Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра терапии ИПО

Зав. Кафедрой, ДМН, профессор Гринштейн Юрий Исаевич

Руководитель ординатуры ДМН, профессор

Грищенко Елена Георгиевна

**Реферат**

Современные принципы диагностики и лечения цирроза печени.

Выполнила: Здзярская Олеся Леонидовна

Ординатор 2-го года обучения специальности Терапия

Красноярск 2021

**Содержание**

1. Введение
2. Этиология
3. Диагностика
4. Лечение
5. Список литературы

**Введение**

Болезни печени остаются серьезной проблемой здравоохранения в России и за рубежом. В настоящее время они занимают одно из основных мест среди причин нетрудоспособности населения и входят в десятку наиболее частых причин смерти. При этом в возрастной группе 20—40 лет летальность от цирроза печени (ЦП) превосходит таковую от ишемической болезни сердца. Несмотря на современные достижения интенсивной терапии и трансплантологии уровень смертности при развитии печеночной недостаточности остается высоким, и ВОЗ прогнозирует, что в течение последующих 10-20 лет смертность от заболеваний печени возрастет в 2 раза. В настоящее время в мире насчитывается примерно 200 миллионов больных хроническими заболеваниями печени, около 30% из них составляет цирроз печени.

По данным крупного международного исследования распространения цирроза печени в 195 странах мира за 1990–2017 годы цирроз в 2017 году стал причиной более 1,32 миллиона случаев смерти в мире (из них 440 тысяч приходится на женщин и 883 тысячи — на мужчин), или 2,4% от общего числа смертей (Тhe Lancet Gastroenterology & Hepatology, 2020, V. 5, P. 245-26). Россия по приросту смертности от цирроза печени находится на четвертом месте в мире после Украины, Белоруссии и Литвы, и третьей, после Украины и Белоруссии, по сумме лет жизни ее граждан, прожитых с болезнью и потерянных вследствие преждевременной смерти.

Поэтому очень большое значение имеет своевременная диагностика и правильно подобранная терапия.

**Этиология:**

Прежде чем переходить к диагностике, необходимо понимать какие этиологические факторы могут приводить к циррозу печени.

- Вирусные гепатиты (HBV, HCV, HDV)

- Аутоиммунный гепатит;

- Алкогольный гепатит;

- Генетические нарушения обмена (дефицит а1-антитрипсина, гемохроматоз, б-нь Вильсона-Коновалова, дефицит галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы);

- Химические токсические вещества и медикаменты (соли тяжёлых металлов (ртуть), грибные яды, афлотоксины (содержаться в перезимовавшем зерне, кукурузе, рисе), гепатотоксические лекарственные препараты (изониазид, ПАСК, ипразид, препараты мышьяка, индерал в больших дозах, цитостатики, стероидные анаболические препараты и андрогены,)

- Обструкция внепечёночных и внутрипечёночных желчных путей (Внутрипечёночная обструкция аутоиммунного генеза ведёт к развитию первичного билиарного цирроза. Вторичный билиарный цирроз развивается вследствие длительного нарушения оттока желчи на уровне крупных внепечёночных и внутрипечёночных желчных протоков (ЖКБ, воспалительные и рубцовые сужения желчевыводящих путей).

- Длительный венозный застой в печени (Сердечная недостаточность (особенно при трикуспидальной недостаточности), констриктивный перикардит.

**Диагностика:**

Лабораторные методы:

1) общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов (для диагностики гиперспленизма);

2) биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин и его фракции, альбумин, холестерин, креатинин, мочевина, глюкоза);

3) коагулограмма (ПТИ, МНО);

4) альфа-фетопротеин (АФП) в крови (маркер гепатоцеллюлярной карциномы);

5) HBs антиген (HBsAg) (маркер вирусного гепатита В);

6) антитела к HCV (маркер вирусного гепатита С);

7) иммуноглобулины крови, специфические аутоантитела (антинуклеарные (ANA), антигладкомышечные (SMA), антинейтрофильные цитоплазматические антитела p-типа (pANCA), антитела к микросомам печени и почек (анти-LKM), к печеночно-цитозольному антигену (анти LC), к печеночно-панкреатическому антигену (анти-LP), к растворимому печеночному антигену (анти-SLA) (маркеры аутоиммунного гепатита);

