EDITORIAL

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

DOI 10.56871/UTJ.2024.42.97.001
УДК 616.36-004-072.7-002+615.06-07+616.12-008.331.1+616.381-003.217

ВАЛИДИРОВАННЫЕ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

© Анастасия Васильевна Мудрова[1], Екатерина Дмитриевна Дрейцер[1], Евгения Борисовна Иванова[1], Дессислава Мирославова Комарова[2], Оксана Николаевна Левина[3], Сергей Михайлович Сороколетов[3], Чавдар Савов Павлов[1, 3]

[1] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
[2] Медицинский университет Софии. 1431, Республика Болгария, г. София, бул. «Академик Иван Евстратиев Гешов», д. 15
[3] Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы. 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5

Контактная информация: Анастасия Васильевна Мудрова — студентка 5 курса. E-mail: moodrova.a@yandex.ru ORCID: https://orcid.org/0009-0000-3536-2296

Для цитирования: Мудрова А.В., Дрейцер Е.Д., Иванова Е.Б., Комарова Д.М., Левина О.Н., Сороколетов С.М., Павлов Ч.С. Валидированные и перспективные методы неинвазивной диагностики цирроза печени и его осложнений // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 2. С. 5–13. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.42.97.001

Поступила: 21.11.2023 ***Одобрена: 24.01.2024*** ***Принята к печати: 01.03.2024***

РЕЗЮМЕ. В статье приводится обзор литературных данных в области неинвазивных методов диагностики цирроза печени и его осложнений. Значительную роль в развитии диагностических подходов в гепатологии играет внедрение неинвазивных методов. Для диагностики цирроза печени (ЦП) биопсия печени является «золотым стандартом», несмотря на травматичность и зависимость точности результата от техники проведения биопсии и квалификации патоморфолога. На данный момент большое значение приобретают неинвазивные методы диагностики цирроза. Их подразделяют на инструментальные и серологические. Транзиентная эластография демонстрирует высокую чувствительность для диагностики как ЦП, так и портальной гипертензии (ПГ). Для диагностики ПГ возможно также применение следующих серологических маркеров: остеопонтин, фактор Виллебранда, Pro-C5 (the formation marker procollagen type V, маркер образования проколлагена V типа), CD163, ELF (Enhanced liver fibrosis test, тест на усиление фиброза), ICG-r15 (indocyanine green 15 min retention test, 15-минутный клиренс-тест с индоцианином зеленым). Серологические методы делятся на патентованные и непатентованные, например APRI и FIB-4. В данной статье рассмотрены также методы неинвазивной диагностики осложнений ЦП. Для диагностики спонтанного бактериального перитонита могут использоваться сывороточный гомоцистеин, фекальный кальпротектин и номограмма. Для диагностики гепаторенального синдрома возможно применение серологических маркеров: интерлейкина-8, NGAL, KIM-1, L-FAB. Критерии West–Haven, шкала PHES, тесты Струпа и ингибиторного контроля разработаны для определения печеночной энцефалопатии. Проблема неинвазивной диагностики осложнений цирроза печени нуждается в дальней-

шем исследовании. Необходимо проведение метаанализов для определения диагностической точности новых методов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цирроз печени, портальная гипертензия, транзиентная эластография, асцит, спонтанный бактериальный перитонит, печеночная энцефалопатия, гепаторенальный синдром

VALIDATED AND PERSPECTIVE METHODS OF NON-INVASIVE DIAGNOSTICS OF LIVER CIRRHOSIS AND ITS COMPLICATIONS

© Anastasiya V. Mudrova[1], Ekaterina D. Dreytser[1], Evgenia B. Ivanova[1], Dessislava M. Komarova[2], Oxana N. Levina[3], Sergey M. Sorokoletov[3], Chavdar S. Pavlov[1, 3]

