

Визуализация застойной гепатопатии

Юдин А.Л.¹, Афукова О.А.¹, Кляншин А.А.¹, Учеваткин А.А.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБУЗ Центральная клиническая больница Российской академии наук, Москва, Россия

Visualization of Congestive Hepatopathy

Yudin A.L.¹, Afukova O.A.¹, Klyanshin A.A.¹, Uchevatkin A.A.^{1,2}

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Radiology Department, Moscow, Russia

² Central Clinical Hospital Russian Academy of Science, Moscow, Russia

При различных заболеваниях сердца, сопровождающихся развитием правожелудочковой сердечной недостаточности с повышением центрального венозного давления, развивается застойная (конгестивная) гепатопатия с последующим фиброзом, некрозом гепатоцитов или циррозом печени. Основными лучевыми методами диагностики конгестивной гепатопатии являются ультразвуковое исследование, мультифазная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография. Ультразвуковое исследование в режиме серой шкалы позволяет выявить гепатомегалию, асцит, увеличение диаметра нижней полой и печеночных вен. Допплеровское исследование выявляет изменение спектра кровотока в печеночных венах: сглаживание пиков в трехфазной шкале, снижение антеградной составляющей систолического пика или полную реверсию систолического компонента, движение кровотока “туда-обратно” в печеночных и нижней полой венах. При мультифазной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии определяется расширение нижней полой и печеночных вен. В артериальную фазу контрастирования отмечается рефлюкс контрастного вещества из правого предсердия в нижнюю полую и печеночные вены. В портальную фазу контрастирования определяются гетерогенность, сетчатость и мозаичность паренхимы, признаки интерстициального лимфатического отека, периферические пятнистые зоны слабого или отсроченного контрастирования.

Ключевые слова: конгестивная гепатопатия, ультразвуковое исследование, мультифазная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография.

In various diseases of the heart, accompanied by the development of right heart failure with increased central venous pressure, congestive hepatopathy develops with subsequent fibrosis, necrosis of hepatocytes and liver cirrhosis. The main methods of diagnostic imaging of congestive hepatopathy are ultrasound, multiphase computed tomography and magnetic resonance imaging. Ultrasound reveals hepatomegaly, ascites, increase in the diameter of inferior vena cava, hepatic veins. Doppler study reveals

a change in the spectrum of blood flow in the hepatic veins: three phase smoothing of peaks in scale, reduced ante grade systolic peak component or complete reversion of the systolic component, the movement of the bloodstream “to-and-fro” in hepatic veins and inferior vena. In multiphase computed tomography and magnetic resonance imaging the extension of the inferior vena cava and hepatic veins is determined. In the arterial phase of enhancement reflux of contrast medium from the right atrium into the inferior vena cava and hepatic vein is marked. In the portal phase of contrast enhancement the heterogeneous, mottled, mosaic parenchymal pattern is determined, signs of interstitial lymph edema, peripheral patchy areas of weak or delayed contrast enhancement are revealed.

Key words: congestive hepatopathy, ultrasound, multiphase computed tomography, magnetic resonance imaging.

Ряд заболеваний (застойная сердечная недостаточность, сдавливающий перикардит, недостаточность трехстворчатого клапана, правожелудочковая недостаточность, ишемическая болезнь сердца, легочное сердце при хронической обструктивной болезни легких, тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии и др.) могут сопровождаться повышением центрального венозного давления с развитием застойной (конгестивной) гепатопатии с последующим фиброзом, некрозом гепатоцитов или циррозом печени [1–4]. Наряду с кардиальными причинами развития застойной гепатопатии могут быть и другие состояния, приводящие к застою крови в печени, такие как травма печени, аутоиммунный гепатит, новообразования средостения со сдавлением нижней полой вены и др. Повышенное центральное венозное давление передается в печеночные вены. Центральные вены и синусоиды печени переполняются



ются кровью с развитием портальной гипертензии и гипоксии гепатоцитов. Постоянно повышенное давление в печеночных венах приводит к центрлобулярному некрозу гепатоцитов с последующим формированием фиброза, который в дальнейшем может привести к центрлобулярному циррозу печени. Макроскопически застойная печень увеличена, полнокровна, имеет вид мускатного ореха (центрлобулярные красные участки застоя и желтая периферическая часть долек, обусловленная жировой дистрофией гепатоцитов). На поверхности среза видны расширенные вены. Микроскопически выявляют расширение центральных вен и синусоидов. Центрлобулярные гепатоциты уменьшены в размерах, развивается дистрофия, атрофия гепатоцитов, а также выявляются центрлобулярные некрозы. Характерным признаком конгестивной гепатопатии является отсутствие патологических изменений на периферии дольки, так как венозный застой не достигает этой зоны [5, 6]. Еще одной характерной особенностью застойной гепатопатии является обратимость венозного полнокровия, а иногда и фиброза при условии адекватного лечения сердечной недостаточности или устранения других причин застойной гепатопатии. При развитии кардиального цирроза обнаруживается утолщение стенок расширенных центральных вен, увеличение числа капилляров и анастомозов между печеночной и воротной венами. В результате разрастания соединительной ткани центральная вена трудно дифференцируется. Печень при кардиальном циррозе увеличена, плотная, с мелкоузловой поверхностью [1, 7, 8].

