

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-198-2-48-53>

Портальная гипертензия как триггер развития острой хронической печеночной недостаточности при декомпенсированном алкогольном циррозе печени

Дуданова О. П.¹, Родина А. С.¹, Шубина М. Э.¹, Курбатова И. В.², Топчиева Л. В.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет» Министерства науки и образования Российской Федерации, 185910, г. Петрозаводск, пр. Ленина 33, Россия

² Институт биологии — обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук», 185910, г. Петрозаводск, Пушкинская ул., 11, Россия

Для цитирования: Дуданова О. П., Родина А. С., Шубина М. Э., Курбатова И. В., Топчиева Л. В. Портальная гипертензия как триггер развития острой хронической печеночной недостаточности при декомпенсированном алкогольном циррозе печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;198(2): 48–53. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-48-53

✉ Для переписки:

Дуданова Ольга Петровна
odudanova@gmail.com

Дуданова Ольга Петровна, профессор, д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гигиены

Родина Алиса Сергеевна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены

Шубина Марина Эдуардовна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены

Курбатова Ирина Валерьевна, к.б.н., ст.н.с. лаборатории генетики

Топчиева Людмила Владимировна, к.б.н., в.н.с. лаборатории генетики

Резюме

Целью исследования явилась оценка влияния выраженности портальной гипертензии (ПГ) на развитие системного воспаления и частоту формирования острой хронической печеночной недостаточности (ОХПН) у пациентов с острой декомпенсацией алкогольного цирроза печени (АЦП).

Материалы и методы. Мы обследовали 119 пациентов декомпенсированным АЦП: со слабовыраженными симптомами ПГ (I группа, n=43–36,1%) и с выраженными симптомами ПГ (II группа, n=76–63,9%). Методом ИФА определяли цитокины ТНФ- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и маркер гепатоцитарного апоптоза –фрагменты цитокератина-18 (ФЦК-18). Наличие и степень ОХПН определяли с использованием online калькулятора <https://www.clifresearch.com/ToolsCalculators.aspx>.

Результаты. У пациентов II группы достоверно выше были показатели печеночно-клеточного воспаления — аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, ФЦК-18; системного воспаления — лейкоциты, С-реактивный протеин, ТНФ- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ниже ИЛ-4; хуже маркеры печеночно-клеточной недостаточности — альбумин, холестерин, международное нормализованное отношение и маркеры внепеченочной органной недостаточности — почечной, церебральной, циркуляторной, коагуляционной. У пациентов II группы достоверно чаще развивалась ОХПН — у 32,9% пациентов, был выше индекс ОХПН — $56,1 \pm 6,9$ баллов и выше краткосрочная летальность — 21,1%, чем таковые показатели во второй группе — 18,6%, $49,5 \pm 3,6$ баллов и 4,6% ($p < 0,05$) соответственно.

Заключение. Прогрессирование портальной гипертензии при декомпенсированном алкогольном циррозе печени сопровождалось достоверным ростом частоты развития ОХПН и краткосрочной летальности.

Ключевые слова: алкогольный цирроз печени, портальная гипертензия, острая хроническая печеночная недостаточность, цитокины, гепатоцитарный апоптоз, краткосрочная смертность

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-198-2-48-53>

Portal hypertension as a trigger for the acute chronic liver failure development in decompensated alcoholic liver cirrhosis

O. P. Dudanova¹, A. S. Rodina¹, M. E. Shubina¹, I. V. Kurbatova², L. V. Topchieva²¹ Petrozavodsk State University, 33, Lenina street, Petrozavodsk, 185910, Russia² Institute of Biology of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, 11, Pushkinskaja, Petrozavodsk, 185910, Russia

For citation: Dudanova O. P., Rodina A. S., Shubina M. E., Kurbatova I. V., Topchieva L. V. Portal hypertension as a trigger for the acute chronic liver failure development in decompensated alcoholic liver cirrhosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;198(2): 48–53. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-48-53

Olga P. Dudanova, MD, PhD, Head Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene; *Scopus Author ID:* 6603343207, *ORCID:* 0000-0003-2613-5694

✉ *Corresponding author:***Olga P. Dudanova**
odudanova@gmail.com

Alisa S. Rodina, assistant of the department of propaedeutics of internal diseases and hygiene; *ORCID:* 0000-0001-6311-3772

Marina E. Shubina, PhD, docent of the department of propaedeutics of internal diseases and hygiene; *ORCID:* 0000-0002-4272-9612

Irina V. Kurbatova, PhD, Senior Research Associate in the Laboratory for Genetics; *ORCID:* 0000-0001-7620-7065, *Scopus Author ID:* 6603406315

Ludmila V. Topchieva, PhD, Senior Research Associate in the Laboratory for Genetics; *ORCID:* 0000-0001-8697-2086, *Scopus Author ID:* 15137309400

Summary

The aim of the study was to assess the effect of the portal hypertension (PH) severity on the systemic inflammation development and the acute chronic liver failure (ACLF) incidence in patients with acute decompensation of alcoholic liver cirrhosis (ALC).

