

Научный обзор
УДК 616.36-004-07-02-092
DOI: 10.17816/pmj40378-91

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И ВОЗМОЖНОСТИ МАЛОИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.В. Падучева

Городская клиническая больница № 2 имени Ф.Х. Граля, г. Пермь, Россия

ETIOPATOGENESIS AND POSSIBILITIES OF MINIMALLY INVASIVE DIAGNOSTICS OF LIVER CIRRHOSIS: LITERATURE REVIEW

S.V. Paducheva

City Clinical Hospital № 2 named after F.Kh. Gral, Perm, Russian Federation

Цирроз печени (ЦП) остаётся значимой социально-экономической проблемой здравоохранения во всем мире и имеет самый высокий показатель смертности среди неопухоловой патологии органов пищеварения. Этиологическими факторами наиболее часто являются алкогольная болезнь печени, хронические вирусные гепатиты и неалкогольная жировая болезнь печени. В патогенезе ЦП участвуют общепатологические механизмы: повреждение, некроз и стеатоз гепатоцитов, воспаление с выработкой провоспалительных цитокинов, эндотелиальная дисфункция, оксидантный стресс, нарушение метаболизма, активация фиброза, патологическая регенерация, неоангиогенез, нарушение архитектоники органа с развитием портальной гипертензии и нарушений гемостаза. На современном этапе диагностика ЦП основывается на лабораторных, инструментальных, морфологических методах исследования и расчетных индексах. В диагностике цирроза печени могут использоваться комбинации различных тестов, которые отражают патогенетические механизмы поражения печени. Оптимизация известных и создание новых подходов к дифференциальной диагностике степени тяжести ЦП дает возможность своевременно проводить лечебные мероприятия, направленные на профилактику прогрессирования этого заболевания.

Ключевые слова. Цирроз печени, этиология, патогенез, диагностика цирроза, расчетные индексы, шкала.

Liver cirrhosis (LC) remains a significant socio-economic problem of healthcare worldwide and has the highest mortality rate among nonneoplastic diseases of the digestive system. The most common etiological factors are alcoholic liver disease, chronic viral hepatitis, and non-alcoholic fatty liver disease. General pathological mechanisms are involved in the pathogenesis of cirrhosis: damage, necrosis and steatosis of hepatocytes, inflammation with the production of pro-inflammatory cytokines, endothelial dysfunction, oxidative stress, metabolic disorders, fibrosis activation, pathological regeneration, neoangiogenesis, impaired organ architec-

© Падучева С.В., 2023
тел. +7 950 45 10 663
e-mail: paducheva_sv@mail.ru

[Падучева С.В. – кандидат медицинских наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией].

© Paducheva S.V., 2023
tel. +7 950 45 10 663
e-mail: paducheva_sv@mail.ru

[Paducheva S.V. – Candidate of Medical Sciences, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory].

tonics with the development of portal hypertension and hemostasis disorders. At the present stage, the diagnosis of cirrhosis is based on laboratory, instrumental, morphological research methods and calculated indices. In the diagnosis of liver cirrhosis, combinations of various tests can be used, which reflect the pathogenetic mechanisms of liver damage. Optimization of known and creation of new approaches to the differential diagnostics of the severity of cirrhosis makes it possible to carry out timely therapeutic measures aimed at preventing the progression of this disease.

Keywords. Liver cirrhosis, etiology, pathogenesis, diagnosis of cirrhosis, calculated indices, scale.

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ КАК ПОЛИЭТИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

Цирроз печени (ЦП) – заболевание, при котором развивается диффузное разрастание соединительной ткани с образованием узлов регенерации, возникающих в результате некроза гепатоцитов, что нарушает дольчатую структуру органа. На сегодняшний день ЦП остаётся значимой социально-экономической проблемой здравоохранения во всем мире и имеет самый высокий показатель смертности среди неопухолевой патологии органов пищеварения. В странах с развитой инфраструктурой ЦП входит в число шести основных причин смертности трудоспособного населения среди неопухолевых заболеваний [1].

Доля больных ЦП в России составляет около 30 % от общего числа больных хроническими диффузными заболеваниями печени, а летальность при возникновении осложнений ЦП достигает 70–90 % в течение пяти лет [2]. По эпидемиологическим исследованиям в России ежегодно количество больных с ЦП возрастает на 200 тысяч в год.

Ведущими этиологическими факторами развития ЦП являются злоупотребление алкоголем, хронические вирусные гепатиты В и С и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Ежегодно в мире от этого заболевания погибает более 1 млн пациентов, в том числе в России – около 50 тыс. человек. Среди причин смерти от ЦП в Европе доминируют гепатиты (43,9 %) и алкогольная болезнь печени (40,3 %), а в Российской

Федерации первое место занимает алкогольный цирроз (42,8–63,4 % случаев) [3; 4].

