<https://doi.org/10.17816/mechnikov201911349-56>

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ У ЛИЦ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ

С.В. Столов^{1,2}, Т.Ю. Ямщикова¹, Т.А. Гаран³, Т.А. Кочергина³, З.Д. Швариман¹, О.В. Макарова¹, Е.М. Углева¹

¹ ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда России, Санкт-Петербург;

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

³ СПбГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Санкт-Петербург

Для цитирования: Столов С.В., Ямщикова Т.Ю., Гаран Т.А., и др. Клинико-биохимические и морфологические сопоставления при хронических заболеваниях печени у лиц старшей возрастной группы // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2019. – Т. 11. – № 3. – С. 49–56. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201911349-56>

Поступила: 23.02.2019

Одобрена: 08.08.2019

Принята: 09.09.2019

♦ Диагностика хронических заболеваний печени у больных пожилого возраста имеет свои особенности в связи с полиморбидностью, полиорганной недостаточностью, стертым течением болезни.

Цель исследования — выявить корреляционные связи биохимических показателей воспаления и печеночно-клеточной недостаточности с гистологической картиной при хроническом гепатите и циррозе печени у больных старческого возраста.

Материалы и методы. Изучены 99 медицинских карт пациентов с хроническими заболеваниями печени, умерших в клиническом госпитале для ветеранов войн Санкт-Петербурга за период с 2009 по 2015 г. (средний возраст — 81 год). Диагноз хронического гепатита (45 случаев) и цирроза печени (54 случая) был подтвержден результатами патологоанатомического исследования. Морфологические изменения в печени описывали по Кноделю. Степень активности воспалительного процесса в печени оценивали в баллах (от 0,1 до 3,0) в зависимости от уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), γ -глобулинов, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы (γ -ГТП), билирубина. Для аналогичной балльной оценки степени тяжести печеночно-клеточной недостаточности (0,1–3,0) учитывали содержание общего белка, альбумина, величину протромбинового индекса, уровень фибриногена. Для больных циррозом печени применяли также критерии Чайлда – Пью.

Результаты. Хронические заболевания печени — гепатит и цирроз — у лиц пожилого возраста выявляют с частотой 1,5 %. В большинстве случаев хронические заболевания печени развиваются на фоне заболеваний сердечно-сосудистой системы, сопровождаются неочевидной клинической симптоматикой, что ограничивает возможности их прижизненной диагностики. Интегральная оценка степени активности процесса по данным биохимических показателей была достоверно выше в группе хронического гепатита, чем в группе цирроза печени. Корреляции комплекса биохимических показателей воспаления (АСТ и/или АЛТ, γ -глобулины, щелочная фосфатаза, γ -ГТП) со степенью гистологической активности по Кноделю в группах хронического гепатита и цирроза печени не установлено. Обнаружена корреляционная связь гистологической активности с уровнем общего билирубина в обеих группах пациентов. Интегральная оценка печеночно-клеточной недостаточности по биохимическим показателям в группе цирроза печени была выше, чем в группе хронического гепатита.

♦ **Ключевые слова:** пожилые; хронический гепатит; цирроз печени; лабораторные данные.

CLINICO-BIOCHEMICAL AND MORPHOLOGICAL MAPPING IN CHRONIC LIVER DISEASES IN PATIENTS OF THE SENIOR AGE GROUP

S.V. Stolonov^{1,2}, T.Yu. Yamshchikova¹, T.A. Garan³, T.A. Kochergina³, Z.D. Schwazman¹, O.V. Makarova¹, E.M. Ugleva¹

¹ Saint Petersburg Postgraduate Institute of Medical Experts of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation;

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

³ Hospital for War Veterans, Saint Petersburg, Russia

For citation: Stolov SV, Yamshchikova TYu, Garan TA, et al. Clinico-biochemical and morphological mapping in chronic liver diseases in patients of the senior age group. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2019;11(3):49-56. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201911349-56>

Received: February 23, 2019

Revised: August 8, 2019

Accepted: September 9, 2019

♦ Diagnosis of chronic liver diseases in elderly patients has its own features due to polymorbidity, multiple organ failure, being subtle the course of the disease.