8) антимитохондриальные антитела (АМА) (маркер первичного билиарного цирроза);

9) уровень железа сыворотки, общая железосвязывающая способность сыворотки, содержание ферритина, трансферрина сыворотки (маркер гемохроматоза),

10) содержание церулоплазмина и меди в сыворотке крови, суточная экскреция меди с мочей (маркер болезни Вильсона-Коновалова);

11) уровень α1-антитрипсина (маркер дефицита α1- антитрипсина)

12) лабораторные маркеры фиброза печени (ELFTM – сывороточный тест the Enchanced Liver Fibrosis, FibroTest, APRI, FIB-4, AAR) – не имеют доказанной точности для различий раннего и продвинутого фиброза.

Инструментальные методы диагностики:

1. УЗИ органов брюшной полости позволяет диагностировать гепатомегалию, спленомегалию, узлы-регенераты и неоднородность паренхимы печени, характерные для ЦП, расширение селезеночной и воротной вены как косвенный признак синдрома ПГ, наличие асцита и его размеры, оценить проходимость сосудов портальной системы, а также провести допплерографию воротной, печёночных и нижней полой вен.

2. Эластография печени. Косвенная инструментальная оценка выраженности фиброза посредством измерения эластичности печени с помощью аппарата «ФиброСкан» основана на генерации низкочастотных колебаний, передающихся на ткань печени.

В соответствии с четырех стадийной классификацией печеночного фиброза по METAVIR по данным эластометрии выделяют следующие стадии:

F0 – 1,5-5,8 кПа,

F1 – 5,9-7,1 кПа,

F2 – 7,2-9,5 кПа,

F3 - 9,6-12,5 кПа,

F4 – более 12,5 кПа – ЦП [Диденко В.И.,2013]

3. Компьютерная томография (КТ) или магнитнорезонансная томография (МРТ) органов брюшной полости дает более точные данные о размерах и состоянии органов, выявляет или исключает опухоли, в том числе первичный рак печени, который может возникнуть при любой форме цирроза печени.

Малоинвазивным и перспективным в плане оценки венозной ангиоархитектоники портального бассейна является метод мультиспиральная КТ с внутривенным болюсным контрастным усилением и последующей 3D реконструкцией сосудов.

4. ЭГДС позволяет выявить наличие ВРВ в пищеводе и желудке, оценить риск кровотечения из них. ВРВ при инсуффляции воздуха спадаются (не напряжены) – давление в портальной системе невысокое и риск развития кровотечения мал, ВРВ не спадаются (напряжены) – высок риск развития кровотечения. Отсутствие ВРВ требует проведения ЭГДС не реже 1 раза в 2 года, при наличии ВРВ - ежегодно.

5. Ангиографические исследования (целиакография и спленопортография) позволяют выявить наличие и характер ПГ, выполняются по специальным показаниям при решении вопроса о тактике хирургического лечения.

7. Биопсия печени - «золотой стандарт» диагностики ЦП, проводится только в специализированных лечебных учреждениях. Оценка результатов биопсии печени проводится с применением полуколичественных шкал описания стадии фиброза ткани печени METAVIR, Knodell (IV).

Критерии диагностики цирроза печени:

1. Признаки фиброза печени (плотный неровный край печени при пальпации, данные ультразвуковой эластографии, повышенные маркеры фиброза).

2. Признаки портальной гипертензии (ВРВП, порто-кавальные, кава-кавальные анастамозы, асцит, увеличенная селезенка).

3. Симптомы печеночной недостаточности (энцефалопатия, истощение, гипоальбуминемия, гипохолестеринемия, удлинение протромбинового времени и другие).

4. Данные биопсии печени (если возможна и показана).

**Лечение:**

К общим принципам терапии относится:

*- Коррекция нутритивного статуса.*

Потребность у больных с ЦП в энергии составляет в среднем 25–30 ккал/кг массы тела в сутки, при стрессовых ситуациях (операции, кровотечения, интеркуррентные заболевания) — 45 ккал/сут. Жиры и углеводы назначаются в соотношении 1:1 из доли небелковой калорийности.

