

Ieva Tolmane

Dr.med., docente, hepatoloģe

SIA RAKUS stacionāra “Latvijas Infektoloģijas centrs”

Aknu slimību nodaļas vadītāja

Latvijas Universitāte

Aknu ciroze.

Biežākie iemesli, diagnostika, ārstēšana.

Aknu ciroze ir gala stadija aknu fibrozei, kad morfoloģiski tiek nojaukta aknu arhitektonika, un veidojas reģenerācijas mezgli. Cirozes pacienti ir pakļauti nopietnu, dzīvībai bīstamu komplikāciju riskam, dēļ kā samazinās viņu dzīvildze. Ciroze ir neatgriezeniska patoloģija, un pie dekompensācijas vienīgā efektīvā ārstēšanas iespēja ir aknu transplantācija.

Šī raksta mērķis ir atgādināt par aknu cirozes biežākajiem iemesliem, diagnostiku un ārstēšanas principiem. Patogēnētiskie mehānismi dažādu cirozes komplikāciju gadījumā un smalkākas ārstēšanas nianšes katrā konkrētā cirozes gadījumā šoreiz netiks aplūkoti.

Aknu ciroze sākuma stadijā ir morfoloģiska diagnoze, kad klīniski, bioķīmiski un ar papildus izmeklēšanas metodēm specifiskas izmaiņas nevēro. Šāda situācija var ilgt vairākus gadus, parasti cilvēks nejūt izteiktus veselības traucējumus līdz brīdim, kamēr attīstās nopietnas, dzīvībai bīstamas komplikācijas, piemēram, asiņošana no varikozi paplašinātām vēnām vai ascīts. Šajā brīdī diagnozes noteikšana var būt balstīta uz klīniskām, laboratorām un papildus izmeklēšanas rezultātu pazīmēm.

I. Aknu cirozes diagnostika.

Lai noteiktu diagnozi – aknu ciroze, nepieciešama rūpīga pacienta izmeklēšana.

1. Vispārējas sūdzības – nespēks, svara zudums, slikta apetīte
2. Anamnēze par iespējamiem aknu slimības riska faktoriem (alkohola lietošana, cukura diabēts, medikamentu lietošana, hemotransfūzijas, ģimenes anamnēze, autoimūnās slimības u.c.)
3. Objektīvā izmeklēšana – hroniskas aknu slimību pazīmes – aknu zvaigznītes (1.att.), palmāra eritēma (2.att.), nagu izmaiņas, Dipitrēna kontraktūra (3.att.), ginekomastija (4.att.), hipogonādisms, hepatomegālija, splenomegālija, ascīts, paplašinātas vēdera priekšējās sienas vēnas – „medūzas galva” (5.att.), aknu smaka, dzelte, specifisks roku tremors (*flapping tremor*), (6.att.).

1.att. Aknu zvaigznītes



2.att. Palmāra eritēma



3.att. Dipitrēna kontraktūra



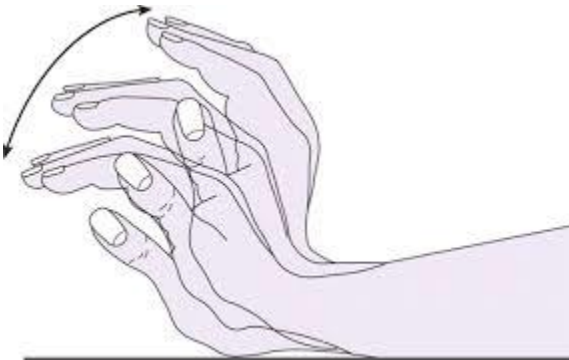
4.att. Ginekomastija



5.att. Ascīts, "medūzas galva"



6.att. *Flapping* tremors



4. Laboratorā atradne – izmainītu aknu funkcionālo testu (AFT) gadījumā – aminotransferāzes, sārmainā fosfatāze, gamma glutamiltranspeptidāze, pacients papildus jāizmeklē, lai noskaidrotu izmaiņu iemeslu. Tomēr šie testi neliecina par aknu funkcionālo stāvokli, funkciju labāk atspoguļo protrombīna indekss, olbaltumvielu frakcijas (albumīns) un bilirubīns. Tālāk aprakstītas raksturīgākās laboratorās izmaiņas pie aknu cirozes:

- Aminotransferāzes – ALAT un ASAT aktivitāte pie aknu cirozes parasti ir nedaudz paaugstināta, taču var būt arī normas robežās, parasti ASAT pārsniedz ALAT aktivitātes līmeni, bet pie alkohola hepatīta ASAT/ALAT attiecība ir >2
- Sārmainā fosfatāze (SF) – nedaudz paaugstināta vai normas robežās, izteikti paaugstināta pie primāras biliāras cirozes un primāra sklerotizējoša holangīta

- Gamma glutamiltranspeptidāzes (GGT) aktivitāte parasti korelē ar SF un ir holestāzes rādītājs, tomēr izteikti paaugstināta GGT aktivitāte ir pie alkohola hepatīta, kas saistīts ar mikrosomālā vai hepatocītu GGT atbrīvošanos alkohola ietekmē

- Bilirubīns – pie kompensētas cirozes tā koncentrācija ir normas robežās, taču pie dekompensācijas – paaugstinās, kas ir prognostiski slikts rādītājs

- Albumīns tiek sintezēts tikai aknās, tāpēc tas liecina par aknu funkciju. Seruma albumīna līmenis parāda aknu cirozes dekompensācijas pakāpi. Tomēr jāatceras, ka hypoalbuminēmija raksturīga arī sirds mazspējas, nefrotiskā sindroma, enteropātijas un nepietiekama uztura gadījumā

- Protrombīna laiks, protrombīna indekss, INR – šie rādītāji savstarpēji korelē. Tā kā recēšanas faktorus sintezē aknas, tad protrombīna laika pagarināšanās, protrombīna indeksa samazināšanās, INR pieaugums liecina par pazeminātu aknu sintētisko funkciju pie aknu cirozes. Tomēr recēšanas faktoru sintēze pazeminās arī pie akūtiem hepatītiem (bez cirozes) un hematoloģiskām slimībām

- Globulīni – to paaugstināšanās pie aknu cirozes saistāma ar baktēriju translokāciju un pastiprinātu imunoglobulīnu sintēzi. Izteikti paaugstināts IgG līmenis raksturīgs autoimūnam hepatītam, IgM – primārai biliārai cirozei

- Nātrija līmenis – hiponātriēmija ir dekompensētas cirozes pazīme, pacientiem ar ascītu organisms nespēj izvadīt šķidrumu, pastiprināti sintezējas antidiurētiskais hormons

- Anēmija – raksturīga cirozes pacientiem vairāku iemeslu dēļ – gastrointestināla asiņošana, folskābes deficīts, hipersplenisms, alkohola tieša toksiska iedarbība, kaulu smadzeņu darbības nomākums, hronisks iekaisums, hemolīze

- Trombocitopenija – tās iemesli – splenomegālija pie portālās hipertensijas un hipersplenisms, samazināts trombopoetīna līmenis

- Leikopenija, neutropenija attīstās hipersplenisma rezultātā

- Aknu fibrozes seruma marķieri šobrīd joprojām ir izpētes stadijā ar mērķi tos izmantot aknu biopsijas vietā, tomēr līdz šim ikdienas praksē šos testus lieto reti, Latvijā praktiski nelieto

5. Radioloģiskās metodes tiek izmantotas, galvenokārt, cirozes komplikāciju noteikšanai – ascīta, hepatocelulāras karcinomas, portālās vēnas trombozes diagnostikai:

- Ultrasonoskopija (US) ir plaši pieejama, nekaitīga metode, tās laikā pacientiem ar aknu cirozi redz maza izmēra aknas (labā daiva samazināta, bet kreisā un kaudālā – hipertrofētas), nelīdzenu virsmu, rupjgraudainu struktūru. Paaugstināta ehogenitāte var liecināt par taukaino hepatozi. Tomēr cirozes apstiprināšanai šī metode neder. Var tikt izmantota komplikāciju diagnostikai – perēkļu izmaiņas aknās, portālās hipertensijas pazīmes – plata portālā vēna, kolaterāles, umbilikālās vēnas rekanalizācija, splenomegālija, ascīts, portālās vēnas tromboze

- US apakšmetode ir aknu audu blīvuma vai cietības mērīšana ar speciālu tehniku (*Fibroscan, EchoSense*), lai noteiktu fibrozi, tomēr šī metode nav specifiska, turklāt aknu audu blīvums pieaug ne tikai pie fibrozes un cirozes. Ikdienas praksē to lieto reti, un aknu biopsiju cirozes apstiprināšanai šī metode neaizvieto