[1] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). 8, building 2 Trubetskaya str., Moscow 119991 Russian Federation
[2] Medical University of Sofia. 15 blvd. "Academician Ivan Evstratiev Geshov,,, 15 blvd. "Academician Ivan Evstratiev Geshov", Sofia Republic of Bulgaria 1431
[3] City Clinical Hospital named after S.P. Botkin of the Moscow Department of Health. 5, 2nd Botkinsky Dr., Moscow 125284 Russian Federation

Contact information: Anastasiya V. Mudrova — 5th year student. E-mail: moodrova.a@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0000-3536-2296

For citation: Mudrova AV, Dreytser ED, Ivanova EB, Komarova DM, Levina ON, Sorokoletov SM, Pavlov CS. Validated and perspective methods of non-invasive diagnostics of liver cirrhosis and its complications. University Therapeutic Journal. 2024;6(2):5–13. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.42.97.001

Received: 21.11.2023 ***Revised: 24.01.2024*** ***Accepted: 01.03.2024***

ABSTRACT. The article provides a review of literature data on the problem of validated and promising methods of diagnostics of liver cirrhosis and its complications. A significant role in the development of diagnostic approaches in hepatology is played by the introduction of non-invasive methods. For diagnostics of liver cirrhosis (LC) liver biopsy remains the gold standard despite the risk of injuries and dependence of result accuracy on biopsy technique and qualification of the pathomorphologist. Non-invasive methods for the diagnosis of cirrhosis are currently of great importance. Methods of non-invasive diagnosis of LC are divided into instrumental and serologic. Transient elastography demonstrates high sensitivity for the diagnosis of both LC and portal hypertension (PH). The following serologic markers can be used for diagnosis of PH: osteopontin, Willebrand factor, Pro-C5 (the formation marker procollagen type V), CD163, ELF (Enhanced liver fibrosis test), ICG-r15 (indocyanine green 15 min retention test). Serologic methods are divided into commercially protected and not commercially protected methods, for example, APRI and FIB-4. In this article we also discuss the methods of non-invasive diagnosis of liver cirrhosis complications. Serum homocysteine, fecal calprotectin and nomogram can be used to diagnose spontaneous bacterial peritonitis. Serologic markers interleukin-8, NGAL, KIM-1, and L-FAB can be used for diagnosis of hepatorenal syndrome. West Haven criteria, PHES scale, Stroop and inhibitor control tests are developed for the diagnosis of hepatic encephalopathy. The problem of non-invasive diagnosis of liver cirrhosis complications needs further research. Meta-analyses are necessary to determine the diagnostic accuracy of new methods.

KEYWORDS: liver cirrhosis, portal hypertension, transient elastography, ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика цирроза печени (ЦП) и его осложнений является одной из наиболее актуальных проблем современной гепатологии. «Золотым стандартом» диагностики ЦП является биопсия печени. Несмотря на высокую диагностическую точность, эта методика обладает существенными недостатками. Среди них инвазивность, сопряженная с риском

осложнений, высокая цена и зависимость точности результата от техники взятия биопсии и квалификации патоморфолога [13, 20]. Следовательно, все большее значение приобретают неинвазивные методы диагностики. В данной статье будет рассмотрена неинвазивная диагностика цирроза печени и ряда его осложнений: портальной гипертензии, спонтанного бактериального перитонита и гепаторенального синдрома.

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Цирроз печени (ЦП) — это финальная стадия хронических заболеваний печени. Морфологически цирроз характеризуется трансформацией нормальной структуры печени и образованием узлов [1].

Неинвазивные методы, используемые для диагностики ЦП, подразделяют на две группы: инструментальные и серологические.

К инструментальным методам относятся транзиентная эластография, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) печени. Транзиентная эластография (ТЭ) — это технология ультразвуковой диагностики, определяющая показатели жесткости и упругости мягких тканей [21]. По сравнению с другими инструментальными исследованиями ТЭ обладает более низкой стоимостью проведения и характеризуется высокой чувствительностью при определении стадий фиброза F3 и F4. По данным метаанализа, проведенного Jayant A. Talwalkar и соавторами, чувствительность и специфичность метода ТЭ для пациентов с F4 составили 87 и 91% соответственно (табл. 1) [23].