Среди больных хроническим гепатитом С (ХГС) в стадии цирроза находятся от 18,5 до 28,5 % больных. Риск развития ЦП у лиц с хроническим гепатитом С (ХГС) составляет 15–30 % в течение 20 лет [5; 6].

Актуальной проблемой являются алкоголь-ассоциированные заболевания печени. 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. Особенно отличаются тяжелым течением сочетанные формы алкоголь-вирусных циррозов печени, алкоголь и НАЖБП, вирус и НАЖБП, среди которых отмечаются быстро прогрессирующие формы. Пятилетняя выживаемость больных со смешанным циррозом достигает 43 %. Они же чаще трансформируются в гепатоцеллюлярную карциному [7].

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ КАК МНОГОФАКТОРНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

Цирроз печени развивается в исходе хронического повреждения, воспаления, развития фиброза/стеатоза печени. После острого повреждения (например, при инфекции гепатотропными вирусами и др.) клетки паренхимы регенирируют 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. По мере прогрессирования заболевания печени наблюдается трансформация коллагеновых волокон в мостовидный фиброз и в конечном счете – развитие цирроза [6; 8].

Ключевая клетка патогенеза фиброза – звездчатая клетка печени (ЗКП), которая является основным продуцентом экстрацеллюлярного коллагенового матрикса в поврежденной печени. Вследствие хронического повреждения наблюдается активация ЗКП или их дифференцировка в миофибробласто-подобные клетки, которые приобретают сократительные, провоспалительные и фиброгенетические свойства. Активированные ЗКП мигрируют и аккумулируются в месте поражения ткани, вырабатывая при этом большое количество коллагена [9]. Патогенез развития цирроза в исходе хронических заболеваний печени вне зависимости от этиологии многофакторный [6; 10–24].

ФАКТОРЫ ПАТОГЕНЕЗА

1. Повреждение гепатоцитов под действием этиологического фактора, сопровождающееся некрозом и воспалением.

2. Воспаление (гистологически – лейкоцитарная инфильтрация) – выработка поврежденными клетками провоспалительных цитокинов.

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

4. Эндотелиальная дисфункция при воздействии этиологического фактора ведет к дисбалансу между вазоактивными соединениями – оксидом азота и эндотелином, на-

рушает 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 и в последующем цирроза в печени.

5. Нарушение метаболических функций гепатоцитов.

6. Нарушения обмена железа.

7. Формирование порочного патогенетического круга с прогрессированием поражения печени, вторичными некрозами гепатоцитов и активацией их регенерации, 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. Генетические факторы.

Печень является органом, ответственным за гомеостаз всего организма, источником биологических активных веществ, принимающих участие в реализации различных обменных и иммунных процессов [25; 26].

В ходе длительного поражения ткани печени, усиленного фиброгенеза и нарушения сосудистой архитектоники, в основе которых лежат сложные реактивные изменения ретикуло-эндотелиальной системы, дающие толчок

воспалительным реакциям, выходящим за пределы допустимых границ, происходит нарушение функции иммунного надзора. Одновременно запускается каскад сигнальных реакций, приводящих к активации антигенпредставляющих клеток (клетки Купфера, синусоидальные эндотелиальные клетки, дендритные клетки) и их рецепторов, а также экспрессии генов и синтезу широкого спектра цитокинов, хемокинов, молекул клеточной адгезии и иммуномодуляторов [27; 28].

Вовлекаясь в патологический процесс, моноцитарные печеночные макрофаги приобретают патологический фенотип, схожий с клетками Купфера, и становятся способными к усиленной пролиферации клеток, обеспечивая замену макрофагов воспалительными фагоцитами. Патологические изменения клеток приводят к нарушению целостности структур эндотелия синусоидов, формируя ситоподобный фенестрируемый эндотелий, тем самым обеспечивая нарушение внутрипеченочной гемодинамики, приводящей к портальной гипертензии, желудочно-кишечным кровотечениям и другим осложнениям [15; 27; 29; 30].

МАЛОИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

На современном этапе диагностика ЦП основывается на лабораторных, инструментальных, морфологических методах исследования и расчетных индексах [31–33].

К наиболее надежным методам диагностики относится пункционная биопсия печени. 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 соединительнотканью прослойками

(септами). Возникают так называемые ложные дольки, в которых сосуды расположены неправильно (центральная вена отсутствует, портальные триады обнаруживаются непостоянно). Особенности морфологии могут зависеть от основного поражения, которое привело к циррозу, например, тельца Маллори (алкогольный гиалин) при алкогольной болезни печени, обилие жировых вакуолей при НАЖБП, «песочные» ядра гепатоцитов при вирусном гепатите [34].

