

УТВЕРЖДАЮ


Президент Российского общества по изучению печени, президент Российской гастроэнтерологической ассоциации академик РАН, д.м.н.



В. Т. Ивашкин

УТВЕРЖДАЮ


Президент Союза педиатров России академик РАН, д.м.н.



Л. С. Намазова-Баранова

УТВЕРЖДАЮ

Председатель Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов профессор, д.м.н.



А. И. Хавкин

УТВЕРЖДАЮ

Президент Российского научного медицинского общества терапевтов, президент Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний академик РАН, д.м.н.



О. М. Драпкина

Клинические рекомендации

Другие гепатиты

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:

K73.1, K73.2, K73.8, K73.9, K75.2, K75.9, K76.8, K76.9, K77.8

Возрастная группа: **Взрослые, дети**

Год утверждения:

202_

Разработчик клинической рекомендации:
Российское общество по изучению печени

Соразработчики:

Российская гастроэнтерологическая ассоциация

Союз педиатров России

Общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов

Российское научное медицинское общество терапевтов

Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний

<u>Оглавление</u>	2
<u>Список сокращений</u>	4
<u>Термины и определения</u>	5
<u>1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)</u>	6
<u>1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)</u>	6
<u>1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)</u>	6
<u>1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)</u>	6
<u>1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем</u>	6
<u>1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)</u>	6
<u>1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)</u>	6
<u>2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики</u>	7
<u>2.1 Жалобы и анамнез</u>	8
<u>2.2 Физикальное обследование</u>	8
<u>2.3 Лабораторные диагностические исследования</u>	8
<u>2.4 Инструментальные диагностические исследования</u>	9
<u>2.5 Иные диагностические исследования</u>	9
<u>3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения</u>	9
<u>4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов</u>	12
<u>5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики</u>	12
<u>6. Организация оказания медицинской помощи</u>	13

<u>7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)</u>	13
<u>Критерии оценки качества медицинской помощи</u>	14
<u>Список литературы</u>	15
<u>Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций</u>	16
<u>Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций</u>	17
<u>Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата</u>	19
<u>Приложение Б. Алгоритмы действий врача</u>	20
<u>Приложение В. Информация для пациента</u>	21
<u>Приложение Г1 - ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях</u>	22

Список сокращений

АБП — алкогольная болезнь печени

АИГ — аутоиммунный гепатит

АИХ — аутоиммунный холангит

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АСТ — аспартатаминотрансфераза

в/в — внутривенный

ВГН — верхняя граница нормы

ВЗК — воспалительные заболевания кишечника

ВГЧ — вирус герпеса человека

ВПГ — вирус простого герпеса

ВЭБ — вирус Эпштейна — Барр

ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза

ДЗСТ — диффузные заболевания соединительной ткани

ds-ДНК — двуспиральная дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКБ — желчнокаменная болезнь

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

КТ — компьютерная томография

ЛДГ — лактатдегидрогеназа

МНО — международное нормализованное отношение

МРТ — магнитно-резонансная томография

НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени

ОБП — органы брюшной полости

ОПН — острая печеночная недостаточность

ОР — относительный риск

ПБХ — первичный билиарный холангит

ПСХ — первичный склерозирующий холангит

СААГ — сывороточно-асцитический альбуминовый градиент

СД2 — сахарный диабет 2-го типа

ТП — трансплантация печени

УДХК — урсодезоксихолиевая кислота

УЗИ — ультразвуковое исследование

ФНО- α — фактор некроза опухоли α

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ЦМВ — цитомегаловирус

ЦП — цирроз печени

ЩФ — щелочная фосфатаза

IgA — иммуноглобулины класса А

IgM — иммуноглобулины класса М

IgG — иммуноглобулины класса G

NF- κ B — транскрипционный ядерный фактор каппа-B

VZV (varicella zoster virus) — вирус ветряной оспы

Термины и определения

Абдоминальный компартмент-синдром — состояние, которое характеризуется стойким повышением внутрибрюшного давления (≥ 20 мм рт. ст.), что приводит к полиорганной дисфункции из-за нарушения кровоснабжения органов брюшной полости и грудной клетки.

Болезнь печени неуточненная — используемый в медицине диагностический термин, отражающий выявленные у пациента признаки поражения печени (например, повышение печеночных ферментов, желтуха, боль в правом подреберье), но точная причина или конкретный тип заболевания не установлены. Может применяться в качестве предварительного диагноза.

При формировании окончательного диагноза данный термин служит синонимом терминов «криптогенный гепатит» или «криптогенная болезнь печени», это означает что после исключения всех известных факторов поражения печени (вирусы, алкоголь, аутоиммунные процессы, наследственные заболевания, токсины и др.) диагноз остается неясным. Через определенный промежуток времени (3–6 месяцев) пациенту требуется повторное обследование для выяснения причины заболевания печени.

Заболевание — совокупность симптомов/синдромов, возникающих в результате воздействия определенного этиологического фактора и имеющих единый патогенез.

Застойная гепатопатия — диффузный венозный застой в печени, который возникает при недостаточности правых отделов сердца (как правило, вследствие кардиомиопатии, недостаточности трехстворчатого клапана, митральной недостаточности, легочного сердца или констриктивного перикардита).

Исход — любой возможный результат, возникающий от воздействия причинного фактора, профилактического или терапевтического вмешательства, а также все установленные изменения состояния здоровья, возникающие как следствие вмешательства.

Клиническое исследование — любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и (или) фармакологических эффектов исследуемых продуктов и (или) выявления нежелательных реакций на исследуемые продукты и (или) изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценить их безопасность и (или) эффективность.

Клиническое обследование — методология выявления клинических симптомов у постели больного, оценки тяжести состояния пациента и прогноза течения болезни; включает внешний осмотр, сбор жалоб, анамнестических сведений о течении болезни, предшествующих заболеваниях, наследственности, вредных привычках и

предшествовавших терапевтических воздействиях; объективную симптоматику. Собирается методами пальпации, перкуссии, аускультации и др., служит основанием для формирования предварительного клинического диагноза.

Конфликт интересов — ситуация, при которой у медицинского или фармацевтического работника при осуществлении им профессиональной деятельности возникает личная заинтересованность в получении лично либо через представителя компании материальной выгоды или иного преимущества, которое влияет или может повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей вследствие противоречия между личной заинтересованностью медицинского или фармацевтического работника и интересами пациента.

Криптогенный хронический гепатит — хроническое заболевание печени, при котором исключены все известные причины заболевания печени и его невозможно объяснить результатами клинических, лабораторных и гистологических данных обследования, оно может прогрессировать до цирроза печени, развития гепатоцеллюлярной карциномы и требовать трансплантации печени.

Лекарственные препараты — лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, а также сохранения, предотвращения или прерывания беременности.

Медицина, основанная на доказательствах (The evidence based medicine) — надлежащее, последовательное и осмысленное применение современных обоснованных доказательств (результатов клинических исследований) в сочетании с индивидуальным клиническим опытом врача и с учетом пожеланий пациента в процессе принятия решений о состоянии здоровья и выборе лечения пациента.

Медицинское вмешательство — выполняемые медицинским и иным работником, имеющим право на осуществление медицинской деятельности, по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, диагностическую, лечебную, реабилитационную или исследовательскую направленность виды медицинских обследований и (или) медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности.

Острая печеночная недостаточность (ОПН) — быстрое (<26 недель) и внезапное нарушение функции печени с развитием гипокоагуляции (МНО>1,5) и печеночной энцефалопатии у пациента без предшествующего заболевания печени.

Острое ишемическое повреждение печени (шоковая печень) — диффузное поражение печени вследствие недостаточного притока крови или сосудистой ишемии.

Печеночная энцефалопатия — комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих в результате печеночной недостаточности и (или) портосистемного шунтирования крови.

Показатели состояния печени или печеночная панель — параметры биохимического анализа крови, которые включают АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, билирубин, альбумин и отражают воспаление, холестаза, синтетическую функцию.

Пациент — физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за ее оказанием независимо от наличия у него заболевания и от его состояния.

Рабочая группа по разработке/актуализации клинических рекомендаций — коллектив специалистов, работающих совместно и согласованно в целях разработки/актуализации клинических рекомендаций и несущих общую ответственность за результаты данной работы.

Реактивный (вторичный) гепатит — диффузное воспалительно-дистрофическое поражение печени, возникающее на фоне тяжелых заболеваний органов пищеварения, системных заболеваний соединительной ткани, эндокринной патологии и т. д., которое является вторичным патологическим процессом по отношению к основному заболеванию, вызвавшему его.

Термин «реактивный гепатит» удобен для повседневной работы врачей, однако необходимо помнить, что это диагноз исключения.

Сепсис-индуцированное повреждение печени — структурно-функциональное поражение печени, вызванное системным воспалением и гипоперфузией при сепсисе.

Сепсис-индуцированный холестаза — нарушение образования или транспорта компонентов желчи, вызванное необструктивным внутripеченочным повреждением при сепсисе.

Состояние — изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и (или) физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи.

Трансплантация печени — хирургическая операция, которая заключается в замене поврежденной печени целой или частью здоровой печени, полученной от другого человека, называемого донором.

Уровень достоверности доказательств — степень уверенности в том, что полученный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным.

Уровень убедительности рекомендаций — степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Другие гепатиты — группа заболеваний печени, вызванных причинами, отличными от наиболее распространенных, таких как острые и хронические вирусные гепатиты, лекарственный гепатит, алкогольный гепатит, метаболически-ассоциированный стеатогепатит, аутоиммунный гепатит (АИГ), наследственный гепатит. Лабораторным критерием служит изменение показателей состояния печени (или печеночной панели).

Для удобства в практической работе другие гепатиты условно разделены на следующие категории:

- 1) реактивный гепатит на фоне заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), диффузных заболеваний соединительной ткани (ДЗСТ) и васкулитов, эндокринных заболеваний и др.;
- 2) повреждение печени при инфекционных заболеваниях (за исключением острых и хронических вирусных гепатитов);
- 3) ишемическое повреждение печени;
- 4) криптогенный хронический гепатит.

В данные клинические рекомендации не включаются заболевания печени при гемобластозах, солидных злокачественных опухолях и других новообразованиях, саркоидозе, глистных и паразитарных инвазиях, COVID-19, а также сосудистые поражения печени с собственным кодом Международной классификации болезней 10-го пересмотра (например, синдром Бадда — Киари, код I82.0 и др.).

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Печень часто вовлекается в патологический процесс при поражении других органов и систем. Это связано с ее анатомическим расположением и разнообразными функциями (детоксикация, синтез, метаболизм, хранение и т. д.). Несмотря на большое количество и разнообразие факторов, инициирующих ее повреждение, результатом становится гибель гепатоцитов и (или) холангиоцитов. В тяжелых ситуациях это может приводить к стереотипным анатомическим и клиническим моделям портальной гипертензии с

развитием цирроза (ЦП) или без него. В отдельных ситуациях свою роль играет сосудистый путь поражения печени.

Свой вклад в повреждение печени практически всегда вносит активация врожденного и приобретенного иммунитета [1]. Эти механизмы повреждения печени часто пересекаются.

Многие болезни гепатобилиарной системы у детей служат предшественниками ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы у взрослых. Поэтому диагностировать эти заболевания, оптимизировать их лечение с целью профилактики прогрессирования необходимо в максимально ранние сроки. В клинической практике заболевания гепатобилиарной системы часто не распознаются или диагностируются поздно. Это во многом объясняется сходными клиническими проявлениями различных болезней печени. Печеночные клетки реагируют на различные патологические стимулы аналогичными ответами, часто мономорфными клиническими и лабораторными признаками.

I. Реактивный гепатит

Повреждение печени, развивающееся при заболеваниях органов пищеварения

При заболеваниях органов пищеварения, таких как желудок, тонкая и толстая кишка, билиарный тракт и поджелудочная железа, нередко развивается повреждение печени, которое чаще всего проявляется стеатозом и реактивным гепатитом (вторичный гепатит, или гепатит-спутник). Это обусловлено анатомической близостью данных органов, особенностями иннервации и кровоснабжения: кровь в печень поступает из всех непарных органов брюшной полости (ОБП). Патогенез реактивного гепатита сложен. К числу его важнейших звеньев относят избыточный бактериальный рост и бактериальную транслокацию на фоне повышенной проницаемости слизистой оболочки кишечника; нарушение полостного и мембранного пищеварения в кишечнике, изменение процессов всасывания, кишечный дисбиоз и др.; играют роль нарушение питания, желчевыделения в связи с механическим препятствием току желчи, изменения печеночной гемодинамики.

Повреждение печени при воспалительных заболеваниях кишечника

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) характеризуются хроническим прогрессирующим, рецидивирующим течением; к ним относят болезнь Крона (БК),

язвенный колит (ЯК) и недифференцированный колит. Варианты повреждения или вовлечения гепатобилиарной системы при ВЗК перечислены в табл. 1.2.1.

Таблица 1.2.1. Варианты повреждения гепатобилиарной системы или ее вовлечения в патологический процесс у пациентов с ВЗК [2]

Формы ГБП	Язвенный колит	Болезнь Крона
Первичный склерозирующий холангит	++	+
Аутоиммунный гепатит	++	++
Аутоиммунный холангит	++	+
IgG4-ассоциированный холангит	++	+
Холелитиаз	–	++
Тромбоз воротной вены и печеночный асцесс	+	++
Лекарственный гепатит	++	++
Реактивация гепатита В (на фоне терапии инфликсимабом)	++	++
Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома	+/-	+
Жировой гепатоз	++	++
Печеночный амилоидоз	–	++
Гранулематозный гепатит	–	++
Первичный билиарный холангит	++	–

Условно повреждение/вовлечение в патологический процесс гепатобилиарной системы при ВЗК можно разделить на следующие формы:

- 1) *иммуноопосредованное*: первичный склерозирующий холангит (ПСХ), АИГ, аутоиммунный холангит (АИХ), первичный билиарный холангит (ПБХ) [3, 4].

Иммуноопосредованные заболевания при ВЗК — это отдельные нозологические формы, которые рассматриваются в рамках соответствующих им КР;

2) *неиммуноопосредованное*: стеатоз печени (жировая болезнь печени специфической этиологии), желчнокаменная болезнь (ЖКБ), абсцесс печени, тромбоз воротной вены и др., которые обусловлены длительным аутовоспалением и метаболическими нарушениями вследствие основного заболевания.

Патогенез повреждения печени при ВЗК сложен и недостаточно изучен. Играть роль такие факторы, как избыточное поступление токсинов, бактериального липополисахарида из кишечника в печень по воротной вене, что опосредовано нарушением целостности слизистой оболочки ЖКТ, полостного и мембранного пищеварения, нарушениями процессов всасывания, количественно-качественными изменениями кишечной микробиоты, бактериемией, нарушением энтерогепатической циркуляции желчных кислот, иммунной и системной метаболической дисрегуляцией и др. [5, 6].

Реактивный гепатит чаще всего развивается во время обострения/атаки ВЗК. Его основной причиной служит системный воспалительный ответ, вызванный ВЗК. Медиаторы воспаления (цитокины, хемокины и пр.), высвобождающиеся в избыточном количестве из очага воспаления в кишечнике, через портальную вену попадают в первую очередь в печень. Медиаторы, модуляторы иммунного ответа взаимодействуют с клетками печени (гепатоциты, клетки Купфера), что приводит к активации в них провоспалительных, проапоптотических и профибротических сигнальных путей.

В эксперименте показано, что ВЗК могут сопровождаться поражением гепатобилиарной системы [5, 7].

У пациентов с ВЗК стеатоз печени (на основании ультразвуковых критериев) наблюдается в 28,2% случаев, что приблизительно у 1/3 пациентов сопровождается повышением активности сывороточных аминотрансфераз (28,8 против 14,5%, $p=0,0095$) [8].

Получены данные, что носители аллеля I148M гена *PNPLA3* (Patatin-Like Phospholipase Domain-Containing Protein 3 — ген, кодирующий белок 3, содержащий домен пататин-подобной фосфолипазы (ранее — ген адипонутрина)) с ВЗК имеют более высокую предрасположенность к развитию стеатоза, повышению активности аминотрансфераз и повреждению печени [9].

Ключевым этапом развития многих холангиопатий у детей, включая склерозирующий холангит, становится трансформация холангиоцитов в их реактивные формы. Точный

механизм активации холангиоцитов остается сложным и до конца не изученным, но известно, что в нем участвуют генетическая предрасположенность и сигнальные функции желчных кислот.

В целом в ответ на различные вредные триггеры (в том числе желчные кислоты) холангиоциты активируются и начинают секретировать большое количество провоспалительных и профибротических химических соединений, таких как различные цитокины и хемокины, молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением — DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns, молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением), экзосомы и многие другие. Эти воспалительные сигналы запускают активацию врожденных иммунных клеток, что сопровождается продукцией большого количества провоспалительных цитокинов, активируя соседние холангиоциты. Некоторые из этих цитокинов распознаются перидуктальными звездчатыми клетками печени, которые в ответ активируются и трансформируются в миофибробласты и начинают экспрессировать и секретировать компоненты экстрацеллюлярного матрикса — ECM (Extracellular Matrix) [10–12] с последующим развитием фиброза. Этот механизм активации холангиоцитов с привлечением воспаления и инициирования фиброза, иногда называемый дуктулярной реакцией, служит распространенным патологическим процессом, который лежит в основе холангиопатий, к которым относится склерозирующий холангит.

Повреждение печени при заболеваниях панкреатобилиарной зоны (желчнокаменная болезнь, холангит, холецистит, панкреатит)

Анатомическая и функциональная связь печени с желчевыводящей системой / желчным пузырем и поджелудочной железой позволила объединить их в гепатопанкреатобилиарную систему. При развитии заболеваний гепатопанкреатобилиарной системы нередко бывает трудно установить, какой процесс является пусковым, а что служит его следствием. Печень может быть вовлечена в патологический процесс при ЖКБ, холангите и панкреатите [13, 14]. При остром калькулезном холецистите часто встречается значительное повышение уровня сывороточных аминотрансфераз, что характерно для быстро развивающегося воспалительного процесса. При хроническом холецистите такая ситуация тоже возможна, но наблюдается значительно реже [15].

Патогенез повреждения печени при ЖКБ до конца не изучен. В основе быстрого повышения активности сывороточных аминотрансфераз, вероятно, лежит повышенная проницаемость мембран гепатоцитов, вызванная увеличением давления в желчных протоках в сочетании с прямым токсическим действием желчных кислот. Определенную роль в данной ситуации может играть избыточный синтез ферментов [16].

Анатомическая общность желчных протоков и протоков поджелудочной железы может объяснять механизм развития панкреонекроза и реактивного гепатита на фоне ЖКБ. С другой стороны, обструкция протоков поджелудочной железы может привести к развитию тяжелого холангита и реактивного гепатита [17].

Реактивный гепатит также относится к осложнениям хронического панкреатита, в патогенезе которого играет роль повышение давления в протоковой системе с активацией ферментов в поджелудочной железе и аутолизом. Попадание активированных энзимов в кровь приводит к деструктивным изменениям в других органах и тканях, в том числе печени [18].

Повреждение печени при целиакии

Целиакия (глютеновая энтеропатия) — хроническое иммуноопосредованное заболевание с первичным поражением тонкой кишки, развивающееся под воздействием пищевого белка глютена в условиях генетической предрасположенности и влияния факторов внешней среды. При целиакии возможно поражение различных органов и систем, что обозначается как внекишечные проявления целиакии [19]. У пациентов с целиакией может наблюдаться патогенетически связанный с ней реактивный гепатит, который относят к внекишечным проявлениям болезни. У пациентов с целиакией также могут наблюдаться самостоятельные сопутствующие заболевания печени, которые, однако, могут иметь особенности течения в силу сочетания с глютеновой энтеропатией (табл. 1.2.2). Также описаны случаи развития нецирротической портальной гипертензии. Вопросы, касающиеся диагностики и лечения подобных заболеваний, подробно описаны в соответствующих клинических рекомендациях.

Таблица 1.2.2. Особенности, характерные для самостоятельных сопутствующих заболеваний печени при целиакии

Заболевание печени	Частота при целиакии	Возможный вклад изменений при целиакии в предрасположенность к заболеванию
Жировая болезнь печени специфической этиологии	Повышена	Может развиваться вследствие выраженной мальабсорбции, повышения

		кишечной проницаемости и кишечного дисбиоза. Может развиваться на фоне соблюдения аглютеновой диеты вследствие несбалансированного поступления питательных компонентов, в особенности на фоне быстрой прибавки массы тела
АИГ, ПБХ, ПСХ, АИХ	Повышена	Склонность к аутоиммунным реакциям
Алкогольная болезнь печени	Повышена	Тревога и депрессия, обусловленные снижением качества жизни. Повышение кишечной проницаемости
Цирроз печени (без уточнения этиологии)	Повышена	Вероятное влияние повышенной кишечной проницаемости и кишечного дисбиоза

Развитие реактивного гепатита при целиакии (в ряде публикаций в качестве синонима применяется термин «целиакальный гепатит») связывают с нарушением гомеостаза по оси «кишечник — печень» — повышением кишечной проницаемости, кишечным дисбиозом, поступлением бактериальных компонентов, провоспалительных цитокинов и других биологических медиаторов в портальный кровоток и их воздействием на клетки печени; также нельзя исключить воздействие на печень мигрирующих активированных иммунокомпетентных клеток [20]. У пациентов с целиакией и гипераминотрансминаземией повышение кишечной проницаемости выражено в большей степени, чем при нормальной активности аминотрансфераз. Нормализация состояния кишечного барьера и состояния печени наблюдается на фоне соблюдения безглютеновой диеты [21].

Повреждение печени при диффузных заболеваниях соединительной ткани и системных васкулитах

ДЗСТ — группа заболеваний, характеризующихся аутоиммунным системным воспалительным повреждением соединительной ткани и ее производных и проявляющихся множественным прогрессирующим поражением органов и тканей. Системные васкулиты — группа заболеваний, при которых наблюдаются воспалительные и деструктивные изменения сосудов (артерий, артериол, капилляров, венул и вен) с вторичной ишемией органов и тканей. При этих заболеваниях может наблюдаться реактивный гепатит, связанный с активностью основного заболевания. Кроме того, у пациентов с ДЗСТ и системными васкулитами могут наблюдаться самостоятельные сопутствующие заболевания печени, которые, однако, имеют особенности течения в силу сочетания с данными иммунопатологическими расстройствами (табл. 1.2.3) [22, 23]. Вопросы, касающиеся диагностики и лечения подобных заболеваний, подробно описаны в соответствующих клинических рекомендациях.

Таблица 1.2.3. Типы повреждения печени, наиболее часто регистрируемые при основных ДЗСТ и системных васкулитах [24]

Ревматические заболевания	Основные клинические и лабораторные симптомы	Основные типы повреждения печени
Системная красная волчанка	Артралгия, желтуха, гепатомегалия, спленомегалия, повышение активности АЛТ и АСТ, титра антинуклеарного фактора	Реактивный гепатит, лекарственное поражение, стеатоз печени, узловая регенераторная гиперплазия печени, сопутствующие АИГ и ПБХ, аутоиммунный перекрестный синдром

Антифосфолипидный синдром	Боль в животе, асцит, гепатомегалия	Синдром Бадда — Киари, узловая регенераторная гиперплазия печени и нецирротическая портальная гипертензия, тромбоз печеночных артерий
Ревматоидный артрит	Холестаз, повышение активности ГГТ	Реактивный гепатит, лекарственное поражение, стеатоз печени, узловая регенераторная гиперплазия печени, сопутствующие ПБХ и АИГ, аутоиммунный перекрестный синдром
Синдром Фелти	Спленомегалия, портальная гипертензия, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода	Узловая регенераторная гиперплазия печени и нецирротическая портальная гипертензия
Болезнь Шегрена	Холестаз, повышение активности АЛТ, АСТ, спленомегалия, портальная гипертензия, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода	Сопутствующие ПБХ, ПСХ, АИГ, IgG4-ассоциированные заболевания и перекрестный аутоиммунный синдром, узловая регенераторная гиперплазия печени
Системная склеродермия	Холестаз	Сопутствующий ПБХ

Идиопатические воспалительные миопатии	АСТ > АЛТ, повышение креатинфосфокиназы, холестаза	Сопутствующий ПБХ
Системные васкулиты: узелковый полиартериит, гигантоклеточный артериит, болезнь Бехчета	Гепатомегалия, желтуха, холестаза, боль в животе, асцит, гепатомегалия	Сопутствующий гепатит В, ишемический гепатит, узловая регенераторная гиперплазия печени, нецирротическая портальная гипертензия, синдром Бадда — Киари

Реактивный гепатит при ДЗСТ или системном васкулите — термин, который применяется для обозначения бессимптомных или малосимптомных случаев повреждения печени, как правило, проявляющихся в активную фазу основного заболевания. В основе развития реактивного гепатита при ДЗСТ и системных васкулитах могут лежать воздействие воспалительных медиаторов и активированных иммунокомпетентных клеток, активация комплемента, а также элементы поражения сосудов печени. Классический пример реактивного гепатита при ДЗСТ — повреждение печени в активной фазе системной красной волчанки; при этом возникает необходимость дифференцировать его от АИГ [22, 25, 26].