Согласно рекомендациям European Society of Parenteral and Enteral Nutrition, физиологическая норма белка для пациента с заболеванием печени, исключая эпизоды ПЭ, составляет 1–1,5 г/кг массы тела в сутки. У больных с нарушениями питания при отсутствии признаков энцефалопатии количество белка может быть увеличено до 1,8 г/кг. В случае развития ПЭ поступление его ограничивают до 20–40 г/сут. После выхода из острой фазы количество белка повышают на 10 г/сут каждые 3–5 дней до достижения физиологической нормы. Предпочтение отдают растительному белку, который обладает низкой аммониегенной активностью. Практически без ограничения могут применяться продукты с отсутствием или минимальным содержанием белка — сливочное масло, маргарин, растительное масло, сливки, соки.

Исключить из питания: минеральные воды, содержащие натрий; алкоголь; соль, пищу необходимо готовить без добавления соли (употребляются бессолевой хлеб, сухари, печенье и хлебцы, а также бессолевое масло); продукты, содержащие пекарный порошок и питьевую соду (пирожные, бисквитное печенье, торты, выпечка и обычный хлеб); соленья, оливки, ветчина, бекон, солонина, языки, устрицы, мидии, сельдь, рыбные и мясные консервы, рыбный и мясной паштет, колбаса, майонез, различные баночные соусы и все виды сыров, мороженое.

*- Ограничение употребления соли.* Каждый грамм натрия, принятый сверх меры, задерживает примерно 250–300 мл воды. Нужно ежедневно измерять вес тела, объем живота на уровне пупка (увеличение в объеме живота и веса тела говорит о задержке жидкости); ежедневно считать суточный диурез. Количество выделяемой жидкости должно быть примерно на 200-300 мл больше, чем количество принятой жидкости

- *Вирусный гепатит* – противовирусная терапия, подобранная согласно этиологии

- *Аутоиммунный гепатит* – для лечения используется Преднизолон 60-20 мг/сутки (монотерапия) или 5-15 мг/сутки в качестве поддерживающей дозы в сочетании с азатиоприном 25-50 мг/сутки или делагилом 0,25-0,5г/сутки

- *Алкогольный гепатит* - S-аденозилметионин (гептрал, гептор и др.)

- *Первичный билиарный цирроз* – используются длительный прием препаратов Урсодезоксихолевой кислоты (10 мг на кг массы тела)

- *Гемохроматоз* - Дефероксамин (десферал, десферин) 500-1000 мг/сутки в/м, а так же кровопускания

- *Болезнь Вильсона-Коновалова* - Пеницилламин (купренил) 1000 мг/сутки

*Прогноз жизни пациентов с ЦП во многом зависит от развития его осложнений, среди которых к наиболее важным относятся следующие:*

- печеночная энцефалопатия (ПЭ);

- кровотечения из ВРВ пищевода и желудка;

- асцит (с или без инфицирования асцитической жидкости);

- гепаторенальный синдром (ГРС);

- гипонатриемия разведения;

- инфекционные осложнения.

В целом терапия Цирроза печени сводится к коррекции его осложнений.

**Лечение асцита:**

Пациенты с 1-й степенью асцита не нуждаются в лечении и/или назначении диеты с ограничением соли. При 2-й степени выраженности асцита больному рекомендуется диета с ограничением поступающего с пищей натрия до 4,6–6,9 г соли в день (1,5–2 г/сут натрия), что означает приготовление пищибез добавления соли.

***Адекватная диуретическая терапия****.* Начиная со 2-й степени асцита, в дополнение к диете назначается диуретическая терапия. Пациентам с выраженным асцитом в первые 4–7 дней лечения рекомендуется постельный режим.

Цель диуретической терапии – купирование асцита на минимальной дозе диуретических препаратов.

*Асцит 2-й степени, выявленный впервые*

Первая линия диуретической терапии – назначение спиронолактона в начальной дозе 100 мг/сут на три приема; пошаговое увеличение на 100 мг один раз в неделю; максимальная доза 400 мг/сут.

При неэффективности первой линии терапии показано применение второй линии диуретической терапии.

Вторая линия диуретической терапии – добавление к максимальной дозе спиронолактона (400 мг/сут) препарата фуросемид в начальной дозе 40 мг утром; пошаговое увеличение дозы фуросемида на 40 мг один раз в неделю; максимальная доза фуросемида 160 мг/сут.