В 2015 году исследователями Cochrane был подготовлен систематический обзор. В метаанализ было отобрано 7 исследований, суммарно включающих 330 пациентов с диагнозом «цирроз печени». При пороговом значении 12,5 кПа чувствительность метода ТЭ для диагностики ЦП при алкогольной болезни печени составила 95%, специфичность — 71% (табл. 1) [16].

Серологические методы диагностики ЦП делят на патентованные и непатентованные. Патентованные методы, например FibroTest, FibroSure, Fibrometers, FibroSpect II, the ELF (Enhanced Liver Fibrosis Test), Forn's index и Hepascore нечасто используются в клинической практике из-за высокой стоимости [10]. Непатентованные коэффициенты APRI и FIB-4 были созданы для диагностики цирроза при вирусных гепатитах. Эти методы имеют большой потенциал приложения, так как для их расчета используются показатели, включенные в рутинные анализы крови. Это не только упрощает, но и снижает стоимость их применения.

Так, индекс APRI (Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index) был создан для диагностики ЦП у больных вирусным гепатитом С. APRI рассчитывается по формуле:

$$АСТ / (АСТв \cdot число\ тромбоцитов) \cdot 100,$$

где АСТ — уровень аспартатаминотрансферазы в крови; АСТв — верхний предел нормы АСТ [24].

Чувствительность и специфичность APRI для диагностики F4 у пациентов с вирусными гепатитами при пороговом значении более или равном 1 составляет 77 и 75% соответственно (табл. 1) [11].

Индекс FIB-4 (Fibrosis-4) был создан для диагностики цирроза у пациентов с коинфекцией

Таблица 1

Чувствительность и специфичность методов диагностики цирроза печени по данным систематических обзоров

Table 1

Sensitivity and specificity of diagnostic methods of liver cirrhosis based on systematic reviews

Метод диагностики / Diagnostic method	Авторы / Authors	Год / Year	Пороговое значение / Cut-off value	Чувствительность, % / Sensitivity, %	Специфичность, % / Specificity, %
Транзиентная эластография / Transient elastography	Jayant A. Talwalkar и др. / Jayant A. Talwalkar et al.	2007	12,5 кПа / kPa	87	91
	Pavlov и др. / Pavlov et al.	2015	12,5 кПа / kPa	95	71
APRI	Chou и др. / Chou et al.	2013	≥1,0	77	75
FIB-4	Chou и др. / Chou et al.	2013	>3,25	55	92

вирусным гепатитом С и ВИЧ. Он рассчитывается по формуле:

(возраст пациента · АСТ) /
(число тромбоцитов · АЛТ),

где АСТ — уровень аспартатаминотрансферазы в крови; АЛТ — уровень аланинаминотрансферазы в крови [22].

При пороговом значении более 3,25 чувствительность FIB-4 для диагностики ЦП у больных вирусными гепатитами В и С равна 55%, специфичность — 92% (табл. 1) [11].

ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Портальная гипертензия (ПГ) — гемодинамическая патология, которая проявляется повышением портального градиента давления. Это сопровождается формированием портосистемных коллатералей, через которые происходит сброс крови из портальной вены в обход печени [1]. ПГ связана с наиболее тяжелыми осложнениями цирроза, такими как асцит, печеночная энцефалопатия и кровотечения из варикозно расширенных вен желудочно-кишечного тракта [12].

«Золотым стандартом» оценки наличия и выраженности портальной гипертензии остается инвазивная методика — измерение градиента венозного давления. Тем не менее в настоящий момент все активнее разрабатываются инструментальные и серологические методы неинвазивной диагностики портальной гипертензии на фоне ЦП [18]. Для диагностики ПГ возможно применение следующих серологических маркеров: остеопонтина, фактора Виллебранда, Pro-C5 (the formation marker procollagen type V, маркер образования проколлагена V типа), CD163, ELF (Enhanced liver fibrosis test, тест на усиление фиброза), ICG-r15 (indocyanine green 15 min retention test, 15-минутный клиренс-тест с индоцианином зеленым) [18].