The purpose of the study was to identify correlations of inflammation biochemical parameters and hepatocellular failure with histology in chronic hepatitis (CH) and liver cirrhosis (LC) in elderly patients.

Materials and methods. The study included medical records of patients with chronic liver disease (CLD) who died in the Clinical Hospital for War Veterans of Saint Petersburg between 2009 and 2015 (with the average age of 81 year). The diagnosis of chronic hepatitis (45 cases) and chronic cirrhosis (54 cases) was confirmed by postmortem examination. Morphological changes in the liver were described according to Knodell criteria. The degree of inflammatory activity in the liver was evaluated in points (0.1 to 3.0) depending on the level of AST, ALT, γ -globulin, alkaline phosphatase, γ -GTP, bilirubin. For similar scoring severity hepatocellular insufficiency (0.1–3.0) considered total protein, albumin, prothrombin index, fibrinogen. For cirrhotic patients the Child-Pugh criteria were also used.

Results. Chronic liver disease (CLD) — hepatitis and cirrhosis of the elderly is detected in 1,5% of cases. In most cases, CLD develop secondary to diseases of the cardiovascular system, and are accompanied by subtle symptoms, which limits their life-time diagnosis. The integral evaluation of the process activity degree according to biochemical indices was significantly higher in the group of chronic hepatitis than in the group of liver cirrhosis. Correlations of the inflammation biochemical parameters (AST and / or ALT, γ -globulin, alkaline phosphatase, γ -GTP) having a degree of Knodell Histological Activity Group chronic hepatitis and cirrhosis have not been established. The study established correlation of histological activity with total bilirubin levels in both groups of CLD. Integral assessment of hepatocellular deficiency by biochemical indicators of liver cirrhosis group was higher than in the group of chronic hepatitis.

♦ **Keywords:** elderly people; chronic hepatitis; liver cirrhosis; laboratory data.

Актуальность

В настоящее время отмечена тенденция к повышению частоты встречаемости хронических заболеваний печени (ХЗП); смертность пациентов с данной патологией за последние 20 лет увеличилась практически вдвое [1]. К невирусным заболеваниям печени относят жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит, лекарственные и алкогольные поражения; реже встречаются аутоиммунный гепатит и циррозы. Однако именно цирроз печени занимает первое место среди причин смерти от неонкологических болезней органов пищеварения. У лиц пожилого и старческого возраста частота встречаемости гепатитов и циррозов относительно невысока (2 %), при этом цирроз печени выявлялся в два раза чаще хронического гепатита [1].

У лиц пожилого и старческого возраста течение ХЗП отличается рядом особенностей, которые в первую очередь связаны с полиморбидностью и хронической полиорганной недостаточностью, оказывающих существенное влияние на клиническую картину и прогноз заболевания и затрудняющих диагностику. В большинстве случаев ХЗП в этом возрасте

длительное время протекают бессимптомно, хотя минимальные клинические проявления обнаруживают у 46 % больных [2].

Цель работы — изучить клинические, лабораторные особенности течения гепатитов и циррозов печени у лиц пожилого возраста в сопоставлении с результатами патологоанатомического исследования.

Материал и методы исследования

В исследование включены 99 медицинских карт больных ХЗП, умерших в клиническом госпитале для ветеранов войн Санкт-Петербурга за 2009–2015 гг., у которых диагноз хронического гепатита (45 случаев) и цирроза печени (54 случая) был подтвержден данными патологоанатомического исследования.