При поражении сосудов печени (тромботическая микроангиопатия на фоне продукции антител к кардиолипину) возможно формирование узловой регенераторной гиперплазии печени и нецирротической портальной гипертензии. Они классифицируются как отдельные самостоятельные формы ее повреждения и представлены в соответствующих клинических рекомендациях. Сосудистые поражения (узловая регенераторная гиперплазия печени, нецирротическая портальная гипертензия, синдром Бадда — Киари) особенно характерны для антифосфолипидного синдрома, синдрома Фелти и системных васкулитов. В то же время для болезни Шегрена, системной склеродермии, а также ревматоидного артрита наиболее типично сочетание с ПБХ или АИГ (табл. 1.2.3) [22, 23].

Повреждение печени при эндокринных заболеваниях

Ряд эндокринных заболеваний сопровождается вторичным поражением печени: гипер- и гипотиреоз, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа (СД2), синдром поликистозных яичников, гипер- и гипокортицизм, гипопитуитаризм, дефицит гормона роста, гипогонадизм, аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа, акромегалия. Чаще всего у пациентов с эндокринопатиями наблюдается стеатоз, также возможны другие типы повреждения печени (табл. 1.2.4) [27–35]. Такие заболевания эндокринной системы, как предиабет и СД2, ожирение служат факторами кардиометаболического риска в развитии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), что описывается в соответствующих клинических рекомендациях.

Таблица 1.2.4. Типы повреждения печени при эндокринных заболеваниях

Заболевание печени	Эндокринопатии	Основные механизмы повреждения печени
Реактивный гепатит	Гипертиреоз	Прямое повреждение гепатоцитов свободными радикалами в результате гиперметаболического состояния, дефицита гликогена и распада белков, разобщения окисления и фосфорилирования в митохондриях; апоптоз, обусловленный влиянием Т3 на митохондрии
Жировая болезнь печени специфической этиологии	Нарушенная гликемия натошак, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа. Гипотиреоз. Гиперкортицизм	Инсулинорезистентность

	Синдром поликистозных яичников	Инсулинорезистентность, гиперандрогения
	Гипотиреоз	Нарушение бета-окисления жирных кислот
	Гипопитуитаризм, дефицит гормона роста, гипогонадизм	Лептинорезистентность. Нарушение бета-окисления жирных кислот
Первичное опухолевое и метастатическое поражение печени	Акромегалия	Стимуляция клеточной пролиферации
АИГ, ПБХ, ПСХ, аутоиммунная холангиопатия	Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа. Гипокортицизм. Аутоиммунный тиреоидит. Болезнь Грейвса	Наклонность к аутоиммунным реакциям
Вирусный гепатит С	Аутоиммунный тиреоидит. Болезнь Грейвса.	Наклонность к аутоиммунным реакциям
Застойная гепатопатия	Гипертиреоз с сердечной недостаточностью. Гипотиреоз с сердечной недостаточностью	Гипоксия
Лекарственный гепатит	Гипертиреоз (болезнь Грейвса)	Воздействие тиреостатиков

При гипертиреозе механизмы повреждения печени могут быть различными и встречаются главным образом при болезни Грейвса (табл. 1.2.4). Прямой корреляции между степенью отклонения биохимических параметров, характеризующих состояние печени, и уровнем гормонов щитовидной железы не показано, однако при болезни Грейвса с более высоким уровнем гормона щитовидной железы — свободного тироксина (FT4 >70,5 пмоль/л) и частотой сердечных сокращений выше 90 ударов в минуту, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) риск повреждения печени увеличивается [35]. В случае, когда основным механизмом служит прямое повреждение гепатоцитов свободными радикалами в результате гиперметаболического состояния, правомерно использовать термин

«реактивный гепатит при гипертиреозе» [36]. Вследствие дефицита энергии и окислительного стресса может нарушаться выведение компонентов желчи из гепатоцитов, т. е. наблюдается развитие внутрипеченочного холестаза.

При исходно имеющемся заболевании печени присоединение гиперфункции щитовидной железы может существенно утяжелять как течение заболевания печени, так и картину самого гипертиреоза, поскольку у таких пациентов снижена выработка белков — транспортеров трийодтиронина и тироксина, и действие гормонов усиливается [34].

II. Повреждение печени при инфекционных заболеваниях

Сепсис-индуцированное повреждение печени

Патогенетические механизмы, лежащие в основе сепсис-индуцированного повреждения печени, очень сложны; в качестве основных выделяют нарушения кровообращения, воспаление, иммунные реакции и взаимодействие кишечной микробиоты и печени.

Сепсис сопровождается гиповолемией и гипоперфузией органов и тканей, включая печень.

Глубокие изменения гемодинамики, образование микротромбов, синусоидальная обструкция и эндотелиальная дисфункция нарушают перфузию печени, что приводит к ее повреждению и гипоксическому гепатиту.

Ишемия/реперфузия и воздействие медиаторов воспаления могут вызвать повреждение и некроз гепатоцитов, что потенциально может привести к печеночной недостаточности. Во время сепсиса печень способна инициировать собственную аутовоспалительную реакцию, т. е. гепатит. Гепатоциты в ответ на стимуляцию циркулирующими провоспалительными цитокинами (интерлейкин-6, -1β) вырабатывают значительное количество белков острой фазы для борьбы с бактериями и регуляции иммунного ответа.

Сепсис приводит к развитию холестаза. Это понятие предполагает нарушение образования желчи и ее оттока, вызванное необструктивным внутрипеченочным повреждением.

Исследования на животных показали, что провоспалительные цитокины изменяют экспрессию переносчиков желчных кислот на мембранах гепатоцитов, тем самым нарушая нормальный транспорт желчных кислот [37]. При сепсисе снижается активность транспортных систем, расположенных как на каналикулярной (BSEP, MRP2), так и на базолатеральной мембране гепатоцитов; происходит реорганизация микротрубочек, ресничек холангиоцитов, нарушается плотность межклеточных контактов, что приводит к внутрипеченочному холестазу. Ишемический некроз холангиоцитов вносит свой вклад в этот процесс. Метаболическая активность печени также нарушается. В условиях сепсиса кишечный дисбиоз способствует бактериальной транслокации, что приводит к активации купферовских клеток, которые продуцируют цитокины, также внося свой вклад в

воспаление и нарушение нормального бактериального клиренса. Серьезная роль отводится нарушениям иммунного ответа организма — гиперактивации в начале патологического процесса и иммуносупрессии по мере его прогрессирования.

Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что сепсис-индуцированное повреждение печени служит специфическим и независимым фактором риска неблагоприятного исхода заболевания [38–40]

Повреждение печени при бактериальной пневмонии

Пневмония служит триггером системного воспалительного ответа с высвобождением в системный кровоток провоспалительных цитокинов, которые могут вызывать повреждение печени. В экспериментальной модели пневмонии были продемонстрированы дистрофические изменения в гепатоцитах, гиперплазия синусоидальных клеток и формирование единичных макрофагальных гранул. Активация лизосомального аппарата клеток печени, характеризовавшаяся повышением свободной активности лизосомальных ферментов, служила не только биохимическим механизмом изменения структурно-функционального состояния печени в ответ на воспалительный процесс в легких, но и одной из причин развития повреждения ее клеток [41].

Повреждение печени при инфекциях органов брюшной полости и воспалительных заболеваниях органов малого таза

Основной путь повреждения печени при интраабдоминальных инфекциях (травма, осложненное течение ВЗК, панкреонекроз и т. д.) — системное воспаление и ишемия/реперфузия. Повреждение печени в виде перигепатита (воспаления фиброзной капсулы — синдром Фитца — Хью — Кертиса) может развиваться при воспалительных заболеваниях органов малого таза, к которым относятся инфекции матки, фаллопиевых труб и прилегающих к ним структур малого таза, их основными возбудителями являются *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*. В область печени инфекция попадает, как правило, восходящим путем, иногда — гематогенно или лимфогенно [42].

Повреждение печени при глубоких микозах

Глубокие микозы, или инвазивные грибковые инфекции, обычно развиваются у лиц с ослабленным иммунитетом, включая пациентов с ВИЧ-инфекцией, нейтропенией после химиотерапии, тяжелыми предшествующими заболеваниями печени (ЦП, тяжелый алкогольный гепатит), реципиентов трансплантированных органов [42]. У детей также встречаются грибковые инфекции, которые могут приводить к жизнеугрожающему повреждению печени. В. Geramizadeh et al. впервые описали базидиоболомикоз, который имитировал абсцесс печени у двухлетнего ребенка [43]. Основной патогенетический

механизм — повреждение эндотелиальных клеток, микротромбозы и некроз прилегающих тканей. В печень патогены попадают через портальную систему [44].

Повреждение печени специфическими патогенами

У взрослых и детей описано повреждение печени специфическими патогенами, такими как микобактерии туберкулеза и атипичные микобактерии, бледная трепонема (*Treponema pallidum*), бактерии рода *Leptospira*, *Borrelia burgdorferi*, *Coxiella burnetii*, риккетсиями, негепатотропными вирусами (вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типа, вирус герпеса человека (ВГЧ) 6-го и 7-го типа, вирус ветряной оспы (*varicella zoster virus*, VZV), краснухи, кори, аденовирусы, парвовирус В19) [45].

Микобактерии туберкулеза попадают в печень через системный кровоток и воротную вену из ЖКТ. Сифилитический гепатит развивается вследствие инвазии печени бактерией *Treponema pallidum* [46]. При лептоспирозе в основе вовлечения в патологический процесс печени и других органов лежит повреждение микроциркуляторного русла [47].

Повреждение печени при инфицировании *Borrelia burgdorferi* происходит при непосредственном воздействии возбудителей на ее ткань, куда они попадают через кровоток; бактериальные липопроотеины и эндотоксиноподобные вещества могут нарушать функцию митохондрий гепатоцитов, вызывая окислительный стресс; компоненты клеток возбудителя могут формировать иммунные комплексы [48–50]. *Coxiella burnetii* вызывает прямое цитопатическое, системное и иммуноопосредованное воспаление (гранулемы) в печени [51]. При риккетсиозах, в частности при пятнистой лихорадке Скалистых гор, играет роль ишемическое повреждение печени [52].

Повреждение печени негепатотропными вирусами может быть вызвано иммунными реакциями организма с активацией CD8⁺ Т-клеток, воздействием провоспалительных цитокинов, индуцированных вирусной инфекцией, которые нарушают функцию транспортеров на канальцевой и синусоидальной мембране гепатоцитов, что приводит к холестазу. В некоторых случаях Т- или НК-клетки, инфицированные ВЭБ, могут вносить свой вклад в патогенез заболевания и вызывать хроническую активную инфекцию [42].

III. Ишемическое повреждение печени

Кровоснабжение печени имеет решающее значение для нормального функционирования ее клеток. Печеночный кровоток может быть как увеличен, так и уменьшен. Кровоснабжение печени осуществляется через воротную вену и печеночную артерию. Поскольку в норме 70% крови поступает через воротную вену, снижение кровотока в ней, а также в печеночной

артерии может привести к ишемическим изменениям в печени [53]. И наоборот, снижение оттока крови (будь то из-за тромбоза или частичной окклюзии, повышения давления в нижней полой вене) оказывает неблагоприятное влияние на печень, что со временем может привести к фиброзу и ЦП.

Влияние нарушений кровотока на ткани зависит от их распространенности, тяжести, скорости возникновения и продолжительности изменений. При шоке снижение кровотока вовлекает всю печень и обычно протекает остро и тяжело (**острое ишемическое повреждение печени**). При застойной сердечной недостаточности снижение кровотока вовлекает всю печень, но обычно протекает менее тяжело и неравномерно в течение нескольких месяцев или лет (**застойная гепатопатия**).

Острое ишемическое повреждение печени («шоковая печень», острый ишемический гепатит)

Самые частые причины ишемического гепатита включают:

- тяжелый шок (большая кровопотеря, обезвоживание, нарушение сердечного ритма, тепловой удар, травма);
- послеоперационный период;
- острый инфаркт миокарда;
- тромбоз эмболия легочной артерии;
- острая аритмия;
- тампонада сердца [54].

Повреждение печени обычно манифестирует в течение 24–48 часов после клинически очевидного события, связанного с шоком или артериальной гипотензией.

При наиболее тяжелой форме ишемического гепатита уровень сывороточных аминотрансфераз может превышать 10 000 МЕ/л, характерно существенное повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), возможно развитие острой печеночной недостаточности (ОПН).

При шоке кровоток в воротной вене и насыщение печени кислородом резко снижаются. Ишемическое повреждение обычно характеризуется гепатоцеллюлярным коагуляционным некрозом, ограниченным 3-й зоной ацинуса. Эта зона представляет собой область, наиболее удаленную от кровоснабжения. Цитоплазма гепатоцитов становится отечной,

эозинофильной и аморфной, в то время как ядра подвергаются лизису. По краям областей коагуляционного некроза часто можно увидеть апоптотические гепатоциты с уменьшением размеров клеток и фрагментацией ядер. В периоды реперфузии происходит инфильтрация синусоидов макрофагами и нейтрофилами. В случаях внутрипеченочной сосудистой обструкции кислородное голодание более выражено, и некроз гепатоцитов распространяется на 1-ю и 2-ю зоны ацинуса, часто со смежными мультиацинарными участками инфаркта. Также может возникать ишемическое поражение желчных протоков [55].

Недостаток кислорода приводит к гибели клеток в результате коагуляционного (литического) некроза и апоптоза. Несмотря на то что некроз и апоптоз часто рассматриваются как различные механизмы клеточной смерти, они являются общими для поздних процессов, происходящих после поступления кальция в митохондрии. Таким образом, многие клетки демонстрируют гибридные формы клеточной гибели, обозначаемые термином «некроптоз» [56]. Ишемическая гибель гепатоцитов происходит в два этапа, включая раннюю аноксию и последующее реперфузионное повреждение. Эти гепатоцеллюлярные изменения не происходят изолированно. В условиях реперфузии печени синусоидальные эндотелиальные клетки также подвергаются апоптозу и некрозу, что приводит к адгезии тромбоцитов и нейтрофилов и высвобождению многих активных веществ, которые вызывают привлечение и активацию других клеток, включая клетки Купфера и Т-лимфоциты. Активные вещества включают оксид азота (NO), активные формы кислорода, молекулы клеточной адгезии (ICAM-1), фактор некроза опухоли α (ФНО- α), другие цитокины, активированный комплемент, лизосомальные протеазы, кальпаины, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и гамма-интерферон. NO, вырабатываемый в синусоидальных эндотелиальных клетках, в норме регулирует кровообращение в печени, но его выработка снижается, когда эти клетки подвергаются дегенерации. Активные формы кислорода играют ключевую роль в активации клеток Купфера и высвобождении ФНО- α многими типами клеток. ФНО- α индуцирует высвобождение цитокинов и хемокинов и экспрессию молекул адгезии эндотелия, которые вызывают накопление и активацию нейтрофилов, усугубляя локальное повреждение гепатоцитов [57, 58]. В дополнение к прямому повреждению паренхимы печени воздействие шока на другие системы органов может оказывать вторичное воздействие на печень. Например, при ишемии кишечника эндотоксин и бактерии попадают в портальный кровоток, запустив механизмы врожденного иммунитета.

Застойная сердечная недостаточность (застойная гепатопатия, кардиальный фиброз печени)

У пациентов с правосторонней сердечной недостаточностью, повышенным давлением в правом предсердии или правом желудочке или перикардитом может наблюдаться венозный застой в печени. У части пациентов может развиваться кардиальный фиброз печени, характеризующийся легким или умеренным синусоидальным фиброзом и гепатоцеллюлярной атрофией 3-й зоны ацинуса. Фиброз развивается неравномерно, преимущественно в областях, где нарушен кровоток в печеночных венах [59]. Механизм фиброгенеза, по всей видимости, включает повреждение печеночных вен с тромбозом или без него в условиях застоя крови. Это приводит к венозной окклюзии, переполнению синусоидов и гепатоцеллюлярному некрозу [60]. Также могут возникать незначительные повреждения желчных протоков, вероятно, в результате ишемии, которые имитируют различные заболевания желчевыводящих путей [61].

IV. Криптогенный хронический гепатит

Само понятие криптогенного гепатита предполагает отсутствие этиологического фактора, который остался невыявленным после тщательного и всестороннего обследования пациента с применением всех доступных методов диагностики. Повреждение печени обычно имеет хронический характер. У пациентов встречаются: хроническое воспаление, активация звездчатых клеток, окислительный стресс, нарушение регенерации гепатоцитов. Заболевание может прогрессировать до ЦП с риском развития гепатоцеллюлярного рака [62].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

I. Реактивный гепатит

Повреждение печени, развивающееся при заболеваниях органов пищеварения

Повреждение печени при воспалительных заболеваниях кишечника

Различные гепатобилиарные нарушения были обнаружены в 54,2% случаев у пациентов с БК и в 55,9% случаев у пациентов с ЯК [63]. Среди них чаще всего встречается ПСХ (2–8% пациентов), реже — АИГ, частота реактивного гепатита, по-видимому, варьирует и зависит от активности и степени обострения ВЗК. Помимо этого, терапия основного заболевания

приводит к развитию лекарственного поражения печени, которое рассматривается в отдельных клинических рекомендациях. Так, на фоне биологической терапии у 22,2% пациентов с ВЗК наблюдается повышение активности аминотрансфераз [64].

Частоту реактивного гепатита при ВЗК оценить достаточно сложно. Это связано с отсутствием стандартизированных критериев диагностики, часто бессимптомным течением заболевания, недостаточным количеством данных и информации в опубликованных исследованиях и сложности диагностики и дифференциальной диагностики. Больше всего внимания в исследованиях уделяется ПСХ и АИГ как наиболее часто регистрируемым поражениям печени при ВЗК; эти состояния не рассматриваются в данных клинических рекомендациях. Косвенно о поражении печени у пациентов с ВЗК можно судить по исследованиям, в которых оценивали активность аминотрансфераз в зависимости от степени активности ВЗК. Однако их повышение не всегда означает развитие реактивного гепатита и не обязательно коррелирует с воспалением в печени [65, 66]. Повышение активности сывороточных АЛТ и АСТ < 2 верхних границ нормы (ВГН) наблюдается у 15–40% взрослых с ВЗК, а их повышение > 2 ВГН — у 5% пациентов [67]. В педиатрической практике повышение активности АЛТ и АСТ встречается у 52% пациентов. В других исследованиях сообщается о повышении хотя бы одного из печеночных ферментов у 40–60% детей с ВЗК [68].

При недавно диагностированной БК повышение показателей состояния печени (печеночной панели) было независимым фактором риска развития осложненного течения заболевания [69].

Примерно у 5–10% пациентов с ВЗК, дебютировавшим в детстве, есть или разовьется ПСХ [70–72]. И наоборот, у детей без ВЗК на момент установления диагноза ПСХ, вероятно, разовьется ВЗК в последующие годы. Существует уникальный фенотип ВЗК — это ПСХ с ВЗК (ПСХ — ВЗК), который характеризуется преобладающим поражением толстой кишки с панколитом, слабовыраженным поражением ректального отдела и ретроградным илеитом [4, 70, 73, 74]. У 60% детей с ПСХ — ВЗК оба заболевания были диагностированы одновременно. У 26% пациентов ПСХ был диагностирован после обнаружения ВЗК, а у 14% ВЗК был диагностирован после выявления ПСХ [75]. У 30–60% детей с ПСХ имеются признаки АИГ [75, 76].

Такие отдаленные осложнения, как ЦП, злокачественные новообразования печени и толстой кишки, могут проявиться в молодом возрасте. Дети и подростки с ПСХ — ВЗК,

начавшимся в детстве, имеют высокий риск с неопределенными исходами, включая инвалидность и влияние на работу и (или) образование [70].

Таким образом, более 2/3 детей с ПСХ имеют или будут иметь ВЗК, чаще всего — ЯК. Данные Консорциума по ПСХ у детей выявили более медленное прогрессирование гепатобилиарных осложнений и в целом более благоприятные результаты лечения у пациентов с ПСХ — ВЗК по сравнению с пациентами с одним только ПСХ [76].

Повреждение печени при заболеваниях панкреатобилиарной зоны (желчнокаменная болезнь, холангит, холецистит, панкреатит)

В метаанализе, который был посвящен изучению распространенности тяжелых гепатоцеллюлярных поражений у пациентов с холедохолитиазом, было показано, что примерно у 1/3, а в некоторых случаях — у половины пациентов с холедохолитиазом уровень АЛТ или АСТ превышает 500 МЕ/л, иногда > 1000 МЕ/л [77].

До 15% пациентов с ЖКБ страдают холедохолитиазом, при этом почти у 10% он не выявляется до операции. Клинически холедохолитиаз чаще всего проявляется билиарным панкреатитом, при этом средний уровень АСТ в 7,2 раза и АЛТ в 7,8 раз выше, чем у пациентов без холедохолитиаза [78].

Холедохолитиаз, как правило, вызывает повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) непропорционально по отношению к АСТ и АЛТ, однако описаны случаи изолированного повышения уровней АСТ и АЛТ > 1000 МЕ/л. Надлежащее лечение ЖКБ приводит к нормализации показателей состояния печени [13, 79].

У 50–60% пациентов с панкреатитом повышена активность аминотрансфераз и уровень билирубина в сыворотке крови, у 40% пациентов повышена активность ЩФ [80].

При хроническом панкреатите морфологические изменения в печени часто соответствуют хроническому портальному гепатиту и стеатозу. Гепатомегалия наблюдается у 30–50% пациентов, а изменение показателей состояния печени — у 60–80% пациентов [80].

Частой причиной гипераминотрансфераземии служит острое заболевание поджелудочной железы на фоне панкреатобилиарного литиаза [81].

Повреждение печени при целиакии

Различные изменения со стороны печени при целиакии наблюдаются достаточно часто. В систематическом обзоре и метаанализе показано, что при отсутствии лечения целиакии повышение активности сывороточных аминотрансфераз выявляется в 21,4% случаев [82].

По другим данным, повышение активности сывороточных аминотрансфераз регистрируется у 40% пациентов на момент установления диагноза целиакии подчас как единственное проявление заболевания [83]. Примерно в половине случаев гиперферментемия обусловлена реактивным гепатитом; на фоне аглютеновой диеты у 86,4% пациентов наблюдается нормализация показателей состояния печени [82]. В крупном исследовании показано, что при целиакии вообще повышен риск различных типов повреждения печени: острого гепатита (относительный риск (ОР) 5,21), хронического гепатита (без уточнения этиологии) (ОР 5,84), ПСХ (ОР 4,46), жировой дистрофии печени (ОР 6,06), печеночной недостаточности (ОР 3,30), ЦП или тяжелого фиброза печени (ОР 2,23), ПБХ (ОР 10,16). Повышенной частоты трансплантации печени (ТП) среди пациентов с целиакией не отмечено [84]. Результаты когортного исследования с медианным периодом наблюдения 16 лет также показали значительное повышение риска развития какого-либо хронического заболевания печени при целиакии (уровень заболеваемости в когорте лиц с целиакией — 79,4 на 100 000 человеко-лет против 39,5 в контрольной когорте). Риск повышается с момента постановки диагноза и сохраняется на протяжении более 25 лет. Отмечен повышенный риск развития аутоиммунных заболеваний печени (ОР 4,86), НАЖБП (ОР 2,54), алкогольной болезни печени (АБП) (ОР 1,51). ОР развития ЦП составил 1,60. В ходе наблюдения у пациентов с целиакией в 1,54 раза чаще развивались тяжелые осложнения, связанные с заболеванием печени [85].

Клинические или серологические маркеры целиакии определяются у 9% лиц с персистирующим необъяснимым повышением активности сывороточных аминотрансфераз. Истинная распространенность целиакии может быть выше, однако ее распознавание затрудняется снижением точности серологических тестов при заболеваниях печени [86–88]. Совокупная распространенность целиакии при АИГ составляет 3,5%, что явно выше 1% в общей популяции. При таком сочетании описаны случаи фульминантного гепатита [89, 90].

Повреждение печени при ДЗСТ и системных васкулитах

Заболевания печени при ДЗСТ наблюдаются примерно в 40% случаев. Примерно у 1/3 пациентов не удается выявить других причин, кроме возможного влияния активности основного заболевания. При обострении системной красной волчанки изменения показателей состояния печени регистрируются с частотой до 50–80%: среди них реактивный гепатит встречается в 29% случаев, лекарственные поражения составляют до 30% случаев, также характерны такие сопутствующие самостоятельные заболевания

печени, как НАЖБП (у 20%), АИГ (у 5–10%), ПБХ (у 2,4–5%), АБП (у 1,6%), вирусный гепатит (у 0,8%) [25, 91, 92]. По результатам крупного исследования в Китае распространенность реактивного гепатита при активном течении системной красной волчанки составила 11,8% против 3,2% среди пациентов с ремиссией. В российском исследовании повышение показателей состояния печени установлено в 18,5% случаев системной красной волчанки. В 1,3% случаях у пациентов диагностирован хронический вирусный гепатит С, в 5,4% — лекарственный гепатит, у 0,6% — аутоиммунные заболевания печени, у 0,6% — поражение печени, связанное с тромботической микроангиопатией (на фоне атипичного гемолитикоуремического синдрома и наследственной тромбофилии), у 4,8% — НАЖБП, у 5,7% пациентов наиболее вероятной причиной был реактивный гепатит [93]. Вероятность реактивного гепатита выше при наличии антирибосомальных антител [92]. При ревматоидном артрите отклонения показателей состояния печени обнаруживаются у 5–77% пациентов, преобладает холестатический тип поражения; в 43% случаев выявляются неспецифические изменения (реактивный гепатит), в 22% — признаки НАЖБП; значительный фиброз отмечается у 11%, ЦП — у 1,1% пациентов [22, 94]. Среди первичных аутоиммунных заболеваний печени при ревматоидном артрите чаще регистрируется ПБХ (от 1,8 до 13% случаев), реже — АИГ (1,3%) [23]. При системной склеродермии самым частым заболеванием печени является ПБХ (от 0,8 до 3,3% случаев). При болезни Шегрена симптомы, свидетельствующие о поражении печени, наблюдаются у 27–49% пациентов. С болезнью Шегрена часто ассоциированы ПБХ (3,4–8,9% случаев), АИГ (от 0,4 до 4,4% случаев), ПСХ и узловая регенераторная гиперплазия печени. Общая частота выявления антимитохондриальных антител у пациентов с болезнью Шегрена достигает 22–28% [23]. При воспалительных миопатиях поражение печени встречается очень редко [22].