*Асцит 2-й степени, выявленный повторно*

Назначение комбинированной диуретической терапии – спиронолактон + фуросемид: начальная доза спиронолактона 100 мг/сут на три приема + фуросемид 40 мг/сут однократно утром; пошаговое увеличение спиронолактона на 100 мг и фуросемида на 40 мг один раз в неделю; максимальная доза спиронолактона 400 мг/сут и фуросемида 160 мг/сут.

*Оценка эффективности включает:* измерение массы тела один раз в неделю; контрольное исследование электролитов сыворотки.

*Признаки эффективности диуретической терапии*: положительный диурез; снижение массы тела > 2 кг в течение недели, но < 3,5 кг при наличии только асцита; снижение массы тела > 2 кг в течение недели, но < 7 кг при наличии асцита и периферических отеков.

*Признаки неэффективности диуретической терапии:* снижение массы тела < 2 кг в течение недели; развитие диуретико-ассоциированного осложнения – гиперкалиемии (калий сыворотки > 6 ммоль/л).

*Асцит 3-й степени*

Одноэтапный лечебный парацентез большим объемом (> 5 л) при условии показателя МНО < 1,5, тромбоцитов > 40 000/мкл. Обязательное условие: замещение альбумином (8 г альбумина на 1 литр эвакуированной асцитической жидкости). Доза диуретиков в день проведения одноэтапного лечебного парацентеза должна быть минимальной, в дальнейшем корректируется в зависимости от степени асцита.

*Отмена диуретической терапии*

1. Диуретическая терапия спиронолактоном должна быть прекращена при повышении калия сыворотки > 6 ммоль/л.

2. Диуретическая терапия фуросемидом должна быть прекращена при снижении калия сыворотки < 3 ммоль/л.

3. Все препараты диуретической терапии должны быть отменены:

- при снижении сывороточного натрия < 120 ммоль/л;

- развитии признаков ГРС;

- прогрессировании ПЭ;

- развитии тяжелых судорог.

*Рефрактерный асцит должен отвечать нескольким критериям:*

- длительность: не менее одной недели применения комбинации максимальных доз спиронолактона (400 мг/сут) и фуросемида (160 мг/сут);

- недостаточность ответа на диуретическую терапию: снижение массы тела < 0,8 кг за четыре дня;

- ранний рецидив асцита: появление асцита 2–3-й степени на фоне диуретической терапии в течение четырех недель.

*Диуретико-ассоциированные осложнения:* ГРС, ПЭ, гипонатриемия (снижение уровня сывороточного натрия на 10 ммоль/л от исходного показателя или абсолютное значение натрия < 125 ммоль/л), гипо/гиперкалиемия (при условии снижения уровня сывороточного калия < 3 ммоль/л или повышения > 6 ммоль/л).

***Адекватная антибиотикотерапия.*** В случае низкого содержания белка в АЖ (< 15 г/л) данное состояние расценивается как фактор риска развития СБП, что требует применения норфлоксацина 400 мг/сут.

***Нормализация кишечной микрофлоры.*** Назначаются препараты лактулозы (суспензия 10–15 мл три раза в сутки) и пробиотики.

***Альбумин*** – основной препарат патогенетической терапии при асците. Показано применение инфузий альбумина при снижении показателя сывороточного альбумина ниже порогового значения (< 35 г/л). Режим дозировки инфузии альбумина зависит от сопутствующих факторов и осложнений. (от 40 до 100 г/сут)

***Радикальный метод лечения ЦП***, осложненного резистентным (рефрактерным) асцитом, – трансплантация печени, что часто сопряжено с длительным наблюдением за пациентом в Листе ожидания. В этот период возможно наложение трансъюгулярного портосистемного шунта (TIPS) или, по мере необходимости, проведение повторных парацентезов, что выполняется с кратностью 1 раз в 2 –4 недели в сочетании с внутривенными трансфузиями альбумина.

TIPS – методика, позволяющая выполнить эффективную декомпрессию портальной системы за счет соединения между воротной веной и системной циркуляцией.