Застойные явления клинически выражаются в увеличении и чувствительности печени, пульсации в период желудочковой систолы. Большое значение имеет выявление печеночно-яремного рефлюкса (симптом Пастера–Рудо), заключающегося в набухании яремных вен при надавливании

на печень при правожелудочковой недостаточности. Важно отметить, что при конгестивной гепатопатии с развитием цирроза отсутствуют признаки коллатерального кровотока и “малых” симптомов цирроза (сосудистых звездочек, пальмарной эритемы и др.). При конгестивной гепатопатии может развиваться асцит. Обычно эти пациенты имеют высокое венозное давление и низкий сердечный выброс в сочетании с выраженными явлениями повреждения клеток печени и развитием кардиального цирроза печени. Выраженность клинических проявлений варьирует в зависимости от состояния центральной гемодинамики [2].

В биохимическом анализе крови отмечают повышение ферментов печени, гипербилирубинемия. Гипербилирубинемия связана с нарушением выведения желчи по внутрисосудистым протокам из-за увеличения внутрисосудистого давления в синусоидах печени. В некоторых случаях отмечают понижение уровня альбуминов в сыворотке крови. Развитие кардиального цирроза печени сопровождается появлением диспротеинемии [1].

Лучевые методы исследования

Основным методом диагностики конгестивной гепатопатии является ультразвуковое исследование (УЗИ). Мультифазная компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) также позволяют выявить ряд признаков данного патологического состояния.

УЗИ в режиме серой шкалы определяет несколько базовых признаков конгестивной гепатопатии: гепатомегалия, асцит, увеличение диаметра нижней полой и печеночных вен (симптом “Playboy Bunny”, описанный впервые Bartrumand и Crow; цит. по А. Нокана и соавт. [9]).

Симптом “Playboy Bunny” (рис. 1) является “визитной карточкой” конгестивной гепатопатии – изображение расширенных нижней полой и пече-

Для корреспонденции: Афукова Ольга Анатольевна – 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра лучевой диагностики и терапии. Тел.: +7-905-545-19-88. E-mail: columnna@rambler.ru

Юдин Андрей Леонидович – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и терапии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва; **Афукова Ольга Анатольевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры лучевой диагностики и терапии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва; **Кляншин Александр Александрович** – ординатор кафедры лучевой диагностики и терапии МБФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва; **Учеваткин Андрей Алексеевич** – врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения ФГБУЗ ЦКБ РАН, ассистент кафедры лучевой диагностики и терапии МБФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва.

Contact: Afukova Ol'ga Anatolievna – 117997 Moscow, Ostrovityanova str., 1. N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, radiology department. Phone: +7-905-545-19-88. E-mail: columnna@rambler.ru

Yudin Andrej Leonidovich – doct. of med. sci., professor, head of radiology department of N.I. Pirogov Russian national research medical university, Moscow; **Afukova Olga Anatolievna** – cand. of med. sci., associate professor of radiology department of N.I. Pirogov Russian national research medical university, Moscow; **Klyansin Aleksandr Aleksandrovich** – resident of radiology department of N.I. Pirogov Russian national research medical university, Moscow; **Uchevatkin Andrej Alekseevich** – assistant of radiology department of N.I. Pirogov Russian national research medical university; radiologist of radiology department of Central clinical hospital Russian academy of sciences, Moscow.