Повреждение печени при эндокринных заболеваниях

При таких заболеваниях эндокринной системы, как предиабет, СД2, синдром поликистозных яичников, гиперкортицизм, повышение активности сывороточных аминотрансфераз встречается в 80% случаев. Наиболее распространенные формы повреждения печени представлены в табл. 1.2.4 [30, 95]. У лиц с СД2 и НАЖБП в возрасте старше 50 лет повышен риск развития ЦП и его осложнений, а также гепатоцеллюлярной карциномы [96].

Частота отклонений в лабораторных показателях состояния печени при нелеченом тиреотоксикозе колеблется от 15 до 76%. В 1–2% случаев развивается фульминантный

гепатит [35]. Частота лекарственных поражений печени, связанных с применением анти тиреоидных препаратов, составляет 0,1–0,2% и сопровождается холестаазом; факторы риска — пожилой возраст и более высокие дозы анти тиреоидных препаратов.

II. Повреждение печени при инфекционных заболеваниях

Сепсис-индуцированное повреждение печени

У всех пациентов с сепсисом частота сепсис-индуцированного повреждения печени, т. е. печеночной дисфункции и печеночной недостаточности, колеблется от 34 до 46% и от 1,3 до 22% соответственно. Средняя частота сепсис-индуцированного повреждения печени составляет 39,9%, печеночная недостаточность возникает в 8,5% случаев [38, 97].

Повреждение печени при бактериальной пневмонии

В исследовании на взрослых с серологически подтвержденной внебольничной пневмонией *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* без предшествующих заболеваний печени было показано, что уровень сывороточных аминотрансфераз у них умеренно повышается в 36,4 и 10,5% случаев соответственно и нормализуется при разрешении инфекции [98].

Повреждение печени при интраабдоминальных инфекциях и воспалительных заболеваниях органов малого таза

Повреждения печени при интраабдоминальных инфекциях продлевают пребывание пациентов в отделениях интенсивной терапии и увеличивают внутригоспитальную смертность, которая достигает, согласно отдельным исследованиям, 41,6% [99].

Редким проявлением вовлечения печени в воспалительные заболевания органов малого таза служит синдром Фитца — Хью — Куртиса (перигепатит), его частота составляет 4–10%, а развитие ассоциировано преимущественно с хламидийной, гонококковой инфекцией [100].

Повреждение печени при глубоких микозах

Глубокие микозы, или инвазивные грибковые инфекции, обычно развиваются у лиц с ослабленным иммунитетом, включая пациентов с ВИЧ-инфекцией, нейтропенией после химиотерапии, пациентов с тяжелыми формами повреждения печени (ЦП, тяжелый алкогольный гепатит), реципиентов трансплантированных органов. У пациентов без предшествующих заболеваний печени она вовлекается в патологический процесс при глубоких микозах в 3–7% [42]. При тяжелых предшествующих заболеваниях печени (ЦП,

тяжелый алкогольный гепатит) ее повреждение вследствие глубоких микозов достигает 10–15%, у лиц после ТП эта цифра составляет 40% [101, 102].

Повреждение печени специфическими патогенами

Внелегочная локализация туберкулеза встречается у 15–20% пациентов, при этом печень вовлекается в патологический процесс менее чем в 1% случаев [103, 104]. У пациентов с вторичным сифилисом повреждение печени может проявляться только изменениями со стороны показателей состояния печени (39% случаев) либо протекать как сифилитический гепатит (2,7–3,0% случаев) [105]. Лептоспироз, вызываемый *Leptospira interrogans*, является одним из наиболее распространенных зоонозов и может протекать в виде одного из двух различных клинических вариантов: желтушного лептоспироза (> 90% случаев) или желтушно-геморрагической болезни (болезнь Вейля, 5–10% случаев). В 2022 г. в Европейском Союзе было зарегистрировано 0,18 случая лептоспироза на 100 000 населения [106].

Поражение печени можно наблюдать у 20% пациентов с болезнью Лайма; обычно оно ограничивается повышением активности сывороточных аминотрансфераз и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ).

Почти у 50% пациентов с лихорадкой Ку могут наблюдаться нарушения функции печени [42].

Негепатотропные вирусы могут приводить к повреждению печени различной степени тяжести. Ретроспективный анализ 1995 пациентов, обращавшихся за медицинской помощью из-за желтухи, показал, что в 0,85% случаев она была вызвана ВЭБ [107]. Также к повреждению печени может приводить инфекция ЦМВ, ВПГ (14% лиц с острой инфекцией) и ВГЧ. У детей с VZV в 25% случаев наблюдаются отклонения от нормы со стороны показателей состояния печени [42]. После трансплантации органов первичная инфекция и реактивация VZV иногда могут вызывать тяжелые формы гепатита, включая его фульминантную форму с летальным исходом. Инфекция ВГЧ-6, известная как Шестая болезнь, обычно возникает у младенцев в возрасте до двух лет. М. Nātmā et al. сообщили, что у взрослых ВГЧ-6 был обнаружен у 80% пациентов с ОПН неизвестной этиологии, что позволяет его рассматривать в качестве одной из причин ее развития [108]. Имеется несколько сообщений о гепатите, связанном с инфекцией ВГЧ-7. У пациентов с ВИЧ-инфекцией может наблюдаться поражение печени ВГЧ-7 [42]. Инфекция, вызванная парвовирусом В19, обычно вызывает инфекционную эритему у детей, а у взрослых — дисфункцию печени и гематологические нарушения. Имеется несколько сообщений о

случаях инфицирования пациентов парвовирусом В19 с молниеносным гепатитом и апластической анемией [109]. Хорошо известно, что заражение краснухой во время беременности может вызвать повреждение печени у новорожденного, у взрослых возможно развитие острого гепатита. При кори распространенность гепатита колеблется от 71 до 89%. Аденовирус обычно вызывает острые инфекции дыхательной системы и ЖКТ, но в редких случаях может приводить к фульминантному гепатиту [42].

III. Ишемическое повреждение печени

Острое ишемическое повреждение печени все чаще встречается в отделениях интенсивной терапии, где в настоящее время оно является одной из ведущих причин резкого повышения уровня сывороточных аминотрансфераз [110]. В недавнем метаанализе с участием 1782 пациентов [111] было установлено, что частота ишемического гепатита на всех этапах стационарного лечения составляет 2 случая на 1000 пациентов, а в отделениях интенсивной терапии — 2,5 на каждые 100 пациентов. Этот результат согласуется с другими данными, указывающими на среднюю частоту ишемического гепатита в 1–2,5% случаев в отделениях интенсивной терапии [112, 113]. Возможно, эти объединенные данные недооценивают общую заболеваемость, поскольку клинически диагноз иногда упускается из виду; действительно, по некоторым оценкам, заболеваемость в отделениях интенсивной терапии приближается к 10% [114].

Застойная гепатопатия тесно связана с ХСН из-за сложного взаимодействия между нарушением сердечной функции и гемодинамикой печени. Примерно в 20–30% случаев ХСН приводит к развитию застойной гепатопатии, что подчеркивает четкую взаимосвязь между этими двумя состояниями [115].

IV. Криптогенный хронический гепатит

Среди пациентов с хроническими заболеваниями печени распространенность криптогенного хронического гепатита колеблется от 5 до 15%. Криптогенный ЦП диагностируется у 5–30% всех пациентов с ЦП и у 3–14% ожидающих ТП [62, 116].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

К73.1 Хронический лобулярный гепатит, не классифицированный в других рубриках.

К73.2 Хронический активный гепатит, не классифицированный в других рубриках.

К73.8 Другие хронические гепатиты, не классифицированные в других рубриках.

К73.9 Хронический гепатит неуточненный.

К75.2 Неспецифический реактивный гепатит.

К75.9 Воспалительная болезнь печени неуточненная.

К76.8 Другие уточненные болезни печени.

К76.9 Болезнь печени неуточненная.

К77.8 Поражение печени при других болезнях, классифицированных в других рубриках.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Условная классификация группы заболеваний «Другие гепатиты» представлена в разделе 1.1 «Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)».

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

I. Реактивный гепатит

Повреждение печени при заболеваниях органов пищеварения

Клиническая картина поражения печени при ВЗК, как правило, протекает бессимптомно или малосимптомно и неспецифично. В некоторых случаях могут наблюдаться усталость, слабость, дискомфорт/боль в правом подреберье, иногда отмечается иктеричность склер и кожных покровов.

Клинически повреждение печени при ЖКБ проявляется гепатомегалией, болью, дискомфортом и болезненностью при пальпации в области правого подреберья. При развитии билиарной обструкции появляются желтуха, потемнение мочи, ахоличный кал.

Клинически поражение печени при хроническом панкреатите проявляется по-разному, не имеет специфических признаков и зависит от тяжести течения основного заболевания и причины, которая к нему привела. Пациенты могут предъявлять жалобы на боль/дискомфорт в правом и левом подреберье, в эпигастральной области. В этих же зонах отмечается болезненность при пальпации; наблюдается стеаторея, непреднамеренная потеря массы тела и т. д.

Повреждение печени при целиакии

Реактивный гепатит при целиакии, как правило, протекает бессимптомно или малосимптомно. Могут наблюдаться такие общие симптомы, как слабость и повышенная утомляемость. Реактивный гепатит прогрессирует крайне редко, поэтому выявление признаков печеночной недостаточности и портальной гипертензии указывает на вероятное наличие другого сопутствующего заболевания печени. При лабораторном исследовании отмечается умеренное (не более чем пятикратное) повышение активности АЛТ и АСТ в сыворотке крови. Соотношение АСТ к АЛТ, как правило, <1 . Гипербилирубинемия не характерна; только в случае прогрессирования на стадии тяжелого фиброза уровень билирубина повышается за счет конъюгированной фракции. Повышение активности ЩФ отмечается у 4–20% пациентов и в большинстве случаев отражает поражение костной ткани или служит признаком другого самостоятельного заболевания печени. Гипоальбуминемия и удлинение протромбинового времени могут быть обусловлены тяжелой мальабсорбцией. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) эхоструктура печени может варьировать от нормальной до соответствующей цирротической трансформации; также могут определяться косвенные признаки нераспознанной целиакии: расширенные петли тонкой кишки, ускоренная перистальтика, измененная складчатость, увеличенный объем желчного пузыря натошак. При гистологическом исследовании печени у пациентов с целиакией и реактивным гепатитом в большинстве случаев отмечаются незначительно/умеренно выраженные изменения неспецифического характера: перипортальное и дольковое воспаление с мононуклеарной инфильтрацией, отсутствие ступенчатых некрозов, гиперплазия клеток Купфера, возможен стеатоз. Патогномоничных для реактивного гепатита при целиакии гистологических изменений не описано; более того, они полностью обратимы при соблюдении аглютеновой диеты в течение 6–12 месяцев. При прогрессировании рассматриваемого гепатита в отдельных случаях могут развиваться тяжелый фиброз и цирротическая трансформация печени [86–88, 117]. Диагностика реактивного гепатита при целиакии основывается на исключении других форм поражения печени и оценке ответа на аглютеновую диету в течение 6–12 месяцев [19, 118].

Повреждение печени при ДЗСТ и системных васкулитах

Для ДЗСТ и системных васкулитов характерны:

- возможность развития реактивного гепатита в фазу обострения основного заболевания; реактивный гепатит в особенности характерен для системной красной волчанки;
- повышенная распространенность форм повреждения печени, связанных с поражением сосудов, тромбозом и ишемией, узловой регенераторной гиперплазии печени и нецирротической портальной гипертензии, синдрома Бадда — Киари;
- частая ассоциация с первичными аутоиммунными заболеваниями печени — АИГ, ПБХ, ПСХ;
- высокая распространенность лекарственного повреждения печени [24, 117, 119].

При реактивном гепатите, ассоциированном с обострением ДЗСТ, клинические проявления могут варьировать от малосимптомного течения до картины ОПН или хронической печеночной недостаточности. Чаще всего отмечается умеренное и преходящее повышение активности сывороточных аминотрансфераз, иногда также ферментов холестаза. В большинстве случаев ассоциированный с обострением ДЗСТ реактивный гепатит протекает доброкачественно. Как правило, отсутствует склонность к прогрессированию, и воспаление печени регрессирует на фоне снижения активности основного заболевания. В случае прогрессирующего течения необходимо искать другую самостоятельную причину повреждения печени.

Если ведущую патогенетическую роль в поражении печени играет васкулит, формируется узловая регенераторная гиперплазия печени, которая способствует формированию нецирротической портальной гипертензии. В части случаев повреждение печени предшествует диагностике ДЗСТ (в частности, системной красной волчанки) либо проявляется в среднем через пять лет после постановки диагноза ДЗСТ. Наиболее характерные отклонения показателей состояния печени представлены в табл. 1.6.1 [22, 120].

Таблица 1.6.1. Наиболее характерные отклонения показателей состояния печени при различных ДЗСТ [22, 24]

ДЗСТ	Наиболее характерные отклонения показателей состояния печени
Системная красная волчанка	<p>↑ АСТ, АЛТ и (или) ↑ЩФ, ГГТ, билирубина.</p> <p>Изолированное ↑ЩФ, как правило, отражает поражение костей.</p> <p>Изолированная гипербилирубинемия за счет неконъюгированной фракции, как правило, отражает гемолиз</p>
Ревматоидный артрит	↑ ЩФ и ГГТ
Болезнь Шегрена	↑ ЩФ и ГГТ

Реактивный гепатит не входит в число диагностических критериев ДЗСТ. Гистологические изменения при нем имеют неспецифический характер: отмечается слабо/умеренно выраженная лимфоцитарная инфильтрация портальных трактов и внутри долек, возможно наличие стеатоза; значительный фиброз не развивается. В отдельных случаях описано образование гранулем, регрессирующих на фоне терапии глюкокортикоидами [121]. При системной красной волчанке реактивный гепатит необходимо дифференцировать прежде всего с АИГ [23]. В обоих случаях наблюдается повышение иммуноглобулинов класса G (IgG) и обнаруживаются антинуклеарные антитела. Для АИГ характерно повышенное содержание плазматических клеток в составе воспалительного инфильтрата, отчетливо выраженные ступенчатые некрозы, наличие розеток гепатоцитов, значительного фиброза (табл. 1.6.2) [23]. В спорных случаях может проводиться иммуногистохимическое исследование: при реактивном гепатите и системной красной волчанке выявляется отложение C1q-компонента комплемента. Как при реактивном гепатите, так и при АИГ в большинстве случаев отмечается быстрый положительный ответ на лечение глюкокортикоидами.

При ревматоидном артрите чаще наблюдается реактивный гепатит с холестаазом, выраженность которого коррелирует с активностью заболевания (активность ГГТ коррелирует со скоростью оседания эритроцитов) [94]. Гистологические отклонения печени

носят неспецифический характер: незначительно выраженные воспалительные инфильтраты в портальных трактах, незначительный очаговый некроз гепатоцитов, холангит. Поскольку ревматоидный артрит, системная склеродермия и первичный синдром Шегрена особенно часто сочетаются с ПБХ и аутоиммунной холангиопатией, исключительно важное значение приобретает дифференциальная диагностика реактивного гепатита с этими заболеваниями [23].

При синдроме Фелти чаще встречается узловая регенераторная гиперплазия печени с формированием портальной гипертензии. При системной красной волчанке с продукцией антифосфолипидных антител и антифосфолипидном синдроме первым проявлением может быть тромбоз печеночных вен (синдром Бадда — Киари), также возможно развитие узловой регенераторной гиперплазии печени и веноокклюзионной болезни / синдрома синусоидальной обструкции [23].

Повреждение печени при эндокринных заболеваниях

При гипертиреозе может наблюдаться различный тип отклонений в показателях состояния печени. Изолированное повышение активности АЛТ и АСТ обычно отражает тканевую гипоксию и инфаркты гепатоцитов на почве повышения метаболической активности и увеличения потребности печени в кислороде. Гистологические изменения включают стеатоз, ядерную нерегулярность, гиперхроматизм в гепатоцитах и вакуолизацию цитоплазмы.

Возможен также холестатический тип поражения, что может быть обусловлено гипоксией на почве увеличения потребности печени в кислороде. Повышение активности ЩФ и ГГТ наблюдается примерно в 62–64% случаев тиреотоксикоза. Основным клиническим проявлением может стать тяжелая желтуха. Изолированное повышение уровня ЩФ обусловлено в основном костным изоферментом из-за повышенной активности остеобластов. В отдельных случаях наблюдаются нарушение синтетической функции печени. При гипертиреозе с сердечной недостаточностью наблюдается более выраженная, чем у пациентов без сердечной недостаточности, дисфункция печени (желтуха, гепатомегалия, асцит и коагулопатия). В систематическом обзоре и метаанализе было показано, что после начала приема антигипертиреоидных препаратов и достижения эутиреоза наблюдалась нормализация уровней АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубина и ГГТ у 83, 87, 53, 50 и 70% пациентов соответственно [35]. В систематическом обзоре и метаанализе показано, что у 55–60% пациентов, не получавших лечения гипертиреоза, имеется отклонение хотя бы одного показателя состояния печени [36]. Повышение уровней АЛТ, АСТ, ЩФ, общего билирубина и ГГТ отмечалось у 33, 23, 44, 12 и 24% пациентов соответственно [36]. В

большинстве случаев повреждение печени нетяжелое, однако в 1–2% случаев развивается фульминантный гепатит [35]. При болезни Грейвса активность aminотрансфераз нормализуется у 77–83% пациентов на фоне назначения тиреостатиков; лечение не следует откладывать из-за опасности развития ОПН.

При гипотиреозе и гиперкортицизме нередко повышается активность сывороточных aminотрансфераз, что может быть связано также с миопатией (в этом случае обычно наблюдается повышение активности АСТ и ЛДГ). Тяжелый гипотиреоз может имитировать печеночную недостаточность с развитием асцита, периферических отеков, гипераммониемии. Также эти пациенты находятся в группе риска развития ЖКБ.

II. Повреждение печени при инфекционных заболеваниях

Сепсис-индуцированное повреждение печени

Клинические фенотипы сепсис-индуцированного повреждения печени:

- гипоксический гепатит с печеночной недостаточностью или без нее;
- сепсис-индуцированный холестаза с печеночной недостаточностью или без нее.

Клиническая картина сепсис-индуцированного повреждения печени переменна: от полного отсутствия симптомов до признаков печеночной недостаточности. Как правило, пациент находится в тяжелом состоянии из-за основного заболевания, что отодвигает на второй план клинические признаки повреждения печени. При гипоксическом гепатите пациенты могут жаловаться на ощущение тяжести в области правого подреберья, при осмотре определяется увеличенная болезненная печень. Сепсис-индуцированный холестаза обычно проявляется желтухой. При присоединении печеночной недостаточности у пациентов развивается печеночная энцефалопатия и гипокоагуляция.

При септическом шоке повреждение печени клинически протекает в два этапа: сначала развивается гипоксический гепатит, через несколько дней присоединяется желтуха. Примерно 1/3 пациентов с сепсисом имеют признаки холестатической желтухи, которая появляется за 1–9 дней до первых положительных результатов бактериального посева крови [122, 123].

Основные гистологические изменения в печени при сепсисе (обычно их выявляют при аутопсии) включают портальное воспаление, центрилобулярный некроз, дольковое воспаление, апоптоз, холангит/холангиолит, стеатоз и баллонную дегенерацию. На животной модели показано, что через 15 часов от начала сепсиса наблюдается глубокий дефект конъюгации билирубина [39, 97].

Повреждение печени при бактериальной пневмонии

Вовлечение печени в патологический процесс у пациентов с пневмонией, вызванной различными бактериальными возбудителями, не имеет специфической симптоматики и, как правило, ограничивается повышением уровня сывороточных аминотрансфераз. Клиническая картина как у взрослых, так и у детей обусловлена основным заболеванием, а ее особенности зависят от возбудителя.

Есть данные о том, что у взрослых пациентов с пневмонией усталость, миалгия, низкий уровень гемоглобина, низкий уровень альбумина, повышенная активность АЛТ и АСТ служат индикаторами пневмонии, вызванной *Chlamydia psittaci* [124].

Повреждение печени при интраабдоминальных инфекциях и воспалительных заболеваниях органов малого таза

В небольшом количестве исследований описывается повреждение печени при интраабдоминальных инфекциях, которые развиваются на фоне травмы брюшной полости, периоперационных осложнений, кровотечений, кишечной непроходимости, острого панкреатита (панкреонекроза), осложненного течения ВЗК и т. д. и встречаются преимущественно у пациентов отделений интенсивной терапии. Согласно исследованию К. Guo et al. [99], основными предикторами повреждения печени в таких ситуациях служат два состояния: травма живота и абдоминальный компартмент-синдром — состояние, которое характеризуется повышением внутрибрюшного давления ≥ 20 мм рт. ст., что приводит к полиорганной дисфункции из-за нарушения кровоснабжения ОБП и грудной клетки. При повреждении печени клинически развиваются желтуха и печеночная недостаточность. В лабораторных тестах преимущественно повышается уровень билирубина. Основной путь повреждения печени — ишемия/реперфузия. Лечение и профилактика повреждения печени (и других органов) включают раннее выявление и устранение очага инфекции.

Повреждение печени может развиваться при воспалительных заболеваниях органов малого таза, к которым относятся инфекции матки, фаллопиевых труб и прилегающих к ним структур малого таза, их основными возбудителями являются *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*. Иногда у пациентов с этими инфекциями развивается перигепатит (синдром Фитца — Хью — Кертиса) — воспаление капсулы печени и прилегающих к ней поверхностей брюшины. Клинические проявления включают боль в правом подреберье или плевритическую боль, которая требует дифференциации с острым холециститом или плевритом. Уровни сывороточных аминотрансфераз обычно находятся в норме вследствие минимального поражения паренхимы печени [42].

Повреждение печени при глубоких микозах

Наиболее частым возбудителем инвазивной грибковой инфекции в указанных популяциях служат грибы рода *Candida*, включая *Candida albicans* и *Candida tropicalis*. Клиническое значение имеет вовлечение печени при системном аспергиллезе, заражении криптококками и т. д. [125].

У лиц без предшествующих заболеваний печени с ослабленным иммунитетом (в первую очередь при онкогематологических заболеваниях) описан хронический диссеминированный кандидоз, который протекает с вовлечением в патологический процесс печени и селезенки (гепатоспленический кандидоз) [126]. Клиническая картина гепатоспленического кандидоза проявляется лихорадкой с резкими скачками температуры и ощущением дискомфорта в правом подреберье, тошнотой и анорексией. В лабораторных тестах обычно повышены уровни ЩФ и ГГТ [127].

Методы визуализации (УЗИ, компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ)) обычно выявляют множественные небольшие, часто гиподенсные поражения печени и селезенки, которые позже могут стать гиперденсными вследствие кровоизлияний в них или кальцификации [125, 126].

Поражение печени при других грибковых инфекциях, включая диссеминированный аспергиллез, гистоплазмоз, криптококкоз, мукормикоз, трихоспороноз, встречается редко. Подробно вопросы диагностики, профилактики и лечения инвазивной грибковой инфекции рассматриваются в руководствах по инфекционным заболеваниям.

Повреждение печени специфическими патогенами

У пациентов с микобактериальной инфекцией, особенно с милиарным туберкулезом, описано повреждение печени, которое может проявляться гранулематозным гепатитом, холестатической желтухой, в редких случаях — печеночной недостаточностью или абсцессом. Туберкулез печени может развиваться в отсутствие явного туберкулеза легких. Клиническая картина включает лихорадку, боль в животе, увеличение печени. При этом важно понимать, что поражение печени при туберкулезе не имеет специфических клинических или лабораторных признаков, а также характерной картины при использовании методов визуализации. Наличие казеозных гранул при гистологическом исследовании указывает на правильный диагноз, обнаружение микобактерий туберкулеза с помощью тканевой полимеразной цепной реакции обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Атипичная микобактериemia, вызываемая *M. avium intracellulare* или

M. genavense, также может вызывать гранулематозный гепатит с повышением активности ЩФ и субфебрильной температурой у людей с ослабленным иммунитетом [42].

Сифилис вызывает повреждение печени, которое может проявляться только изменениями со стороны показателей состояния печени (преимущественно повышение уровня ЩФ) либо протекать в форме гепатита. Сифилитический гепатит характеризуется высоким уровнем ЩФ в сыворотке крови и нормальным или умеренным повышением активности сывороточных аминотрансфераз. У пациентов с третичным сифилисом в печени можно обнаружить творожистые образования с фиброзной капсулой [42].