Однако биопсия печени 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 ЦП проведение биопсии ограничено наличием портальной гипертензии, угрозой кровотечений и риском летальности. Возможные расхождения результатов и инвазивность процедуры не позволяют использовать морфологическое исследование для динамического наблюдения, что привело к развитию малоинвазивных методов диагностики цирроза печени [35].

Актуальной задачей гепатологии сегодня остается диагностика ЦП на стадии компенсации патологического процесса, позволяющая выбрать оптимальную тактику ведения пациента. Это обусловлено тем, что на ранней компенсированной стадии ЦП протекает преимущественно латентно и бессимптомно, а его манифестация чаще всего начинается на стадии декомпенсации, для которой характерны необратимые нарушения функций печени и развитие осложнений, сокращающих жизнь пациентов. При этом у 50 % больных декомпенсированным ЦП отсутствуют явные симптомы портальной гипертензии, а в 20 % случаях он выявляется посмертно [2].

По данным ретроспективного международного исследования, в которое вошли 195 стран мира, диагноз декомпенсирован-

ного ЦП в 2017 г. был поставлен 10,6 млн больным, а компенсированного цирроза – 112 млн пациентов [4-НВБ] [3].

На сегодняшний день для оценки тяжести ЦП, риска развития осложнений, исхода и определения показаний к трансплантации печени, помимо инвазивных и инструментальных методов, широко применяется малоинвазивная диагностика с определением расчетных индексов, включающих лабораторные и биометрические показатели. Чаще всего для оценки тяжести состояния больных ЦП применяется классификация по Child – Turcotte – Pugh, которая позволяет оценить функцию клеток печени и отнести форму заболевания к одному из трех классов на основании балльной системы учета ряда клинико-лабораторных и инструментальных показателей: концентрации в сыворотке крови альбумина и общего билирубина, протромбинового индекса, выраженности асцита и печеночной энцефалопатии. Сумма баллов от 5 до 7 соответствует классу А (компенсация), 8–10 баллов – классу В (субкомпенсация), 11 и более – классу С (декомпенсация). Кроме того, эта шкала дает возможность прогнозировать исход ЦП: при сумме баллов менее 5 средняя продолжительность жизни пациентов составляет 6,4 г., а 12 баллов и более – 2 месяца [1; 36].

Другая оценочная шкала – MELD (Model for End-stage Liver Disease), включающая определение уровня креатинина, общего билирубина и международного нормализованного отношения и MELD-калькулятор (источник: www.mayoclinic.org/gist/mayomodel15.html), была разработана в 2002 г. в США для определения очередности трансплантации печени. Модификация этой шкалы – MELD-Na, где наряду с вышеуказанными показателями учитывается уровень Na у обследуемого, является еще более точным методом оценки тяжести состояния больного ЦП и его очередности в листе ожидания пересадки печени. При ис-

пользовании классификации MELD было выявлено, что она обладает большой достоверностью при прогнозировании летального исхода в течение трех месяцев у пациентов с декомпенсированным циррозом. Так, при MELD > 35 баллов летальный исход прогнозируется в 80 % случаев, от 20 до 34 баллов – в 10–60 %, при MELD 1,0 была отмечена большая вероятность ЦП [37].

Наиболее простой, традиционно используемый показатель для диагностики ЦП – коэффициент де Ритиса (AAR): соотношение АСТ/АЛТ более единицы 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 [38].

В 2003 г. для оценки фиброза и ЦП у больных вирусным гепатитом С был предложен индекс соотношения активности аспартат-аминотрансферазы (АСТ) к числу тромбоцитов (Aspartate-aminotransferase to Platelet Ratio Index, APRI). При значении индекса APRI менее 0,5 выраженный фиброз / цирроз у пациентов отсутствовал, а у больных с APRI > 1,0 была отмечена большая вероятность ЦП [37].

Есть способ диагностики степени тяжести ЦП смешанной этиологии по сывороточному уровню интерлейкина-6 [39]. Недавно предложен индекс КЦП (классификатор цирроза печени) (2021), включающий определение следующих лабораторных показателей в крови: активности АСТ, уровней общего билирубина и альбумина, а также оценку активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), диагностическая чувствительность которого составляет 94,7 % при эффективности 89,4 % [40]. По данным исследований при значении индекса

APRI менее 0,38 исключают ЦП с чувствительностью 100 % и специфичностью 80–90 %. При значении APRI от 0,8 до 1,5 и КЦП от 0,5 до 1,4 у пациентов диагностируют класс А цирроза печени, интервалы $1,5 \leq \text{APRI} \leq 2,0$ и $1,5 \leq \text{КЦП} \leq 2,4$ соответствуют ЦП класса В, а величины индексов $\text{APRI} \geq 2,0$ и $\text{КЦП} \geq 2,5$ – классу С [41].