Среди инструментальных методов особое место занимает транзиентная эластография, имеющая довольно высокую точность диагностики портального цирроза. Так, в 2017 году You и соавторами был проведен метаанализ. Его результаты свидетельствовали о том, что подгруппа с низкими пороговыми значениями (13,6–18 кПа) имела лучшие суммарные показатели (чувствительность 91,2%, специфичность 81,3%), чем подгруппа с высокими пороговыми значениями (21–25 кПа) (чувствительность 71,2%, специфичность 90,9%) [27]. Большой интерес представляет одновременный анализ показателей плотности печени и селезенки методом ТЭ. По данным исследований, проведенных Jansen и соавторами, чувствительность ТЭ для диагностики портальной гипертензии составила 98,3%, специфичность — 83,9% при пороговых значениях 38 кПа (для исследования печени) и 27,9 кПа (для исследования селезенки) [8, 9]. При этом выдвигается гипотеза о том, что для определения вероятности портальной гипертензии показатель жесткости селезенки играет большую роль, чем показатель жесткости печени (табл. 2) [19].

СПОНТАННЫЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПЕРИТОНИТ

Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) — это инфицирование асцитической жидкости при отсутствии какого-либо верифи-

Таблица 2

Чувствительность и специфичность неинвазивных методов диагностики портальной гипертензии по данным систематических обзоров

Table 2

Sensitivity and specificity of non-invasive diagnostic methods of portal hypertension based on systematic reviews

Метод / Diagnostic method	Авторы / Authors	Год / Year	Пороговое значение / Cut-off value	Чувствительность, % / Sensitivity, %	Специфичность, % / Specificity, %
Транзиентная эластография / Transient elastography	You и др. / You et al.	2017	13,6–18 кПа / kPa	91,2	81,3
			21–25 кПа / kPa	71,2	90,9
	Jansen и др. / Jansen et al.	2016	38 кПа (печень) и 27,9 кПа (селезенка) / 38 kPa (liver) and 27,9 kPa (spleen)	98,3	83,9

цированного источника инфекции. Он относится к тяжелым осложнениям цирроза печени, выявляемым, по данным разных авторов, у 7–31% больных с асцитом [1]. В настоящий момент критерием постановки диагноза СБП является обнаружение более 250 полиморфно-ядерных лейкоцитов в 1 мл секвестрированной асцитической жидкости [26].

Потенциальным неинвазивным маркером СБП может стать гомоцистеин сыворотки крови. Его чувствительность для диагностики СБП составила 89,3%, специфичность — 95,1% [3]. Фекальный кальпротектин и кальпротектин сыворотки крови являются маркерами воспалительных процессов кишечника. Были проведены исследования, результаты которых указывают на то, что повышенный уровень кальпротектина, в том числе, может быть использован в качестве индикаторного теста СБП у пациентов с циррозом печени [9]. Возможно также применение отношения кальпротектина к общему белку сыворотки крови. Чувствительность данного коэффициента составила 93%, специфичность — 79%. Более того, повышение значения отношения коррелировало с низкой 30-дневной выживаемостью пациентов [15]. Наравне с серологическими маркерами возможно применение и серологических индексов, например, недавно разработанной номограммы для диагностики СБП. Она включает в себя семь показателей: гемоглобин, протромбиновое время, общий билирубин, прокальцитонин, преальбумин, процентное содержание лимфоцитов, С-реактивный белок [20].

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК И ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Острое повреждение почек (ОПП) определяется как повышение уровня сывороточного креатинина на >0,3 мг/дл (>26,4 ммоль/л) менее чем за 48 ч или повышение уровня сывороточного креатинина на ≥50% (в 1,5 раза выше исходного уровня) менее чем за семь дней [1]. Оно также является грозным осложнением цирроза печени в стадии декомпенсации. По данным различных исследований, ОПП диагностируется у 20–50% пациентов с декомпенсированным ЦП в период госпитализации [4]. Острое повреждение почек является субстратом развития гепаторенального синдрома.