Лептоспироз, вызываемый *Leptospira interrogans*, может протекать в виде одного из двух различных клинических вариантов: желтушного лептоспироза (> 90% случаев) или желтушно-геморрагической болезни (болезнь Вейля) (5–10% случаев) [128]. Первый вариант характеризуется симптомами, подобными вирусной инфекции: лихорадка и покраснение конъюнктивы. Второй вариант характеризуется тяжелой желтухой (уровень общего билирубина повышается приблизительно в 30 раз), тромбоцитопенией, почечной недостаточностью. Несмотря на серьезные нарушения функции печени и почек, гистологические изменения обычно незначительны и ограничиваются минимальным очаговым некрозом гепатоцитов. В случаях тяжелой желтухи может наблюдаться лейкоцитарная инфильтрация паренхимы печени и образование желчных тромбов [42].

Болезнь Лайма — это инфекция, вызываемая *Borrelia burgdorferi*, которая может поражать кожу, мышцы, печень, сердце и нервную систему. Поражение печени обычно ограничивается повышением активности сывороточных аминотрансфераз и ГГТ [42].

Лихорадка Ку — одна из зоонозных инфекций, вызываемых *Coxiella burnetii*, характеризуется рецидивирующей лихорадкой, головной болью и миалгиями и может поражать несколько органов, включая легкие, сердце и печень. У половины пациентов с лихорадкой Ку могут наблюдаться нарушения функции печени, а клинические проявления могут имитировать желтушную форму вирусного гепатита [129].

Пятнистая лихорадка Скалистых гор относится к категории риккетсиозов, характеризуется разнообразными клиническими проявлениями и варьирует от легкой формы до молниеносной, поражение печени протекает преимущественно в виде желтухи [42].

Особое внимание нужно уделить повреждению печени рядом негепатотропных вирусов (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ-1 и ВПГ-2, ВГЧ-6 и ВГЧ-7, VZV, вирус краснухи, кори, аденовирусы, парвовирус В19).

ВЭБ относится к семейству вирусов герпеса. Заражение обычно происходит в детском возрасте и протекает бессимптомно. У молодых взрослых эта инфекция может приводить к реализации клинической формы, известной как инфекционный мононуклеоз с вовлечением в патологический процесс печени. У пациентов наблюдается повышение сывороточных аминотрансфераз, гепатомегалия, спленомегалия, лимфоцитоз. Иногда заболевание протекает с желтухой и имитирует острый вирусный гепатит. В ряде случаев поражение печени при ВЭБ протекает без клинической картины инфекционного мононуклеоза и проявляется повышением активности АЛТ (обычно < 1000 МЕ/мл). Возраст таких пациентов, как правило, более 60 лет [107]. Есть данные о хроническом гепатите, вызванном ВЭБ-инфекцией, который встречается у иммунокомпетентных взрослых и обусловлен реактивацией ВЭБ и усилением вирусоспецифических реакций со стороны цитотоксических лимфоцитов [130, 131]. Критерии для установления этого диагноза были предложены U. Drebber et al. [132], а именно наличие предполагаемых гистопатологических особенностей, специфический серологический профиль и обнаружение генома ВЭБ в ткани печени. При диагностировании хронического гепатита неизвестной этиологии причиной может быть ВЭБ-инфекция, это нужно учитывать при проведении дифференциального диагноза.

Инфекция ЦМВ обычно у иммунокомпетентных взрослых протекает субклинически. Повреждение печени, связанное с ЦМВ-инфекцией, как правило, проявляется легким или умеренным повышением уровня сывороточных аминотрансфераз и ЩФ, желтуха встречается редко. У лиц с ослабленным иммунитетом ЦМВ может вызывать тяжелые заболевания легких, сетчатки, ЖКТ и печени. Около 10% реципиентов трансплантированной печени страдают гепатитом, ассоциированным с ЦМВ, в таких ситуациях речь идет не о первичной инфекции, а о ее реактивации [133]. При гистологическом исследовании печени у них может быть обнаружена лимфоцитарная инфильтрация, иногда — микроабсцессы.

Другие вирусы, такие как ВПГ-1 и ВПГ-2, VZV, ВГЧ-6, ВГЧ-7 и ВГЧ-8, иногда могут вызывать повреждение печени [134]. Есть сообщения о тяжелом и фульминантном гепатите, ассоциированном с ВПГ, у новорожденных, беременных и лиц с ослабленным иммунитетом. Основные клинические проявления тяжелого гепатита, ассоциированного с ВПГ: лихорадка (98%), коагулопатия (84%) и энцефалопатия (80%). В большинстве случаев (58%) диагноз впервые был поставлен при аутопсии, и только в 23% случаев заподозрен клинически. Факторы риска летального исхода или потребности в ТП при развитии тяжелого гепатита, ассоциированного с ВПГ в сравнении с теми, кто выздоровел: мужской

пол, возраст старше 40 лет, ослабленный иммунитет, активности АЛТ >5000 ед/л, тромбоциты $<70 \times 10^3/\text{л}$, коагулопатия, энцефалопатия, отсутствие противовирусной терапии [42].

При первичной инфекции, вызванной VZV, типичным проявлением служит генерализованная экзантематозная сыпь и незначительное повышение уровня сывороточных аминотрансфераз, что наблюдается приблизительно у каждого 4-го ребенка с VZV. После трансплантации органов первичная инфекция и реактивация VZV иногда могут вызывать тяжелые формы гепатита, включая его фульминантную форму с летальным исходом [135].

Инфекция ВГЧ-6, известная как Шестая болезнь, обычно возникает у младенцев в возрасте до двух лет. У взрослых она может быть причиной ОПН. М. Härmä et al. [108] сообщили, что ВГЧ-6 был обнаружен у 80% пациентов с ОПН неизвестной причины, что позволяет его рассматривать в качестве одного из этиологических факторов ее развития. Имеется несколько сообщений о гепатите, связанном с инфекцией ВГЧ-7 у детей [136]. Инфекция, вызванная парвовирусом В19, обычно вызывает инфекционную эритему у детей, а у взрослых — дисфункцию печени и гематологические нарушения. Имеется несколько сообщений о случаях инфицирования пациентов парвовирусом В19 с молниеносным гепатитом и апластической анемией [109].

Хорошо известно, что заражение краснухой во время беременности может вызвать повреждение печени у новорожденного. Краснуха у взрослых может протекать в форме острого гепатита с умеренным повышением уровня сывороточных аминотрансфераз [137, 138]. В этих случаях наиболее характерным результатом лабораторных исследований является заметное повышение уровня ЛДГ, в то время как холестаз наблюдается редко. Сообщалось, что повышение уровня ЛДГ обусловлено как изоферментом ЛДГ-3, получаемым из лимфоцитов/тромбоцитов, так и изоферментом ЛДГ-5, получаемым из печени [139]. Гистологические признаки типичны для острого гепатита, включая увеличение в размерах гепатоцитов, пятнистый некроз и инфильтрацию воспалительными клетками [139, 140].

При кори обычно активность сывороточных аминотрансфераз повышается не более чем в 5 раз, желтуха развивается редко [141].

Следует отметить, что краснуха или корь могут быть причиной нарушения функции печени у пациентов с кожной сыпью или лихорадкой, что может быть ошибочно интерпретировано

как лекарственная реакция, если пациент принимает какие-либо фармакологические средства.

Аденовирус обычно вызывает острые инфекции дыхательной системы и ЖКТ, но в редких случаях может приводить к фульминантному гепатиту [142].

III. Ишемическое повреждение печени

Острое ишемическое повреждение печени чаще развивается у пожилых мужчин, средний возраст которых, по имеющимся данным, составляет от 64 до 70 лет, а также у пациентов, страдающих сопутствующими заболеваниями, включая сердечную недостаточность или хроническую дыхательную недостаточность [111–113, 143]. Повреждению печени за 24–48 часов обычно предшествует эпизод выраженной артериальной гипотензии.

Клиническая картина включает проявления основного заболевания, приведшего к развитию ишемии печени (периферические отеки, гепатоюгулярный рефлюкс, одышка, аритмия), а также признаки поражения печени (боль в правом подреберье, гепатомегалия) [144, 145]. У части пациентов может развиваться энцефалопатия, в патогенезе которой задействовано несколько факторов: гипераммониемия на фоне ОПН, гипоксическое повреждение головного мозга, сепсис [146].

Для пациентов с ишемическим гепатитом характерно быстрое, кратковременное повышение уровня сывороточных аминотрансфераз (1000–3000 ед/л), а также резкое повышение уровня ЛДГ [114, 147]. Последнее лабораторное отклонение больше указывает на ишемический гепатит как причину повреждения печени, в отличие от вирусного гепатита. Уровень этих печеночных ферментов обычно достигает максимума в течение первых 24 часов заболевания, но через 24–72 часа активность ферментов снижается почти наполовину от своего максимального значения, а нормализация обычно происходит в течение 1–2 недель. У некоторых пациентов также повышается уровень билирубина сыворотки (у 36% пациентов), международное нормализованное отношение (МНО), протромбиновое время в рамках ОПН [148].

Застойная гепатопатия

У большинства пациентов с правосторонней сердечной недостаточностью практически отсутствуют симптомы, связанные с застоем в печени, но некоторые могут жаловаться на боль или дискомфорт в правом верхнем квадранте живота [149]. Обычно это связано с гепатомегалией. Объективно отмечается увеличение размеров печени, может быть

болезненность при пальпации. Определяются клинические признаки основного заболевания, которое привело к застойной сердечной недостаточности: вынужденное положение (ортопноэ), набухшие яремные вены вследствие повышения в них давления, отеки лодыжек и крестцовой области, III тон слева, у основания мечевидного отростка при аускультации сердца (вследствие ригидности стенок правого желудочка), незвучные влажные хрипы в задненижних отделах легких (гидроторакс) [145].

Выраженный застой приводит к массивной гепатомегалии и может вызывать желтуху. Асцит служит результатом системной венозной гипертензии; спленомегалия возникает нечасто. Поскольку при застойной гепатопатии существует связь с системной венозной гипертензией, то присутствует гепатоюгулярный рефлюкс, что отличает данное состояние от печеночного застоя при синдроме Бадда — Киари.

IV. Криптогенный хронический гепатит

Это хроническое заболевание печени, при котором исключены все известные причины заболевания печени и его невозможно объяснить результатами клинических, лабораторных и гистологических данных обследования, оно может прогрессировать до ЦП, развития гепатоцеллюлярной карциномы и требовать ТП.

Клиническая картина вариабельна и неспецифична: симптомы могут отсутствовать, могут иметь место такие общие признаки, как слабость и утомляемость; иногда пациенты ощущают чувство тяжести в области правого подреберья. При физикальном осмотре можно обнаружить умеренно выраженную гепатомегалию.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

I. Реактивный гепатит

В большинстве клинических ситуаций диагноз реактивного гепатита основывается на наличии у пациента того или иного заболевания органов ЖКТ, потенциально вовлекающего в патологический процесс печень, обнаружении повышения показателей состояния печени и исключении самостоятельного заболевания печени.

Повреждение печени при воспалительных заболеваниях кишечника

Критерии установления диагноза реактивного гепатита при ВЗК основываются на патогномоничных данных:

- 1) анамнестические данные (подтвержденный диагноз ЯК или БК);
- 2) лабораторные исследования (степень активности ВЗК; повышение уровня аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) и других показателей состояния печени в сыворотке крови);
- 3) инструментальное обследование (колоноскопия/илеоколоноскопия, УЗИ ОБП, МРТ ОБП, магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), КТ ОБП);
- 4) исключение других причин гепатита (вирусного, аутоиммунного, лекарственного поражения печени на фоне лечения ВЗК и лекарственно-индуцированного аутоиммунноподобного гепатита, ПСХ, жировой болезни печени (АБП, НАЖБП и пр.).

Однозначных диагностических критериев реактивного гепатита на фоне ВЗК не существует. Диагноз устанавливают на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины и лабораторных, инструментальных изменений и исключения первичного заболевания печени, а также улучшения или полного разрешения биохимических и (или) гистологических изменений в печени на фоне снижения активности ВЗК.

Особенности диагностики повреждения печени у детей при ВЗК

У детей ЩФ не служит надежным лабораторным маркером холестаза из-за повышенного обмена и роста костей, поэтому важное значение имеет непропорциональное повышение ГГТ по сравнению с АЛТ, что особенно актуально в диагностике ПСХ у пациентов с ВЗК [150].

Также у детей с ВЗК часто наблюдается повышение АЛТ [72], которое обычно не превышает 2 ВГН. Если такое отклонение сохраняется более одного месяца или уровень АЛТ ≥ 2 ВГН, то требуется незамедлительное обследование пациента для уточнения характера поражения печени с фокусом внимания на возможность развития ЛПП, так как многие препараты для лечения ВЗК имеют потенциал гепатотоксичности (см. приложение Б, рис. 3, 4) [151–155].

Повреждение печени при патологии панкреатобилиарной зоны

Критерии установления диагноза реактивного гепатита при патологии панкреатобилиарной зоны основываются на патогномоничных данных:

- 1) анамнестические данные (подтвержденный диагноз панкреатобилиарной области);
- 2) лабораторные исследования (степень активности и интенсивности основного заболевания, его осложнений; повышение активности сывороточных аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) и других показателей состояния печени);
- 3) инструментальное обследование (УЗИ ОБП, МРТ ОБП, МРХПГ, КТ ОБП);

4) исключение других причин гепатита (вирусного, аутоиммунного, лекарственного поражения печени, ПСХ, АБП, НАЖБП, жировой болезни печени специфической этиологии и пр).

Однозначных диагностических критериев реактивного гепатита на фоне заболеваний панкреатобилиарной области не существует. Диагноз выставляется на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины и лабораторных, инструментальных изменений и исключения первичного заболевания печени, а также улучшения или полного разрешения биохимических и (или) гистологических изменений в печени на фоне снижения активности заболеваний панкреатобилиарной системы.

Повреждение печени при целиакии

Критерии установления диагноза реактивного гепатита при целиакии четко не разработаны.

Этот диагноз устанавливают на основании следующих данных:

— клинические (установленный диагноз целиакии, возможное наличие астенического синдрома);

— лабораторные (персистирующее повышение активности сывороточных аминотрансфераз; на стадии тяжелого фиброза возможно повышение конъюгированного билирубина);

— инструментальные: отсутствие очаговых изменений и признаков билиарной гипертензии по данным УЗИ; нетяжелые, неспецифические изменения по данным биопсии печени, если она выполнялась (легкая/умеренная мононуклеарная инфильтрация перипортальных отделов и внутри долек, отсутствие ступенчатых некрозов, гиперплазия клеток Купфера, возможный стеатоз);

— исключение других хронических заболеваний печени: хронического вирусного гепатита В, С, АБП, НАЖБП, АИГ, ПБХ, ПСХ и АИХ, болезни Вильсона, дефицита α 1-антитрипсина, гемохроматоза;

— результаты соблюдения аглютеновой диеты в течение 6–12 месяцев (нормализация активности сывороточных аминотрансфераз, регрессия гистологических изменений в печени). Исключение составляют случаи выраженного фиброза и цирротической трансформации печени.

Повреждение печени при ДЗСТ и системных васкулитах

Критерии установления диагноза реактивного гепатита, ассоциированного с ДЗСТ и системным васкулитом, четко не разработаны [23]. Этот диагноз устанавливают на основании следующих данных:

- клинические (уже установленный ДЗСТ, возможный астенический синдром);
- лабораторные (персистирующее повышение активности сывороточных aminотрансфераз, иногда ЩФ, уровня билирубина);
- инструментальные: отсутствие очаговых изменений и признаков билиарной гипертензии по данным УЗИ; неспецифические изменения (внутридольковые инфильтраты с малым количеством лимфоцитов, слабовыраженное хроническое воспаление, холестаза) и отсутствие специфических признаков других заболеваний по данным биопсии печени;
- исключение других хронических заболеваний печени: хронического вирусного гепатита В, С, АБП, НАЖБП, АИГ, ПБХ, ПСХ и АИХ, болезни Вильсона, дефицита α 1-антитрипсина, гемохроматоза;
- результат лечения (разрешение биохимических и (или) гистологических изменений на фоне снижения активности основного заболевания);

С целью надежного исключения первичных аутоиммунных заболеваний печени важно опираться на имеющиеся диагностические критерии этих заболеваний и в недостаточно ясных случаях — на данные биопсии печени. Дифференциальная диагностика позволяет в большинстве случаев на более ранних стадиях определить верную тактику лечения и предотвратить прогрессирование повреждения печени. В табл. 2.1.1 приводятся клинические гистологические различия реактивного гепатита при системной красной волчанке и АИГ [23, 156].

Таблица 2.1.1. Клинические и гистологические различия реактивного гепатита при системной красной волчанке и АИГ

Параметры	Реактивный гепатит при системной красной волчанке	АИГ
------------------	--	------------

Симптомы	Характерны артралгия или артрит, лихорадка, потеря аппетита, слабость	Бессимптомное течение (35%), общая слабость, небольшая боль в правом подреберье, тошнота, желтуха, артралгия, редко сыпь или лихорадка
ANA	Выявляются у большинства пациентов	Выявляются в 80% случаев при АИГ 1-го типа
Волчаночный антикоагулянт	Выявляется	Обычно не выявляется
Антирибосомальные антитела	Выявляются примерно у 2/3 пациентов	Не характерны
ds-ДНК	Выявляются	Выявляются с частотой до 57%
anti-SMA	Выявляются редко	Обычно выявляются при АИГ 1-го типа
anti-LKM	Не выявляются	Выявляются при АИГ 2-го типа
anti-SLA	Не выявляются	Выявляются при АИГ 3-го типа
Гистологические данные	Неспецифические изменения: внутридольковые инфильтраты с малым количеством лимфоцитов, слабовыраженное хроническое воспаление	Интерфейс-гепатит, лимфоцитарные инфильтраты в портальных трактах с распространением в дольку, эмпериполез (активное проникновение одной клетки в другую и сквозь нее), розеткообразование

Прогрессирование	В большинстве случаев отсутствует	Как правило, прогрессирует с развитием цирроза печени
Прогноз	Благоприятный	В отсутствие лечения 10-летняя выживаемость < 27%

ds-ДНК — двуспиральная нативная ДНК; ANA (anti-nuclear antibodies) — антинуклеарные антитела; anti-SMA (anti-smooth muscle antibodies) — антитела к гладким мышцам; anti-LKM (liver-kidney microsomal antibodies) — антитела к микросомам печени и почек; anti-SLA (anti-soluble liver antigen) — антитела к растворимому печеночному антигену.

Повреждение печени при эндокринных заболеваниях

Критерии установления диагноза реактивного гепатита, ассоциированного с гипертиреозом, не разработаны. Этот диагноз устанавливают на основании следующих данных:

- клинические (уже установленный гипертиреоз, возможен астенический синдром);
- лабораторные (персистирующее повышение активности сывороточных aminотрансфераз, в ряде случаев — ферментов холестаза, уровня общего билирубина, в отдельных случаях — снижение показателей белковосинтетической функции печени);
- инструментальные: отсутствие очаговых изменений и признаков билиарной гипертензии по данным УЗИ;
- исключение других хронических заболеваний печени: хронического вирусного гепатита В, С, АБП, НАЖБП, АИГ, ПБХ, ПСХ и АИХ, болезни Вильсона, дефицита α 1-антитрипсина, гемохроматоза;
- результат лечения (разрешение биохимических и (или) гистологических изменений на фоне нормализации функции щитовидной железы) [35].

В большинстве случаев проведения биопсии печени для верификации реактивного гепатита при тиреотоксикозе не требуется.

II. Повреждение печени при инфекционных заболеваниях

Сепсис-индуцированное повреждение печени

В основе диагноза лежат три критерия:

- клинические признаки сердечной, сосудистой и (или) дыхательной недостаточности;
- длительное или транзиторное повышение в сыворотке крови активности aminотрансфераз (в 20 раз по сравнению с ВГН);
- исключение других возможных причин повреждения печени.

В качестве характерного признака используется значительное увеличение МНО, снижение протромбина, возможно повышение уровня билирубина и присоединение желтухи. При сепсис-индуцированном холестазе повышается уровень ЩФ и билирубина преимущественно за счет прямой фракции [38, 40].

Повреждение печени при пневмонии, интраабдоминальных инфекциях, воспалительных заболеваниях малого таза, глубоких микозах

Диагноз повреждения печени, ассоциированного с инфекционным заболеванием вне зависимости от его локализации (пневмония, интраабдоминальные инфекции, воспалительные заболевания малого таза, глубокие микозы), предполагает следующие критерии:

- а) диагностированный источник инфекции/возбудителя;
- б) отсутствие предшествующего заболевания печени;
- в) повышение сывороточных aminотрансфераз в период инфекции и их нормализация на фоне ее разрешения.

Актуальность данной информации позволяет избежать ненужных диагностических процедур и экономических затрат в рамках поиска самостоятельного заболевания печени как у взрослых, так и у детей [98, 99, 125, 126, 157].

Повреждение печени специфическими патогенами

Диагноз повреждения печени специфическими патогенами основан на повышении показателей печеночной панели, характерной клинической картине (раздел 1.6) и выявлении специфического возбудителя согласно соответствующим клиническим рекомендациям. Нередко решающую роль в диагностическом поиске играет биопсия печени. Например, наличие казеозных гранул при гистологическом исследовании ткани печени указывает на туберкулез печени, обнаружение микобактерий туберкулеза с

помощью тканевой полимеразной цепной реакции обладает высокой чувствительностью и специфичностью [42, 158]. При хроническом гепатите, вызванном ВЭБ-инфекцией, геном вируса можно обнаружить в ткани печени [132].

III. Ишемическое повреждение печени

Диагноз *острого ишемического повреждения печени* основывается на трех общепринятых критериях:

- 1) клиническая картина сердечной, сердечно-сосудистой или дыхательной недостаточности;
- 2) резкое, но кратковременное повышение активности сывороточных аминотрансфераз, ЛДГ;
- 3) исключение других наиболее частых причин острого повреждения печени (острый вирусный гепатит, поражение печени, вызванное токсинами или лекарственными препаратами) [110].

Застойная гепатопатия диагностируется у пациентов с правосторонней сердечной недостаточностью при наличии болезненной гепатомегалии (95–99%), асцита (7–49%), спленомегалии (12–25%) и (или) желтухи (< 20%) [159]. Кроме того, у пациентов часто наблюдаются признаки, указывающие на сердечную недостаточность, включая периферические отеки и плевральный выпот. Результаты лабораторных тестов демонстрируют умеренную гипербилирубинемия (не более 3 ВГН), повышенный уровень (обычно менее чем в 2–3 раза) сывороточных аминотрансфераз и удлиненное протромбиновое время / МНО [160]. При наличии асцита характерен высокий градиент концентрации альбумина между сывороткой крови и асцитической жидкостью (сывороточно-асцитический альбуминовый градиент (СААГ) $\geq 1,1$ г/дл (11 г/л). Комбинация высокого общего белка асцитической жидкости (как правило, > 2,5 г/дл (25 г/л)) и СААГ $\geq 1,1$ г/дл (11 г/л) предполагает застойную гепатопатию и дифференцирует портальную гипертензию от ЦП (как правило, уровень общего белка < 2,5 г/дл (25 г/л) плюс СААГ $\geq 1,1$ г/дл (11 г/л)) [161]. Предполагаемый диагноз может быть подтвержден с помощью УЗИ печени, которое обычно показывает расширение печеночных вен [54].

IV. Криптогенный гепатит

Криптогенный хронический гепатит характеризуется стойким и нередко прогрессирующим поражением печени. Этот диагноз требует исключения всех известных причин заболеваний

печени, что во многом зависит от компетентности, скрупулезности исследователя, а также диагностических ресурсов, доступных для проведения всестороннего обследования пациента.

Обследование пациента с подозрением на криптогенный гепатит должно быть стандартизованным, чтобы убедиться в том, что все диагностические ресурсы использованы. В 2011 г. A.J. Czaja предложил алгоритм для обследования пациента с подозрением на криптогенный гепатит [62]. В 2023 г. этот алгоритм был модифицирован G.G.L. Cançado et al. [116] согласно новым диагностическим критериям НАЖБП [162]. Алгоритм обследования пациента с персистирующим повышением активности параметров печеночной панели с целью диагностики криптогенного гепатита представлен на рис. 1 в приложении Б. В связи с тем, что некоторые заболевания могут протекать скрыто, актуально проводить повторное обследование этих пациентов для поиска причины повреждения печени, их кратность определяет врач.

2.1 Жалобы и анамнез

Жалобы и анамнез описаны в разделе 1.6 «Клиническая картина».

2.2 Физикальное обследование

- Всем пациентам с подозрением на вовлечение в патологический процесс печени (реактивный гепатит) независимо от характера основного заболевания рекомендован прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный, а при его отсутствии — врача-терапевта/врача-педиатра, врача общей практики (семейного врача) с целью верификации диагноза [14, 54, 80, 145, 163–165].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Физикальное исследование пациентов с реактивным гепатитом проводится согласно общепринятому плану и включает общий осмотр, оценку общего состояния, сознания, кожных покровов и далее — основных органов и систем [14, 145].

Данные физикального обследования описаны в разделе «Клиническая картина».

