venkatesh R., Bzowej N., Abar O.T., Rowland C.M., Catanese J.J., Leong D.U., Sninsky J.J.* A 7 gene signature identifies the risk of developing cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007; 46: 297–306.

11. *Ivashkin V.T.* Diseases of the liver and biliary tract. Guide for doctors. 2nd ed. Moscow: Publishing house. House "M-Vesti" 2005; 536 (in Russian).

12. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. European Association for the Study of the Liver. *Journal of Hepatology* 2012; 57: 399–420.

13. Alkogol'naya bolezni' pecheni. Klinicheskie rekomendacii MZ RF. Nauchnoe obshchestvo gastroenterologov Rossii – Rossijskoe nauchnoe medicinskoe obshchestvo terapevtov. 2019; 38, available at: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/> (in Russian)
14. *Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov CH.S., Sivolap YU.P., Lun'kov V.D., ZHarkova M.S., Maslennikov R.V.* Clinical guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver for the management of adult patients with alcoholic liver disease. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology* 2017; 27 (6): 20–40 (in Russian).
15. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology* 2018; (69): 154–181.
16. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. European Association for the Study of the Liver. *J of Hepatology* 2018; (57): 399–420.
17. Klinicheskie rekomendacii EASL–EASD–EASO po diagnostike i lecheniyu nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni. *J of Hepatology* 2016; (64): 1388–1402 (in Russian).
18. EASL Clinical Practice Guidelines: Auto-immune hepatitis. European Association for the Study of the Liver. *J of Hepatology* 2015; (63): 971–1004.
19. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J of Hepatology* 2017; (67): 145–172.
20. *Ivashkin V.T., SHirokova E.N.Yu Maevskaya M.V., Pavlov CH.S., SHifrin O.S., Maev I.V., Trubmanov A.S.* Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Study of the Liver for the diagnosis and treatment of cholestasis. *RZHGGK.* 2015; 2: 41–57 (in Russian).
21. *Deepak Marwach.* Complete Review of Medicine for NBE. Fourth Edition: 2018. CBS Publishers s Distributions Pvt Ltd. Delhi, India 2018; 925.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 14.05.2022

Одобрена: 27.05.2022

Принята к публикации: 27.06.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Щёктова, А.П. Циррозы печени / А.П. Щёктова // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 4. – С. 41–57. DOI: 10.17816/pmj39441-57

Please cite this article in English as: Shchyokotova A.P. Liver cirrhosis. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 4, pp. 41-57. DOI: 10.17816/pmj39441-57