Возраст умерших колебался от 72 до 96 лет (в среднем — 81 год); отмечалось некоторое преобладание мужчин (53,5 %). Для оценки активности воспалительного процесса в печени анализировали биохимические показатели крови, в том числе уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), γ -глобулинов, щелочной фосфатазы,

Таблица 1 / Table 1

Биохимические показатели активности
Biochemical activity parameters

Показатель	Активность		
	I степень	II степень	III степень
Повышение АЛТ, АСТ	в 2 раза	в 3–5 раз	более чем в 5 раз
Билирубин общий, мкмоль/л	Менее 100	100–200	Более 200
γ -Глобулины, %	20–23	24–30	31–35
Щелочная фосфатаза, ЕД	Менее 15	15–30	Более 30
γ -ГТП, МЕ	80–100	100–300	Более 300

Таблица 2 / Table 2

Показатели печеночно-клеточной недостаточности
Hepatic cell failure parameters

Показатель	Степень печеночно-клеточной недостаточности		
	I	II	III
Общий белок, г/л	более 60	50–60	менее 50
Альбумин, %	45–49	45–40	менее 40
Альбумино-глобулиновый коэффициент	2,9–2,5	2,4–2,0	< 2,0
Протромбиновый индекс, %	60–70	50–59	менее 50
Фибриноген, г/л	1,5	1,0	менее 1,0

гамма-глутамилтранспептидазы (γ -ГТП), фракции билирубина. В зависимости от содержания в крови каждый показатель оценивали в баллах (по сравнению с нормой) [3]. Баллы суммировали, общую сумму баллов делили на число показателей. По интегральной оценке лабораторных показателей степень воспалительного процесса в диапазоне 0,1–1,0 оценивали как I; 1,1–2,0 — как II; 2,1–3,0 — как III (табл. 1).

Для оценки тяжести печеночно-клеточной недостаточности определяли значение показателей (общий белок, альбумин, протромбиновый индекс, фибриноген) в баллах (табл. 2). Для расчета интегральной оценки степени нарушения печеночной функции баллы суммировали, общую сумму баллов делили на число показателей. При интегральной оценке лабораторных показателей степень печеночно-клеточной недостаточности в интервале 0,1–1,0 определяли как I, 1,1–2,0 — как II, 2,1–3,0 — как III [3].

У больных циррозом печени использовали критерии Чайлда – Пью (энцефалопатия, асцит, концентрация билирубина и альбумина

в сыворотке крови, протромбиновое время или протромбиновый индекс) [4]. Каждый из показателей выражали в баллах (от 1 до 3) и суммировали. Интерпретацию проводили в соответствии с рекомендациями [4]: 5–6 баллов соответствовали классу А (компенсированный); 7–9 баллов — классу В (субкомпенсированный); 10–15 баллов — классу С (декомпенсированный).

У больных циррозом печени в 72,2 % случаев по критериям Чайлда – Пью определяли класс В, в 5,6 % — класс С.

Морфологическая картина при гепатите была представлена некрозами и дистрофией гепатоцитов с различной степенью выраженности гистиолимфоцитарной инфильтрации с примесью плазмочитов, гиперплазией купферовских клеток. Фиброз характеризовался очаговым или диффузным разрастанием соединительной ткани центральнобулярно или перипортально в зонах инфильтрации, без диффузной перестройки паренхимы и сосудистой системы печени.

При циррозе печени наблюдались некроз и дистрофия гепатоцитов, инфильтрация мононуклеарами различной степени выраженности, диффузное разрастание соединительной ткани с дольковой и сосудистой перестройкой архитектоники, узловой регенерацией гепатоцитов.

Среди больных циррозом выделялись подгруппы с микронодулярным (66,7 %), макронодулярным (22,2 %) и смешанным типом поражения (11,1 %).

При описании гистологической картины применяли индекс активности по Кноделю [4]. Морфологические изменения в печени по Кноделю оценивали в баллах, при этом учитывали портальное воспаление, перипортальные и мостовидные некрозы, внутريدольковую дегенерацию и очаговые некрозы, фиброз. Баллы суммировали, что давало возможность выразить степень активности воспалительного процесса в печени по гистологическим критериям: 1–3 балла — минимальная, 4–8 баллов — слабовыраженная; 9–12 баллов — умеренная; 13–18 баллов — тяжелая [4].