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Всем пациентам (взрослым и детям) с вовлечением в патологический процесс печени (реактивным гепатитом) независимо от характера основного заболевания рекомендуется выполнить общий (клинический) анализ крови с целью определения выраженности воспалительных изменений [14, 54, 80, 166].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам (взрослым и детям) с вовлечением в патологический процесс печени (реактивный гепатит) независимо от характера основного заболевания рекомендуется выполнить анализ крови биохимический общетерапевтический, включая такие показатели, как исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови, исследование уровня билирубина свободного (неконъюгированного) в крови, исследование уровня креатинина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови, определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови (ГГТ), определение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови, исследование уровня глюкозы в крови, для оценки некровоспалительной активности, холестаза, синтетической функции печени и функции почек [3, 8, 38–40, 42, 64, 98, 111, 124, 157, 167–171].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3) - дети.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2) - взрослые.

Комментарии: Примеры: при билиарной обструкции повышается активность сывороточных аминотрансфераз (обычно в диапазоне 400–500 Ед/л, иногда — > 1000 Ед/л), ГГТ, ЩФ, уровень билирубина, все эти параметры самостоятельно нормализуются при восстановлении тока желчи [172]. При уровне АЛТ, превышающем ВГН приблизительно в 3 раза или равном 150 МЕ/л, вероятность развития билиарного панкреатита составляет 95%.

При ВЗК развитие реактивного гепатита характеризуется повышением активности АЛТ и АСТ, в случае его холестатической формы повышается уровень ГГТ, общего билирубина и

его прямой фракции [173, 174]. В дифференциальный диагноз необходимо включать лекарственное поражение печени при применении биологической терапии ВЗК [64, 167].

При нелеченой целиакии повышение активности сывороточных аминотрансфераз (иногда как единственное проявление) встречается у 40% взрослых и 60% детей на момент постановки диагноза. При этом клинические или серологические признаки целиакии выявляются у 9% лиц с хронической необъяснимой гипераминотрансфераземией. Повышенные уровни АЛТ и АСТ (не более чем в 5 раз от ВГН с АСТ/АЛТ < 1) могут длительно персистировать. На фоне соблюдения аглютеновой диеты в течение 6–12 месяцев происходит нормализация активности сывороточных аминотрансфераз, а также гистологических изменений [21]. При реактивном гепатите на фоне эндокринных заболеваний, ДЗСТ и т. д. наблюдаются аналогичные неспецифичные лабораторные отклонения [22, 35, 175–177].

- Всем пациентам (взрослым и детям) с вовлечением в патологический процесс печени и признаками печеночной недостаточности независимо от характера основного заболевания рекомендуется выполнение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза), включая определение таких показателей, как международное нормализованное отношение (МНО), протромбиновый индекс (%), фибриноген (исследование уровня фибриногена в крови), протромбин, протромбиновое время (определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или плазме), для оценки функции печени по коагуляционному статусу [54, 166, 178].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: При печеночной недостаточности отмечается снижение синтеза всех плазменных факторов коагуляции — как про-, так и антикоагулянтных. В большей степени при использовании стандартных тестов выявляют признаки гипокоагуляции: повышение МНО, снижение протромбинового времени и уровня фибриногена.

- Рекомендовано всем пациентам (взрослым и детям) с вовлечением в патологический процесс печени и признаками печеночной недостаточности с повышенным уровнем креатинина в крови исследование общего (клинического) анализа мочи для исключения протеинурии, цилиндрурии как признака самостоятельного заболевания почек и дифференциальной диагностики с острым повреждением почек в рамках печеночной недостаточности [14, 54, 179–182].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Рекомендовано пациентам (взрослым и детям) с вовлечением в патологический процесс печени (предполагаемый реактивный гепатит) независимо от характера основного заболевания с целью исключения вирусных гепатитов определение антигена (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение суммарных антител классов М и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови; дополнительно при высокой биохимической активности - определение антител класса М (anti-HAV IgM) к вирусу гепатита А (Hepatitis A virus) в крови, определение антител класса М (anti-HEV IgM) к вирусу гепатита Е (Hepatitis E virus) в крови [166, 178, 183].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Рекомендовано пациентам (взрослым и детям) при отсутствии нормализации показателей печеночной панели на фоне стабилизации основного заболевания с целью дифференциального диагноза первичного гемохроматоза, аутоиммунных заболеваний печени, болезни Вильсона рассмотреть исследование насыщения трансферрина железом в крови, исследование уровня иммуноглобулина М в крови, исследование уровня иммуноглобулина G в крови, пациентам в возрасте до 40 лет — исследование уровня церулоплазмينا в крови [166, 178, 183].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Рекомендуется всем пациентам (взрослым и детям) с персистирующим повышением активности сывороточных аминотрансфераз неясного генеза и (или) наличием хронического заболевания печени неуточненной этиологии использовать поэтапный алгоритм диагностики с целью исключения целиакии: на первом этапе проводится определение содержания антител к тканевой трансглутаминазе в крови (IgA, при подтвержденном дефиците общего уровня IgA — IgG); при положительном результате их дополняют определением содержания антител к эндомизию в крови (IgA, при подтвержденном дефиците общего уровня IgA — IgG) (рис. 2, приложение Б) [118, 184–186].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Следует помнить, что диагностическая точность серологических тестов на целиакию у пациентов с хроническими заболеваниями печени значительно ниже, чем в общей популяции. Повышена частота ложноположительных результатов, что отчасти объясняется повышенной кишечной проницаемостью для антигенов, в том числе глютена. Вероятность ложноположительного результата возрастает по мере прогрессирования фиброза печени. Поэтому у лиц с прогрессирующим фиброзом печени необходима осторожная интерпретация результатов исследования антител к тканевой трансглутаминазе [118, 187, 188]. Тест на антитела к эндомизию обладает меньшей чувствительностью, чем тест на антитела к тканевой трансглутаминазе, но более высокой специфичностью (>99%), даже при прогрессирующем хроническом заболевании печени. При этом антитела к эндомизию (с тканью пищевода обезьяны или пуповины) технически определять сложнее.

Тест на антитела к глиадину нецелесообразен к применению в связи с очень высокой частотой ложноположительных результатов (>20%). На результаты серологических тестов может повлиять наличие селективного дефицита IgA, частота которого при целиакии повышена, степень повреждения кишечника (чувствительность ниже при меньшей степени атрофии ворсин), соблюдение безглютеновой диеты еще до проведения серологического скрининга [118, 187, 188].

- Пациентам (взрослым и детям) с повышением активности сывороточных аминотрансфераз с отношением АСТ/АЛТ > 1 при ДЗСТ или системном васкулите рекомендуется определение активности креатинкиназы в крови для исключения мышечного происхождения повышения АЛТ и АСТ во избежание гипердиагностики реактивного гепатита [189–192].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5) – дети.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4) – взрослые.

Комментарии: Оценка активности креатинкиназы (креатинфосфокиназы) в таких случаях может иметь решающее значение в дифференциальной диагностике. Высокая активность мышечных ферментов креатинфосфокиназы, АСТ, АЛТ, альдолазы и ЛДГ — маркер дегенерации мышечных клеток или повреждения клеточной мембраны. Повышенные аминотрансферазы могут быть ошибочно интерпретированы как дисфункция печени.

Оценка уровня миоглобина также может применяться для оценки уровня повреждения мышц, его концентрация коррелирует с активностью заболевания [189–192].

- Пациентам с повышением активности сывороточных ГГТ и ЩФ и болезнью Шегрена или системной склеродермией рекомендовано определение содержания антител к антигенам митохондрий в крови (определение АМА в сыворотке крови) с целью ранней диагностики ПБХ [23, 193, 194].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5) – дети.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2) – взрослые.

Комментарии: При болезни Шегрена ПБХ составляет до половины всех случаев поражения печени. АМА определяются более чем у 20% пациентов. Важно диагностировать ПБХ на ранней стадии и начать базисную терапию [23, 193, 194].

- Не рекомендуется пациентам (взрослым и детям) с повышением показателей печеночной панели (без предшествующего заболевания печени) в разгар пневмонии и при нормализации этих параметров в динамике при разрешении инфекции проводить диагностические процедуры для выявления самостоятельной причины повреждения печени во избежание лишних экономических затрат [98, 157, 195].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: В исследовании на взрослых с серологически подтвержденной внебольничной пневмонией *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* без предшествующих заболеваний печени было показано, что уровень сывороточных аминотрансфераз у них умеренно повышается в 36,4 и 10,5% случаев соответственно и нормализуется при разрешении инфекции [98].

Есть данные о том, что у взрослых пациентов с пневмонией усталость, миалгия, низкий уровень гемоглобина, низкий уровень альбумина, повышенная активность АЛТ и АСТ служат предикторами пневмонии, вызванной *Chlamydia psittaci* [124].

В детской популяции актуальность представляет микоплазменная пневмония. Данный вид инфекции вовлекает в патологический процесс любые органы и системы человеческого организма, включая печень. В клиническом исследовании D. Jujaray et al. [157, 195] с участием 105 детей без предшествующего заболевания печени было показано, что в период микоплазменной пневмонии у них повышаются сывороточные аминотрансферазы, что обычно не сопровождается клиническими симптомами и полностью разрешается на фоне выздоровления.

Актуальность данной информации позволяет избежать ненужных диагностических процедур для выявления самостоятельного заболевания печени как у взрослых, так и у детей. Отсутствие предшествующего заболевания печени, повышение сывороточных аминотрансфераз в период инфекции, их нормализация на фоне ее разрешения служат признаками неспецифического реактивного гепатита.

- Пациентам с признаками острого повреждения печени на фоне шока, острой сердечно-сосудистой или дыхательной недостаточности рекомендовано дополнительное исследование уровня альбумина в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови, исследование уровня креатинина в крови, а также коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза), включая определение международного нормализованного отношения (МНО) и (или) определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме для подтверждения ишемического генеза повреждения печени, а также с целью оценки функции печени и почек [111, 123, 196].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: Лабораторные признаки гипоксического (ишемического) гепатита: внезапное и значительное повышение уровня АСТ, АЛТ, ЛДГ, которые достигают своего пика примерно через 24 ч после поступления пациента в отделение интенсивной терапии и далее в течение 10–15 дней снижаются до исходного уровня. Первоначально АСТ превышает АЛТ, но поскольку АЛТ снижается медленнее, в течение трех дней после пика наблюдается обратное изменение соотношения АСТ/АЛТ. Данные биохимические изменения не являются патогномичными и требуют исключения других причин — лекарственного поражения печени, острого вирусного гепатита. Однако исследования показали, что внезапное и значительное повышение активности АСТ в 50% случаев

обусловлено гипоксическим гепатитом. Более того, оно часто ассоциируется с увеличением протромбинового времени и сопровождается дополнительными признаками гипоперфузии органов-мишеней, такими как нарушение функции почек и повышение уровня лактата. Быстрое повышение и последующее снижение уровня сывороточных аминотрансфераз с изменением исходного соотношения АСТ/АЛТ, удлинение протромбинового времени и повышение уровня креатинина в сыворотке крови составляют триаду биохимических нарушений, которые могут свидетельствовать о диагнозе гипоксического гепатита, как это было предложено J.M. Raugich et al. [113].

Гипоксический гепатит должен быть своевременно диагностирован, так как относится к независимым факторам неблагоприятного жизненного прогноза пациента и внутригоспитальной летальности [111, 113, 123].

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам (взрослым и детям) с реактивным гепатитом / повреждением печени в рамках других заболеваний (других гепатитов) рекомендуется проведение УЗИ органов брюшной полости (комплексное) для оценки эхогенности печени, исключения билиарной гипертензии, очаговых образований печени, оценки проходимости сосудов печени, выявления признаков портальной гипертензии для дифференциального диагноза в целях исключения первичных самостоятельных заболеваний печени [15, 54, 166, 168, 169, 178, 197].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: УЗИ ОБП позволяет исключить очаговые изменения печени, которые также могут сопровождаться повышением активности сывороточных аминотрансфераз, признаками цирротической трансформации печени и портальной гипертензии, которые, как правило, развиваются в исходе других самостоятельных заболеваний печени и крайне редко — при реактивном гепатите и других гепатитах [166, 197, 198]. Взрослым пациентам с реактивным гепатитом или хроническим криптогенным гепатитом при наличии признаков портальной гипертензии и цирротической трансформации печени необходимо следовать действующим клиническим рекомендациям по ЦП [199]; детям — другим нормативным документам [200–202].

- Рекомендуется при подозрении на вовлечение панкреатобилиарной системы в патологический процесс у пациентов с реактивным гепатитом или хроническим криптогенным гепатитом селективное проведение магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) с целью дифференциального диагноза [203, 204].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: В педиатрической практике у пациентов с ВЗК МРХПГ должна интерпретироваться опытными рентгенологами для дифференциального диагноза ПСХ и, например, мальформации холедоха. Международная группа по изучению ПСХ представила консенсусный документ с определениями и предлагаемыми стандартами признаков ПСХ при проведении МРХПГ, что позволяет стандартизировать подход к диагностике, оценке тяжести заболевания, последующему наблюдению и выявлению осложнений [205].

- Рекомендуется при обнаружении сложноинтерпретируемых УЗ-изменений для уточнения характера поражения печени или при подозрении на объемное образование с целью уточнения его природы рассмотреть проведение КТ или МРТ органов брюшной полости с внутривенным (в/в) болюсным контрастированием по показаниям [206–211].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Рекомендуется детям с реактивным гепатитом или хроническим криптогенным гепатитом селективное (при возможности) проведение фиброэластометрии печени (эластометрия печени) для неинвазивной оценки стадии фиброза [164, 249, 251]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: в педиатрической практике ограничено применение инвазивных инструментальных методов. Фиброэластометрия печени (эластометрия печени) достаточно точный неинвазивный метод диагностики фиброза при поражении печени у детей различной этиологии, в особенности для верификации выраженного фиброза и цирроза печени [250, 252].

2.5 Иные диагностические исследования

- Рекомендуется в неясных случаях при подозрении на реактивный гепатит / повреждение печени в рамках других заболеваний, если неинвазивные методы не позволяют установить диагноз, выполнение биопсии печени (чрескожной биопсии печени или биопсии печени при помощи лапароскопии) с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала печени с целью уточнения диагноза / дифференциального диагноза [21, 22, 62, 212–215].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Биопсия печени не рекомендуется в качестве рутинного исследования при обоснованном подозрении на реактивный гепатит / поражение печени в рамках других заболеваний из-за ожидаемо неспецифического характера результатов и высокой частоты достижения положительного ответа на фоне лечения основного заболевания. Однако в неясных случаях биопсия действительно может существенно повлиять на тактику лечения и прогноз. В подобных ситуациях следует исключить самостоятельные заболевания печени, в особенности первичные аутоиммунные заболевания и лекарственное поражение печени, которые часто наблюдаются при ДЗСТ и отличаются прогрессирующим течением. При реактивном гепатите при целиакии биопсия показана в следующих ситуациях:

- а) сохранение повышенной активности aminотрансфераз по истечении 1 года строгого соблюдения безглютеновой диеты;
- б) более чем пятикратное от ВГН повышение активности сывороточных aminотрансфераз;
- в) соотношение активности АСТ к АЛТ >1 ;
- г) наличие признаков внутрипеченочного холестаза (нехарактерный паттерн повреждения);
- д) наличие признаков прогрессирования болезни [21, 212].

Возможность проведения биопсии печени у детей с ВЗК и подозрением на ПСХ рассматривается в следующих случаях:

- нормальное билиарное дерево при проведении МРХПГ;
- или повышенный уровень IgG и наличие аутоантител, специфичных для аутоиммунного заболевания печени;
- или клиническая неопределенность в диагнозе перед началом индукционной терапии ВЗК.

Таким образом, гистологическое исследование биоптата печени необходимо для оценки наличия ПСХ мелких протоков у детей с преобладающим холестатическим биохимическим профилем и нормальным билиарным деревом при МРХПГ. Детям с чисто холестатическим профилем печеночных ферментов и ПСХ крупных протоков, выявленном при МРХПГ, биопсия печени может не потребоваться, но решение о целесообразности биопсии печени в этом случае принимается специалистами, ведущими пациента [70].

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

- Пациентам с реактивным гепатитом / повреждением печени в рамках других заболеваний рекомендуется лечение, направленное на достижение ремиссии или снижение активности или излечение основного заболевания (согласно соответствующим клиническим рекомендациям), которое привело к повреждению печени, с целью разрешения патологического процесса в печени [21, 22, 42, 212, 213].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: В большинстве случаев специфическое лечение поражения печени в рамках реактивного гепатита / повреждения печени при других заболеваниях не требуется, поскольку терапия основного заболевания оказывает благоприятный эффект и на патофизиологические процессы в печени [21, 22, 52, 212, 213, 242].

Клинические рекомендации по лечению основных заболеваний, при которых возможно повреждение печени (реактивный гепатит), представлены ниже по ссылкам:

- Болезнь Крона (взрослые) [174]
- Болезнь Крона (дети) [216]
- Внебольничная пневмония у взрослых [217]
- Врожденная цитомегаловирусная инфекция [218]
- Гипотиреоз (взрослые) [219]
- Желчнокаменная болезнь (взрослые) [220]
- Желчнокаменная болезнь (дети) [221]
- Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), взрослые [222]
- Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), дети [223]
- Острый панкреатит (взрослые, дети) [224]

- Пневмония внебольничная (дети) [225]
 - Ревматоидный артрит (взрослые) [226]
 - Сахарный диабет 2-го типа у взрослых [227]
 - Сахарный диабет 2-го типа у детей [228]
 - Сепсис новорожденных (дети) [229]
 - Сепсис (у взрослых) [230]
 - Системная красная волчанка (взрослые) [231]
 - Синдром поликистозных яичников [232]
 - Сифилис (взрослые, дети) [233]
 - Тиреотоксикоз с диффузным зобом (болезнь Грейвса), узловым/многоузловым зобом (взрослые) [234]
 - Туберкулез у взрослых [235]
 - Туберкулез у детей [236]
 - Хламидийная инфекция (взрослые, дети) [237]
 - Холецистит (взрослые) [238]
 - Хронический панкреатит (взрослые) [239]
 - Цитомегаловирусная болезнь (ЦМБВ) у взрослых [240]
 - Язвенный колит (взрослые) [173]
 - Язвенный колит (дети) [241]
- Всем пациентам с реактивным гепатитом, ассоциированным с целиакией, для предотвращения прогрессирования и развития осложнений рекомендована строгая безглютеновая диета [21, 82, 212, 243].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: Ожидается, что биохимические отклонения и гистопатологические изменения купируются к норме у большинства (75–90%) пациентов с целиакией через 6–12 месяцев (по некоторым данным — два года) хорошего соблюдения безглютеновой диеты. Уровень трансаминаз может значительно снизиться уже через 2,5–8 недель от начала соблюдения безглютеновой диеты. Врачи, работающие с пациентами с целиакией, должны информировать их о факторах риска хронического заболевания печени и контролировать метаболические параметры на фоне безглютеновой диеты [244].

- Пациентам с признаками острого ишемического повреждения печени рекомендуется устранение причины шока, оптимизация кровообращения,

поддержание адекватного среднего артериального давления с целью восстановления печеночной перфузии и улучшения жизненного прогноза [111, 123, 245].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4) - дети.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2) - взрослые.

Комментарии: Если перфузия печени восстанавливается, уровень сывороточных аминотрансфераз снижается в течение 1–2 недель. В большинстве случаев функция печени полностью восстанавливается. Молниеносная печеночная недостаточность хотя и встречается редко, может развиваться у пациентов с уже существующим ЦП [246].

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Специфические меры реабилитации для пациентов с реактивным гепатитом отсутствуют. К общим мерам относятся исключение воздействия гепатотропных и гепатотоксичных веществ, исключение приема лекарственных средств без назначения врача, регулярная физическая активность согласно индивидуальным особенностям пациента, прогулки на свежем воздухе, отказ от употребления алкоголя. Может быть рекомендовано санаторно-курортное лечение по профилю основного заболевания, которое вызвало повреждение печени.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Профилактика развития и прогрессирования реактивного гепатита заключается в контроле за течением основного заболевания, которое сопровождается поражением печени.

- Рекомендовано пациентам с хроническим криптогенным гепатитом выполнять диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога, а при его отсутствии — диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-терапевта/педиатра, врача общей практики для динамического обследования, своевременной коррекции терапии, профилактики прогрессирования болезни и раннего выявления осложнений [116, 247, 248].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Режим диспансерного наблюдения, методы обследования и их кратность определяются лечащим врачом индивидуально в зависимости от характера течения заболевания и его осложнений.

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации в профильный стационар и экстренность госпитализации диктуются обострением/декомпенсацией основного заболевания, которое привело к повреждению печени (реактивному гепатиту), а также наличием признаков печеночной недостаточности.

Госпитализация пациента с повышением показателей печеночной панели в терапевтический или гастроэнтерологический стационар требуется при наличии признаков декомпенсации функции печени, осложнениях портальной гипертензии, необходимости проведения диагностических и дифференциально-диагностических мероприятий для исключения других причин поражения печени, которые не могут быть выполнены в амбулаторном порядке (например, биопсия печени), а также при наличии выраженных клинических проявлений при неэффективности терапии на амбулаторном этапе.

Показанием для плановой госпитализации пациента с повышением показателей печеночной панели в хирургический стационар служит проведение пункционной биопсии печени для уточнения диагноза.

Организация диетического питания пациентов при стационарном лечении в медицинских организациях проводится в соответствии с Приложением 3 приказа Минздрава России от 23.09.2020 № 1008н «Об утверждении порядка обеспечения пациентов лечебным питанием» [р1] [ММ2]

Показания к выписке из стационара

Показаниями к выписке пациента из стационара служат: компенсация развившихся осложнений, послуживших причиной госпитализации; выполнение запланированных в стационаре диагностических или дифференциально-диагностических процедур; возможность перорального приема лекарственных средств и отсутствие необходимости их парентерального применения на регулярной основе.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Не применяется.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№ п/п	Критерий качества	Оценка выполнения (да/нет)
1	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный или врача-терапевта или врача-педиатра или врача общей практики (семейного врача)	Да/нет
2	Выполнен общий (клинический) анализ крови	Да/нет
3	Выполнен биохимический общетерапевтический анализ крови (исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови, исследование уровня билирубина свободного (неконъюгированного) в крови, исследование уровня креатинина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови, определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови (ГГТ), определение активности щелочной	Да/нет

	фосфатазы (ЩФ) в крови, исследование уровня глюкозы в крови)	
4	Выполнена коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) (МНО, протромбиновый индекс (%), исследование уровня фибриногена в крови, протромбина, протромбинового времени (определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или плазме) пациентам с признаками печеночной недостаточности	Да/нет
5	Выполнен общий (клинический) анализ мочи для исключения цилиндрурии, протеинурии	Да/нет
6	Выполнено УЗИ органов брюшной полости (комплексное)	Да/нет
7	Выполнено определение антигена (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение суммарных антител классов М и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови; дополнительно пациентам с высокой биохимической активностью - определение антител класса М (anti-HAV IgM) к вирусу гепатита А (Hepatitis A virus) в крови, определение антител класса М (anti-HEV IgM) к вирусу гепатита Е (Hepatitis E virus) в крови	Да/нет
8	Проведено лечение, направленное на достижение ремиссии или снижение активности или излечение основного заболевания (согласно соответствующим клиническим рекомендациям)	Да/нет
9	Назначена безглютеновая диета всем пациентам с реактивным гепатитом, ассоциированным с целиакией	Да/нет

Список литературы

1. Edwards L., Wanless I.R. Mechanisms of liver involvement in systemic disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27(4):471–483. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2013.08.002>.
2. Ricciuto A., Kamath B.M. Liver Disease in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. In: Mamula P., Grossman A., Baldassano R., Kelsen J., Markowitz J. (eds.). *Pediatric Inflammatory Bowel Disease.* Springer, Cham.; 2017, pp. 117–134. https://doi.org/10.1007/978-3-319-49215-5_11.
3. Goyal A., Hyams J.S., Lerer T., Leleiko N.S., Otley A.R., Griffiths A.M. et al. Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Liver enzyme elevations within 3 months of diagnosis of inflammatory bowel disease and likelihood of liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(3):321–323. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000409>.
4. Усольцева О.В., Сурков А.Н., Мовсисян Г.Б., Потапов А.С., Кулебина Е.А., Куликов К.А., Черников В.В. Связь воспалительных заболеваний кишечника с выраженностью поражения печени при аутоиммунной гепатобилиарной патологии: одномоментное исследование. *Вопросы современной педиатрии.* 2022;21(2):105–112. <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2407>.
5. Mazzone E., Puzzolo D., Caputi A.P., Cuzzocrea S. Role of IL-10 in hepatocyte tight junction alteration in mouse model of experimental colitis. *Mol Med.* 2002;8(7):353–366.
6. Gizard E., Ford A.C., Bronowicki J.P., Peyrin-Biroulet L. Systematic review: The epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(1):3–15. <https://doi.org/10.1111/apt.12794>.
7. Trivedi P.P., Jena G.B. Ulcerative colitis-induced hepatic damage in mice: studies on inflammation, fibrosis, oxidative DNA damage and GST-P expression. *Chem Biol Interact.* 2013;201(1-3):19–30. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2012.12.004>.
8. Schröder T., Schmidt K.J., Olsen V., Möller S., Mackenroth T., Sina C. et al. Liver steatosis is a risk factor for hepatotoxicity in patients with inflammatory bowel disease under immunosuppressive treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(6):698–704. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000350>.
9. Mancina R.M., Spagnuolo R., Milano M., Brogneri S., Morrone A., Cosco C. et al. PNPLA3 148M Carriers with Inflammatory Bowel Diseases Have Higher Susceptibility to Hepatic Steatosis and Higher Liver Enzymes. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(1):134–140. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000569>.
10. Banales J.M., Huebert R.C., Karlsen T., Strazzabosco M., LaRusso N.F., Gores G.J. Cholangiocyte pathobiology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(5):269–281. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0125-y>.
11. Ortiz-Perez A., Donnelly B., Temple H., Tiao G., Bansal R., Mohanty S.K. Innate Immunity and Pathogenesis of Biliary Atresia. *Front Immunol.* 2020;11:329. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00329>.
12. Pinto C., Giordano D.M., Maroni L., Marziani M. Role of inflammation and proinflammatory cytokines in cholangiocyte pathophysiology. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;1864(4 Pt B):1270–1278. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.07.024>.
13. Huh C.W., Jang S.I., Lim B.J., Kim H.W., Kim J.K., Park J.S. et al. Clinicopathological features of choledocholithiasis patients with high aminotransferase levels without cholangitis: Prospective comparative study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(42):e5176. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005176>.
14. Тареев Е.М. (ред.). *Руководство по внутренним болезням: в 10 т. Т. 5. Болезни печени и желчных путей.* М.: Медицина; 1965. 724 с.
15. Fatima H., Avasthi D. Acute Severe Transaminitis as a Unique Presentation of Chronic Cholecystitis. *Cureus.* 2021;13(7):e16102. <https://doi.org/10.7759/cureus.16102>.
16. Halvorsen F.A., Ritland S. Gallegangsokklusjon med laboratorieutfall som ved levercelleskade. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1989;109(16):1779–1781.