**Лечение спонтанного бактериального перитонита**

*Антибактериальная терапия* назначается пациентам с собственно СБП и бактериальным асцитом с клиническими проявлениями инфекции. Препаратом выбора служит антибиотик из группы цефалоспоринов 3-го поколения цефотаксим, который принимается по 2 г каждые 8 часов в течение 5–7 дней. В зависимости от эпидемических данных возможен подбор эмпирической терапии.

*Назначение альбумина* в дозе 1,5 г/кг массы тела (но не более 100 г сухого вещества) в день постановки диагноза и 1 г/кг на 3-й день позволяет снизить смертность при СБП с 30 % до 10 %. Обязательно введение указанных доз альбумина больным с уровнем сывороточного креатинина более 1 мг/дл и билирубина более 4 мг/дл.

*Профилактика повторных эпизодов СБП* проводится препаратами группы фторхинолонов (норфлоксацин, ципрофлоксацин) постоянно до исчезновения асцита или пересадки печени.

**Лечение гепаторенального синдрома**

Лечение ГРС осуществляется на фоне продолжающейся терапии печеночной недостаточности. При необходимости проводится парацентез с последующим введением альбумина, однако лучшим методом лечения служит пересадка печени.

*Современные мероприятия при развитии ГРС предполагают:*

- отмену диуретиков;

- антибактериальную терапию в целях профилактики СБП;

- инфузии альбумина: 1 г/кг/день в течение 1–3 суток (далее 40 г/сут);

- инфузии терлипрессина: 1 мг/4–6 ч (1-2 суток), в отсутствие положительной динамики к третьим суткам (при снижении уровня креатинина менее чем на 25%) – переход на дозу 2 мг/4–6 ч.

В качестве альтернативного способа коррекции ГРС рекомендован октреотид 100 мкг (подкожно) три раза в сутки в сочетании с мидодрином 2,5 мг или норадреналином 0,5–3 мг/ч (внутривенно).

При неэффективности указанных мероприятий рекомендованы трансъюгулярное портосистемное шунтирование, гемодиализ, трансплантация печени.

*Профилактика ГРС:*

- при СБП - альбумин в дозе 1,5 г/кг массы тела внутривенно в день постановки диагноза и через 48 часов в дозе 1 г/кг.

- у больных алкогольным гепатитом - пентоксифиллин 400 мг 2–3 раза в день перорально на протяжении месяца.

**Лечение печеночной энцефалопатии**

1. *Устранение этиологического фактора* (например, в случае алкогольного цирроза).

2*. Устранение триггерных и отягощающих факторов ПЭ*: остановка кровотечения, коррекция гиповолемии, поддержание кислотно-щелочного и электролитного баланса, ликвидация инфекции.

3. *Санация кишечника* необходима для удаления азотсодержащих субстанций, что особенно важно в случаях желудочно-кишечного кровотечения, пищевой перегрузки белком и запора. Эффективно применение высоких клизм, позволяющих очистить толстую кишку на максимальном протяжении, вплоть до слепой. В качестве растворов предпочтительнее применение лактулозы (300 мл на 700 мл воды).

*Медикаментозная терапия ПЭ*

1) связывание аммиака:

а) *лактулоза* регулярный прием сиропа per os в небольших количествах, рассчитанных индивидуально (в среднем по 25 мл два раза в сутки), до достижения частоты стула 2-3 раз в сутки;

б) *L-орнитин-L-аспартат* (Гепа-мерц) 20-30 г препарата в разведении раствором NaCl 0,9% 200,0–400,0 в течение 7-14 дней. Применяется медленно внутривенно капельно с переходом на дальнейшее использование в гранулах 6 г три раза в сутки не менее двух недель. Для достижения более быстрого и стойкого результата возможна комбинация внутривенного и перорального способа применения;

в) *комбинация Гепа-мерца и лактулозы* способствует элиминации аммиака как из кишечника, так и из крови.

2) подавления аммониепродуцирующей флоры: антибиотики рифаксимин, неомицин, метронидазол. Предпочтение отдается более современному и безопасному рифаксимину-альфа (Альфа Нормикс) 1200 мг/сут (3 таблетки по 200 мг 2 р/день) в течение 7-10 дней, при необходимости постоянно - ежемесячно в течение длительного времени. При эффективности препарата возможно применение малых доз (400 мг/сут) на протяжении нескольких месяцев и даже лет.