Известен способ диагностики класса С алкогольного ЦП, при котором в сыворотке крови определяют количество D-димеров и активность фактора Виллебранда и оценивают их соотношение. При увеличении этого соотношения в 4 раза и более диагностируют декомпенсированную стадию алкогольного ЦП [42].

Для неинвазивной диагностики портальной гипертензии J.C. Gana et al. (2010) предложили формулу, включающую оценку размера селезенки, число тромбоцитов и уровень альбумина в крови [43]. В то же время S.H. Park et al. (2009) описали неинвазивную прогностическую модель клинически значимой портальной гипертензии у пациентов с выраженным фиброзом, включающую следующие параметры: число тромбоцитов и уровень альбумина [44].

Для прогнозирования летального исхода госпитализированных пациентов с ЦП и бактериальными инфекциями в Европе применяется шкала CLIF-C (Chronic Liver Failure Consortium), которая учитывает число декомпенсированных органов/систем (печень, почки, головной мозг, коагуляция, кровообращение, легкие) по уровням билирубина, креатинина, международного нормализованного отношения и парциального давления газов (www.clifconsortium.com) [45].

С целью исключения гепатоцеллюлярной карциномы, развивающейся на фоне ЦП, сыворотку крови исследуют на содержание альфа-фетопротейна (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 [46]. М.И. Рачковский с соавт. (2013) установили взаимосвязь АФП с классами ЦП и предложили использовать определение АФП для диагностики декомпенсированной стадии ЦП вирусной этиологии [47].

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 ЦП [48].

Развитие фиброза / цирроза печени взаимосвязано с ремоделированием сосудов, а регрессия фиброза может сопровождаться восстановлением сосудистых изменений. 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 [49]. Другие маркеры эндотелиальной дисфункции также могут стратифицировать 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. 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 пе-

чени, тем более выражена эндотелиальная дисфункция [50].

Для оценки прогноза пациентов с АБП используют диагностические шкалы [51].

1.mDF (Maddrey score) = $4,6x$ (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 .

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: $MELD = 11,2 \cdot \ln(\text{МНО}) + 9,57 \cdot \ln(\text{креатинин, мг/дл}) + 3,78 \cdot \ln(\text{билирубин, мг/дл}) + 6,43$, 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 .

Gahs (шкала алкогольного гепатита Глазго): в первый или седьмой день госпитализации оцениваются показатели шкалы Глазго (GAHS), включающие возраст, количество лейкоцитов, уровень мочевины, протромбина и билирубина. Более 8 полученных баллов говорит о возможном летальном исходе в ближайшее время.

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

Выводы

Таким образом, в диагностике цирроза печени могут использоваться комбинации различных тестов, которые отражают патогенетические механизмы поражения печени. Оптимизация известных и создание новых подходов к дифференциальной диагностике степени тяжести ЦП дает возможность своевременно проводить лечебные мероприятия, направленные на профилактику прогрессирования этого заболевания.

Библиографический список

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В., Трухманов А.С., Маев И.В., Тихонов И.Н., Деева Т.А. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2021; 31 (6): 56–102.
2. Жмуров Д.В., Парфентева М.А., Семенова Ю.В. и соавт. Цирроз печени. Colloquium- journal 2020; 63 (11): 40–45.
3. Sepanlou S.G., Safiri S., Bisignano C. et al. 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; 5 (3): 245–266.
4. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Новые аспекты неалкогольной жировой болезни печени. Доктор. Ру 2021; 20 (4): 33–39.
5. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р. Белый П.А. Проблема вирусного гепатита С в Российской Федерации. Терапевтический архив 2014; 10: 77–81.
6. Щёктова А.П. Циррозы печени. Пермский медицинский журнал 2022; 39 (4): 41–57.

7. Павлов А.И. Алкогольная болезнь печени диагностика и лечение в многопрофильном стационаре. Эффективная фармакотерапия 2013; 41: 30–37.

8. Щёктова А.П., Булатова И.А., Падучева С.В. Клинико-диагностические проблемы фиброза/цирроза печени. Пермский медицинский журнал 2018; 35 (5): 98–108.