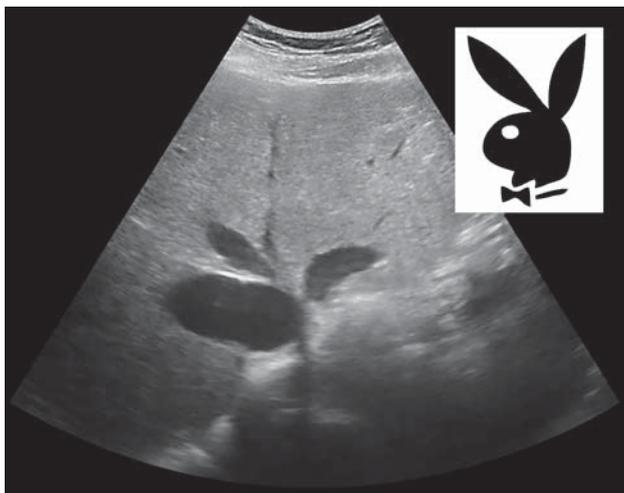
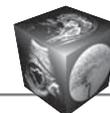


Рис. 1. Аксиальная проекция УЗ-изображения печени на уровне внутривенного сегмента нижней полой вены в В-режиме. Расширенные печеночные и нижняя полая вены формируют симптом “Playboy Bunny” у пациента с застойной печенью.

ночных вен в аксиальной плоскости напоминает голову кролика (эмблему известного журнала). Дополнительными признаками могут быть снижение экскурсии диаметра нижней полой и печеночных вен при дыхании, снижение способности сосудов к компрессии. При развитии кардиального цирроза печень уменьшается в размерах, поверхность становится неровной, отмечается прерывистость контура печени. Важным признаком цирроза печени является диспропорция сегментов за счет увеличения преимущественно I, II и III сегментов левой доли [9].

Структура печени однородная, умеренно повышенной эхогенности. При формировании цирроза возможны гетерогенность печени, утолщение и гиперэхогенность стенок сосудов, деформация сосудистого рисунка печени. Из дополнительных признаков отмечают асцит, гидроторакс, утолщение стенки желчного пузыря за счет отека [3].

Допплеровское исследование выявляет изменение нормального спектра печеночных вен. В норме в печеночных венах наблюдается фазный характер кровотока, в котором выделяют несколько пиков (рис. 2). Пик S визуализируется в виде большого пика, располагающегося ниже базовой линии, направлен к сердцу (антеградный) и соответствует желудочковой систоле. Пик D – диастолический – также располагается ниже базовой линии (антеградный). В норме он меньше пика S. Ретроградный пик (выше базовой линии) небольшой, представленный А-волной, является результатом сокращения правого предсердия и заброса крови в нижнюю полую и печеночные вены. На кро-

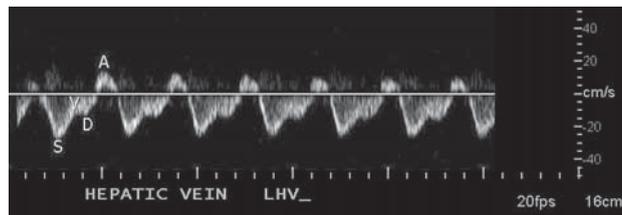


Рис. 2. УЗ-доплерограмма, нормальный трехфазный кровоток в печеночной вене: пик А – ретроградный, является результатом сокращения предсердий, пик S – антеградный, характеризует желудочковую систолу, пик D – антеградный, характеризует открытие трикуспидального клапана. $S > D$.

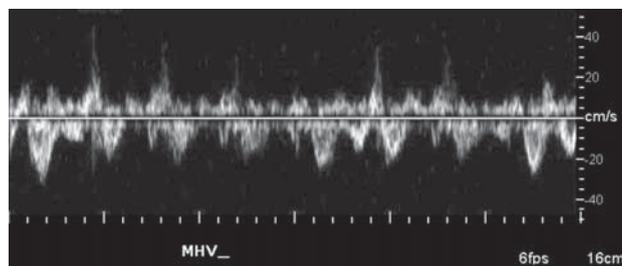


Рис. 3. УЗ-доплерограмма, измененный кровоток в печеночной вене с повышенной пульсативностью у пациента с застойной печенью.

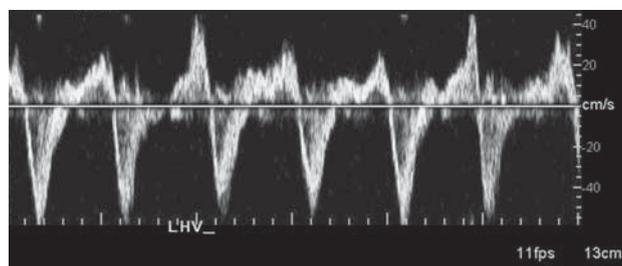


Рис. 4. УЗ-доплерограмма, систолический реверсивный поток в печеночных венах при тяжелой трикуспидальной регургитации. Полная реверсия систолического компонента (S-волна над базовой линией).