Materials and methods. We examined 119 decompensated ALC patients: with mild symptoms of PH (group I, n = 43–36.1%) and with severe symptoms of PH (group II, n = 76–63.9%). We determined cytokines TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8 and the marker of hepatocytic apoptosis — fragments of cytokeratin-18 (FCK-18) by ELISA. The presence and degree of ACLF were determined using an online calculator <https://www.clifresearch.com/ToolsCalculators.aspx>.

Results. In patients of group II, the indicators of hepatocellular inflammation were significantly higher — alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, FCK-18; higher systemic inflammation markers — leukocytes, C-reactive protein, TNF- α , IL-6, IL-8, below IL-4; were worse markers of hepatocellular failure — albumin, cholesterol, international normalized ratio and markers of extrahepatic organ failure — renal, cerebral, circulatory, coagulation. In patients of group II, ACLF developed significantly more often — in 32.9%, the ACLF index was higher — 56.1 ± 6.9 points and short-term mortality rate was higher — 21.1% than those in patients of group I — 18.6%, 49.5 ± 3.6 and 4.6% ($p < 0.05$), respectively.

Conclusion. The progression of portal hypertension in decompensated alcoholic liver cirrhosis was accompanied by a significant increase in the incidence of ACLF and short-term mortality.

Keywords: alcoholic liver cirrhosis, portal hypertension, acute on chronic liver failure, cytokines, hepatocytic apoptosis, short-term mortality

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Портальная гипертензия является причиной трех главных осложнений цирроза печени (ЦП): асцита, энцефалопатии и гастроинтестинального кровотечения [1, 2, 3]. Быстрое развитие данных трагических событий возникает при острой декомпенсации ЦП, который может осложняться острой хронической печеночной недостаточностью (ОХПН), ассоциированной с высоким уровнем ближайшей и отдаленной смертности [4]. ОХПН возникает у 35% паци-

ентов ЦП, поступающих в стационар, а алкогольная этиология ЦП выявляется у 41–50% пациентов [4, 5]. Исследователями Европейской ассоциации по изучению печени главными патофизиологическими механизмами острой декомпенсации цирроза печени признаны портальная гипертензия и системное воспаление [6].

Давно было замечено, что у пациентов декомпенсированным циррозом печени выявлялась

выраженная гипергаммаглобулинемия. Данное состояние связано с резким повышением проницаемости слизистого кишечного барьера и массивной бактериальной транслокацией бактериальных структур в портальный и системный кровотоки [4]. Портальная гипертензия даже в состоянии компенсации ЦП является одной из причин персистенции устойчивого хронического воспалительного статуса вследствие постоянной активации клеток врожденного иммунитета патогенассоциированными структурами кишечного происхождения. Взаимодействию механизма «ось кишка-печень» отводится в последние годы лидирующая роль в прогрессировании ЦП [7].

ПГ развивается вследствие фиксированной обструкции внутрипеченочного сосудистого русла из-за структурной перестройки печени, дисфункции эндотелиальных синусоидальных клеток, констрикции перисинусоидальных звездчатых клеток под влиянием эндотелина-1, ангиотензина-2 и тромбоза печеночных микрососудов. При этом создаются благоприятные условия для бактериальной транслокации по нескольким причинам: нарушается перистальтика кишечника, уменьшается секреция соляной кислоты в желудке и желчных кислот, нарушается нормальный микробный пейзаж кишечника, повышается проницаемость слизистой кишечника. Бактериальные структуры и продукты их метаболизма попадают в портальный кровоток и в системный кровоток по коллатералям, вызывая активацию клеток врожденного иммунитета, ответственных за развитие системного воспаления [8].