- Kompjūtertomografija (CT) – var tikt izmatota līdzīgi kā US, taču cirozes diagnozi apstiprināt ar CT nevar

- Magnētiskā rezonanse (MR) – nedaudz jutīgāka metode, salīdzinot ar US vai CT, var tikt izmantota, ja aizdomas par hemohromatozi, portālās vēnas trombozi, žultsceļu patoloģiju

- Radionukleīdā izmeklēšana ar ^{99m}Tc sulfīdkoloīdu, ko pastiprināti uzkrāj retikuloendoteliālās sitēmas audi. Tomēr pie cirozes šīs metodes specifiskums un jutība nav noskaidrota

- Aknu biopsija – joprojām „zelta” standarts cirozes diagnozes apstiprināšanā. Audu paraugu izmeklēšanai iegūst pēc transplantācijas, izmeklējot izņemto aknu vai klīniskajā praksē – perkutānas, transjugulāras, laparoskopiskas biopsijas laikā. Metodes jutība ir 80 – 100%, atkarībā no iegūtā parauga lieluma un morfologa pieredzes. Tomēr aknu morfoloģiskā izmeklēšana nav nepieciešama, ja klīniskā aina un izmeklējumu rezultāti nešaubīgi liecina par aknu cirozi. Tādos gadījumos diagnozi nosaka klīniski. Dažkārt biopsija nepieciešama, lai noteiktu cirozes iemeslu, piemēram – nealkohola steatohepatīts, autoimūns hepatīts, Vilsona slimība, hemohromatoze, alfa 1 antitripsīna deficīts

Klīniskās, laboratorās un instrumentālo izmeklējumu raksturīgākās izmaiņas pacientiem ar aknu cirozi apkopotas 1.tabulā.

1.tabula Aknu cirozes klīniskās izpausmes

Simptomi	Slikta apetīte, nespēks, svara zudums, nogurums, krampji muskuļos, viegli veidojas zemādas hematomas Amenoreja, oligomenoreja, metrorāģija (sievietēm) Impotence, pazemināts libido (vīriešiem) Neauglība Dzelte, tumšs urīns, ādas nieze* Melēna, vemšana ar asinīm* Vēdera apjoma pieaugums, apakšējo ekstremitāšu tūska* Apjukums, miega traucējumi*
Objektīvā atradne	Hepatomegālija, splenomegālija Aknu zvaigznītes, palmāra eritēma, pulksteņstikla, plāni, trausli nagi, bungvālīšu pirksti, Dipitrēna kontraktūras Osteoatropātija Siekalu dziedzeru palielināšanās (dēļ alkohola lietošanas) Ginekomastija, sēklinieku atrofija, apmatojuma izzušana uz krūtīm un padusēs (vīriešiem) “Medūzas galva” Ascīts, dzelte, aknu smaka, <i>flapping</i> tremors*
Laboratorā atradne	Mēreni paaugstināti ALAT, ASAT, SF, GGT Trombocitopēnija, leukopēnija, anēmija Zems albumīna līmenis* Pagarināts protrombīna laiks* Hiperbilirubinēmija, hiponātriēmija* Paaugstināts kreatinīna līmenis*
Instrumentālās izmeklēšanas rezultāti	Negluda aknu virsma Paaugstināta ehogenitāte (US) Labās aknu daivas atrofija, kreisās un kaudālās daivas hipertrofija Neliela akna, nodulāra struktūra, ascīts* Hepatocelulāra karcinoma* Portālās, liesas vai mezenterālās vēnas tromboze* Portosistēmiskas kolaterāles*

*Liecina par dekompensētu slimību un nopietnām aknu cirozes komplikācijām

II. Aknu cirozes iemesli.

Divi biežākie aknu cirozes iemesli ir alkohola hepatīts un hronisks C vīrushepatīts, skat.2.tabulu. Kriptogēnas (nezināma iemesla) cirozes pacientu skaits, uzlabojoties diagnostikas metodēm, samazinās. Šobrīd tas ir ap 10 – 15%. Biežākais kriptogēnas cirozes iemesls ir nediagnosticēts nealkohola steatohepatīts. Cirozes iemesla noteikšana ir svarīga, jo daudzu slimību gadījumā iespējama etioloģiska terapija arī jau cirozes stadijā, piemēram – hronisks B vīrushepatīts, autoimūns hepatīts, Vilsona slimība, hemohromatoze. Iedzimto ģenētisko slimību gadījumā svarīga pacientu ģimenes locekļu izmeklēšana, lai laicīgi atklātu citus slimības gadījumus ģimenē.