воток в печеночных венах влияет ряд факторов. Например, на вдохе доплеровская кривая может становиться более плоской. Однако в норме всегда сохраняется характерная кривая, при которой пики S и D всегда антеградные и $S > D$. При конгестивной гепатопатии могут быть следующие варианты изменения спектра кровотока в печеночных венах: сглаживание пиков в трехфазной шкале, снижение антеградной составляющей систолического пика или полная реверсия систолического компонента – S-волна над базовой линией (рис. 3, 4) [7].

Систолический реверсивный поток высокоспецифичен для выраженной сердечной недостаточности, особенно для клинически значимой трикус-

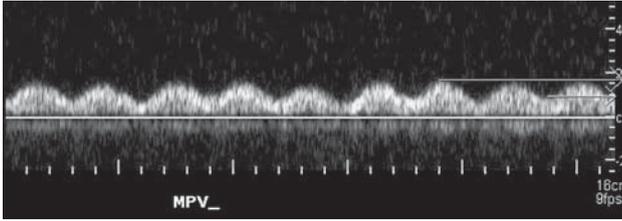


Рис. 5. УЗ-доплерограмма, нормальный монофазный кровотоки в воротной вене, гепатопетальный (направленный к печени).

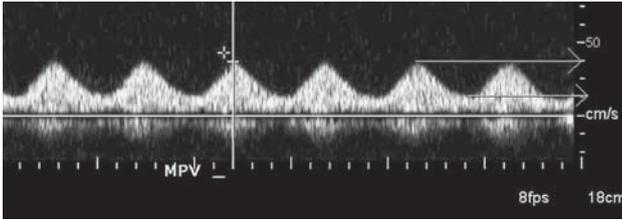


Рис. 6. УЗ-доплерограмма, пульсирующий кровотоки в воротной вене у пациента с застойной печенью.

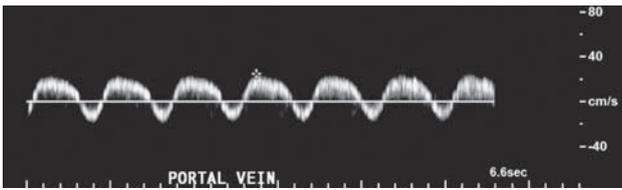


Рис. 7. УЗ-доплерограмма, реверсивный пульсирующий кровотоки в воротной вене при тяжелой степени трикуспидальной регургитации.

пидальной регургитации [10]. В режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) можно визуализировать высокоспецифичный признак – симптом “to-and-fro” (“туда-обратно”) – движение тока крови из печеночных вен в нижнюю полую вену и обратно [11].

В норме в воротной вене определяется низкоскоростной непрерывный гепатопетальный кровотоки, зависящий от дыхания, физической нагрузки и положения тела (рис. 5). В тяжелых случаях застойной гепатопатии наблюдаются изменения в спектре воротной вены. Кровотоки становится пульсирующим, причем может отмечаться либо непрерывная пульсация, либо реверсивная пульсация [12] (рис. 6).

Реверсивная пульсация характерна для тяжелой степени трикуспидальной регургитации и коррелирует с высоким давлением в правом предсердии у пациентов с сердечной недостаточностью [11, 13] (рис. 7).

Однако пульсирующий кровотоки может также встречаться при синдроме Бадда–Киари, опухо-

лях средостения и других некардиальных заболеваниях.

Мультифазная КТ с болюсным контрастированием является информативным методом лучевой диагностики конгестивной гепатопатии [11, 14].

При КТ определяется раннее ретроградное контрастирование расширенных нижней полую и печеночных вен из-за рефлюкса контрастного вещества из правого предсердия (рис. 8) с формированием симптома “Playboy Bunny” (рис. 9). В паренхиматозную фазу контрастирования выявляются гетерогенный пестрый ретикулярный крапчатый рисунок паренхимы, а также подчеркнутость контуров нижней полую вены и симптом “перипортального венца” как признаки периваскулярного интерстициального лимфатического отека (рис. 10). Симптом “перипортального венца” проявляется в виде тонкой каймы низкой плотности вокруг внутривенных ветвей воротной вены. Также нередко можно увидеть линейные и криволинейные зоны низкой плотности из-за отсроченного контрастирования малых и средних печеночных вен (рис. 11). Типичным симптомом конгестивной гепатопатии наравне с другими можно считать наличие больших периферических пятнистых зон слабого или отсроченного контрастирования (рис. 12). При развитии цирроза отмечается диспропорция размеров сегментов печени с типичной гипертрофией I сегмента (симптом “боксерской перчатки”), возможны асцит, гидроторакс, отек подкожной жировой клетчатки [14].