Эффективность терапии ПЭ определяется по обратному развитию клинической симптоматики.

**Лечение острых варикозных кровотечений**

*Лечение кровотечения из ВРВ включает:*

1. Восполнение объема циркулирующей крови введением свежезамороженной плазмы.

2. Трансфузия эритромассы для поддержания гемоглобина на уровне 80 г/л.

3. Антибиотикотерапия для предупреждения СБП независимо от наличия или отсутствия асцита: норфлоксацин в дозе 400 мг 2 раза в сутки per os или цефтриаксон 2 г/сут внутривенно в течение 7 дней.

4. Комбинация вазоактивных препаратов (как можно раньше, желательно еще во время транспортировки в клинику) и эндоскопических процедур. (Октреотид - болюсно 50 мкг, затем путем длительной инфузии 50 мкг/ч; Терлипрессин - внутривенно 2 мг каждые 4 ч в течение 48 ч, затем внутривенно по 1 мг каждые 4 часа; Соматостатин - бБолюсно 250 мкг, затем капельно 250–500 мкг/ч в течение 2-5 дней)

Эндоскопическое лигирование является рекомендуемым методом гемостаза. При невозможности его выполнения можно использовать эндоскопическую склеротерапию.

*Профилактика варикозных кровотечений*

*Первичная профилактика* проводится у больных ЦП классов А и В по Чайлд-Пью с ВРВ пищевода и желудка малой степени выраженности и/или при портальной гипертензионной гастропатии.

Для этого применяются неселективные β-адреноблокаторы (пропранолол, надолол, тимолол) в дозе, снижающей частоту пульса в покое на 25%, либо, при исходно низком пульсе, до 55 ударов в минуту. Дозы пропранолола могут варьировать от 10 мг/сут внутрь (начальная) до 320 мг/сут (максимальная) и подбираются индивидуально. При этом более эффективным является назначение препарата в вечернее время.

Возможно сочетание неселективных β-адренорецепторов с нитратами (изосорбида-5-мононитратом).

Альтернативой неселективным β-адреноблокаторам может быть карведилол (неселективный β-адреноблокатор с существенной анти-α1- адренергической активностью).

У больных с ВРВ пищевода и желудка 2–3-й стадий медикаментозную профилактику необходимо сочетать с эндоскопическим лигированием.

В случае противопоказаний альтернативой служит применение изосорбида 5-мононитрата.

*Вторичная профилактика* должна начинаться как можно скорее после первого эпизода желудочно-кишечного кровотечения.

Больным, не получавшим первичной профилактики, назначают β блокаторы (возможно сочетание с изосорбида мононитратом) либо проводят эндоскопическое лигирование, или рекомендуют комбинировать оба метода лечения.

Пациенты, получавшие β-блокаторы, подвергаются эндоскопическому лигированию ВРВ с 6-х суток от момента первого кровотечения.

При отсутствии эффекта от эндоскопической и медикаментозной терапии возможно проведение TIPS с дальнейшим выполнением пересадки печени.

**Лечение гипонатриемии разведения**

Первый шаг в лечении дилюционной гипонатриемии – ограничение введения жидкости и отмена диуретических препаратов (уровень Na ниже 125 ммоль/л).

Ограничение объема жидкости до 1 л в день предотвращает дальнейшее падение уровня натрия, но не приводит к его повышению.

В дополнение к ограничению потребляемой жидкости больные должны соблюдать бессолевую диету.

В этих условиях назначение гипертонических солевых растворов нецелесообразно из-за их низкой эффективности, дополнительного увеличения объема внеклеточной жидкости и возможного усугубления отеков и асцита.

**Список литературы**

1. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов, Е.А. Федосьина, Е.Н. Бессонова, И.Ю. Пирогова, Д.В. Гарбузенко – 2016г

2. Ивашкин В. Т. Гастроэнтерология. Национальное руководство [Электронный ресурс] / под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. – М. ГЭОТАР-Медиа, 2018.

3. Маколкин В.И. Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник / Маколкин В.И., Овчаренко С.И., Сулимов В.А. - 6-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017

4. Алгоритм диагностики и лечения цирроза печени: учебное пособие / О. В. Рыжкова; ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, Кафедра факультетской терапии. – Иркутск: ИГМУ, 2021