9. 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, available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17953527>

10. Булатова И.А. Фиброз при хронических заболеваниях печени: механизмы развития, клинико-лабораторная оценка прогрессирования и мониторинг терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2016, available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30436863&ysclid=lgafiurjvv543644882>

11. Падучева С.В. Клинико-диагностическое значение воспалительных и молекулярно-генетических. Показатели при циррозе печени: автор. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04. Внутренние болезни. Пермь 2019, available at: https://psma.ru/index.php?option=com_mtree&task=att_download&link_id=255&cf_id=56&ysclid=lgaf05z7n0872158741

12. Булатова И.А., Мифтахова А.М., Гуляева И.Л. Выраженность воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции при неалкогольном стеатозе и фиброзе печени вирусного генеза. Пермский медицинский журнал 2021; 38 (4): 54–61.

13. Щёктова А.П., Булатова И.А., Падучева С.В. Печеночные синдромы и показатели цитокинов у больных с циррозами печени. Пермский медицинский журнал 2019; 36 (5): 27–34.

14. Гуляева И.Л., Пестренин Л.Д., Логунов А.В., Булатова И.А. Патология гемостаза и эндотелиальная дисфункция при гепатите

В: современное состояние вопроса. Тромбоз, гемостаз и реология 2017; 75 (4): 14–19.

15. Щёктова В.В., Щёктова А.П., Булатова И.А. Взаимосвязь маркёров эндотелиальной дисфункции и фиброза при хроническом гепатите и циррозе печени. Клиницист 2011; 5 (3): 68–72.

16. Булатова И.А., Щёктова А.П., Падучева С.В. Роль воспаления и нарушений обмена железа в прогрессировании цирроза печени. Пермский медицинский журнал 2021; 38 (1): 38–46.

17. Щёктова А.П., Булатова И.А. Роль васкулоэндотелиального фактора роста и его гена в патогенезе гепатобилиарной патологии. Пермский медицинский журнал 2020; 37 (4): 36–45.

18. Булатова И.А., Щёктова А.П., Карлышева К.Н., Шулькина С.Г., Калугина Е. Лептин, провоспалительные цитокины и функциональные печеночные пробы при метаболическом синдроме с жировым поражением печени. Пермский медицинский журнал 2014; 31 (2): 86–91, available at: <https://journals.eco-vector.com/PMJ/article/view/3249/2869?ysclid=lgagaagf3j600683411>

19. Булатова И.А., Щёктова А.П., Суздальцева К.Н., Щёктова В.В., Улитина П.В., Жижилев Е.В. Супероксиддисмутаза и глутатионредуктаза при хроническом гепатите С и неалкогольной жировой болезни печени. Фундаментальные исследования 2014; 7 (3): 455–459, available at: www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=10003729

20. Гуляева И.Л., Булатова И.А., Пестренин Л.Д. Характеристика показателей системы гемостаза у пациентов с фиброзом и циррозом печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018; 156 (8): 21–24.

21. Булатова И.А., Третьякова Ю.И., Щёктова В.В., Щёктова А.П., Улитина П.В., Кривцов А.В., Ненашева О.Ю. Полиморфизм

rs1001179 гена каталазы и оксидантный стресс у больных хроническим гепатитом С и язвенным колитом. Терапевтический архив 2015; 87 (2): 49–53.

22. Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Щекотова А.П., Падучева С.В., Мартынов А.И. Полиморфизм генов цитокинов у больных циррозом печени. Терапия 2022; 5: 47–52.

23. Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Щекотова А.П., Кривцов А.В. Генетический профиль больных хроническим гепатитом С. Патологическая физиология и экспериментальная терапия 2022; 66 (1): 35–43.

24. Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Щекотова А.П., Кривцов А.В. Наличие генетических маркеров САТ свидетельствует об ускоренных темпах прогрессирования фиброза печени у больных хроническим гепатитом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2021; 189 (5): 39–43.

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

26. Robinson M., Harmon C., O'Farrell C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. Cellular & Molecular Immunology 2016; 13: 267–276.

27. Albillos A., Lario M., Alvarez-Mon M. Cirrosis-associated immune distinctive features and clinical relevance. J Hepatol 2014; 61 (6): 1385–1396.

28. Claria J., Stauber R.E., Coenraad M.J., Moreau R., Jalan R., Pavesi M., Amoros A., Titos E., Alcaraz-Quiles J., Oettl K., Morales- Ruiz M., Angeli P. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. Hepatology 2016; 64 (4): 1249–1264.

29. Щекотова А.П., Кривцов А.В., Булатова И.А., Загородских Е.Б. Эндотелиальная дисфункция и полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3) при хронических заболеваниях печени. Современные проблемы науки и образования 2012; 2: 109,

available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=6047>

30. Martmez-Esparza M., Tristan-Manzano M., Ruiz-Alcaraz A.J., Garda-Penarrubia P. Inflammatory status in human hepatic cirrhosis. J. Gastroenterol 2015; 41 (21): 11522–11541.