17. Isogai M. Proposal of the term “gallstone cholangiopancreatitis” to specify gallstone pancreatitis that needs urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *World J Gastrointest Endosc.* 2021;13(10):451–459. <https://doi.org/10.4253/wjge.v13.i10.451>.
18. Минушкин О.Н. Хронический панкреатит: некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения. *Consilium Medicum.* 2002;4(1):23–26.
19. Abadie V., Han A.S., Jabri B., Sollid L.M. New Insights on Genes, Gluten, and Immunopathogenesis of Celiac Disease. *Gastroenterology.* 2024;167(1):4–22. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.03.042>.
20. Bascuñán K.A., Araya M., Roncoroni L., Doneda L., Elli L. Dietary Gluten as a Conditioning Factor of the Gut Microbiota in Celiac Disease. *Adv Nutr.* 2020;11(1):160–174. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz080>.
21. Rubio-Tapia A., Murray J.A. Liver involvement in celiac disease. *Minerva Med.* 2008;99(6):595–604.
22. Podgórska J., Werel P., Klapaczyński J., Orzechowska D., Wudarski M., Gietka A. Liver involvement in rheumatic diseases. *Reumatologia.* 2020;58(5):289–296. <https://doi.org/10.5114/reum.2020.99782>.
23. Wang C.R., Tsai H.W. Autoimmune liver diseases in systemic rheumatic diseases. *World J Gastroenterol.* 2022;28(23):2527–2545. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i23.2527>.
24. Joshi D. Rheumatic and connective tissue disorders. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2016;7(3):64–67. <https://doi.org/10.1002/cld.536>.
25. Takahashi A., Abe K., Saito R., Iwadate H., Okai K., Katsushima F. et al. Liver dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Intern Med.* 2013;52(13):1461–1465. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.52.9458>.
26. Tahernia L., Alimadadi H., Tahghighi F., Amini Z., Ziaee V. Frequency and Type of Hepatic and Gastrointestinal Involvement in Juvenile Systemic Lupus Erythematosus. *Autoimmune Dis.* 2017;8097273. <https://doi.org/10.1155/2017/8097273>.
27. Costa D., Ceccato F., Lauretta R., Mercuri V., D’Amico T., De Vito C. et al. The prevalence of secondary neoplasms in acromegalic patients: possible preventive and/or protective role of metformin. *Int J Clin Oncol.* 2021;26(6):1015–1021. <https://doi.org/10.1007/s10147-021-01895-y>.
28. Calderón M.D., Delgado E., García Campos F. Acromegaly and associated tumours: what should gastroenterologists know? *Gastroenterol Hepatol.* 2017;40(1):41–47. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.12.009>.
29. Райхельсон К.Л., Маевская М.В., Жаркова М.С., Гречишников В.Р., Оковитый С.В., Деева Т.А. и др. Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2024;34(2):35–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-961>.
30. Marengo M., Briet C., Munier M., Boursier J., Rodien P., Suteau V. Fatty Liver Disease Along Cushing Syndrome Evolution. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025;110(6):e2037–e2044. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae568>.
31. Lonardo A., Mantovani A., Lugari S., Targher G. NAFLD in Some Common Endocrine Diseases: Prevalence, Pathophysiology, and Principles of Diagnosis and Management. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11):2841. <https://doi.org/10.3390/ijms20112841>.
32. Asfari M.M., Sarmini M.T., Baidoun F., Al-Khadra Y., Ezzaizi Y., Dasarathy S., McCullough A. Association of non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovarian syndrome. *BMJ Open Gastroenterol.* 2020;7(1):e000352. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000352>.
33. Arefhosseini S., Ebrahimi-Mameghani M., Najafipour F., Tutunchi H. Non-alcoholic fatty liver disease across endocrinopathies: Interaction with sex hormones. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1032361. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1032361>.
34. Piantanida E., Ippolito S., Gallo D., Masiello E., Premoli P., Cusini C. et al. The interplay between thyroid and liver: implications for clinical practice. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(7):885–899. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01208-6>.

35. Yorke E. Hyperthyroidism and Liver Dysfunction: A Review of a Common Comorbidity. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2022;15:11795514221074672. <https://doi.org/10.1177/11795514221074672>.
36. Scappaticcio L., Longo M., Maiorino M.I., Pernice V., Caruso P., Esposito K., Bellastella G. Abnormal Liver Blood Tests in Patients with Hyperthyroidism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2021;31(6):884–894. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0715>.
37. Caraballo C., Jaimes F. Organ Dysfunction in Sepsis: An Ominous Trajectory From Infection To Death. *Yale J Biol Med*. 2019;92(4):629–640.
38. Chen J.W., Liu C.Y., Li S., Wu S.W., Cai C., Lu M.Q. Sepsis-associated liver injury: Mechanisms and potential therapeutic targets. *World J Gastroenterol*. 2024;30(42):4518–4522. <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i42.4518>.
39. Yan J., Li S., Li S. The role of the liver in sepsis. *Int Rev Immunol*. 2014;33(6):498–510. <https://doi.org/10.3109/08830185.2014.889129>.
40. Скворцов В.В., Горбач А.Н. Сепсис-индуцированная дисфункция печени: современная диагностика и стратегии лечения. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(15):80–84. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-15-80-84>.
41. Вохминцева Л.В. Структурно-функциональные нарушения печени на фоне экспериментальной пневмонии. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2007;(26):52–55.
42. Minemura M., Tajiri K., Shimizu Y. Liver involvement in systemic infection. *World J Hepatol*. 2014;6(9):632–642. <https://doi.org/10.4254/wjh.v6.i9.632>.
43. Geramizadeh B., Heidari M., Shekarkhar G. Gastrointestinal Basidiobolomycosis, a Rare and Under-diagnosed Fungal Infection in Immunocompetent Hosts: A Review Article. *Iran J Med Sci*. 2015;40(2):90–97.
44. Fiore M., Cascella M., Bimonte S., Maraolo A.E., Gentile I., Schiavone V., Pace M.C. Liver fungal infections: an overview of the etiology and epidemiology in patients affected or not affected by oncohematologic malignancies. *Infect Drug Resist*. 2018;11:177–186. <https://doi.org/10.2147/IDR.S152473>.
45. Elsheikh R., Tien H.T., Makram A.M., Van N.T., Le T.T.B., Vasanthakumaran T., Huy N.T. Acute hepatitis of unknown origin in children: Behind the statistics. *Hepatology*. 2023;77(6):2118–2127. <https://doi.org/10.1002/hep.32682>.
46. Goyal M.K., Dhaliwal K.K., Agrawal S. “Syphilitic Hepatitis”: A Comprehensive Review of Clinical Features, Diagnostic Approaches, and Management Considerations. *J Clin Gastroenterol*. 2024;58(7):635–639. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000002035>.
47. Johnson R.C. *Leptospira*. In: Baron S. (ed.) *Medical Microbiology*. 4th ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 35. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8451/>.
48. Nadeem M., Tafader A., Markley J.D., Bajaj J.S. Liver manifestations of tick-borne diseases. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2023;21(4):111–116. <https://doi.org/10.1097/CLD.0000000000000025>.
49. Marques A. Chronic Lyme disease: a review. *Infect Dis Clin North Am*. 2008;22(2):341–360. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2007.12.011>.
50. Pachner A.R., Steiner I. Lyme neuroborreliosis: infection, immunity, and inflammation. *Lancet Neurol*. 2007;6(6):544–552. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70128-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70128-X).
51. Pellegrin M., Delsol G., Auvergnat J.C., Familiades J., Faure H., Guiu M., Voigt J.J. Granulomatous hepatitis in Q fever. *Hum Pathol*. 1980;11(1):51–57. [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(80\)80105-5](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(80)80105-5).
52. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. (ред.). *Инфекционные болезни: национальное руководство*. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 1104 с.
53. Northup P.G., Garcia-Pagan J.C., Garcia-Tsao G., Intagliata N.M., Superina R.A., Roberts L.N. et al. Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients

- With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021;73(1):366–413. <https://doi.org/10.1002/hep.31646>.
54. Hirschfield G.M., Gill P., Neuberger J. (eds.). *The Liver in Systemic Disease: A Clinician's Guide to Abnormal Liver Tests*. 1st ed. John Wiley & Sons Ltd.; 2023. 288 p.
 55. Gelbmann C.M., Rümmele P., Wimmer M., Hofstädter F., Göhlmann B., Endlicher E. et al. Ischemic-like cholangiopathy with secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(6):1221–1229. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01118.x>.
 56. Kim J.S., Wang J.H., Lemasters J.J. Mitochondrial permeability transition in rat hepatocytes after anoxia/reoxygenation: role of Ca²⁺-dependent mitochondrial formation of reactive oxygen species. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;302(7):G723–731. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00082.2011>.
 57. Perry B.C., Soltys D., Toledo A.H., Toledo-Pereyra L.H. Tumor necrosis factor- α in liver ischemia/reperfusion injury. *J Invest Surg*. 2011;24(4):178–188. <https://doi.org/10.3109/08941939.2011.568594>.
 58. Jaeschke H., Woolbright B.L. Current strategies to minimize hepatic ischemia-reperfusion injury by targeting reactive oxygen species. *Transplant Rev (Orlando)*. 2012;26(2):103–114. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2011.10.006>.
 59. Wanless I.R., Liu J.J., Butany J. Role of thrombosis in the pathogenesis of congestive hepatic fibrosis (cardiac cirrhosis). *Hepatology*. 1995;21(5):1232–1237.
 60. Wanless I.R., Huang W.Y. Vascular disorders. In: Burt A., Portmann B., Ferrell L. (eds.). *MacSween's pathology of the liver*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2012, pp. 602–644.
 61. Kakar S., Batts K.P., Poterucha J.J., Burgart L.J. Histologic changes mimicking biliary disease in liver biopsies with venous outflow impairment. *Mod Pathol*. 2004;17(7):874–878. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800073>.
 62. Czaja A.J. Cryptogenic chronic hepatitis and its changing guise in adults. *Dig Dis Sci*. 2011;56(12):3421–3438. <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1769-9>.
 63. Bargiggia S., Maconi G., Elli M., Molteni P., Ardizzone S., Parente F. et al. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36(5):417–420. <https://doi.org/10.1097/00004836-200305000-00012>.
 64. Räsänen L., Nikkonen A., Kolho K.L. Liver enzyme profiles after initiating biological treatment in children with inflammatory bowel diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024;79(3):583–591. <https://doi.org/10.1002/jpn3.12300>.
 65. Rojas-Feria M., Castro M., Suárez E., Ampuero J., Romero-Gómez M. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the drugs and the liver. *World J Gastroenterol*. 2013;19(42):7327–7340. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i42.7327>.
 66. Chapman M.H., Thorburn D., Hirschfield G.M., Webster G.G.J., Rushbrook S.M., Alexander G. et al. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2019;68(8):1356–1378. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317993>.
 67. Mendes F.D., Levy C., Enders F.B., Loftus E.V. Jr, Angulo P., Lindor K.D. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(2):344–350. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00947.x>.
 68. Daniluk U., Kwiatek-Sredzinska K., Jakimiec P., Daniluk J., Czajkowska A., Lebensztejn D.M. Liver Pathology in Children with Diagnosed Inflammatory Bowel Disease-A Single Center Experience. *J Clin Med*. 2021;10(22):5359. <https://doi.org/10.3390/jcm10225359>.
 69. Barendregt J., de Jong M., Haans J.J., van Hoek B., Hardwick J., Veenendaal R. et al. Liver test abnormalities predict complicated disease behaviour in patients with newly diagnosed Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis*. 2017;32(4):459–467. <https://doi.org/10.1007/s00384-016-2706-3>.
 70. Van Rheenen P.F., Kolho K.L., Russell R.K., Aloï M., Deganello A., Hussey S. et al. Primary sclerosing cholangitis in children with inflammatory bowel disease: An ESPGHAN

- position paper from the Hepatology Committee and the IBD Porto group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2025;80(2):374–393. <https://doi.org/10.1002/jpn3.12378>.
71. Chandrakumar A., Loeppky R., Deneau M., El-Matary W. Inflammatory Bowel Disease in Children with Elevated Serum Gamma Glutamyltransferase Levels. *J Pediatr.* 2019;215:144–151.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.07.065>.
 72. Pusateri A.J., Kim S.C., Dotson J.L., Balint J.P., Potter C.J., Boyle B.M., Crandall W.V. Incidence, pattern, and etiology of elevated liver enzymes in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(5):592–597. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000672>.
 73. Ricciuto A., Kamath B.M., Griffiths A.M. The IBD and PSC Phenotypes of PSC-IBD. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018;20(4):16. <https://doi.org/10.1007/s11894-018-0620-2>.
 74. Усольцева О.В., Сурков А.Н., Потапов А.С., Мовсисян Г.Б., Черников В.В. Сочетание аутоиммунной гепатобилиарной патологии с воспалительными заболеваниями кишечника у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2022;25(2):106–115. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-2-106-115>.
 75. Joosse M.E., Haisma S.M., Sterk M.F.M., van Munster K.N., Ponsioen C.I.J., Houwen R.H.J. et al. Disease progression in paediatric- and adult-onset sclerosing cholangitis: Results from two independent Dutch registries. *Liver Int.* 2019;39(9):1768–1775. <https://doi.org/10.1111/liv.14159>.
 76. Deneau M.R., El-Matary W., Valentino P.L., Abdou R., Alqoer K., Amin M. et al. The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: A multicenter, international collaboration. *Hepatology.* 2017;66(2):518–527. <https://doi.org/10.1002/hep.29204>.
 77. Mohamed M.F.H., Elfert K., Wadhavkar N., Marino D., Farrakhan K., Beran A. et al. Choledocholithiasis Can Present with Marked Transaminases Elevation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2023;68(8):3428–3435. <https://doi.org/10.1007/s10620-023-07981-7>.
 78. Tan J.G.K., O’Sullivan J., Wijesuriya R. Incidental Intraoperatively Detected Choledocholithiasis: A General Surgeon’s Approach to Management. *Cureus.* 2023;15(10):e47634. <https://doi.org/10.7759/cureus.47634>.
 79. Nathwani R.A., Kumar S.R., Reynolds T.B., Kaplowitz N. Marked elevation in serum transaminases: an atypical presentation of choledocholithiasis. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(2):295–298. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.40793.x>.
 80. Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н. Практическая гепатология. Рига: Звайгзне; 1984. 405 с.
 81. Campos S., Silva N., Carvalho A. A New Paradigm in Gallstones Diseases and Marked Elevation of Transaminases: An Observational Study. *Ann Hepatol.* 2017;16(2):285–290. <https://doi.org/10.5604/16652681.1231588>.
 82. Jena A., Kumar M.P., Kumar A., Birda C.L., Choudhury A., Kumar N. et al. Liver abnormalities in celiac disease and response to gluten free diet: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2023;38(1):11–22. <https://doi.org/10.1111/jgh.16039>.
 83. Korpimäki S., Kaukinen K., Collin P., Haapala A.M., Holm P., Laurila K. et al. Gluten-sensitive hypertransaminasemia in celiac disease: an infrequent and often subclinical finding. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(9):1689–1696. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.134>.
 84. Ludvigsson J.F., Elfström P., Broomé U., Ekbom A., Montgomery S.M. Celiac disease and risk of liver disease: a general population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(1):63–69.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.09.034>.
 85. Yao J., Sun J., Ebrahimi F., Bergman D., Green P.H.R., Hagström H. et al. Long-term risk of chronic liver disease in patients with celiac disease: a nationwide population-based, sibling-controlled cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2025;50:101201. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.101201>.
 86. Floreani A., Betterle C., Baragiotta A., Martini S., Venturi C., Basso D. et al. Prevalence of coeliac disease in primary biliary cirrhosis and of antimicrobial antibodies in adult coeliac

- disease patients in Italy. *Dig Liver Dis.* 2002;34(4):258–261. [https://doi.org/10.1016/s1590-8658\(02\)80145-1](https://doi.org/10.1016/s1590-8658(02)80145-1).
87. Sorensen H.T., Thulstrup A.M., Blomqvist P., Nørgaard B., Fonager K., Ekbom A. Risk of primary biliary liver cirrhosis in patients with coeliac disease: Danish and Swedish cohort data. *Gut.* 1999;44(5):736–738. <https://doi.org/10.1136/gut.44.5.736>.
 88. Reilly N.R., Lebwohl B., Hultcrantz R., Green P.H., Ludvigsson J.F. Increased risk of non-alcoholic fatty liver disease after diagnosis of celiac disease. *J Hepatol.* 2015;62(6):1405–1411. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.01.013>.
 89. Haggård L., Glimberg I., Lebwohl B., Sharma R., Verna E.C., Green P.H.R., Ludvigsson J.F. High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis: Systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2021;41(11):2693–2702. <https://doi.org/10.1111/liv.15000>.
 90. Kaptan K.N., Özgür T., Turan E., Başarır Özkan T. Celiac Disease and Autoimmune Hepatitis Presenting with Fulminant Hepatic Failure: A Case Report. *Erciyes Med J.* 2021;43(4):403–455. Available at: https://jcpres.com/storage/upload/pdfs/EMJ-21456-CASE_REPORT-KAPTAN.pdf.
 91. Van Hoek B. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. *Neth J Med.* 1996;48(6):244–253. [https://doi.org/10.1016/0300-2977\(96\)00003-4](https://doi.org/10.1016/0300-2977(96)00003-4).
 92. Imran S., Thabah M.M., Azharudeen M., Ramesh A., Bobby Z., Negi V.S. Liver Abnormalities in Systemic Lupus Erythematosus: A Prospective Observational Study. *Cureus.* 2021;13(6):e15691. <https://doi.org/10.7759/cureus.15691>.
 93. Панова А.П., Авдеев В.Г., Краснова Т.Н., Розина Т.П., Павликова Е.П., Георгинова О.А. и др. Поражение печени у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(2):164–172. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-164-172>.
 94. Lowe J.R., Pickup M.E., Dixon J.S., Leatham P.A., Rhind V.M., Wright V., Downie W.W. Gamma glutamyl transpeptidase levels in arthritis: a correlation with clinical and laboratory indices of disease activity. *Ann Rheum Dis.* 1978;37(5):428–431. <https://doi.org/10.1136/ard.37.5.428>.
 95. Marino L., Jornayvaz F.R. Endocrine causes of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2015;21(39):11053–11076. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i39.11053>.
 96. Zhang X., Wong G.L., Yip T.C., Cheung J.T.K., Tse Y.K., Hui V.W. et al. Risk of liver-related events by age and diabetes duration in patients with diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2022;76(5):1409–1422. <https://doi.org/10.1002/hep.32476>.
 97. Guo Y., Guo W., Chen H., Sun J., Yin Y. Mechanisms of sepsis-induced acute liver injury: a comprehensive review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2025;15:1504223. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1504223>.
 98. Daxboeck F., Gattringer R., Mustafa S., Bauer C., Assadian O. Elevated serum alanine aminotransferase (ALT) levels in patients with serologically verified *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(6):507–510. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01154.x>.
 99. Guo K., Ren J., Wang G., Gu G., Li G., Wu X. et al. Early Liver Dysfunction in Patients With Intra-Abdominal Infections. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(42):e1782. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001782>.
 100. Choy J., Sethi V., Mosco-Guzman J., Hoffman T., Connelly W. A Diagnosis Not to Miss: A Case of Fitz-Hugh-Curtis Syndrome. *Case Rep Infect Dis.* 2022:1185314. <https://doi.org/10.1155/2022/1185314>.
 101. Liu Y., Lan C., Qin S., Qin Z., Zhang Z., Zhang P., Cao W. Efficacy of anti-fungal agents for invasive fungal infection prophylaxis in liver transplant recipients: A network meta-analysis. *Mycoses.* 2022;65(10):906–917. <https://doi.org/10.1111/myc.13508>.
 102. Kaur B., Rosenblatt R., Sundaram V. Infections in Alcoholic Hepatitis. *J Clin Transl Hepatol.* 2022;10(4):718–725. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2022.00024>.

103. Hickey A.J., Gounder L., Moosa M.Y., Drain P.K. A systematic review of hepatic tuberculosis with considerations in human immunodeficiency virus co-infection. *BMC Infect Dis.* 2015;15:209. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0944-6>.
104. Garmpis N., Damaskos C., Garmpi A., Liakea A., Mantas D. The Unexpected Diagnosis of Hepatic Tuberculosis in an Immunocompetent Patient. *Case Rep Surg.* 2020:7915084. <https://doi.org/10.1155/2020/7915084>.
105. Aleman A., Ata S., Shaikh D., Leuzzi B., Makker J. Syphilitic Hepatitis: A Rare Cause of Acute Liver Injury. *Cureus.* 2021;13(5):e14800. <https://doi.org/10.7759/cureus.14800>.
106. Leptospirosis. Annual Epidemiological Report for 2022. Stockholm: ECDC; 2024. Available at: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/LEPT_AER_2022_Report.pdf.
107. Vine L.J., Shepherd K., Hunter J.G., Madden R., Thornton C., Ellis V. et al. Characteristics of Epstein-Barr virus hepatitis among patients with jaundice or acute hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(1):16–21. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05122.x>.
108. Härmä M., Höckerstedt K., Lautenschlager I. Human herpesvirus-6 and acute liver failure. *Transplantation.* 2003;76(3):536–539. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000069233.13409.DF>.
109. Ho J.K., Tha S.P., Coupland R., Dalal B.I., Bowie W.R., Sreenivasan G.M. et al. Parvovirus B19 in an immunocompetent adult patient with acute liver failure: an underdiagnosed cause of acute non-A-E viral hepatitis. *Can J Gastroenterol.* 2005;19(3):161–162. <https://doi.org/10.1155/2005/853947>.
110. Waseem N., Chen P.H. Hypoxic Hepatitis: A Review and Clinical Update. *J Clin Transl Hepatol.* 2016;4(3):263–268. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2016.00022>.
111. Tapper E.B., Sengupta N., Bonder A. The Incidence and Outcomes of Ischemic Hepatitis: A Systematic Review with Meta-analysis. *Am J Med.* 2015;128(12):1314–1321. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.07.033>.
112. Fuhrmann V., Kneidinger N., Herkner H., Heinz G., Nikfardjam M., Bojic A. et al. Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2009;35(8):1397–1405. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1508-2>.
113. Raurich J.M., Llompert-Pou J.A., Ferreruela M., Colomar A., Molina M., Royo C. et al. Hypoxic hepatitis in critically ill patients: incidence, etiology and risk factors for mortality. *J Anesth.* 2011;25(1):50–56. <https://doi.org/10.1007/s00540-010-1058-3>.
114. Henrion J. Hypoxic hepatitis. *Liver Int.* 2012;32(7):1039–1052. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02655.x>.
115. Kavoliuniene A., Vaitiekiene A., Cesnaite G. Congestive hepatopathy and hypoxic hepatitis in heart failure: a cardiologist's point of view. *Int J Cardiol.* 2013;166(3):554–558. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.05.003>.
116. Cançado G.G.L., Candolo A.C.R., Nardelli M.J., Zitelli P.M., Mazo D.F.C., Oliveira C.P. et al. Cryptogenic chronic hepatitis: looking for an ideal diagnostic algorithm. *Front Gastroenterol.* 2023;2:1209000. <https://doi.org/10.3389/fgstr.2023.1209000>.
117. Fiel M.I., Schiano T.D. Systemic Disease and the Liver-Part 1: Systemic Lupus Erythematosus, Celiac Disease, Rheumatoid Arthritis, and COVID-19. *Surg Pathol Clin.* 2023;16(3):473–484. <https://doi.org/10.1016/j.path.2023.04.003>.
118. Narciso-Schiavon J.L., Schiavon L.L. To screen or not to screen? Celiac antibodies in liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2017;23(5):776–791. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i5.776>.
119. Chentoufi A.A., Serov Y.A., Alazmi M., Baba K. Immune Components of Liver Damage Associated with Connective Tissue Diseases. *J Clin Transl Hepatol.* 2014;2(1):37–44. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2014.00001>.
120. Kojima H., Uemura M., Sakurai S., Ann T., Ishii Y., Imazu H. et al. Clinical features of liver disturbance in rheumatoid diseases: clinicopathological study with special reference to the cause of liver disturbance. *J Gastroenterol.* 2002;37(8):617–625. <https://doi.org/10.1007/s005350200098>.