Статистический анализ проводили по следующим методам: проверка равенства генераль-

ных дисперсий с помощью критерия Фишера, анализ таблиц сопряженности; критерий Пирсона (χ^2) для достоверности различия абсолютных величин, при этом критическое значение уровня значимости принимали равным 1 %.

Результаты и обсуждение

Результаты нашего исследования свидетельствуют об относительно невысокой частоте встречаемости поражений печени у пожилых пациентов, составляющей около 1,5 %, в структуре которой цирроз печени занимал 54,5 %, хронический гепатит — 45,5 %.

Этиология ХЗП по данным патологоанатомического исследования представлена в табл. 3.

Хронический гепатит был выявлен при аутопсии у 45 умерших, при этом его расценивали как основную причину смерти в 33,3 % случаев. У 11 пациентов (24,4 %) диагностирован хронический вирусный гепатит В (HBV) или С (HCV) и комбинация HBV + HCV. У большинства умерших (33 больных — 73,4 %) этиологию хронического гепатита (криптогенный гепатит) установить не удалось (табл. 4).

Таблица 3 / Table 3

Этиология гепатитов и циррозов по данным патологоанатомического исследования
Etiology of hepatitis and cirrhosis according to the pathological study

	Патологоанатомический диагноз									
	Хронический гепатит						Цирроз печени			
	HBV	HCV	HBV + HCV	лекарственный	криптогенный	Всего	алкогольный	вирусный	криптогенный	Всего
n (чел.)	1	9	1	1	33	45	2	1	51	54
%	2,2	20,0	2,2	2,2	73,4	100	3,7	1,9	94,4	100

Таблица 4 / Table 4

Лабораторные показатели активности в группах хронического гепатита и цирроза печени
Laboratory indices of activity in the groups of chronic hepatitis and liver cirrhosis

Патологоанатомический диагноз	n (чел.)	Степень активности процесса								Интегральная оценка
		0		I		II		III		
		n (чел.)	%	n (чел.)	%	n (чел.)	%	n (чел.)	%	
Хронический гепатит (основной диагноз)	15	1	6,6	9	60	4	26,8	1	6,6	1,1
Хронический гепатит (сопутствующий диагноз)	30	7	23,3	19	63,4	3	10,0	1	3,3	0,5
Всего по гепатитам	45	8	17,8	28	62,2	7	15,6	2	4,4	0,7

Таблица 5 / Table 5

Лабораторные показатели активности в группах хронического гепатита и цирроза печени (продолжение)
 Laboratory indices of activity in the groups of chronic hepatitis and liver cirrhosis (continued)

Патологоанатомический диагноз	n (чел.)	Степень активности процесса								Интегральная оценка
		0		I		II		III		
		n (чел.)	%	n (чел.)	%	n (чел.)	%	n (чел.)	%	
Цирроз печени микронодулярный	36	9	25,0	22	61,1	5	13,9	–	–	0,4
Цирроз печени макронодулярный	12	–	–	11	91,7	1	8,3	–	–	0,7
Цирроз печени смешанный	6	2	33,3	4	66,7	–	–	–	–	0,3
Всего по циррозам	54	11	20,4	37	68,5	6	11,1	–	–	0,5

Цирроз печени был причиной смерти в 55,6 % случаев среди всех ХЗП. Этиология цирроза была определена лишь в трех случаях (алкогольная и вирусная природа); у подавляющего большинства больных (94,4 %) на аутопсии этиологический фактор не был установлен (криптогенный цирроз печени).

По данным патологоанатомического исследования хронический гепатит чаще всего (87,5 % случаев) сочетался с сердечно-сосудистой патологией: ишемической болезнью сердца (острый инфаркт миокарда, стенокардия, постинфарктный кардиосклероз), гипертонической болезнью, а также с цереброваскулярной болезнью (ишемический инсульт, дисциркуляторная энцефалопатия) (12,5 %).