31. Базарный В.В., Гаренских Н.В. Проблемы лабораторной диагностики цирроза печени. Новости «Вектор Бест» 2013; 67 (1): 9–11.

32. 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/Liverdisease%backgrounder.pdf

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

34. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практич. рук. Пер. с англ. под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-МЕД 2002; 864.

35. 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.

36. Child C.G., Turcotte J.G. Surgery and portal hypertension. Major Probl Clin Surg. 1964, 1: 1–85.

37. Wai C-T., Greenson K., Fontana R.J. et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2003; 38 (2): 518–26.

38. 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.

39. Булатова И.А., Долгих О.В., Падучева С.В. и соавт. Способ диагностики степени тяжести цирроза печени смешанной этиологии. Патент на изобретение № 2632101

от 02.10.2017 г. по заявке № 2016117613 от 04.05.2016 г. Бюл. № 28, available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2632101C1_20171002?ysclid=lgameefgyw424912136

40. *Пестренин Л.Д., Булатова И.А., Гуляева И.Л., Шелудько В.С., Мифтахова А.М.* Способ диагностики класса цирроза печени. Патент на изобретение 2766768 С1 от 15.03.2022. Заявка № 2021115015 от 25.05.2021.

41. *Булатова И.А., Шевлюкова Т.П.* Оценка диагностической значимости расчетных индексов для определения класса цирроза печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2022; 7 (203): 31–37.

42. *Гавриленко Д.И., Силивончик Н.Н.* Оценка диагностической значимости шкалы CLIF-C для прогнозирования госпитальной смертности пациентов с циррозом печени и бактериальными инфекциями. *Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал* 2015; 43 (3): 46–48.

43. *Gana J.C., Turner D., Roberts E.A., Ling S.C.* Derivation of a clinical prediction rule for the noninvasive diagnosis of varices in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50 (2): 188–193.

44. *Park S.H., Park T.E., Kim Y.M., Kim S.J., Baik G.N., Kim J.B., Kim D.J.* Non-invasive model predicting clinically significant portal hypertension in patients with advanced fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 24 (7): 1289–1293.

45. *Jalan R., Saliba F., Pavesi M., et al.* CANONIC study investigators of the EASL–CLIF Consortium. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2014; 61 (5): 1038–1047.

46. *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

galactosamine in rats. *American Journal of Clinical Pathology* 1976; 5: 847–853.

47. *Рачковский М.И., Белобородова Е.В., Синичева Ю.И.* Прогнозирование наступления летального исхода больных циррозом печени вирусной и алкогольной этиологии. *Сибирский медицинский журнал* 2012; 115 (8): 20–23, available at: https://mir.ismu.baikal.ru/src/downloads/1f94e887_2012-8_s_oblozhkoiy.pdf

48. *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.

49. *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, available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20226896&ysclid=lganozikru577796415>

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

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

REFERENCES

1. *Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zbarkova M.S., Zbigalova S.B., Kitsenko E.A., Manuk'yan G.V., Trukhmanov A.S., Maev I.V., Tikhonov I.N., Deeva T.A.* Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2021; 31 (6): 56–102 (in Russian).

2. *Zhmurov D.V., Parfenteva M.A., Semanova Yu.V., Rubtsov D.A.* Cirrhosis of the liver.

Colloquium-journal 2020; 63 (11): 40–45 (in Russian).

3. *Sepanlou S.G., Safiri S., Bisignano C. et al.* 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; 5 (3): 245–266.

4. *Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L.* New aspects of non-alcoholic fatty liver disease. *Doktor. Ru* 2021; 20 (4): 33–39 (in Russian).

5. *Yusbchuk N.D., Znoyko O.O., Dudina K.R. Belyy P.A.* The problem of viral hepatitis C in the Russian Federation. *Terapevticheskiy arkhiv* 2014; 10: 77–81 (in Russian).

6. *Shchekotova A.P.* Cirrhosis of the liver. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* 2022; 39 (4): 41–57 (in Russian).

7. *Pavlov A.I.* Alcoholic liver disease diagnosis and treatment in a multidisciplinary hospital. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2013; 41: 30–37 (in Russian).

8. *Shchekotova A.P., Bulatova I.A. Paducheva S.V.* Clinical and diagnostic problems of liver fibrosis/cirrhosis. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* 2018; 35 (5): 98–108 (in Russian).

9. *Kucheryavyy Yu.A., Stukova N.Yu., Akhtaeva M.L.* Chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma are links in the same chain. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii i gepatologii* 2012; 5: 3–11, available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17953527> (in Russian).