2.tabula Aknu cirozes iemesli un pacienta novērtēšana

Slimība – cirozes iemesls	Raksturīgākās pazīmes
Alkohola hepatīts	Alkohola lietošana ASAT/ALAT >2 (ja ir alkohola hepatīts), abi rādītāji < 500 V/l
Hronisks C hepatīts	Anti-HCV pozitīvs (ELISA, Western-Blot) HCV-RNS pozitīvs (PQR) vai HCV Core Ag pozitīvs (ELISA)
Primāra biliāra ciroze	Antimitohondriālās antivielas (AMA) var būt pozitīvs Aknu biopsijā raksturīgas izmaiņas
Primārs sklerotizējošs holangīts	Parasti norit kopā ar nespecifisku čūlainu kolītu Raksturīgas izmaiņas holangiogrāfijā ANA, ASMA, ANCA var būt pozitīvs
Autoimūns hepatīts	Hipergammaglobulinēmija ANA, ASMA, ANCA, anti-LKM pozitīvs
Hronisks B hepatīts	HBsAg pozitīvs, HBeAg, anti-HBe, HBV DNS līmenis
Iedzimta hemohromatoze	Ciroze ģimenes anamnēzē Paaugstināts ferritīns, transferīna piesātinājums Diagnozi apstiprina aknu biopsija un ģenētiskā izmeklēšana
Vilsona slimība	Ciroze jaunam cilvēkam Pazemināts sēruma ceruloplazmīns Paaugstināts vara daudzums diennakts urīnā Aknu biopsijā paaugstināts vara saturs Ģenētiskā izmeklēšana
Alfa 1 antitripsīna deficīts	Ciroze jaunam cilvēkam Pazemināts sēruma alfa1 antitripsīns Ģenētiskā analīze
Nealkohola steatohepatīts	Cukura diabēts Metabols sindroms US – taukainās hepatozes aina Aknu biopsijā taukai uzkrāšanās

III. Aknu cirozes morfoloģiskā klasifikācija.

1. Mikronodulāra – mezgliņi līdz 3 mm diametrā, raksturīga alkohola, hemohromatozes, holestātisko slimību, aknu vēnas obstrukcijas izraisītas cirozes gadījumā

2. Makronodulāra – mezgliņi dažāda izmēra lielāki par 3 mm diametrā, parasti pie hronisku vīrushepatītu izraisītas cirozes
3. Jaukta tipa

Morfoloģiskā cirozes klasifikācija nav specifiska konkrētam etioloģiskajam faktoram. Turklāt, progresējot cirozei, mikronodulāra forma var pāriet makronodulārā. Lai spriestu par etioloģisko faktoru, labāk izmantot seroloģiskos testus.

IV. Aknu cirozes biežākās un nopietnākās komplikācijas.

Dekompensējoties aknu cirozei, parādās nopietnas, dzīvībai bīstamas komplikācijas. Nereti šie stāvokļi prasa neatliekamu medicīnisko palīdzību un ārstēšanu intensīvās terapijas nodaļā. Turpmāk īsumā aprakstītas iespējamās cirozes komplikācijas.

1. Ascīts. Ascīta gadījumā pacients sūdzas par vēdera apjoma pieaugumu un/ vai samazinātu urīna daudzumu. Tomēr mūsu laikmetā, kad ir izplatīta vēdera aptaukošanās, tā var imitēt ascītu, tāpēc rūpīga anamnēze un izmeklēšana nepieciešama diagnozes precizēšanai. Šķidrums vēderā parasti krājas relatīvi strauji ~ 2 nedēļu laikā, parādās spiedošas, velkošas sāpes vēderā vai spiediena sajūta, elpastrūkums. Turpretī aptaukošanās parasti attīstās lēnāk – mēnešu vai gadu laikā.
2. Spontāns bakteriāls peritonīts. Pie portālās hipertensijas veidojas zarnu hipomotilitāte un lokāls imūndeficīts zarnās, šie faktori plus hipohlorhidrija (bieži dēļ protonu sūkņu inhibitoru lietošanas) veicina pastiprinātu baktēriju vairošanos zarnu lumenā, pieaug zarnu permeabilitāte, baktērijas nonāk mezenteriālajos limfmezglos – baktēriju translokācija. Ascīta šķīdumā baktērijas var nonākt 2 veidos – plīstot limfmezgla vai caur asinsriti (caur aknām, Glisona kapsulu tās nonāk ascītā). Bakteriēmijas gadījumā mikroorganismi nokļūst arī citās organisma vietās, izraisot urīnceļu infekciju, sepsi, celulītu, faringītu, dentālu infekciju.
3. Hepatorenāls sindroms. Hepatorenāls sindroms (HRS) ir akūta nieru mazspēja, kas parasti pievienojas dekompensētai aknu slimībai – aknu cirozei, smagam alkohola hepatītam, audzējam vai jebkuras etioloģijas fulminantai aknu mazspējai. Hepatorenāla