При МРТ определяют практически те же симптомы, что и при КТ: увеличение печени в размерах, расширение нижней полую и печеночных вен с ранним контрастированием из-за рефлюкса с стороны правого предсердия (рис. 13), на T2ВИ-изображениях – перипортальный высокоинтенсивный сигнал за счет отека, на T2* GRE-изображениях замедленный антеградный поток в нижней полую вене или его отсутствие, на T1ВИ с контрастированием – участки ретикулярного мозаичного и линейного снижения сигнала по сравнению с остальной контрастированной паренхимой [11]. В режиме FLASH с контрастированием также определяется рефлюкс контрастного вещества в расширенную нижнюю полую вену из правого предсердия, в режиме MRA – слабый антеградный поток в нижней полую вене или его отсутствие [11].

Дифференциальная диагностика конгестивной гепатопатии необходима с другими патологическими процессами, приводящими к нарушению оттока крови из печени [15–17]. В основе дифференциальной диагностики лежат клиническая картина и анамнез заболевания. Кроме того, су-

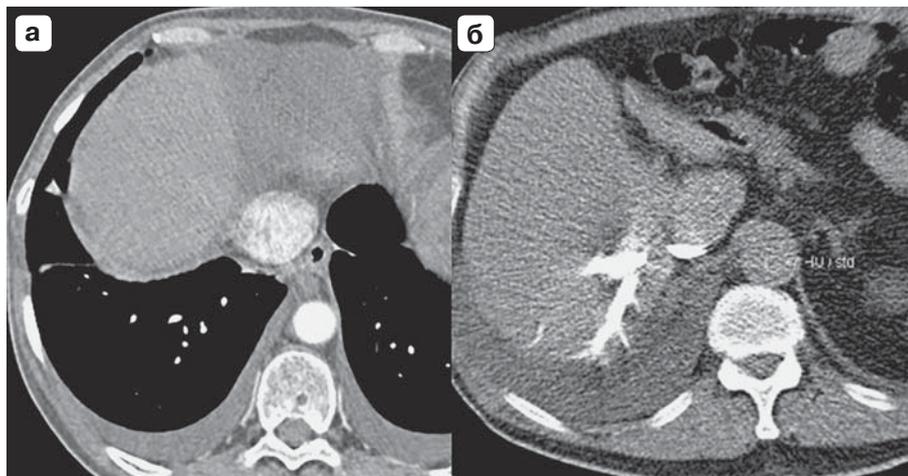


Рис. 8. КТ-изображения пациента с застойной печенью. а – артериальная фаза контрастирования, ретроградный заброс контрастного препарата из правого предсердия в нижнюю полую вену; б – ретроградный заброс контрастного препарата из правого предсердия в нижнюю полую вену на этапе bolus-trigger.

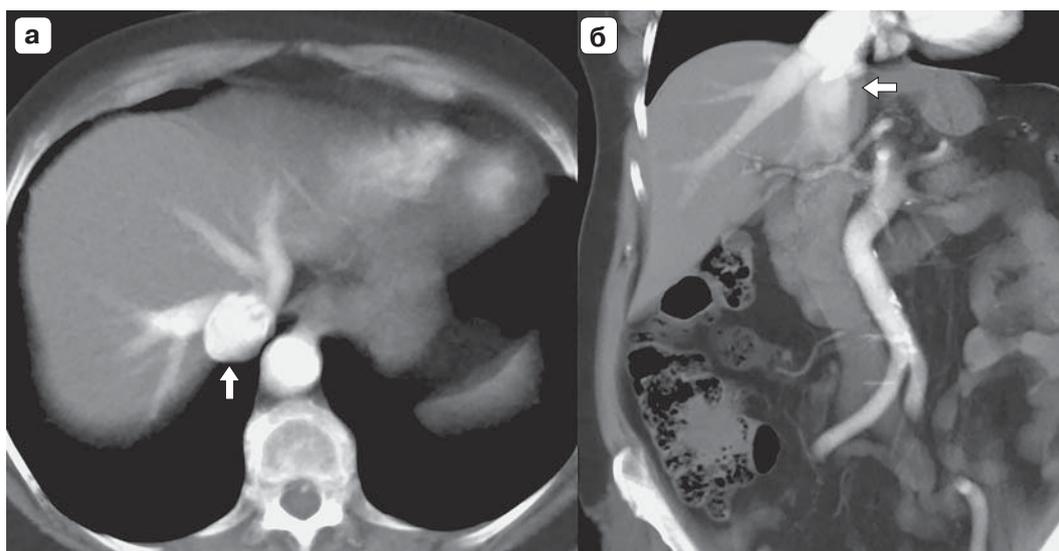


Рис. 9. КТ-изображения пациента с застойной печенью. а – аксиальная проекция, артериальная фаза контрастирования, ретроградный заброс контрастного препарата в расширенные печеночные и нижнюю полую вены формирует симптом “Playboy Bunny” (стрелка); б – фронтальная проекция, отчетливо виден ретроградный заброс контрастного препарата (стрелка).