Диагностические критерии гепаторенального синдрома включают [6]:

1) цирроз печени с развитием асцита;
2) наличие ОПП;
3) отсутствие клинического ответа в течение 48 ч на отмену диуретиков и проведение инфузионной терапии растворами альбумина;
4) отсутствие шока;
5) отсутствие данных об использовании нефротоксичных соединений;
6) отсутствие поражения почечной ткани, что подтверждается отсутствием протеинурии >500 мг/сутки, микрогематурии >50 эритроцитов в поле зрения или отсутствием изменений почек при ультразвуковом исследовании (УЗИ).

В качестве диагностических маркеров ОПП рассматриваются интерлейкин-18, белок, связывающий жирные кислоты печени (liver fatty-acid binding protein (L-FABP)) и молекула повреждения почек-1 (kidney injury molecule 1 (KIM-1)) [5]. Однако наиболее перспективным показателем может стать липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)). Согласно данным исследования Allegretti и соавторов, в отношении диагностики острого канальцевого некроза при ЦП чувствительность NGAL составила 71%, специфичность — 76% [4]. По результатам метаанализа, проведенного Puthumana и соавторами, чувствительность NGAL составила 86%, специфичность — 82% [17]. Однако использование данного маркера в настоящий момент не распространено в клинической практике ввиду низкой доступности.

ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) — это комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих в результате печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови. На момент постановки диагноза цирроза печени явная ПЭ диагностируется у 10–14% пациентов [1].

Для определения степени печеночной энцефалопатии используются критерии West–Haven. Они учитывают состояние сознания, интеллектуальный статус и неврологический статус. Согласно данным критериям, выделяют четыре стадии ПЭ, а также минимальную ПЭ, при которой изменения сознания и поведения отсутствуют, а нарушения неврологического статуса выявляются только при проведении психометрических тестов [1]. Часто ПЭ стадий 2–4 по West–Haven обозначают как явную ПЭ, а минимальную ПЭ и ПЭ

стадии 1 объединяют в скрытую ПЭ [12]. Явная ПЭ имеет выраженную клиническую картину: развивается дезориентация, глубокая амнезия, астериксис, повышение рефлексов с последующей арефлексией, нарушение сознания вплоть до комы. При постановке диагноза важное значение имеет также лабораторная диагностика — наличие синдромов цитолиза и печеночной недостаточности. Данные инструментальных исследований (электроэнцефалография (ЭЭГ), магнитно-резонансная томография (МРТ)) могут быть ценными для дифференциальной диагностики [2].

Диагностика минимальной ПЭ более затруднительна в связи с отсутствием ярких клинических проявлений. Однако ее своевременное выявление представляется важным, так как минимальная ПЭ может сопровождаться неадекватной реакцией в экстремальных ситуациях (например, при вождении автомобиля), что может представлять угрозу для жизни больного [7]. Диагностика минимальной ПЭ проводится с помощью различных психометрических тестов. Наиболее распространено использование психометрической шкалы печеночной энцефалопатии (Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES)). Она включает в себя пять тестов: два варианта теста связи чисел, тест число-символ, тест копирования линий и тест обведения пунктирных фигур, далее оценивается время и качество выполнения заданий [25].

Применяется также тест Струпа. В его основе лежит одноименный эффект — задержка при прочтении слов, обозначающих цвет, при условии, что цвет шрифта не совпадает со значением слова. Таким образом оценивается скорость психомоторной реакции при противопоставлении зрительного и логического восприятия цвета. В 2014 году Bajaj и соавторами было проведено исследование, по данным которого чувствительность теста Струпа для диагностики скрытой ПЭ составила 80%, специфичность — 81% [8].