Цирроз печени, как и гепатит, также сочетался с поражением сердечно-сосудистой системы: ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь выявлены в 48,3 %, ишемическая болезнь сердца в сочетании с цереброваскулярной болезнью — в 51,7 % случаев.

В исследовании была изучена активность воспалительного процесса в группах больных с помощью интегральной оценки биохимических показателей, включающих АЛТ, АСТ, γ -глобулины, щелочную фосфатазу, γ -ГТП, фракции билирубина. С этой целью были выделены подгруппы больных хроническим гепатитом, в которых ХЗП оценивали как основную патологию (15 пациентов) и сопутствующую (30 пациентов), а также как микронодулярный (36 больных), макронодулярный (12 больных) и смешанный (6 больных) цирроз печени (табл. 5).

Интегральная оценка степени активности процесса по лабораторным показателям была достоверно выше в группе умерших с диагнозом «хронический гепатит», чем в группе с циррозом печени: 0,7 и 0,5 соответственно ($\chi^2 = 0,049$ на уровне значимости $p < 0,01$). При циррозе печени — конечной стадии эволюции хронического гепатита — резко снижается количество гепатоцитов за счет развития фиброза, что объясняет снижение выраженности цитолитического и мезенхимально-воспалительного синдромов в этой подгруппе больных.

В подгруппе больных с основным патологоанатомическим диагнозом «хронический гепатит» степень активности по биохимическим показателям была выше, чем в подгруппе, где гепатит был сопутствующим заболеванием. Это проявлялось в более высоких уровнях АСТ, АЛТ, билирубина, γ -ГТП, что отразилось на интегральной оценке активности воспалительного процесса: она была значимо выше в группе умерших, где гепатит был основным диагнозом (1,1 и 0,5 соответственно) ($\chi^2 = 0,13$ при уровне значимости $p < 0,01$). В подгруппе умерших, где гепатит был основным диагнозом, отсутствие признаков активности воспалительного процесса (степень 0) также наблюдалось реже, чем в подгруппе с сопутствующим гепатитом: 6,5 и 23,3 % соответственно ($p < 0,01$).

В исследовании проведен сравнительный анализ гистологической активности патологического процесса в печени (по Кноделю) со степенью воспалительного процесса, печеночно-клеточной недостаточностью по данным биохимического исследования.

Таблица 6 / Table 6

Показатели печеночно-клеточной недостаточности в группах хронического гепатита и цирроза печени (по данным аутопсии)

Indicators of hepatic cell failure in the groups of chronic hepatitis and liver cirrhosis (according to autopsy results)

Патологоанатомический диагноз	n (чел.)	Степень печеночно-клеточной недостаточности								Интегральная оценка
		0		I		II		III		
		n (чел.)	%	n (чел.)	%	n (чел.)	%	n (чел.)	%	
Хронический гепатит	31	10	32,2	11	35,4	8	25,9	2	6,5	0,8*
Цирроз печени	34	5	14,7	14	41,2	12	35,3	3	8,8	1,2*

Примечание. *разница между показателями достоверна.

Гистологический индекс активности по Кноделю был одинаково слабо выражен в обеих рассматриваемых группах: при гепатите он составил 6,1, при циррозе — 6,6 ($p = 0,05$).

Взаимосвязи между уровнями ряда биохимических показателей воспаления (АСТ и/или АЛТ, γ -глобулины, щелочная фосфатаза, γ -ГТП) и степенью гистологической активности по Кноделю в группах как хронического гепатита, так и цирроза печени установлено не было (критерий Пирсона — 0,023 при $p = 0,01$). Выявлена корреляционная связь гистологической активности (по критерию Пирсона $p = 0,01$) лишь с уровнем общего билирубина: при повышенном уровне билирубина (средний показатель — 73,6 и 69,1 мкмоль/л соответственно в группах гепатита и цирроза) индекс гистологической активности составил 7,0 и 7,5, в то время как при нормальном уровне билирубина (12,7 и 13,5 мкмоль/л) индекс гистологической активности составил 5,4 и 4,5 соответственно.