10. *Bulatova I.A.* Fibrosis in chronic liver diseases: mechanisms of development, clinical and laboratory assessment of progression and therapy monitoring: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2016, available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30436863&ysclid=lgafiurjvv543644882> (in Russian).

11. *Paducheva S.V.* Clinical and diagnostic significance of inflammatory and molecular genetic. Indicators for cirrhosis of the liver.

14.01.04. Vnutrennie bolezni Avtoreferat. dissertatsii na soiskanie uchenoy stepeni kandidata meditsinskikh nauk. Perm'. 2019, available at: https://psma.ru/index.php?option=com_mtree&task=att_download&link_id=255&cf_id=56&ysclid=lgaf05z7n0872158741 (in Russian).

12. *Bulatova I.A., Miftakbova A.M., Gulyaeva I.L.* The severity of the inflammatory response and endothelial dysfunction in non-alcoholic steatosis and liver fibrosis of viral origin. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* 2021; 38 (4): 54–61 (in Russian).

13. *Shchekotova A.P., I.A. Bulatova I.A., S.V. Paducheva S.V.* Hepatic Syndromes and Cytokine Parameters in Patients with Liver Cirrhosis. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* 2019; 36 (5): 27–34 (in Russian).

14. *Gulyaeva I.L., Pestrenin L.D. Logunov A.V., Bulatova I.A.* Pathology of hemostasis and endothelial dysfunction in hepatitis B: state of the art. *Tromboz, gemostaz i reologiya* 2017; 75 (4): 14–19 (in Russian).

15. *Shchekotov V.V., Shchekotova A.P., Bulatova I.A.* Relationship between markers of endothelial dysfunction and fibrosis in chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Klinitsist* 2011; 5 (3): 68–72 (in Russian).

16. *Bulatova I.A., Shchekotova A.P., Paducheva S.V.* The role of inflammation and iron metabolism disorders in the progression of liver cirrhosis. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* 2021; 38 (1): 38–46 (in Russian).

17. *Shchekotova A.P., Bulatova I.A.* The role of vasculoendothelial growth factor and its gene in the pathogenesis of hepatobiliary pathology. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* 2020; 37 (4): 36–45 (in Russian).

18. *Bulatova I.A., Shchekotova A.P., Karlysheva K.N., Shul'kina S.G., Kalugina E.* Leptin, pro-inflammatory cytokines, and liver function tests in fatty liver metabolic syndrome. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* 2014; 31 (2): 86–91, available at: <https://journals.eco-vector.com/PMJ/arti>

cle/view/3249/2869?ysclid=lgagaagf3j600683411 (in Russian).

19. Bulatova I.A., Shchekotova A.P., Suzdal'tseva K.N., Shchekotov V.V., Ulitina P.V., Zhizbilev E.V. Superoxide dismutase and glutathione reductase in chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease. *Fundamental'nye issledovaniya* 2014; 7 (3): 455–459, available at: www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=10003729 (in Russian).

20. Gulyaeva I.L., Bulatova I.A., Pestrenin L.D. Characteristics of indicators of the hemostasis system in patients with fibrosis and cirrhosis of the liver. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2018; 156 (8): 21–24 (in Russian).

21. Bulatova I.A., Tretyakova Yu.I., Shchekotov V.V., Shchekotova A.P., Ulitina P.V., Krivtsov A.V., Nenasheva O.Yu. Catalase gene rs1001179 polymorphism and oxidative stress in patients with chronic hepatitis C and ulcerative colitis. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2015; 87 (2): 49–53 (in Russian).

22. Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Shchekotova A.P., Paducheva S.V., Martynov A.I. Polymorphism of cytokine genes in patients with liver cirrhosis. *Terapiya* 2022; 5: 47–52 (in Russian).

23. Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Shchekotova A.P., Krivtsov A.V. Genetic profile of patients with chronic hepatitis C. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya* 2022; 66 (1): 35–43 (in Russian).

24. Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Shchekotova A.P., Krivtsov A.V. The presence of CAT genetic markers indicates an accelerated rate of progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2021; 189 (5): 39–43 (in Russian).

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

26. Robinson M., Harmon C., O'Farrell C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cellular & Molecular Immunology* 2016; 13: 267–276.

27. Albillos A., Lario M., Alvarez-Mon M. Cirrosis-associated immune distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol* 2014; 61 (6): 1385–96.

28. Claria J., Stauber R.E., Coenraad M.J., Moreau R., Jalan R., Pavesi M., Amoros A., Titos E., Alcaraz-Quiles J., Oettl K., Morales-Ruiz M., P. Angeli. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2016; 64 (4): 1249–1264.