sindroma gadījumā ir samazināta nieru perfūzija, ko izraisa smaga aknu patoloģija. Aknu cirozes gadījumā portālā hipertensija izraisa viscerālo asinsvadu vazodilatāciju, hemodinamikas traucējumus un nieru darbības samazinājumu, pastiprinās vazodilatatoru, no kuriem nozīmīgākais ir slāpekļa oksīds, produkcija un aktivitāte. Slāpekļa oksīdu, galvenokārt, sintezē endotēlija šūnas. Dekompensējoties aknu slimībai, progresējoši pieaug sirds izsviede un samazinās perifērā pretestība, attīstās hipotensija un aktivējas renīna – angiotenzīna un simpātiskā nervu sistēma. Nozīmīga loma ir arī baktēriju translokācijai no zarnām uz mezenteriālajiem limfmezgliem. Samazinoties nieru perfūzijai, krītas arī glomeruļu filtrācijas ātrums un nātrija ekskrecija, samazinās arteriālais asinsspiediens, neskatoties un izteiktu nieru vazokonstrikciju. Daļēji šo stāvokli var koriģēt, nozīmējot ornipressīnu vai vasopressīna analogus, kas paaugstina vidējo arteriālo spiedienu, samazina plazmas renīna aktivitāti un norepinefrīna koncentrāciju, pastiprina nieru asinsriti, glomeruļu filtrāciju, nātrija un šķidrums izvadi.

4. Asiņošana no varikozi paplašinātām barības vada vēnām. Portālas hipertensijas (PHT) izraisīta gastrointestināla asiņošana ir potenciāli dzīvībai bīstama hroniskas aknu slimības komplikācija. Teorētiski jebkurš gastrointestinālā trakta bojājums (čūla, *Mallory-Weiss* sindroms, gastrīts, ezofagīts) pie PHT var asiņot, tomēr visnopietnākā un dzīvībai bīstama asiņošana ir no varikozi paplašinātām barības vada vēnām.
5. Hepatopulmonāls sindroms – attīstās 4 – 47% pacientu ar sekojošu triādi:
 - Aknu slimība
 - Paaugstināts alveolārais-arteriālais gradients
 - Intrapulmonāla vaskulāra dilatācija
6. Aknu hidrotorakss – izsvīdums pleiras telpā (parasti labajā pusē) pacientiem ar aknu cirozi, bez redzamas sirds patoloģijas. Izsvīdums pleiras telpā nonāk no vēdera dobuma ascīta caur defektīvām atverēm diafragmā
7. Portopulmonāla hipertensija attīstās ~2% cirozes pacientu ar portālu hipertensiju, klīniski – nogurums, elpas trūkums, perifēras tūskas, sāpes krūtīs un/ vai ģībonis. Papildus nepieciešamas veikt ehokardiogrāfiju un mērīt pulmonālo spiedienu. Šo pacientu medikamentozā terapija ir mazefektīva, arī perioperatīvās mirstības risks pēc transplantācijas ir augsts

8. Kardiomiopātija – līdz pat 50% cirozes pacientu novēro arī sirds disfunkciju. Cirotiskas kardiomiopātijas gadījumā sirds izviedes frakcija un kontraktilitāte miera stāvoklī ir normas robežās vai nedaudz paaugstināta, bet tā samazinās farmakoloģiska, fizioloģiska vai patoloģiska stresa apstākļos. Alkohola lietotājiem var būt dilatācijas kardiomiopātija, hemohromatozes gadījumā dzelzs izgulsnējas sirds muskuļaudos un izraisa kardiomiopātiju
9. Aknu encefalopātija
10. Hepatocelulāra karcinoma
11. Portālās vēnas tromboze
12. Muskuļu krampji – to iemesls pilnībā nav skaidrs, varētu būt saistīts ar samazinātu efektīvās cirkulējošās plazmas daudzumu, otrs iemesls – elektrolītu disbalanss

V. Prognoze

Cirozes pacientu prognoze ir ļoti variabla, atkarīga no pamatslimības, komplikācijām un ārstēšanas iespējām katrā konkrētā gadījumā.