Помимо бактериальных антигенов большую роль в активации иммунной системы играет печеночно-клеточное повреждение. Массивная

гибель печеночных клеток при острой декомпенсации АЦП наступает после активной алкоголизации, всплеска свободнорадикального окисления, повреждения митохондрий, стресса эндоплазматического ретикулума. Происходит апоптоз и некроз гепатоцитов с освобождением большого количества DAMP-структур (damage associated molecular patterns), которые распознаются клетками врожденного иммунитета в печени – купферовскими, дендритными клетками, синусоидальными эндотелиоцитами, секретирующими провоспалительные цитокины, хемокины, белки адгезии, обеспечивающие траффик моноцитов, нейтрофилов в ткань печени. При этом происходит активация звездчатых клеток и трансформация их в миофибробласты, синтезирующие коллагены и белки межклеточного матрикса. Развитие фиброзной ткани и сужение просвета синусоидов под влиянием контрактильных медиаторов воспаления приводит к увеличению портальной гипертензии [9]. Таким образом формируется взаимная связь между печеночно-клеточным воспалением, портальной гипертензией и системным воспалением.

Несмотря на большие достижения в понимании патофизиологии ПГ, системного воспаления и развития синдрома ОХПН, остается необходимостью накопления клинического опыта, изучения распространенности ОХПН в различных странах, особенностей клинического течения декомпенсированного ЦП различной этиологии, способов профилактики и лечения ОХПН [5].

Целью исследования явилась оценка влияния выраженности портальной гипертензии на развитие системного воспаления и частоту формирования ОХПН у пациентов с острой декомпенсацией АЦП.

Материалы и методы

Обследовано 119 пациентов с острой декомпенсацией АЦП: мужчин – 69 (58,0%), женщин – 50 (42,0%) в возрасте $53,6 \pm 10,2$ года. Причиной острой декомпенсации АЦП у всех пациентов явилась активная алкоголизация в течение 1–3 месяцев до поступления в стационар. Диагноз АЦП устанавливался на основании традиционных клинических, лабораторных, инструментальных исследований (абдоминальной сонографии, эзофагогастродуоденоскопии). Исключалась вирусная, аутоиммунная и метаболическая (неалкогольная жировая болезнь печени) этиология заболевания. Из исследования исключены пациенты с явной бактериальной инфекцией и кровотечением из варикозных вен пищевода. Определялись функциональные печеночные тесты: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), билирубин, щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), альбумин, холестерин, креатинин, натрий (Na), С-реактивный протеин (СРП), клинический анализ крови. Методом иммуноферментного анализа исследовались уровни цитокинов: туморнекротического фактора альфа (ТНФ- α) («Human TNF α Platinum ELISA», «eBioscience», Австрия), интерлейкина-1 β

(ИЛ-1 β), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8) («Вектор-Бест», Россия); маркер апоптоза гепатоцитов – фрагменты цитокератина-18 (ФЦК-18) («TPS ELISA», «iDL Biotech», Швеция). Использовался ИФА-анализатор «Sunrise» («Tecan», Switzerland). Наличие и степень ОХПН определялись с использованием online калькулятора (Chronic liver failure Consortium Acute-on-Chronic liver failure) calculator. (<https://www.clifresearch.com/ToolsCalculators.aspx>. в течение первых 2–5 дней госпитализации пациентов, когда пациенты получали базисную терапию без использования глюкокортикоидов.

В контрольную группу вошли 39 здоровых лиц: мужчин – 20 (51,2%), женщин – 19 (48,7%) в возрасте $48,5 \pm 8,3$ года. Содержание в крови ФЦК-18 у них составило $69,9 \pm 18,3$ Ед/л, ТНФ- α – $4,2 \pm 1,4$ пг/мл, ИЛ-1 β – $3,2 \pm 1,2$ пг/мл, ИЛ-4 – $7,7 \pm 0,9$ пг/мл, ИЛ-6 – $1,6 \pm 1,4$ пг/мл, ИЛ-8 – $5,8 \pm 3,4$ пг/мл.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office Excel и StatGraphics 2.1 для Windows OS с использованием критерия У Вилкоксона – Манна – Уитни. Различия между изучаемыми группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Для оценки влияния портальной гипертензии на развитие системного воспаления и ОХПН были сформированы две группы пациентов: в I группу (n=43–36,1%) вошли лица со слабовыраженными симптомами портальной гипертензии – отсутствием варикозно расширенных вен пищевода или наличием единичных I степени, асцита I степени, определяемого только при УЗИ, и уровня тромбоцитов >110x10⁹/л. Во II группу (n=76–63,9%) вошли пациенты с наличием варикозно расширенных вен пищевода II–III степени, асцита II–III степени и уровнем тромбоцитов <110x10⁹/л [10].