29. Shchekotova A.P., Krivtsov A.V., Bulatova I.A., Zagorodskikh E.B. Endothelial dysfunction and endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene polymorphism in chronic liver diseases. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2012; 2: 109, available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=6047> (in Russian).

30. Martmez-Esparza M., Tristan-Manzano M., Ruiz-Alcaraz A.J., Garda-Penarrubia P. Inflammatory status in human hepatic cirrhosis. *J. Gastroenterol* 2015; 41 (21): 11522–11541.

31. Bazarnyy V.V., Garenskiikh N.V. Problems of laboratory diagnosis of liver cirrhosis. *Novosti «Vektor Best»* 2013; 67 (1): 9–11, available at: [// C:/Users/User/Downloads/n67.pdf](http://C:/Users/User/Downloads/n67.pdf) (in Russian).

32. 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%backgrounder.pdf

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

34. Sherlock Sh., Duli Dzh. Diseases of the liver and biliary tract: praktich. ruk. Per. s angl. Pod red. Z.G. Aprosinoy, N.A. Mukhina. Moscow: GEOTAR-MED 2002; 864.

35. 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.

36. Child C.G., Turcotte J.G. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964, 1: 1–85. PMID: 4950264.

37. Wai C-T., Greenson K., Fontana R.J. et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38 (2): 518–26.

38. 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.

39. Bulatova I.A., Dolgikh O.V., Paducheva S.V. Shchekotova A.P., Shelud'ko V.S. Method for diagnosing the severity of liver cirrhosis of mixed etiology. Patent na izobretenie № 2632101 от 02.10.2017. по заявке № 2016117613 от 04.05.2016 г. Byul. № 28, available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2632101C1_20171002?ysclid=lgameefgyw424912136 (in Russian).

40. Pestrenin L.D., Bulatova I.A., Gulyaeva I.L., Shelud'ko V.S., Miftakhova A.M. Sposob diagnostiki klassa tsirroza pecheni. Patent na izobretenie 2766768 C1 от 15.03.2022. Заявка № 2021115015 от 25.05.2021, available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2766768C1_20220315?ysclid=lgamlkcca697325591 (in Russian).

41. Bulatova I.A., Shevlyukova T.P. Assessment of the diagnostic significance of calculated indices for determining the class of liver cirrhosis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2022; 7 (203): 31–37 (in Russian).

42. Gavrilenko D.I., Silivonchik N.N. Assessment of the diagnostic significance of the CLIF-C scale for predicting in-hospital mortality in patients with liver cirrhosis and bacterial in-

fections. *Lechebnoe delo: Nauchno-prakticheskiy terapevticheskiy zhurnal* 2015; 43 (3): 46–48 (in Russian).

43. Gana J.C., Turner D., Roberts E.A., Ling S.C. Derivation of a clinical prediction rule for the noninvasive diagnosis of varices in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 50 (2): 188–193.

44. Park S.H., Park T.E., Kim Y.M., Kim S.J., Baik G.N., Kim J.B., Kim D.J. Noninvasive model predicting clinically significant portal hypertension in patients with advanced fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 24 (7): 1289–1293.

45. Jalan R., Saliba F., Pavesi M., et al. CANONIC study investigators of the EASL–CLIF Consortium. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2014; 61 (5): 1038–1047.

46. 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.

47. Rachkovskiy M.I., Beloborodova E.V., Sinicheva Yu.I. Predicting the onset of lethal outcome in patients with liver cirrhosis of viral and alcoholic etiology. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 115 (8): 20–23, available at: https://mir.ismu.baikal.ru/src/downloads/1f94e887_2012-8_s_oblozhkoiy.pdf (in Russian).

48. 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.

49. Shchekotova A.P., Bulatova I.A., Roytman A.P. Sensitivity and specificity of determination of hyaluronic acid, de Ritis coefficient and VEGF for the diagnosis of CG and cirrhosis. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* 2013; 30 (4):

84–89, available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20226896&ysclid=lganozikru577796415> (in Russian).

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

51. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcoholrelated liver disease. *Journal of Hepatology* 2018; (69): 154–181.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Вклад автора 100 %.

Поступила: 09.02.2023

Одобрена: 25.02.2023

Принята к публикации: 03.05.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Падучева, С.В. Этиопатогенез и возможности малоинвазивной диагностики цирроза печени: обзор литературы / С.В. Падучева // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 3. – С. 78–91. DOI: 10.17816/pmj40378-91

Please cite this article in English as: Paducheva S.V. Etiopatogenesis and possibilities of minimally invasive diagnostics of liver cirrhosis: literature review. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 3, pp. 78-91. DOI: 10.17816/pmj40378-91