Отсутствие корреляции между степенью гистологического индекса активности и основными биохимическими показателями отмечали и другие авторы, объясняя этот феномен особенностями течения воспаления при ХЗП [5, 6].

Сравнивали также интегральную оценку лабораторных показателей воспалительного процесса с гистологическим индексом (по Кноделю) в группах хронического гепатита и цирроза печени. При отсутствии или 1-й степени «биохимического» воспаления гистологический индекс активности составил 6,3; при 2-й степени воспаления — 8,7; однако значимой корреляционной связи установлено не было (показатель Пирсона — 0,227).

При сопоставлении степени активности воспалительного процесса по данным биохими-

ческих показателей со степенью фиброза корреляции также получено не было (показатель Пирсона — 0,017): при цирротической стадии интегральный индекс биохимической активности составил 0,6, при отсутствии или умеренном фиброзе — 0,5. По-видимому, даже в зоне интенсивного фиброза сохраняется выраженный компонент воспаления.

При изучении степени активности биохимических показателей в подгруппах больных циррозом печени (микронодулярный, макронодулярный и смешанный цирроз печени) установлено, что степень активности была достоверно выше при макронодулярном циррозе, чем при микронодулярном: интегральная биохимическая оценка воспаления — 0,7 и 0,4 соответственно ($\chi^2 = 0,04$ на уровне значимости $p < 0,01$). По-видимому, микронодулярный цирроз печени сопровождается более выраженной фиброзной перестройкой со значимым снижением функционирующей печеночной ткани, вовлеченной в воспаление. Для макронодулярного цирроза характерна тенденция к рецидивам с усилением интенсивности воспаления в портальных трактах, что также может отражаться на биохимических показателях [6, 7], в то время как этиологическими факторами микронодулярного цирроза чаще являются алкогольное поражение печени, билиарная гипертензия, венозный застой при сердечной недостаточности, характеризующиеся низкой воспалительной активностью [8, 9].

Показатель интегральной оценки печеночно-клеточной недостаточности у больных ХЗП по данным аутопсии в группе хронического гепатита составил 0,8; при циррозе печени — 1,2 (табл. 6).

Полученные данные показывают, что у большинства больных, умерших от цирро-

за печени (88,9 %), достоверно чаще, чем при гепатите (45,7 %), отмечался выраженный фиброз (по Кноделю — F4) ($p = 0,01$). В группе умерших с диагнозом хронического гепатита в 54,3 % либо отсутствовал фиброз (F4), либо гистологическая картина соответствовала портальному и перипортальному фиброзу, одиночным порто-портальным или порто-центральному септам, в то время как эти признаки в группе цирроза были выявлены лишь в 11,1 % ($p = 0,01$) случаев.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют об относительно невысокой частоте встречаемости поражений печени у пожилых лиц (1,5 %). При этом в структуре ХЗП цирроз печени занимает 54,5 %, хронический гепатит — 45,5 %. В большинстве случаев ХЗП являются сопутствующей патологией и не служат непосредственной причиной смерти. Данные патологоанатомического исследования, как правило, не позволяют установить этиологию ХЗП.