Тест ингибиторного контроля представляет собой непрерывный поток букв X и Y в случайном порядке. Пациенту необходимо нажимать кнопку только в том случае, если буквы начнут появляться поочередно. При проведении теста оценивается число ошибок и время реакции пациента на определенные последовательности. В 2021 году Luo и соавторами был проведен систематический обзор и метаанализ, по данным которого чувствительность теста ингибиторного контроля для выявления минимальной ПЭ была равна 83%, специфичность — 64% [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре были проанализированы валидированные и перспективные методы диагностики цирроза печени и его осложнений: портальной гипертензии, спонтанного бактериального перитонита, гепаторенального синдрома и печеночной энцефалопатии. В области диагностики ЦП проведен большой объем исследований и систематических обзоров, в том числе использующих кокрановскую методологию. Методы неинвазивной диагностики портальной гипертензии, спонтанного бактериального перитонита, гепаторенального синдрома и печеночной энцефалопатии изучены в меньшей степени и требуют дальнейшего накопления клинического и научного материала. Необходимо проведение метаанализов для определения диагностической точности новых методов, предлагаемых для использования в клинической практике.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтеро-

логической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2021; 6(31): 56–102.
2. Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Ивашкин В.Т. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2016; 1(26): 44–53. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-1-44-53.
3. Abdel-Razik A., Eldars W., Elhelaly R. et al. Homocysteine: a new diagnostic marker in spontaneous bacterial peritonitis. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2018; 7(30): 779–85. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001109.
4. Allegretti A.S., Parada X.V., Endres P. et al. HRS-HARMONY study investigators. Urinary NGAL as a Diagnostic and Prognostic Marker for Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. Clinical and Translational Gastroenterology. 2021; 5(12): e00359. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000359.
5. Allegretti A.S., Solà E., Ginès P. Clinical Application of Kidney Biomarkers in Cirrhosis. American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation. 2020; 5(76): 710–9. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.03.016.
6. Angeli P., Gines P., Wong F. et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. Gut. 2015; 4(64): 531–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.029.
7. Bajaj J.S., Saeian K., Schubert C.M. et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test. Hepatology (Baltimore, Md.). 2009; 4(50): 1175–83. DOI: 10.1002/hep.23128.
8. Bajaj J.S., Heuman D.M., Sterling R.K. et al. Validation of EncephalApp, Smartphone-Based Stroop Test, for the Diagnosis of Covert Hepatic Encephalopathy. Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association. 2015; 10(13): 1828–35.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.05.011.
9. Bender M.H., Hartmann L., Anemüller J. R. et al. Calprotectin as Diagnostic Marker for Hepatic Encephalopathy and Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhosis. Clinical Laboratory. 2020; 6(66). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2019.190934.
10. Castera L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. Journal of Viral Hepatitis. 2009; 5(16): 300–14. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2009.01087.x.
11. Chou R., Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. Annals of Internal Medicine. 2013; 11(158): 807–20. DOI: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00005.
12. Dharel N., Bajaj J.S. Definition and nomenclature of hepatic encephalopathy. Journal of Clinical and Experimental Hepatology. 2015; Suppl 1(5): S37-41. DOI: 10.1016/j.jceh.2014.10.001.
13. Khalifa A., Rockey D.C. The utility of liver biopsy in 2020. Current Opinion in Gastroenterology. 2020; 3(36): 184–91. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000621.
14. Luo M., Li X.F., Hu S.J., Bai F.H. Clinical efficiency of inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy: A systematic review with meta-analysis. Hepatology Research: The Official Journal of the Japan Society of Hepatology. 2021; 8(51): 839–49. DOI: 10.1111/hepr.13682.
15. Lutz P., Pfarr K., Nischalke H.D. et al. The ratio of calprotectin to total protein as a diagnostic and prognostic marker for spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis and ascites. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2015; 12(53): 2031–9. DOI: 10.1515/cclm-2015-0284.
16. Pavlov C.S., Casazza G., Nikolova D. et al. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015; 1(1): CD010542. DOI: 10.1002/14651858.CD010542.pub2.
17. Puthumana J., Ariza X., Belcher J.M. et al. Urine Interleukin 18 and Lipocalin 2 Are Biomarkers of Acute Tubular Necrosis in Patients With Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association. 2017; 7(15): 1003–13.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.11.035.
18. Qi X., Berzigotti A., Cardenas A., Sarin S.K. Emerging non-invasive approaches for diagnosis and monitoring of portal hypertension. The Lancet. Gastroenterology & Hepatology. 2018; 10(3): 708–19. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30232-2.
19. Reiberger T. The Value of Liver and Spleen Stiffness for Evaluation of Portal Hypertension in Compensated Cirrhosis. Hepatology Communications. 2022; 5(6): 950–964. DOI: 10.1002/hep4.1855.
20. Rockey D.C., Caldwell S.H., Goodman Z.D. et al. American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. Hepatology (Baltimore, Md.). 2009; 3(49): 1017–44. DOI: 10.1002/hep.22742.
21. Sandrin L., Fourquet B., Hasquenoph J.M. et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. Ultrasound in Medicine & Biology. 2003; 12(29): 1705–13. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001.
22. Sterling R.K., Lissen E., Clumeck N. et al. APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology (Baltimore, Md.). 2006; 6(43): 1317–25. DOI: 10.1002/hep.21178.