121. Bharti A., Meena L.P. Systemic lupus erythematosus with hepatosplenic granuloma: a rare case. *Case Reports Immunol.* 2014;737453. <https://doi.org/10.1155/2014/737453>.
122. Мишнев О.Д., Туманова У.Н., Щеголев А.И. Патология печени при сепсисе. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2017;(8-2):267–271. Режим доступа: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=11798>.
123. Van den Broecke A., Van Coile L., Decruyenaere A., Colpaert K., Benoit D., Van Vlierberghe H., Decruyenaere J. Epidemiology, causes, evolution and outcome in a single-center cohort of 1116 critically ill patients with hypoxic hepatitis. *Ann Intensive Care.* 2018;8(1):15. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0356-z>.
124. Wu L., Chen L., Peng L., Liu C., He S., Xie L. Clinical characteristics of Chlamydia psittaci pneumonia and predictors analysis of severe patients: a retrospective observational study. *Front Med (Lausanne).* 2025;12:1565254. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1565254>.
125. Barros N., Rosenblatt R.E., Phipps M.M., Fomin V., Mansour M.K. Invasive fungal infections in liver diseases. *Hepatol Commun.* 2023;7(9):e0216. <https://doi.org/10.1097/H9C.0000000000000216>.
126. Boussen I., Lisan Q., Raffoux E., Di Blasi R., Boissel N., Oksenhendler E. et al. Hepatosplenic Candidiasis in Patients With Hematological Malignancies: A 13-Year Retrospective Cohort Study. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(4):ofac088. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac088>.
127. Lewis J.H., Patel H.R., Zimmerman H.J. The spectrum of hepatic candidiasis. *Hepatology.* 1982;2(4):479–487. <https://doi.org/10.1002/hep.1840020415>.
128. Farr RW. Leptospirosis. *Clin Infect Dis.* 1995;21(1):1–6. <https://doi.org/10.1093/clinids/21.1.1>.
129. Domingo P., Muñoz C., Franquet T., Gurguı́ M., Sancho F., Vazquez G. Acute Q fever in adult patients: report on 63 sporadic cases in an urban area. *Clin Infect Dis.* 1999;29(4):874–879. <https://doi.org/10.1086/520452>.
130. Petrova M., Muhtarova M., Nikolova M., Magaev S., Taskov H., Nikolovska D., Krastev Z. Chronic Epstein-Barr virus-related hepatitis in immunocompetent patients. *World J Gastroenterol.* 2006;12(35):5711–5716. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i35.5711>.
131. Petrova M., Kamburov V. Epstein-Barr virus: silent companion or causative agent of chronic liver disease? *World J Gastroenterol.* 2010;16(33):4130–4134. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i33.4130>.
132. Drebber U., Kasper H.U., Krupacz J., Haferkamp K., Kern M.A., Steffen H.M. et al. The role of Epstein-Barr virus in acute and chronic hepatitis. *J Hepatol.* 2006;44(5):879–885. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.02.006>.
133. Razonable R.R. Cytomegalovirus infection after liver transplantation: current concepts and challenges. *World J Gastroenterol.* 2008;14(31):4849–4860. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.4849>.
134. Gallegos-Orozco J.F., Rakela-Brödner J. Hepatitis viruses: not always what it seems to be. *Rev Med Chil.* 2010;138(10):1302–1311.
135. Dits H., Frans E., Wilmer A., Van Ranst M., Fevery J., Bobbaers H. Varicella-zoster virus infection associated with acute liver failure. *Clin Infect Dis.* 1998;27(1):209–210. <https://doi.org/10.1086/514613>.
136. Hashida T., Komura E., Yoshida M., Otsuka T., Hibi S., Imashuku S. et al. Hepatitis in association with human herpesvirus-7 infection. *Pediatrics.* 1995;96(4 Pt 1):783–785.
137. Tameda Y., Kosaka Y., Shiraki K., Ohashi Y., Hamada M., Miyazaki M. et al. Hepatitis in an adult with rubella. *Intern Med.* 1993;32(7):580–583. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.32.580>.
138. Arai M., Wada N., Maruyama K., Nomiyama T., Tanaka S., Okazaki I. Acute hepatitis in an adult with acquired rubella infection. *J Gastroenterol.* 1995;30(4):539–542. <https://doi.org/10.1007/BF02347575>.
139. Sezai Y., Nagashima T. Significance of LDH isozyme pattern in rubella. *Nihon Hifuka Gakkai Zasshi.* 1989;99(7):811–817.

140. Kawai K., Kawai A. Increased serum lactate dehydrogenase and changes in its isozymes pattern correlated to the atypical lymphocytes in adult rubella. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 1989;78(4):500–505. <https://doi.org/10.2169/naika.78.500>.
141. Dinh A., Fleuret V., Hanslik T. Liver involvement in adults with measles. *Int J Infect Dis*. 2013;17(12):e1243–1244. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.06.014>.
142. Rothenberg M., Cheung R., Ahmed A. Adenovirus-induced acute liver failure. *Dig Dis Sci*. 2009;54(2):218–221. <https://doi.org/10.1007/s10620-008-0628-9>.
143. Birrer R., Takuda Y., Takara T. Hypoxic hepatopathy: pathophysiology and prognosis. *Intern Med*. 2007;46(14):1063–1070. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.46.0059>.
144. Myers R.P., Cerini R., Sayegh R., Moreau R., Degott C., Lebrec D., Lee S.S. Cardiac hepatopathy: clinical, hemodynamic, and histologic characteristics and correlations. *Hepatology*. 2003;37(2):393–400. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50062>.
145. Ивашкин В.Т. Пропедевтика внутренних болезней. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 936 с.
146. Fuhrmann V, Drolz A, Kneidinger N, Schenk P. Hyperammonemia in patients with hypoxic hepatitis. *Gut*. 2009;58:P0450.
147. Trilok G., Qing Y.C., Li-Jun X. Hypoxic hepatitis: a challenging diagnosis. *Hepatol Int*. 2012;6(4):663–669. <https://doi.org/10.1007/s12072-011-9336-1>.
148. Jäger B., Drolz A., Michl B., Schellongowski P., Bojic A., Nikfardjam M. et al. Jaundice increases the rate of complications and one-year mortality in patients with hypoxic hepatitis. *Hepatology*. 2012;56(6):2297–2304. <https://doi.org/10.1002/hep.25896>.
149. Runyon B.A. Cardiac ascites: a characterization. *J Clin Gastroenterol*. 1988;10(4):410–412. <https://doi.org/10.1097/00004836-198808000-00013>.
150. Ponsioen C.Y., Assis D.N., Boberg K.M., Bowlus C.L., Deneau M., Thorburn D. et al. Defining Primary Sclerosing Cholangitis: Results From an International Primary Sclerosing Cholangitis Study Group Consensus Process. *Gastroenterology*. 2021;161(6):1764–1775.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.046>.
151. Van Rhee P.F. Managing abnormal liver tests in children with inflammatory bowel disease. *Curr Opin Pediatr*. 2021;33(5):521–529. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000001045>.
152. Gordon H., Burisch J., Ellul P., Karmiris K., Katsanos K., Allocca M. et al. ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2024;18(1):1–37. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad108>.
153. Hensel K.O., Kyrana E., Hadzic N., Mann J., Mieli-Vergani G., Gasparetto M. et al. Sclerosing Cholangitis in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Early Diagnosis and Management Affect Clinical Outcome. *J Pediatr*. 2021;238:50–56.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.07.047>.
154. Shamberg L., Vaziri H. Hepatotoxicity of Inflammatory Bowel Disease Medications. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52(8):674–684. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001084>.
155. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>.
156. Wiegand C., Schramm C., Lohse A.W. Scoring systems for the diagnosis of autoimmune hepatitis: past, present, and future. *Semin Liver Dis*. 2009;29(3):254–261. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1233532>.
157. Jujaray D., Juan L.Z., Shrestha S., Ballgobin A. Pattern and Significance of Asymptomatic Elevation of Liver Enzymes in Mycoplasma Pneumonia in Children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2018;57(1):57–61. <https://doi.org/10.1177/0009922816688737>.
158. Chong V.H., Lim K.S. Hepatobiliary tuberculosis. *Singapore Med J*. 2010;51(9):744–751.
159. Haddadin R., Aboujaoude C., Trad G. Congestive Hepatopathy: A Review of the Literature. *Cureus*. 2024;16(4):e58766. <https://doi.org/10.7759/cureus.58766>.

160. Ford R.M., Book W., Spivey J.R. Liver disease related to the heart. *Transplant Rev (Orlando)*. 2015;29(1):33–37. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2014.11.003>.
161. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(6):56–102. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/621>.
162. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Трошина Е.А. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):104–140. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>.
163. Bhatia V., Bavdekar A., Yachha S.K. Management of acute liver failure in infants and children: consensus statement of the pediatric gastroenterology chapter, Indian academy of pediatrics. *Indian Pediatr*. 2013;50(5):477–482. <https://doi.org/10.1007/s13312-013-0147-4>.
164. Di Giorgio A., Bartolini E., Calvo P.L., Cananzi M., Cirillo F., Della Corte C. et al. Diagnostic Approach to Acute Liver Failure in Children: A Position Paper by the SIGENP Liver Disease Working Group. *Dig Liver Dis*. 2021;53(5):545–557. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.03.004>.
165. Mack C.L., Adams D., Assis D.N., Kerkar N., Manns M.P., Mayo M.J. et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;72(2):671–722. <https://doi.org/10.1002/hep.31065>.
166. Newsome P.N., Cramb R., Davison S.M., Dillon J.F., Foulerton M., Godfrey E.M. et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut*. 2018;67(1):6–19. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314924>.
167. Wang X., Wang G., Shang J., Pan H., Zhang X.A., Zhou F. Immunosuppressive therapies adversely affect blood biochemical parameters in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *J Int Med Res*. 2019;47(8):3534–3549. <https://doi.org/10.1177/0300060519864800>.
168. Däbritz J., Gerner P., Enninger A., Claßen M., Radke M. Inflammatory Bowel Disease in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(19):331–338. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0331>.
169. Oliveira S.B., Monteiro I.M. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *BMJ*. 2017;357:j2083. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2083>.
170. Yamamoto-Furusho J.K., Sánchez-Osorio M., Uribe M. Prevalence and factors associated with the presence of abnormal function liver tests in patients with ulcerative colitis. *Ann Hepatol*. 2010;9(4):397–401.
171. Valentino P.L., Feldman B.M., Walters T.D., Griffiths A.M., Ling S.C., Pullenayegum E.M., Kamath B.M. Abnormal Liver Biochemistry Is Common in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Prevalence and Associations. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(12):2848–2856. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000558>.
172. Tetangco E.P., Shah N., Arshad H.M., Raddawi H. Markedly Elevated Liver Enzymes in Choledocholithiasis in the absence of Hepatocellular Disease: Case Series and Literature Review. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2016;4(2):2324709616651092. <https://doi.org/10.1177/2324709616651092>.

173. Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Ачкасов С.И., Бакулин И.Г., Барышева О.Ю., Белоусова Е.А. и др. Язвенный колит: клинические рекомендации. М.; 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/193_2.
174. Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Адамян Л.В., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Александров Т.Л. и др. Болезнь Крона: клинические рекомендации. М.; 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/176_2.
175. Scarpaticci S., Venanzi A., Chiarelli F., Giannini C. MAFLD and Celiac Disease in Children. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1764. <https://doi.org/10.3390/ijms24021764>.
176. Valvano M., Longo S., Stefanelli G., Frieri G., Viscido A., Latella G. Celiac Disease, Gluten-Free Diet, and Metabolic and Liver Disorders. *Nutrients.* 2020;12(4):940. <https://doi.org/10.3390/nu12040940>.
177. Seidita A., Latteri F., Pistone M., Giuliano A., Bertoncetto L., Cavallo G. et al. Celiac Disease and Liver Damage: The Gut-Liver Axis Strikes Back (Again)? A Retrospective Analysis in the Light of a Literature Review. *Nutrients.* 2024;17(1):85. <https://doi.org/10.3390/nu17010085>.
178. Donnan P.T., McLernon D., Dillon J.F., Ryder S., Roderick P., Sullivan F., Rosenberg W. Development of a decision support tool for primary care management of patients with abnormal liver function tests without clinically apparent liver disease: a record-linkage population cohort study and decision analysis (ALFIE). *Health Technol Assess.* 2009;13(25):1–134. <https://doi.org/10.3310/hta13250>.
179. Runde J., Azzam R.K. Hepatobiliary Manifestations in Systemic Disease. *Pediatr Ann.* 2018;47(11):e458–e464. <https://doi.org/10.3928/19382359-20181023-01>.
180. Mannion R., Fitzpatrick E. Systemic Complications Secondary to Chronic Liver Disease. *Indian J Pediatr.* 2024;91(3):286–293. <https://doi.org/10.1007/s12098-023-04694-7>.
181. Kawada P.S., Bruce A., Massicotte P., Bauman M., Yap J. Coagulopathy in Children With Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(6):603–607. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001721>.
182. D’Agostino D., Diaz S., Sanchez M.C., Boldrini G. Management and prognosis of acute liver failure in children. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012;14(3):262–269. <https://doi.org/10.1007/s11894-012-0260-x>.
183. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Тихонов И.Н., Федосына Е.А., Павлов Ч.С. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии. М.: МЕДпресс-информ; 2016. 176 с.
184. Ben-Tov A., Achler T., Fayngor R., Shamir R., Supino L., Weintraub Y. et al. Endomysial antibodies or anti-tissue transglutaminase type 2 IgA antibodies as a confirmatory test in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2025;80(1):147–150. <https://doi.org/10.1002/jpn3.12383>.
185. Pacheco M.C., Fink S.L., Lee D., Dickerson J. Tissue transglutaminase immunoglobulin A exceeds endomysial antibody in specificity of celiac diagnosis at ≥ 10 times the upper limit of normal. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;79(6):1164–1171. <https://doi.org/10.1002/jpn3.12382>.
186. Yodoshi T., Orkin S., Arce-Clachar A.C., Bramlage K., Xanthakos S.A., Valentino P.L., Mouzaki M. Alternative Etiologies of Liver Disease in Children With Suspected NAFLD. *Pediatrics.* 2021;147(4):e2020009829. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-009829>.
187. Vecchi M., Folli C., Donato M.F., Formenti S., Arosio E., de Franchis R. High rate of positive anti-tissue transglutaminase antibodies in chronic liver disease. Role of liver decompensation and of the antigen source. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38(1):50–54.
188. Villalta D., Crovatto M., Stella S., Tonutti E., Tozzoli R., Bizzaro N. False positive reactions for IgA and IgG anti-tissue transglutaminase antibodies in liver cirrhosis are common and method-dependent. *Clin Chim Acta.* 2005;356(1-2):102–109. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2005.01.015>.

189. Nguyen D., Alsaati F., Deitrick J., Azhar K., Sbar E. Rhabdomyolysis secondary to systemic lupus erythematosus. *Auto Immun Highlights*. 2018;9(1):5. <https://doi.org/10.1007/s13317-018-0105-1>.
190. Cojocaru M., Cojocaru I.M., Silosi I., Vrabie C.D. Liver involvement in patients with systemic autoimmune diseases. *Maedica (Bucur)*. 2013;8(4):394–397.
191. Botros M., Sikaris K.A. The de Ritis ratio: the test of time. *Clin Biochem Rev*. 2013;34(3):117–130.
192. Al-Twajiri W.A., Al-Saif S.A., Al-Fehaid G.I., Al-Qirnas M.Q., Masuadi E.M. Elevated level of creatine phosphokinase in newborn: Clinical significance and association with congenital muscle diseases. *Neurosciences (Riyadh)*. 2022;27(4):263–269. <https://doi.org/10.17712/nsj.2022.4.20220051>.
193. Trevisani V.F.M., Pinheiro A.C., de Magalhães Souza Fialho S.C., Fernandes M.L.M.S., Pugliesi A. et al. Recommendations for evaluation and diagnosis of extra-glandular manifestations of primary Sjögren syndrome: results of an epidemiologic systematic review/meta-analysis and a consensus guideline from the Brazilian society of rheumatology (hepatic, gastrointestinal and pancreatic). *Adv Rheumatol*. 2022;62(1):35. <https://doi.org/10.1186/s42358-022-00267-y>.
194. Deng X., Li J., Hou S., Ci B., Liu B., Xu K. Prevalence and impact of Sjögren’s syndrome in primary biliary cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol*. 2022;27(6):100746. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100746>.
195. Kim K.W., Sung J.J., Tchah H., Ryoo E., Cho H.K., Sun Y.H. et al. Hepatitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection in Korean children: a prospective study. *Korean J Pediatr*. 2015;58(6):211–217. <https://doi.org/10.3345/kjp.2015.58.6.211>.
196. Garland J.S., Werlin S.L., Rice T.B. Ischemic hepatitis in children: diagnosis and clinical course. *Crit Care Med*. 1988;16(12):1209–1212. <https://doi.org/10.1097/00003246-198812000-00006>.
197. Möller K., Hija R.A.E., Qi X., Jenssen C., Mutze S., Möller B. et al. Portal Hypertension — Noninvasive Multiparametric Ultrasound-Based Criteria and Measurements. *Portal Hypertens Cirrhosis*. 2025;4(1):44–65. <https://doi.org/10.1002/poh2.70002>.
198. Grimaldi C., de Ville de Goyet J., Nobili V. Portal hypertension in children. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36(3):260–261. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2012.03.016>.
199. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маевская М.В., Жаркова М.С., Гречишников В.Р., Винницкая Е.В. и др. Цирроз и фиброз печени: клинические рекомендации. М.; 2025. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/715_2.
200. Ling S.C. Advances in the evaluation and management of children with portal hypertension. *Semin Liver Dis*. 2012;32(4):288–297. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1329897>.
201. Li M.M., Sun F., Huai M.X., Qu C.Y., Shen F., Zhang Y., Xu L.M. Endoscopic variceal ligation combined with sclerotherapy for management of gastroesophageal variceal bleeding in pediatric patients: a single-center retrospective study. *Front Pediatr*. 2024;12:1325419. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1325419>.
202. Alkhasov A., Komina E., Ratnikov S., Saveleva M., Romanova E., Gusev A. et al. Surgical Treatment of Portal Hypertension in Children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2023;33(12):1231–1235. <https://doi.org/10.1089/lap.2022.0404>.
203. Venkatesh S.K., Welle C.L., Miller F.H., Jhaveri K., Ringe K.I., Eaton J.E. et al. Reporting standards for primary sclerosing cholangitis using MRI and MR cholangiopancreatography: guidelines from MR Working Group of the International Primary Sclerosing Cholangitis Study Group. *Eur Radiol*. 2022;32(2):923–937. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-08147-7>.
204. Anupindi S.A., Chauvin N.A., Khwaja A., Biko D.M. Magnetic resonance imaging of pancreaticobiliary diseases in children: from technique to practice. *Pediatr Radiol*. 2016;46(6):778–790. <https://doi.org/10.1007/s00247-016-3608-9>.
205. Venkatesh S.K., Welle C.L., Miller F.H., Jhaveri K., Ringe K.I., Eaton J.E. et al. Correction to: Reporting standards for primary sclerosing cholangitis using MRI and MR cholangiopancreatography: guidelines from MR Working Group of the International Primary

- Sclerosing Cholangitis Study Group. *Eur Radiol.* 2022;32(4):2860. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-08333-7>.
206. Rofsky N.M., Fleishaker H. CT and MRI of diffuse liver disease. *Semin Ultrasound CT MR.* 1995;16(1):16–33. [https://doi.org/10.1016/0887-2171\(95\)90012-8](https://doi.org/10.1016/0887-2171(95)90012-8).
207. Wang G., Zhu S., Li X. Comparison of values of CT and MRI imaging in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and analysis of prognostic factors. *Oncol Lett.* 2019;17(1):1184–1188. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9690>.
208. Fischer H.P., Zhou H. Leberparenchymknoten bei pathologischer hepatischer Vaskularisation/Perfusion. *Pathologe.* 2006;27(4):273–283. <https://doi.org/10.1007/s00292-006-0839-9>.
209. Ilyas S.I., Gores G.J. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology.* 2013 Dec;145(6):1215–1229. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.013>.
210. De Padua V Alves V., Dillman J.R., Somasundaram E., Taylor Z.P., Brady S.L., Zhang B., Trout A.T. Computed tomography-based measurements of normative liver and spleen volumes in children. *Pediatr Radiol.* 2023;53(3):378–386. <https://doi.org/10.1007/s00247-022-05551-z>.
211. Park S.J., Kim J.D., Seo Y.S., Park B.J., Kim M.J., Um S.H. et al. Computed tomography findings for predicting severe acute hepatitis with prolonged cholestasis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(16):2543–2549. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i16.2543>.
212. Novacek G., Miehsler W., Wrba F., Ferenci P., Penner E., Vogelsang H. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11(3):283–288. <https://doi.org/10.1097/00042737-199903000-00012>.
213. Wafa B., Faten H., Mouna E., Fatma M., Mohamed A. Hyperthyroidism and hepatic dysfunction: Report of 17 cases. *JGH Open.* 2020;4(5):876–879. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12337>.
214. Rabbani T., Bartlett J.M.A., Mittal N. Liver Biopsy in Children. *Indian Pediatr.* 2020;57(8):734–740.
215. Dezsófi A., Baumann U., Dhawan A., Durmaz O., Fischler B., Hadzic N. et al. Liver biopsy in children: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(3):408–420. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000632>.
216. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И., Аверкина Н.А., Аксельров М.А. и др. Болезнь Крона: клинические рекомендации. М.; 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/682_2.
217. Дехнич А.В., Зайцев А.А., Козлов Р.С., Лещенко И.В., Рачина С.А., Руднов В.А. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: клинические рекомендации. М.; 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/654_2.
218. Балашова Е.Н., Вайнштейн Н.П., Васильев В.В., Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Дегтярева М.В. и др. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: клинические рекомендации. М.; 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/260_2.
219. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Моргунова Т.Б. Гипотиреоз: клинические рекомендации. М.; 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/531_4.
220. Ревিশвили А.Ш., Ивашкин В.Т., Гуляев А.А., Жаркова М.С., Королев М.П., Лапина Т.Л. и др. Желчнокаменная болезнь: клинические рекомендации. М.; 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/877_1.
221. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Аверкина Н.А., Апханова Т.В., Вишнева Е.А., Вольнец Г.В. и др. Желчнокаменная болезнь: клинические рекомендации. М.; 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/580_3.
222. Чуланов В.П., Горелов А.В., Малявин А.Г., Зайцев А.А., Малеев В.В., Арсланова Л.В. и др. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых: клинические рекомендации. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/724_1.

223. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Лобзин Ю.В., Таточенко В.К., Усков А.Н., Куличенко Т.В. и др. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ): клинические рекомендации. М.; 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/25_2.
224. Затевахин И.И., Ревিশвили А.Ш., Багненко С.Ф., Полушин Ю.С., Майстренко Н.А., Хатьков И.Е. и др. Острый панкреатит: клинические рекомендации. М.; 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/903_1.
225. Баранов А.А., Козлов Р.С., Намазова-Баранова Л.С., Андреева И.В., Бакрадзе М.Д., Вишнева Е.А. и др. Пневмония (внебольничная): клинические рекомендации. М.; 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/714_1.
226. Насонов Е.Л., Лиля А.М., Каратеев Д.Е., Мазуров В.И., Амирджанова В.Н., Белов Б.С. и др. Ревматоидный артрит: клинические рекомендации. М.; 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3.
227. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Сухарева О.Ю., Галстян Г.Р. и др. Сахарный диабет 2-го типа у взрослых: клинические рекомендации. М.; 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/290_2.
228. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Лаптев Д.Н., Еремина И.А., Сечко Е.А., Алимова И.Л. и др. Сахарный диабет 2-го типа у детей: клинические рекомендации. М.; 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/622_5.
229. Александрович Ю.С., Балашова Е.Н., Боронина И.В., Завьялова А.Н., Золотарева Л.С., Иванов Д.О. и др. Сепсис новорожденных: клинические рекомендации. М.; 2025. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/912_1.
230. Багненко С.Ф., Горобец Е.С., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Дибиров М.Д., Ершова О.Н. и др. Сепсис (у взрослых): клинические рекомендации. М.; 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/898_1.
231. Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Шилькрот И.Ю., Костик М.М., Никишина И.П., Ушакова С.А. и др. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. М.; 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/606_3.
232. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С., Григорян О.Р., Дедов И.И., Мельниченко Г.А. и др. Синдром поликистозных яичников: клинические рекомендации. М.; 2025. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/910_1.
233. Кубанов А.А., Соколовский Е.В., Красносельских Т.В., Катунин Г.Л., Плахова К.И., Мавлютова Г.И. и др. Сифилис: клинические рекомендации. М.; 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/197_2.
234. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М. и др. Тиреотоксикоз с диффузным зобом (болезнь Грейвса), узловым/многоузловым зобом: клинические рекомендации. М.; 2025. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/270_2.
235. Васильева И.А., Абрамченко А.В., Андронов С.А., Баласанянц Г.С., Батыров Ф.А., Богородская Е.М. и др. Туберкулез у взрослых: клинические рекомендации. М.; 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/16_3.
236. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Бармина Н.А., Баронова О.Д., Васильева И.А., Довгалюк И.Ф. и др. Туберкулез у детей: клинические рекомендации. М.; 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/507_3.
237. Кубанов А.А., Серов В.Н., Рахматулина М.Р., Аполихина И.А., Гомберг М.А., Горбунова Е.А. и др. Хламидийная инфекция: клинические рекомендации. М.; 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/194_2.
238. Ревিশвили А.Ш., Ивашкин В.Т., Гуляев А.А., Жаркова М.С., Королев М.П., Лапина Т.Л. и др. Холецистит: клинические рекомендации. М.; 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/819_1.
239. Алексеенко С.А., Анищенко М.А., Багненко С.Ф., Бордин Д.С., Быков М.И., Будзинский С.А. и др. Хронический панкреатит: клинические рекомендации. М.; 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/273_5.