Tomēr šobrīd tiek lietoti daži modeļi aknu slimības iespējamai prognozei.

1. Child-Turcotte-Pough (CTP) modelis balstās uz pieciem rādītājiem – albumīns, INR, bilirubīns, ascīts, encefalopātija, skat. 3.tabulu

3.tabula CTP klasifikācija

Parametrs	Punkti		
	1	2	3
Ascīts	Nav	Neliels vai nomākts ar medikamentiem	Izteikts vai refraktārs
Bilirubīns	< 2 mg/dl (< 34.2 μmol/l)	2-3 mg/dl (3,2 – 51,3 μmol/l)	> 3 mg/dl (> 5,3 μmol/l)
Albumīns	> 3.5 g/dl (35 g/l)	2,8-3,5 g/dl (28 - 35 g/l)	< 2,8 g/dl (< 28 g/l)
INR	< 1,7	1,7 – 2,3	> 2,3
Encefalopātija	Nav	1 – 2 pakāpe	3 – 4 pakāpe

Saskaita kopējo punktu skaitu:

A pakāpe 5 – 6 punkti – labi kompensēta aknu ciroze

B pakāpe 7 – 9 punkti – ievērojami pazemināta funkcija

C pakāpe 10 – 15 – dekompensēta ciroze

Šīs pakāpes korelē ar 1 – 2 gadu dzīvildzi:

A pakāpe 100 – 85%

B pakāpe 80 – 60%

C pakāpe 45 – 35%

2. MELD modelis (*model of end stage liver disease*) – balstīts uz bilirubīna, kreatinīna un INR rādītājiem un tiek izmantots, lai prognozētu dzīvildzi, un lai noteiktu prioritāros pacientus aknu transplantācijai. Ir speciāla formula, kura atrodama dažādās interneta vietnēs, kā kalkulators, iegūtais skaitlis ir robežās no 6 – 40 punktiem. Pēc iegūtā skaitļa prognozē 3 mēnešu dzīvildzi un 1 gada dzīvildzi pēc aknu transplantācijas, skat. 4.tabulu

4.tabula MELD skaitlis un prognoze

MELD skaitlis	3 mēnešu dzīvildze bez transplantācijas	1 gada dzīvildze pēc transplantācijas
10	90%	83%
15	81%	80%
20	63%	78%
25	42%	74%
30	21%	71%

VI. Ārstēšana.

Cirozes ārstēšanas mērķi:

1. Palēnināt slimības progresēšanu, pamatslimības ārstēšana

Ciroze pēc būtības ir neatgriezenisks process, tomēr, ārstējot dažas slimības, kas novedušas līdz cirozei, prognoze ir ļoti labvēlīga, ja ciroze nav galēji dekompensēta, piemēram, autoimūns

hepatīts, Vilsona slimība, hroniskie vīrushepatīti. Alkohola cirozes gadījumā svarīgi atturēties no alkohola lietošanas.

2. Citu kaitējošu faktoru novēršana

Pacientiem ar cirozi maksimāli jāizslēdz jebkura viela, kas potenciāli var kaitēt aknām – alkohols, medikamenti, arī augu valsts preparāti un uztura bagātinātāji. Ja nav kontrindikāciju, rekomendē vakcināciju pret A un B hepatītiem, pneimokoku infekciju un gripu.

3. Komplikāciju ārstēšana un profilakse

4. Aknu transplantācijas indikāciju izvērtēšana un atbilstošākā laika noteikšana

5. Nabas trūce – bieža problēma pacientiem ar aknu cirozi un ascītu. Rekomendācijas:

- Trūces inkarcerācijas vai ruptūras gadījumā – neatliekama ķirurģiska iejaukšanās
- Simptomātiska trūce ar draudošām iesprūšanas pazīmēm – ķirurga konsultācija par ārstēšanas iespēju
- Asimptomātiska trūce – konservatīva ārstēšana – vēdera bandāžas, ascīta terapija

Atsauces:

1. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician* 2006; 74:756.
2. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, et al. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol* 1978; 31:395.
3. Fauerholdt L, Schlichting P, Christensen E, et al. Conversion of micronodular cirrhosis into macronodular cirrhosis. *Hepatology* 1983; 3:928.
4. Van de Water J, Cooper A, Surh CD, et al. Detection of autoantibodies to recombinant mitochondrial proteins in patients with primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1989; 320:1377.
5. Abrams GA, Concato J, Fallon MB. Muscle cramps in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1363.
6. Baskol M, Ozbakir O, Coşkun R, et al. The role of serum zinc and other factors on the prevalence of muscle cramps in non-alcoholic cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:524.
7. Angeli P, Albino G, Carraro P, et al. Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. *Hepatology* 1996; 23:264.
8. Konikoff F, Theodor E. Painful muscle cramps. A symptom of liver cirrhosis? *J Clin Gastroenterol* 1986; 8:669.
9. Burra P, Germani G, Masier A, et al. Sexual dysfunction in chronic liver disease: is liver transplantation an effective cure? *Transplantation* 2010; 89:1425.
10. Cundy TF, Butler J, Pope RM, et al. Amenorrhoea in women with non-alcoholic chronic liver disease. *Gut* 1991; 32:202.

11. van Thiel DH, Gavaler JS, Spero JA, et al. Patterns of hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction in men with liver disease due to differing etiologies. *Hepatology* 1981; 1:39.
12. Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2014; 60:643.
13. Pirovino M, Linder R, Boss C, et al. Cutaneous spider nevi in liver cirrhosis: capillary microscopical and hormonal investigations. *Klin Wochenschr* 1988; 66:298.
14. Zaman A, Hapke R, Flora K, et al. Factors predicting the presence of esophageal or gastric varices in patients with advanced liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3292.
15. Foutch PG, Sullivan JA, Gaines JA, Sanowski RA. Cutaneous vascular spiders in cirrhotic patients: correlation with hemorrhage from esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 1988; 83:723.
16. Dutta SK, Dukehart M, Narang A, Latham PS. Functional and structural changes in parotid glands of alcoholic cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1989; 96:510.
17. Tangerman A, Meuwese-Arends MT, Jansen JB. Cause and composition of foetor hepaticus. *Lancet* 1994; 343:483.
18. Van Thiel DH, Gavaler JS, Schade RR. Liver disease and the hypothalamic pituitary gonadal axis. *Semin Liver Dis* 1985; 5:35.
19. Cattau EL Jr, Benjamin SB, Knuff TE, Castell DO. The accuracy of the physical examination in the diagnosis of suspected ascites. *JAMA* 1982; 247:1164.
20. Niederau C, Sonnenberg A, Müller JE, et al. Sonographic measurements of the normal liver, spleen, pancreas, and portal vein. *Radiology* 1983; 149:537.
21. Soper NJ, Rikkers LF. Effect of operations for variceal hemorrhage on hypersplenism. *Am J Surg* 1982; 144:700.
22. Erlinger S, Benhamou J. Cirrhosis: Clinical aspects. In: *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*, McIntyre N, Benhamou J, Rizzetto M, et al (Eds), University Press, Oxford 1991. p.380.
23. Nieto AF, Doty DB. Superior vena cava obstruction: clinical syndrome, etiology, and treatment. *Curr Probl Cancer* 1986; 10:441.
24. Coetzee T. Clinical anatomy of the umbilicus. *S Afr Med J* 1980; 57:463.
25. Groszmann R, Franchis R. Portal Hypertension. In: *Diseases of the Liver*, Eighth Edition, Schiff E, Sorrell M, Maddrey W (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 1999. p.415.
26. Fitzpatrick T, Johnson R, Polano M, et al. *Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology: Common and Serious Diseases*, Second edition, McGraw Hill, Inc, New York 1994.
27. Mills PR, Vallance R, Birnie G, et al. A prospective survey of radiological bone and joint changes in primary biliary cirrhosis. *Clin Radiol* 1981; 32:297.
28. Epstein O, Dick R, Sherlock S. Prospective study of periostitis and finger clubbing in primary biliary cirrhosis and other forms of chronic liver disease. *Gut* 1981; 22:203.
29. Murrell GA, Francis MJ, Bromley L. Free radicals and Dupuytren's contracture. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 295:1373.
30. Attali P, Ink O, Pelletier G, et al. Dupuytren's contracture, alcohol consumption, and chronic liver disease. *Arch Intern Med* 1987; 147:1065.
31. Ellis G, Goldberg DM, Spooner RJ, Ward AM. Serum enzyme tests in diseases of the liver and biliary tree. *Am J Clin Pathol* 1978; 70:248.
32. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:44.
33. Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 95:734.
34. Pratt D, Kaplan M. Evaluation of the Liver A: Laboratory Tests. In: *Schiff's Diseases of the Liver*, Eighth Edition, Schiff E, Sorrell M, Maddrey W (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 1999. p.205.
35. Goldberg DM. Structural, functional, and clinical aspects of gamma-glutamyltransferase. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1980; 12:1.
36. Barouki R, Chobert MN, Finidori J, et al. Ethanol effects in a rat hepatoma cell line: induction of gamma-glutamyltransferase. *Hepatology* 1983; 3:323.
37. Krzeski P, Zych W, Kraszewska E, et al. Is serum bilirubin concentration the only valid prognostic marker in primary biliary cirrhosis? *Hepatology* 1999; 30:865.
38. Asbert M, Ginès A, Ginès P, et al. Circulating levels of endothelin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 104:1485.
39. Papadakis MA, Fraser CL, Arieff AI. Hyponatraemia in patients with cirrhosis. *Q J Med* 1990; 76:675.

40. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, et al. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:689.
41. Triger DR, Wright R. Hyperglobulinaemia in liver disease. *Lancet* 1973; 1:1494.
42. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, et al. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20:119.
43. Petrides AS, Vogt C, Schulze-Berge D, et al. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology* 1994; 19:616.
44. Runyon BA. A Primer on Detecting Cirrhosis and Caring for These Patients without Causing Harm. *Int J Hepatol* 2011; 2011:801983.
45. Udell JA, Wang CS, Tinmouth J, et al. Does this patient with liver disease have cirrhosis? *JAMA* 2012; 307:832.
46. Bonacini M, Hadi G, Govindarajan S, Lindsay KL. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1302.
47. Lok AS, Ghany MG, Goodman ZD, et al. Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: results of the HALT-C cohort. *Hepatology* 2005; 42:282.
48. Becker CD, Scheidegger J, Marincek B. Hepatic vein occlusion: morphologic features on computed tomography and ultrasonography. *Gastrointest Radiol* 1986; 11:305.
49. Ernst O, Sergent G, Bonvarlet P, et al. Hepatic iron overload: diagnosis and quantification with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168:1205.
50. Di Lelio A, Cestari C, Lomazzi A, Beretta L. Cirrhosis: diagnosis with sonographic study of the liver surface. *Radiology* 1989; 172:389.
51. Sanford NL, Walsh P, Matis C, et al. Is ultrasonography useful in the assessment of diffuse parenchymal liver disease? *Gastroenterology* 1985; 89:186.
52. Giorgio A, Amoroso P, Lettieri G, et al. Cirrhosis: value of caudate to right lobe ratio in diagnosis with US. *Radiology* 1986; 161:443.
53. Simonovský V. The diagnosis of cirrhosis by high resolution ultrasound of the liver surface. *Br J Radiol* 1999; 72:29.
54. Zwiebel WJ. Sonographic diagnosis of hepatic vascular disorders. *Semin Ultrasound CT MR* 1995; 16:34.
55. Ito K, Mitchell DG, Hann HW, et al. Viral-induced cirrhosis: grading of severity using MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173:591.
56. Ito K, Mitchell DG, Gabata T, Hussain SM. Expanded gallbladder fossa: simple MR imaging sign of cirrhosis. *Radiology* 1999; 211:723.
57. Ito K, Mitchell DG, Hann HW, et al. Progressive viral-induced cirrhosis: serial MR imaging findings and clinical correlation. *Radiology* 1998; 207:729.
58. Bonkovsky HL, Rubin RB, Cable EE, et al. Hepatic iron concentration: noninvasive estimation by means of MR imaging techniques. *Radiology* 1999; 212:227.
59. Gandon Y, Guyader D, Heautot JF, et al. Hemochromatosis: diagnosis and quantification of liver iron with gradient-echo MR imaging. *Radiology* 1994; 193:533.
60. Finn JP, Kane RA, Edelman RR, et al. Imaging of the portal venous system in patients with cirrhosis: MR angiography vs duplex Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161:989.
61. McLaren MI, Fleming JS, Walmsley BH, et al. Dynamic liver scanning in cirrhosis. *Br J Surg* 1985; 72:394.
62. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001; 344:495.
63. Charlton MR, Kondo M, Roberts SK, et al. Liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. *Liver Transpl Surg* 1997; 3:359.