23. Talwalkar J.A., Kurtz D.M., Schoenleber S.J. et al. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association. 2007; 10(5): 1214–20. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.07.020.
24. Wai C.T., Greenson J.K., Fontana R.J. et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology (Baltimore, Md.). 2003; 2(38): 518–26. DOI: 10.1053/jhep.2003.50346.
25. Weissenborn K., Ennen J.C., Schomerus H. et al. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. Journal of Hepatology. 2001; 5(34): 768–73. DOI: 10.1016/S0168-8278(01)00026-5.
26. Wong C.L., Holroyd-Leduc J., Thorpe K.E., Straus S.E. Does this patient have bacterial peritonitis or portal hypertension? How do I perform a paracentesis and analyze the results? JAMA. 2008; 10(299): 1166–78. DOI: 10.1001/jama.299.10.1166.
27. You M.W., Kim K.W., Pyo J. et al. A Meta-analysis for the Diagnostic Performance of Transient Elastography for Clinically Significant Portal Hypertension. Ultrasound in Medicine & Biology. 2017; 1(43): 59–68. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.07.025.

REFERENCES

1. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S. i dr. Klinicheskie rekomendacii Rossijskogo obshhestva po izucheniju pecheni i Rossijskoj gastrojenterologicheskoj associacii po diagnostike i lecheniju fibroza i cirroza pecheni i ih oslozhnenij. [Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications]. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021; 6(31): 56–102. (in Russian).
2. Pavlov C.S., Damulin I.V., Ivashkin V.T. Pechenochnaja jencefalopatija: patogenez, klinika, diagnostika, terapija. [Hepatic encephalopathy: pathogenesis, clinical presentation, diagnostics, treatment]. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2016; 1(26): 44–53. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-1-44-53. (in Russian).
3. Abdel-Razik A., Eldars W., Elhelaly R. et al. Homocysteine: a new diagnostic marker in spontaneous bacterial peritonitis. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2018; 7(30): 779–85. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001109.
4. Allegretti A.S., Parada X.V., Endres P. et al. HRS-HARMONY study investigators. Urinary NGAL as a Diagnostic and Prognostic Marker for Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. Clinical and Translational Gastroenterology. 2021; 5(12): e00359. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000359.
5. Allegretti A.S., Solà E., Ginès P. Clinical Application of Kidney Biomarkers in Cirrhosis. American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation. 2020; 5(76): 710–9. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.03.016.
6. Angeli P., Gines P., Wong F. et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. Gut. 2015; 4(64): 531–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.029.
7. Bajaj J.S., Saeian K., Schubert C.M. et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test. Hepatology (Baltimore, Md.). 2009; 4(50): 1175–83. DOI: 10.1002/hep.23128.
8. Bajaj J.S., Heuman D.M., Sterling R.K. et al. Validation of EncephalApp, Smartphone-Based Stroop Test, for the Diagnosis of Covert Hepatic Encephalopathy. Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association. 2015; 10(13): 1828–35.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.05.011.
9. Bender M.H., Hartmann L., Anemüller J. R. et al. Calprotectin as Diagnostic Marker for Hepatic Encephalopathy and Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhosis. Clinical Laboratory. 2020; 6(66). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2019.190934.
10. Castera L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. Journal of Viral Hepatitis. 2009; 5(16): 300–14. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2009.01087.x.
11. Chou R., Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. Annals of Internal Medicine. 2013; 11(158): 807–20. DOI: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00005.
12. Dharel N., Bajaj J.S. Definition and nomenclature of hepatic encephalopathy. Journal of Clinical and Experimental Hepatology. 2015; Suppl 1(5): S37-41. DOI: 10.1016/j.jceh.2014.10.001.
13. Khalifa A., Rockey D.C. The utility of liver biopsy in 2020. Current Opinion in Gastroenterology. 2020; 3(36): 184–91. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000621.
14. Luo M., Li X.F., Hu S.J., Bai F.H. Clinical efficiency of inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy: A systematic review with meta-analysis. Hepatology Research: The Official Journal of the Japan Society of Hepatology. 2021; 8(51): 839–49. DOI: 10.1111/hepr.13682.
15. Lutz P., Pfarr K., Nischalke H.D. et al. The ratio of calprotectin to total protein as a diagnostic and prognostic marker for spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis and ascites. Clinical Chemistry and