У пациентов II группы отмечались достоверно более высокие показатели гепатоцитарного повреждения: выше был уровень aminотрансфераз, преимущественно АСТ, билирубина, и значительно возросло содержание в крови маркера гепатоцитарного апоптоза ФЦК-18 (табл. 1).

Также у пациентов II группы был выше показатель внутрипеченочного холестаза – ГГТП и хуже показатели синтетической функции печени – альбумин,

холестерин и МНО. Показатели системного воспаления, напротив, во II группе были достоверно выше таковых в I группе. Это касалось как традиционных маркеров воспаления – числа лейкоцитов, уровня СРП, так и провоспалительных цитокинов. Особенно значительным был рост концентрации в крови ИЛ-6, чуть в меньшей степени – ИЛ-8 и TNF-α, и минимальным была рост ИЛ-1β. Противовоспалительный цитокин ИЛ-4 у пациентов II группы снижался по сравнению с таковым в I группе. У пациентов II группы хуже были показатели центральной гемодинамики и перфузии почек – ниже среднее артериальное давление и выше уровень креатинина. О значительной редукции эффективного кровотока и активации антидиуретического гормона у данных пациентов свидетельствовал низкий уровень натрия. Выраженность энцефалопатии также была достоверно выше у пациентов II группы. Индекс органной недостаточности, индекс ОХПН и уровень ближайшей в течение 4 недель летальности также были достоверно выше у пациентов II группы.

АЛТ, Ед/л	43,8±40,5	127,6±50,1*
АСТ, Ед/л	94,6±42,3	184,7±86,9*
Билирубин, мкмоль/л	78,3±31,0	156,7±98,4*
ФЦК-18, Ед/л	876,4±523,1	1589,7±520,4*
ГГТП, Ед/л	236,2±28,5	380,7±45,9*
Альбумин, г/л	33,5±3,9	24,8±2,0*
МНО	1,6±0,2	2,1±0,5*
Холестерин, ммоль/л	3,7±0,3	3,4±0,3*
Лейкоциты, пх10 ⁹ /л	8,2±3,8	11,4±4,5*
СРП, мг/л	21,0±15,4	35±19,3*
Тромбоциты, пх10 ⁹ /л	119,5±8,6	86,7±21,0*
ИЛ-1β, пг/мл	6,3±0,9	6,8±0,7
ИЛ-4, пг/мл	4,1±0,3	3,1±0,8*
ИЛ-6, пг/мл	37,5±12,3	49,0±13,9*
ИЛ-8, пг/мл	30,4±5,8	37,8±6,6*
TNF-α, пг/мл	10,3±2,4	16,9±3,6*
Креатинин, мкмоль/л	78,8±36,5	149,3±60,9*
Натрий, ммоль/л	138,1±4,1	134,7±3,8*
Энцефалопатия, баллы	0,8±0,3	2,5±0,6*
Среднее АД, мм рт ст	91,3±14,8	87,3±36,4
Частота ОХПН, n (%)	8 (18,6%)	25 (32,9%)*
Индекс органной недостаточности (CLIF OF), баллы	9,0±0,4	10,5±0,8*
Индекс ОХПН (CLIF C-ACLF), баллы	49,5±3,6	56,1±6,9*
Летальный исход в ближайшие 4 недели	2 (4,6%)	16 (21,1%)*

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели у пациентов с острой декомпенсацией алкогольного цирроза печени в зависимости от выраженности симптомов портальной гипертензии (M±m)

Примечание:

* – p<0,01

Обсуждение полученных данных

Алкогольный цирроз печени имеет разные стадии развития: компенсированную, протекающую без явных клинических проявлений, и декомпенсированную, с развитием явных симптомов портальной гипертензии. Остро декомпенсированная стадия может осложняться развитием острой хронической печеночной недостаточности, которая является основной причиной гибели пациентов в ранние

и отдаленные сроки. Мы провели анализ влияния портальной гипертензии разной степени выраженности на клиническое течение остро декомпенсированного АЦП, особенности местного воспаления и системной воспалительной реакции, частоту развития ОХПН и частоту летального исхода. Местный некротический, апоптотический и воспалительный процесс у пациентов II группы с выраженными