ществуют определенные признаки при лучевых исследованиях, позволяющие дифференцировать эти заболевания.

Так, при синдроме Бадда–Киари с картиной застойной печени выделяют ряд характерных признаков: частичная или полная обструкция печеночных вен или нижней полой вены, сужение просвета и утолщение стенок печеночных вен. При доплерографии в печеночных венах или нижней полой вене выявляются разнообразные изменения характера спектра: отсутствие кровотока, непрерывный (псевдопортальный) низкоамплитудный кровотоков, непрерывный турбулентный, фазный

или реверсивный кровотоков. Спектральная кривая может быть уплощена с отсутствием характерных пиков. С помощью ЦДК можно обнаружить внутрипеченочное венозное шунтирование и наличие портосистемных коллатералей. Двойное окрашивание печеночных вен является характерным признаком при синдроме Бадда–Киари. Скорость кровотока в воротной вене снижается, в ряде случаев обнаруживается тромбоз воротной вены [13].

Мультифазная КТ выявляет полную или частичную обструкцию печеночных вен или нижней полой вены, гепатомегалию, асцит. При синдроме Бадда–Киари можно выделить характерный при-

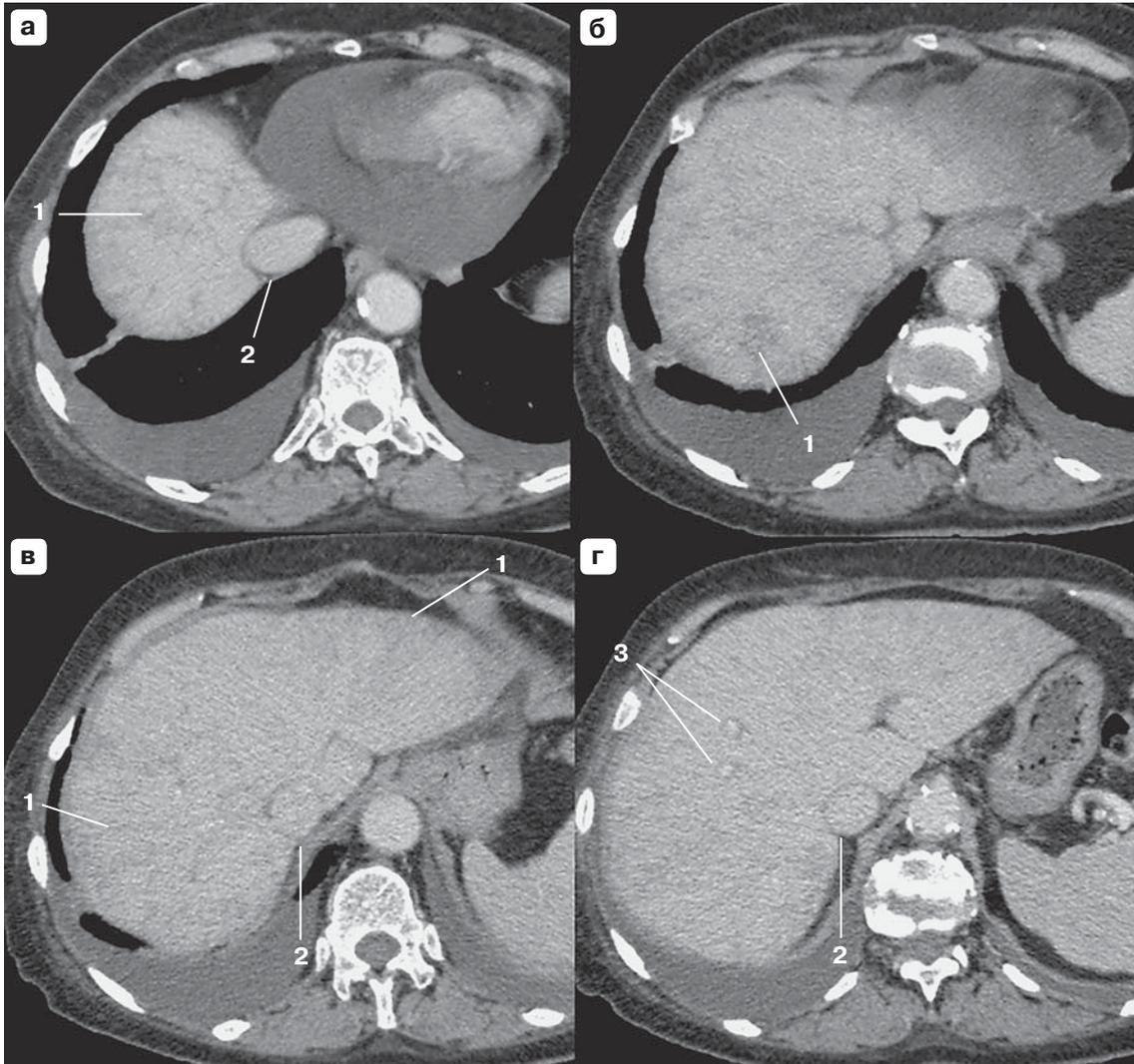


Рис. 10. КТ-изображения пациента с застойной печенью, паренхиматозная фаза исследования (а–г – разные уровни сканирования). Гетерогенный пестрый ретикулярный крапчатый рисунок паренхимы (1), подчеркнутость контуров нижней полой вены (2) и симптом “перипортального венца” (3) как признаки периваскулярного интерстициального лимфатического отека.