240. Авдеева М.Г., Городин В.Н., Прокопенко Е.И., Шахгильдян В.И., Шипулина О.Ю., Эсауленко Е.В. Цитомегаловирусная болезнь (ЦМВБ) у взрослых: клинические рекомендации. М.; 2022. Режим доступа: https://edu.nmrc.ru/wp-content/uploads/2022/04/kr_cmrv.pdf.
241. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И., Аверкина Н.А., Аксельров М.А. и др. Язвенный колит: клинические рекомендации. М.; 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/391_3.
242. Орадовская И.В., Викулов Г.Х., Колобухина Л.В., Малышев Н.А., Антипят Н.А. Герпесвирусные инфекции у взрослых жителей г. Москвы: заболеваемость, распространенность, нозологические формы и алгоритм ведения. *Инфекционные болезни.* 2022;20(4):125–142. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/infektsionnye-bolezni/2022/tom-20-nomer-4/75337>.
243. Рославцева Е.А., Дмитриева Ю.А., Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Потапов А.С., Сурков А.Н. и др. Целиакия у детей: проект клинических рекомендаций. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;(4):199–227. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-199-227>.
244. Barone M., Iannone A., Cristofori F., Dargenio V.N., Indrio F., Verduci E. et al. Risk of obesity during a gluten-free diet in pediatric and adult patients with celiac disease: a systematic review with meta-analysis. *Nutr Rev.* 2023;81(3):252–266. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuac052>.
245. Zhao X.D., Ye J., Sun Y.K., Liang J.F., Hu L., Chang A.C. et al. Hypoxic hepatitis in children after cardiac surgery. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2023;22(2):205–209. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2022.09.012>.
246. Wendon J., Cordoba J., Dhawan A., Larsen F.S., Manns M., Samuel D. et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017;66(5):1047–1081. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.003>.
247. Patel N., Sharma B., Samant H. Cryptogenic Cirrhosis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534228>.
248. Mercado-Irizarry A., Torres E.A. Cryptogenic cirrhosis: Current knowledge and future directions. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2016;7(4):69–72. <https://doi.org/10.1002/cld.539>.
249. Rose PC, Cotton MF, Otworld K, Innes S, Nel ED. Liver transient elastography values in healthy South African children. *BMC Pediatr.* 2023 Jul 13;23(1):355. doi: 10.1186/s12887-023-04170-3.
250. Brunnert L, Puasa ID, Garten A, Penke M, Gaul S, Grafe N, Karlas T, Kiess W, Flemming G, Vogel M. Pediatric percentiles for transient elastography measurements - effects of age, sex, weight status and pubertal stage. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Sep 27;13:1030809. doi: 10.3389/fendo.2022.1030809.
251. Сурков А.Н., Намазова-Баранова Л.С., Вашакмадзе Н.Д., Геворкян А.К., Томилова А.Ю., Потапов А.С., Сурков О.И., Кузенкова Л.М., Баранов А.А. Транзиентная эластография – неинвазивный метод диагностики стадий фиброза печени у детей с редкими болезнями. *Современные технологии в медицине.* 2016; 8(3):56-63.
252. Кулебина Е.А., Сурков А.Н., Куликов К.А., Потапов А.С., Бессонов Е.Е. Валидация показателей транзиентной эластографии для оценки стадии фиброза печени у детей. *Лечащий врач.* 2020; 8:57-60.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Руководители рабочей группы:

Ивашкин Владимир Трофимович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Конфликт интересов отсутствует.

Драпкина Оксана Михайловна — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, президент Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний. Конфликт интересов отсутствует.

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университета имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра № 2 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», президент Союза педиатров России, паст-президент Европейской педиатрической ассоциации (ЕРА/UNEPSA), вице-президент Глобального педиатрического пульмонологического альянса (GPPA). Конфликт интересов отсутствует.

Хавкин Анатолий Ильич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии им. А.В. Мазурина ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; профессор кафедры педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», председатель Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов России, член Союза педиатров России, член Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (ESPGHAN).

Секретариат рабочей группы:

Деева Татьяна Андреевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологической химии Института цифрового биодизайна и моделирования живых систем ФГАОУ ВО

«Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Конфликт интересов отсутствует.

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Конфликт интересов отсутствует.

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Конфликт интересов отсутствует.

Селимзянова Лилия Робертовна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Отдела стандартизации и изучения основ доказательной медицины, консультативное отделение, Консультативно-диагностический центр для детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН. Конфликт интересов отсутствует.

Шульпекова Юлия Олеговна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Конфликт интересов отсутствует.

Рабочая группа:

Багаева Мадлена Энверовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии Клиники ФГБУН "ФИЦ питания и биотехнологии" Конфликт интересов отсутствует.

Баранов Александр Александрович — академик РАН, профессор, д.м.н.; почетный президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии КИДЗ им.Н.Ф.Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист педиатр Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.

Бельмер Сергей Викторович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии № 2 Педиатрического факультета ИМД Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский Университет) (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)). Конфликт интересов отсутствует.

Вольнец Галина Васильевна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая отделом гастроэнтерологии НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университета имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет); профессор кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии ИНОПР ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университета имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет). Конфликт интересов отсутствует.

Глушенков Дмитрий Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий приемным отделением Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Конфликт интересов отсутствует.

Горелов Александр Васильевич — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Института здоровья детей им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, заместитель директора по научной работе ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Росздравнадзора (ЦНИИ эпидемиологии). Конфликт интересов отсутствует.

Гурова Маргарита Михайловна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории Медико-социальных проблем педиатрии НИЦ ФГОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода ФГОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, член Союза педиатров России, член Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов,

заместитель главного врача по медицинской части СПб ГБУЗ КДЦД. Конфликт интересов отсутствует.

Звягин Александр Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, член Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Конфликт интересов отсутствует.

Зокиров Нурали Зоирович — доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России и профессор кафедры педиатрии и детской хирургии МБУ ИНО им. А.И. Бурназяна ФМБА России, заведующий нефрологическим отделением ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детей и подростков» ФМБА России. Конфликт интересов отсутствует.

Ивашкин Константин Владимирович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Конфликт интересов отсутствует.

Кайтукова Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, заместитель руководителя по медицинской деятельности - руководитель консультативно-диагностического центра для детей, врач-гастроэнтеролог, в.н.с. отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России. Конфликт интересов отсутствует.

Камалова Аэлита Асхатовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, член Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, член Союза педиатров России.

Комарова Елена Владимировна — доктор медицинских наук, профессор заместитель руководителя по экспертизе инновационных методов лечения и реабилитации, врач-гастроэнтеролог, гл.н.с. отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад.

Б.В. Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России. Конфликт интересов отсутствует.

Корниенко Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней им. профессора И. М. Воронцова ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. Главный внештатный детский гастроэнтеролог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, член Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов Член Союза педиатров России. Конфликт интересов отсутствует.

Налетов Андрей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный детский специалист гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, член Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, член Союза педиатров России Конфликт интересов отсутствует.

Новикова Валерия Павловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода ФГОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, заведующая лабораторией Медико-социальных проблем педиатрии НИЦ ФГОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, член Союза педиатров России, член Российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Конфликт интересов отсутствует.

Оковитый Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава Российской Федерации. Конфликт интересов отсутствует.

Осипенко Марина Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.

Печуров Дмитрий Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, профессор, заведующий кафедрой детских болезней ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, член Общества детских гастроэнтерологов,

гепатологов и нутрициологов, член Союза педиатров России. Конфликт интересов отсутствует.

Потапов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, начальник центра воспалительных заболеваний кишечника у детей ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии КИДЗ Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), член Союза педиатров России. Конфликт интересов отсутствует.

Приворотский Валерий Феликсович — доктор медицинских наук, профессор, член Общества детских гастроэнтерологов гепатологов. Конфликт интересов отсутствует.

Райхельсон Карина Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Конфликт интересов отсутствует.

Скворцова Тамара Андреевна — кандидат медицинских наук, главный внештатный детский специалист гастроэнтеролог Департамента здравоохранения г. Москва, Заведующий гастроэнтерологическим отделением, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, член Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, член Союза педиатров России. Конфликт интересов отсутствует.

Строкова Татьяна Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, заведующий отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии ИНОПР Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова. Конфликт интересов отсутствует.

Сурков Андрей Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий отделением гастроэнтерологии с дневным стационаром Стационара для детей, заведующий отделом научных основ детской гастроэнтерологии, гепатологии и метаболических нарушений НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «Российский национальный

исследовательский медицинский университета имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет) (Москва). Конфликт интересов отсутствует.

Сытьков Валентин Вячеславович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии НОИ клинической медицины им Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, колопроктолог, врач-детский хирург хирургического отделения ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства», член Союза педиатров России, член Российской ассоциации детских хирургов, Российского общества колоректальных хирургов, член Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Конфликт интересов отсутствует.

Тяжева Алена Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, член Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, член Союза педиатров России. Конфликт интересов отсутствует.

Файзуллина Резеда Ахатовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней Лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета (КГМУ), г. Казань. Главный детский диетолог Татарстана. член Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, член Союза педиатров России Конфликт интересов отсутствует.

Хлынова Ольга Витальевна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.

Щербак Владимир Александрович — доктор медицинских наук, профессор, член Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов. Конфликт интересов отсутствует.

Яблокова Екатерина Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ведущий научный сотрудник отдела педиатрии НИКИ детства МЗ МО, главный внештатный специалист – детский гастроэнтеролог Минздрава Московской области, член Союза педиатров России, член Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- 1) врачи-гастроэнтерологи;
- 2) врачи общей практики (семейные врачи);
- 3) врачи-терапевты;
- 4) врачи-педиатры;
- 5) врачи-кардиологи / врачи — детские кардиологи;
- 6) врачи-эндокринологи / врачи — детские эндокринологи;
- 7) врачи-инфекционисты;
- 8) врачи-ревматологи;
- 9) врачи-анестезиологи-реаниматологи.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
-----	-------------

1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и (или) их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Данные КР разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. № 906н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Гастроэнтерология».
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 апреля 2025 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».

Таблица 1. Дифференциальный диагноз заболеваний печени у детей с воспалительными заболеваниями кишечника на основании лабораторных показателей [70]

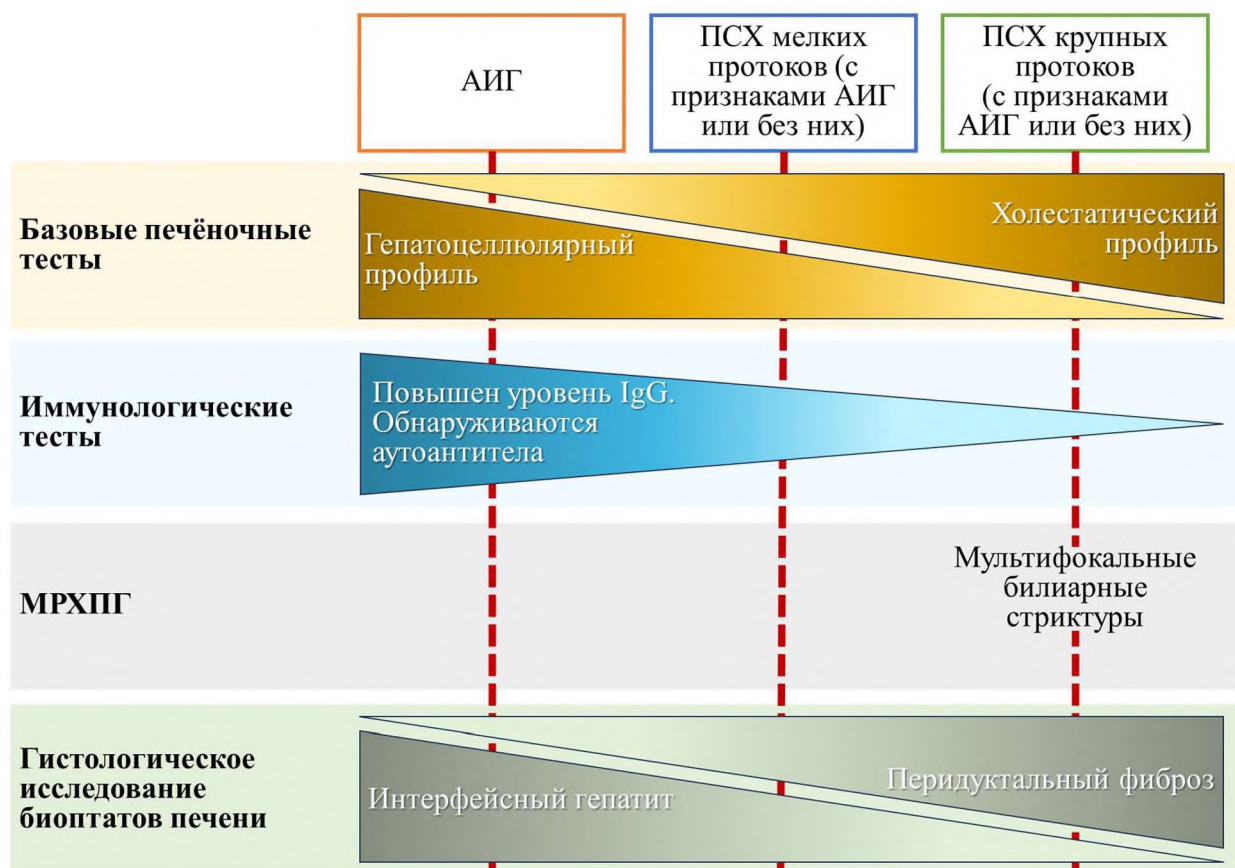
Тип биохимического профиля	Биохимический профиль		
	Гепатоцеллюлярный	Холестатический	Смешанный
Уровень АЛТ	АЛТ от ↑↑ до ↑↑↑	АЛТ↑	
Уровень ГГТП	ГГТП от нормы до ↑	ГГТП ↑↑ – ↑↑↑	
Иммуноопосредованные заболевания печени			
АИГ	✓		
ПСХ		✓	
ПСХ с признаками АИГ			✓
Вирусные гепатиты			
Первичная инфекция (гепатиты А/В/С/Е, EBV, CMV)	✓		
Реактивация (гепатит В, EBV, CMV), связанная с использованием анти-TNF или стероидов	✓		
Лекарственно-индуцированное поражение печени*			
Месаламин, тиопурины, аллопуринол, метотрексат и анти-TNF	✓	✓	
Стеатоз печени, связанный с метаболической дисфункцией			
Стеатоз печени, вызванный ожирением или голоданием	✓		
Обструкция желчных протоков			
Желчные камни (не связанные с ПСХ)		✓	
Другие заболевания**, например:			
Целиакия	✓		
Болезнь Вильсона	✓		
Альфа-1-антитрипсиновая недостаточность	✓		
Не установлено			
Быстрая нормализация печеночных ферментов			✓

Примечание. ↑ — небольшое повышение (<2 ВГН); ↑↑ — умеренное повышение (от 2 до 5 ВГН); ↑↑↑ — выраженное повышение (>5 ВГН); АЛТ — аланинаминотрансфераза; CMV — цитомегаловирус; EBV — вирус Эпштейна — Барр; ГГТ — гамма-глутамилтранспептидаза; TNF — фактор некроза опухоли; ВГН — верхняя граница нормы.

* Основное внимание уделяется лекарствам, используемым при лечении ВЗК. Однако многие другие препараты потенциально гепатотоксичны.

** Эти заболевания могут проявляться небольшим повышением уровня АЛТ.

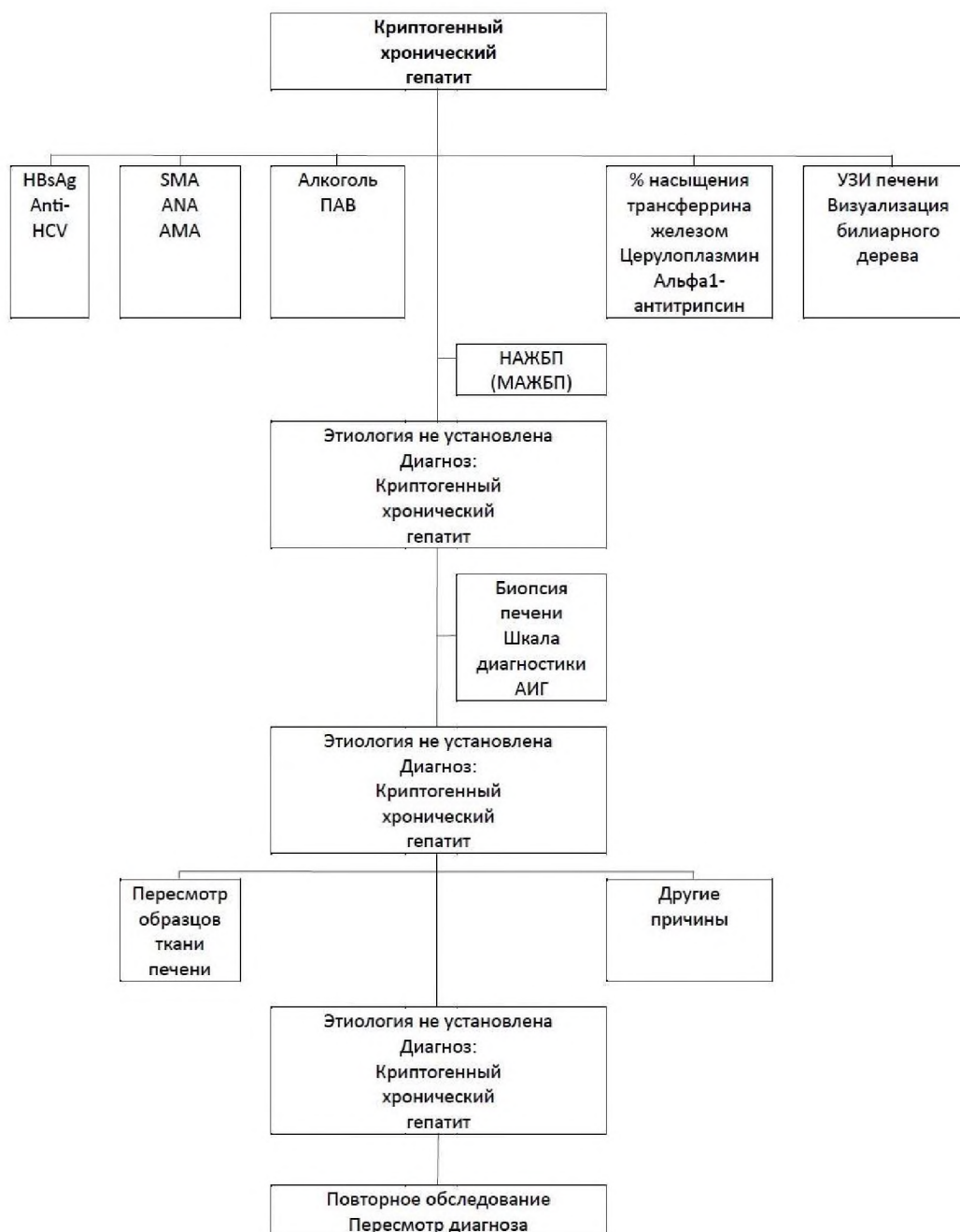
Таблица 2. Концептуальная диагностическая модель заболевания печени у детей с воспалительным заболеванием кишечника [70].



Примечание. АИГ — аутоиммунный гепатит, МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография, ПСХ — первичный склерозирующий холангит.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Рисунок 1. Алгоритм действий врача для диагностики хронического криптогенного гепатита



HBsAg, поверхностный антиген вируса гепатита В; Anti-HCV, антитела к вирусу гепатита С; SMA, антитела к гладкой мускулатуре; ANA, антинуклеарные антитела; AMA, антитела к митохондриям; УЗИ, ультразвуковое исследование; ПАВ, психоактивные вещества; НАЖБП, неалкогольная жировая болезнь печени; МАЖБП, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени; АИГ, аутоиммунный гепатит

Рисунок 2. Алгоритм действий врача при подозрении на повреждение печени в рамках целиакии



Приложение В. Информация для пациента

Уважаемый пациент! Термином «другие гепатиты» обозначают группу заболеваний печени, вызванных причинами, отличными от наиболее распространенных, например, вирусных гепатитов, лекарственного гепатита, алкогольного гепатита и др. Лабораторным критерием служит изменение биохимических показателей крови, которые характеризуют состояние печени (печеночная панель). По механизмам развития всю группу других гепатитов целесообразно разделить на четыре категории: реактивный гепатит, повреждение печени при инфекционных заболеваниях, ишемическое повреждение печени, криптогенный хронический гепатит.

Повреждение печени при инфекционных заболеваниях, как правило, отмечается при достаточно тяжелом течении инфекции (бактериальной, вирусной, грибковой) и сепсисе. В этих случаях ткань печени может повреждаться как самими микробами, так и

веществами, выделяющимися при интенсивном воспалении. Основа ведения пациента заключается в лечении инфекционного процесса.

Термином «реактивный гепатит» принято обозначать случаи, когда на фоне основного заболевания (например, воспалительного заболевания кишечника, ревматоидного артрита, заболевания щитовидной железы) в анализах крови выявляются умеренные отклонения, свидетельствующие о поражении печени, но при этом отдельное самостоятельное заболевание печени отсутствует. В подавляющем большинстве случаев это своеобразный ответ со стороны печени на воспалительный процесс или нарушения обмена, связанные с основным заболеванием. Поэтому реактивный гепатит нередко обозначают как вторичный гепатит, гепатит-спутник. На фоне успешного лечения основного заболевания отклонения печеночных показателей постепенно нормализуются. Реактивный гепатит не склонен к прогрессированию, не несет риска развития выраженного фиброза и цирроза печени. Для диагностики реактивного гепатита важно распознать основное заболевание, а также исключить другие самостоятельные болезни печени, которые также могут встречаться в сочетании с основным заболеванием. К подобным самостоятельным болезням относятся, например, хронический вирусный гепатит В или С, лекарственный гепатит, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный холангит, болезнь Вильсона и др. Самостоятельные заболевания печени имеют склонность к прогрессированию, поэтому их диагностика очень важна. С целью их исключения проводятся стандартные исследования. К проведению биопсии печени, позволяющей оценить характер изменений под микроскопом, прибегают лишь в отдельных случаях, когда на фоне успешного лечения основного заболевания не наблюдается улучшения печеночных тестов. Таким образом, реактивный гепатит выступает скорее как одно из проявлений основного заболевания и не несет существенной угрозы здоровью. По мере подбора эффективного лечения основного заболевания изменения со стороны печени разрешаются. Необходимые знания пациента о своем заболевании и сотрудничество с лечащим врачом помогают точнее диагностировать и контролировать течение болезни.

Ишемическое повреждение печени (ишемия — резкое нарушение кровотока) связано с внезапно развивающимся (острым) или длительно сохраняющимся (хроническим) нарушением кровоснабжения печени. В подавляющем большинстве случаев это проявление тяжелого основного заболевания, при котором наблюдаются резкие падения артериального давления (например, инфаркт миокарда, опасное нарушение сердечного ритма, резкая кровопотеря) или склонность к образованию тромбов. При острой ишемии характерно резкое повышение печеночных аминотрансфераз в биохимическом анализе

крови, а также быстрое развитие желтухи, которые носят преходящий характер при восстановлении кровотока. При хроническом нарушении кровотока (например, при сердечной недостаточности) развивается фиброз печени. Тактика лечения подразумевает прежде всего лечение основного заболевания или состояния, вызвавшего нарушения кровотока.

Диагноз «хронический криптогенный гепатит» устанавливают в случаях, когда после тщательно проведенного обследования не удалось установить конкретную причину поражения печени. Иногда в основе могут лежать врожденные особенности течения воспалительной реакции на внешние и внутренние стимулы. В ходе обследования необходимо исключить все заболевания печени с известной причиной (алгоритм обследования приводится в клинических рекомендациях). При общении с врачом крайне важно не скрывать прием тех или иных веществ, любое из которых может оказывать повреждающее действие на печень. Чтобы правильно оценивать характер течения болезни и ее склонность к прогрессированию, важно регулярно посещать врача-гастроэнтеролога с целью осмотра и проведения необходимых исследований. Если в ходе наблюдения сохраняются признаки активности гепатита и его прогрессирования, рекомендуют лечение препаратами с противовоспалительными эффектами.

Приложение Г1 - ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Отсутствуют.