симптомами портальной гипертензии был в 2–3 раза выше, чем у пациентов I группы со слабовыраженными симптомами ПГ, об этом свидетельствовал уровень АСТ, АЛТ, билирубина, ФЦК-18, ГТПП. С ростом портальной гипертензии прогрессируют гемодинамические нарушения – увеличивается чревной объем крови и снижается эффективный артериальный кровоток, следствием чего является усиленная транслокация кишечных антигенов и биологически активных молекул в печень, активирующих местный иммуновоспалительный процесс, и ухудшение артериальной перфузии печени, приводящее к гипоксическому повреждению гепатоцитов. С другой стороны, усиленная гибель печеночных клеток является источником DAMP, которые инициируют стерильное воспаление в печени и системное воспаление [11]. При некрозе освобождаются цитозольные, ядерные, митохондриальные белки, нуклеиновые кислоты, которые распознаются Toll-подобными, RIG-, NOD-подобными рецепторами иммунных клеток и адапторным белком STING, ответственным за стимуляцию генов интерферона. В результате запускается воспалительный процесс, который мобилизует приток моноцитов и нейтрофилов в печень и еще в большей степени активирует гепатоцитарную смерть. При апоптозе формируются апоптотические тельца, они в меньшей степени сенсбилизируют клетки врожденного иммунитета, но при поглощении апоптотических телец печеночные макрофаги активируются и секретируют провоспалительные и профиброгенные цитокины [12]. Интенсивность апоптоза у обследованных нами пациентов с АЦП более, чем в 20 раз, превышала апоптоз у здоровых лиц, в то время как активность АСТ повышалась в среднем в 3–5 раз по сравнению с референтной нормой, а АЛТ адекватно не отражает некроз из-за эндогенного подавления синтеза этого фермента этанолом. Поэтому вклад апоптоза гепатоцитов в инициацию местного воспаления в печени даже превышал таковой от некроза печеночных клеток, что было показано и в предыдущей нашей работе [13]. Другие исследователи нашли преимущественную роль некроза в развитии печеночно-клеточного повреждения [14].

Значительная гибель гепатоцитов у пациентов II группы сопровождалась снижением их функциональной способности, уменьшением синтеза альбумина, холестерина, факторов свертывания и увеличением МНО. Печень обладает большой регенераторной активностью, но в условиях

выраженной портальной гипертензии ухудшается транспорт питательных субстратов через капилляризованные синусоиды к гепатоцитам и ослабляется индуктивное и пролиферативное влияние синусоидальных эндотелиальных клеток на гепатоциты, что ухудшает регенерацию молодых овальных клеток и ускоряет гибель зрелых гепатоцитов [15].

У пациентов II группы выявлялись высокие уровни маркеров воспаления, провоспалительных цитокинов и уменьшение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-4. Данные результаты согласуются с результатами других исследований [16, 17]. Так называемы «цитокиновый шторм», характерный для острой декомпенсации ЦП, развивается в связи с гиперактивацией иммунной системы в ответ на большие количества кишечных бактериальных паттернов и тканевых паттернов, которые первоначально освобождаются из печени, а затем и из других органов, страдающих от макро- и микроциркуляторных нарушений. У наших пациентов отмечался преимущественный рост ИЛ-6, в то время как другие исследователи выявляют преимущественный рост ИЛ-8 [16, 17].

Увеличенный уровень цитокинов негативно влияет на артериальный сосудистый тонус, который исходно снижен у пациентов ЦП, а также на контрактильную способность миокарда из-за развития цирротической кардиомиопатии, в связи с чем снижается артериальное давление [18].

У пациентов II группы отмечалось более низкий уровень среднего АД и выше уровень креатинина, что свидетельствовало о дисфункции почек и угрозе развития гепаторенального синдрома.

Энцефалопатия при портальной гипертензии связана с увеличенным уровнем аммиака, отеком астроцитов и с активацией микроглиальных клеток под влиянием бактериальных патогенов и цитокинов иммунных клеток. Степень энцефалопатии у пациентов II группы была значительно выше, чем таковая у пациентов I группы.

Более выраженное нарушение функции печени, почек, мозга и системной циркуляции у пациентов II группы сопровождалось более частым развитием органной недостаточности и возникновением острой хронической печеночной недостаточности у 32,9% пациентов и летального исхода у 21,1% пациентов в ближайший 4-хнедельный срок. У пациентов I группы ОХПН сформировалась только у 18,6% пациентов и летальный исход наступил у 4,6% пациентов.

Заключение

Прогрессирование портальной гипертензии от слабо-выраженной до выраженной при острой декомпенсации алкогольного цирроза печени оказывало иницирующее влияние на местное печеночно-клеточное и системное воспаление, развитие внепеченочной

полиорганной дисфункции и полиорганной недостаточности с формированием синдрома острой хронической печеночной недостаточности, частота которого возрастала с 18,6% до 32,9%, а краткосрочная летальность увеличивалась с 4,6% до 21,1%.