знак “flip-flop”, выражающийся в раннем контрастировании I сегмента печени вблизи нижней полой вены, в раннюю фазу – понижение контрастного усиления на периферии печени, а в позднюю стадию – уменьшение контрастирования центральных отделов печени и повышение контрастного усиления на периферии. Вышеперечисленные признаки характерны для острой стадии синдрома Бадда–Киари, а при хронической стадии можно визуализировать нодулярную регенеративную гиперплазию печени в виде крупных гиперденсных узлов [12].

Иногда конгестивную гепатопатию с развитием кардиального цирроза печени приходится дифференцировать с циррозом иного происхождения. Имеется много сходных признаков, однако при

циррозе печеночные вены имеют нормальный диаметр и неизменный спектр кровотока. Определяется сглаживание пиков спектра печеночных вен, что является неспецифичным признаком, встречающимся у больных хроническим гепатитом или жировой инфильтрацией печени. Характерными признаками цирроза печени является расширение воротной вены со снижением скорости кровотока, а также реканализация пупочной вены и портосистемные коллатерали. При циррозе печени любой этиологии выявляют диспропорцию сегментов печени за счет атрофии правой доли и IV сегмента левой доли с гипертрофией I сегмента, спленомегалию. Также при циррозе в фазе активного воспаления можно визуализировать симптом “перипортального венца” [17].

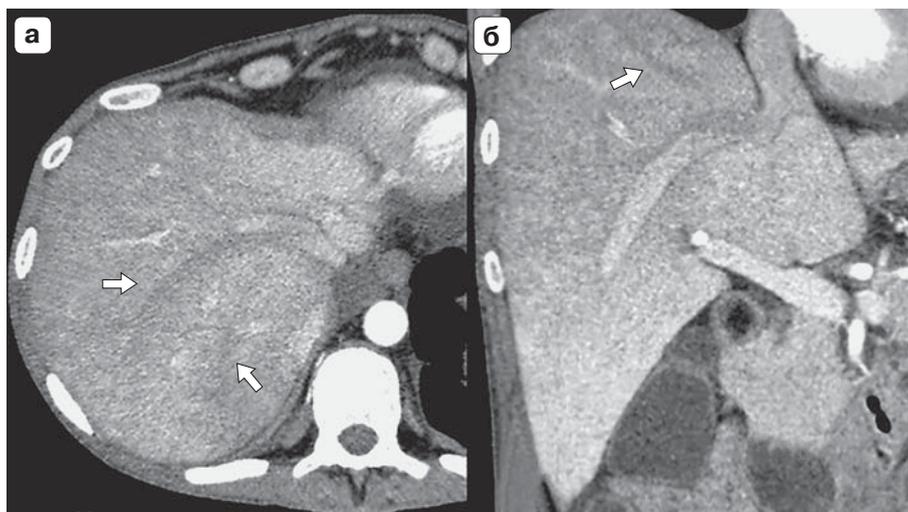


Рис. 11. КТ-изображения пациента с застойной печенью. а – аксиальная проекция; б – фронтальная проекция. Линейные и криволинейные зоны низкой плотности (стрелки) из-за отсроченного контрастирования малых и средних печеночных вен.