Laboratory Medicine. 2015; 12(53): 2031–9. DOI: 10.1515/cclm-2015-0284.
16. Pavlov C.S., Casazza G., Nikolova D. et al. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015; 1(1): CD010542. DOI: 10.1002/14651858.CD010542.pub2.
17. Puthumana J., Ariza X., Belcher J.M. et al. Urine Interleukin 18 and Lipocalin 2 Are Biomarkers of Acute Tubular Necrosis in Patients With Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association. 2017; 7(15): 1003–13.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.11.035.
18. Qi X., Berzigotti A., Cardenas A., Sarin S.K. Emerging non-invasive approaches for diagnosis and monitoring of portal hypertension. The Lancet. Gastroenterology & Hepatology. 2018; 10(3): 708–19. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30232-2.
19. Reiberger T. The Value of Liver and Spleen Stiffness for Evaluation of Portal Hypertension in Compensated Cirrhosis. Hepatology Communications. 2022; 5(6): 950–964. DOI: 10.1002/hep4.1855.
20. Rockey D.C., Caldwell S.H., Goodman Z.D. et al. American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. Hepatology (Baltimore, Md.). 2009; 3(49): 1017–44. DOI: 10.1002/hep.22742.
21. Sandrin L., Fourquet B., Hasquenoph J.M. et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. Ultrasound in Medicine & Biology. 2003; 12(29): 1705–13. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001.
22. Sterling R.K., Lissen E., Clumeck N. et al. APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology (Baltimore, Md.). 2006; 6(43): 1317–25. DOI: 10.1002/hep.21178.
23. Talwalkar J.A., Kurtz D.M., Schoenleber S.J. et al. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association. 2007; 10(5): 1214–20. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.07.020.
24. Wai C.T., Greenson J.K., Fontana R.J. et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology (Baltimore, Md.). 2003; 2(38): 518–26. DOI: 10.1053/jhep.2003.50346.
25. Weissenborn K., Ennen J.C., Schomerus H. et al. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. Journal of Hepatology. 2001; 5(34): 768–73. DOI: 10.1016/S0168-8278(01)00026-5.
26. Wong C.L., Holroyd-Leduc J., Thorpe K.E., Straus S.E. Does this patient have bacterial peritonitis or portal hypertension? How do I perform a paracentesis and analyze the results? JAMA. 2008; 10(299): 1166–78. DOI: 10.1001/jama.299.10.1166.
27. You M.W., Kim K.W., Pyo J. et al. A Meta-analysis for the Diagnostic Performance of Transient Elastography for Clinically Significant Portal Hypertension. Ultrasound in Medicine & Biology. 2017; 1(43): 59–68. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.07.025.