Финансовая поддержка. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерств науки и высшего образования Российской Федерации по темам № г.р. 122031100064-4 и № 0218–2019–0077.

Financing. The work was supported financially by the Ministries of Science and Higher Education of the Russian Federation on topics no. FG.R. 122031100064-4 and no. 0218–2019–0077.

Литература | References

1. Ivashkin V.T., Maevskaya M. V., Pavlov C. S., et al. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):71–102. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2016–26–4–71–102
Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и соавт. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2016; 26 (4): 71–102.
2. Lazebnik L.B., Golovanova E. V., Tarasova L. V., et al. Adult Alcoholic Liver Disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;174(2):4–28. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-174–2–4–28
Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Тарасова Л.В. и соавт. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;174 (2): 4–28. Doi. org/10.31146/1682–8658-ecg-174–2–4–28.
3. Gunarathne L. S., Rajapaksha H., Shackel N. et al. Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutics. *World J Gastroenterol*. 2020; 26 (40): 6111–6140. doi: 10.3748/wjg.v26.i40.6111
4. Trebicka J., Fernandez J., Papp M., et al. Predict identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2020; 74 (5):1097–1108. doi:10.1016/j.jhep.2020.11.019
5. Mezzano G., Juanola A., Cardenas A., et al. Global burden of disease: acute-on-chronic liver failure, a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2021; 71(1):148–155. Doi: 10.1136/gutjnl-2020–322161
6. Arroyo V., Angeli P., Moreau R. Review The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *J Hepatol*. 2021;74 (3) 670–685. doi:10.1016/j.jhep.2020.11.048
7. Fukui H. Leaky Gut and Gut-Liver Axis in Liver Cirrhosis: Clinical Studies Update. *Gut Liver*. 2021;15(5):666–676. doi: 10.5009/gnl20032
8. Nishimura N., Kaji K., Kitagawa K., et al. Intestinal Permeability Is a Mechanical Rheostat in the Pathogenesis of Liver Cirrhosis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):6921. doi: 10.3390/ijms22136921
9. Mehta G., Gustot T., Mookerjee RP., et al. Inflammation and portal hypertension-The undiscovered country. *J Hepatol*. 2014; 61:155–163. doi: 10.1016/j.jhep.2014.03.014
10. Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015; 63 (3):743–52. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.022
11. Mihm S. Danger-Associated Molecular Patterns (DAMPs): Molecular Triggers for Sterile Inflammation in the Liver. *Int. J. Mol. Sci*. 2018; 19: 3104. doi: 10.3390/ijms19103104
12. Canbay A., Feldstein A. E., Higuchi H., et al. Kupffer cell engulfment of apoptotic bodies stimulates death ligand and cytokine expression. *Hepatology*. 2003;38(5):1188–98. doi: 10.1053/jhep.2003.50472
13. Rodina A. S., Shubina M. E., Kurbatova I. V., et al. Hepatocellular damage and inflammation in various forms of alcoholic liver disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(1):15–19. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2021.01.200587
Родина А.С., Шубина М.Э., Курбатова И.В. и др. Печеночно-клеточное повреждение и воспаление при разных формах алкогольной болезни печени. Терапевтический архив. 2021; 93 (1): 15–19. Doi: 10.26442/00403660.2021.01.200587
14. Macdonald S., Andreola F., Bachtiger P., et al. Cell death markers in patients with cirrhosis and acute decompensation. *Hepatology*. 2018; 67 (3): 989–1002. doi: 10.1002/hep.29581
15. Ding B.-S., Nolan D. J., Butler J. M. et al. Inductive angiocrine signals from sinusoidal endothelium are required for liver regeneration. *Nature*. 2010; 468 (7321):310–315. doi: 0.1038/nature09493
16. Claria J., Stauber R. E., Coenraad M. J., et al. Systemic Inflammation in Decompensated Cirrhosis: Characterization and Role in Acute-on-Chronic Liver Failure. *Hepatology*. 2016; 64:1249–1264. doi: 10.1002/hep.28740
17. Trebicka J., Amoros A., Pitarch C., et al. Addressing profiles of systemic inflammation across the different clinical phenotypes of acutely decompensated cirrhosis. *Front Immunol*. 2019. 10:476. doi: 10.3389/fimmu.2019.00476
18. Bernardi M., Moreau R., Angeli P., et al. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol*. 2015. 63(5):1272–84. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.004