Выводы

1. Хронические заболевания печени — гепатит и цирроз — у лиц пожилого возраста выявляют с частотой 1,5 %. В большинстве случаев ХЗП развиваются на фоне заболеваний сердечно-сосудистой системы: ишемическая болезнь сердца встречается в 48,3–87,5 %, сочетание ишемической болезни сердца и цереброваскулярной болезни отмечено в 12,5–51,7 % случаев и сопровождается неочевидной клинической симптоматикой, что ограничивает возможности их прижизненной диагностики.
2. Интегральная оценка степени активности процесса по данным биохимических показателей достоверно выше в группе хронического гепатита, чем в группе цирроза печени. Взаимосвязи между биохимическими показателями воспаления (АСТ и/или АЛТ, γ -глобулины, щелочная фосфатаза, γ -ГТП) и степенью гистологической активности по Кноделю в группах хронического гепатита и цирроза печени не установлено. Гистологическая активность коррелировала с уровнем общего билирубина в обеих группах ХЗП.
3. Интегральная оценка печеночно-клеточной недостаточности по биохимическим показателям в группе цирроза печени была выше, чем в группе хронического гепатита.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Ларина Н.Н., Тимошенко Н.В., Колчина О.С., Левитан Б.Н. Эпидемиология хронических диффузных заболеваний печени у лиц пожилого возраста в Астраханской области // *Современные проблемы науки и образования*. – 2013. – № 6. – С. 672. [Larina NN, Timoshenko NV, Kolchina OS, Levitan BN. Epidemiology of chronic liver diseases in elderly patients in Astrakhan region. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013;(6):672. (In Russ.)]
2. Голованова Е.В., Дьякова И.П., Глебова И.Г., Лазебник Л.Б. Особенности течения хронических заболеваний печени у пожилых // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2010. – № 12. – С. 42–47. [Golovanova EV, D'yakova IP, Glebova IG, Lazebnik LB. Osobennosti techeniya hronicheskikh zabolevaniy pecheni u pozhilykh. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2010;(12):42-47. (In Russ.)]
3. Медико-социальная экспертиза при внутренних болезнях и туберкулезе органов дыхания: руководство для врачей / под ред. С.В. Столова, З.Д. Шварцмана. – СПб.: ООО «Любавич»; 2017. – 663 с. [Mediko-sotsial'naya ekspertiza pri vnutrennikh boleznyakh i tuberkuleze organov dykhaniya: rukovodstvo dlya vrachey. Ed. by S.V. Stolonov, Z.D. Shvartsman. Saint Petersburg: Lyubavich; 2017. 663 p. (In Russ.)]
4. Гастроэнтерология. Национальное руководство. Краткое издание [электронный ресурс] / под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 464 с. [Gastroenterologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie [elektronnyy resurs]. Ed. by V.T. Ivashkin, T.L. Lapina. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 464 p. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.geotar.ru/lots/NF0007089.html>. Ссылка активна на 12.08.2019.
5. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики [электронный ресурс]. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. – 760 с. [Kishkun AA. Rukovodstvo po laboratornym metodam diagnostiki [elektronnyy resurs]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 760 p. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.geotar.ru/lots/Q0125624.html>. Ссылка активна на 12.08.2019.
6. Садовникова И.И. Циррозы печени. Вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения [электронный ресурс] // Приложение РМЖ «Болезни органов пищеварения». – 2003. – № 2. – С. 37. [Sadovnikova II. Cirrozy pecheni. Voprosy ehtiologii, patogeneza, kliniki, diagnostiki, lecheniya. *Prilozhenie RMZH "Bolezni organov pishchevareniya"*. 2003;(2):37. (In Russ.)]. Доступно по: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Cirrozy_pecheni_Voprosy_etiologii_patogeneza_kliniki_diagnostiki_lecheniya/. Ссылка активна на 12.08.2019.

7. GEMOR.SU. Микронодулярный цирроз печени. [Mikro-nodulyarnyy tsirrozy pecheni (In Russ.)]. Доступно по: <https://gemor.su/soputstvuyushie/cirrozy/mikronodulyarnyj-cirrozy-pecheni>. Ссылка активна на 12.08.2019.
8. Все о терапии [интернет]. Цирроз печени. [Vse o terapii [internet]. Tsirrozy pecheni (In Russ.)]. Доступно по: <http://med-therapia.ru/diseases/liver/cirrozy-pecheni/2/>. Ссылка активна на 12.08.2019.

♦ **Адрес автора для переписки** (*Information about the author*)

Елена Михайловна Углева / Elena Ugleva

Тел. / Tel.: +7(911)9719626

E-mail: uglevaem@mail.ru