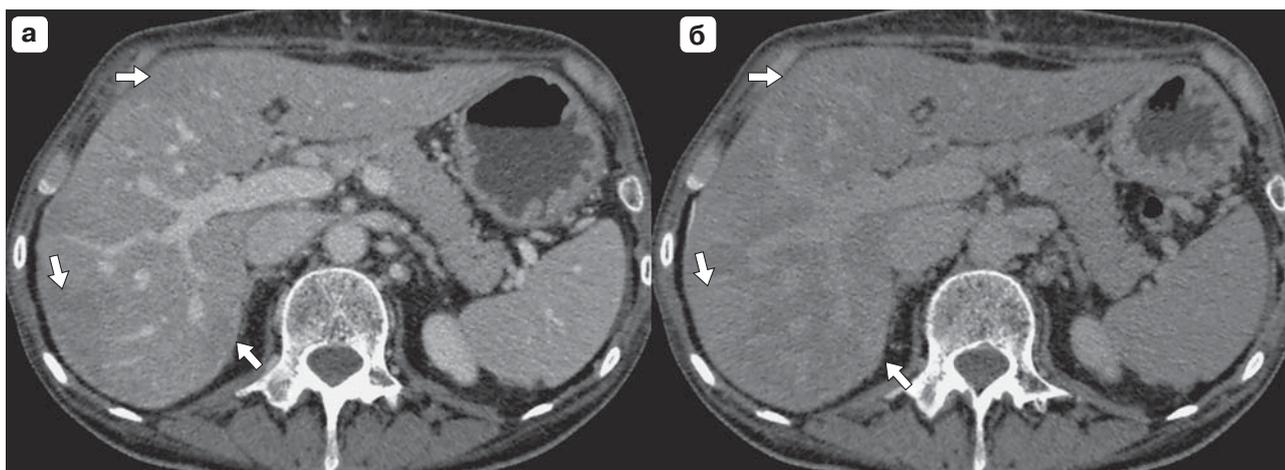
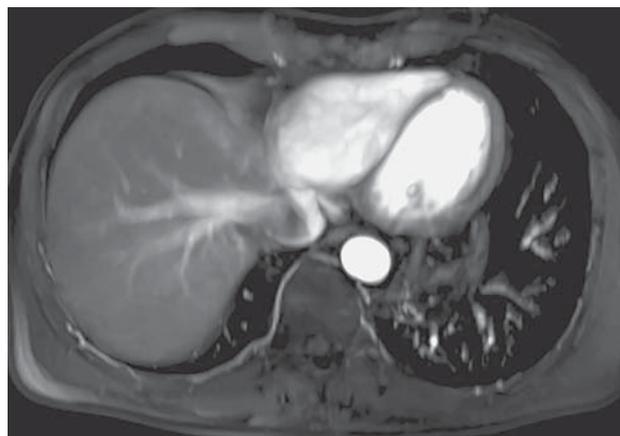


Рис. 12. КТ-изображения пациента с застойной печенью. а – паренхиматозная фаза контрастирования; б – фаза “усреднения”. Периферические пятнистые зоны слабого (а) и отсроченного (б) контрастирования (стрелки).

Рис. 13. МР-томограмма пациента с застойной печенью. Т1ВИ-изображение с внутривенным контрастированием (импульсная последовательность на основе градиентного эха), артериальная фаза. Ретроградный затек контрастного препарата из правого предсердия в расширенную нижнюю полую и печеночные вены. Неоднородный сигнал от нижней полой вены вследствие смешивания контрастированной крови из правого предсердия с неконтрастированной кровью из нижележащих отделов.





При остром гепатите определяются гепатомегалия, утолщение стенки желчного пузыря, однако характерным признаком является понижение эхогенности печени с повышением звукопроводимости, с подчеркнутостью контуров стенок внутрипеченочных сосудов – симптом “звездного неба”. Печеночные вены при гепатите имеют неизменный диаметр и спектр кровотока. Важно подчеркнуть клинический аспект и определение характерных специфических лабораторных показателей острого гепатита. При КТ может определяться симптом “перипортального венца” [14].

Также конгестивная гепатопатия может быть проявлением травмы печени, но в этом случае на первый план выступают анамнез и другие характерные признаки травмы органов живота.

Заключение

С учетом клинических данных современные лучевые методы исследования позволяют в полном объеме выявить конгестивную гепатопатию и провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями печени, сопровождающимися нарушением венозного оттока.

Список литературы / References

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 864 с. Sherlock Sh., Duli J. Diseases of the liver and biliary tract. M.: GEOTAR-MED, 2002. 864 p. (In Russian)
2. Подымова С.Д. Болезни печени: Руководство. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2005. 768 с. Podymova S.D. Liver disease: The guidelines. 4th ed., recycled. and supplemented. M.: Medicina, 2005. 768 p. (In Russian)
3. Wong F. Cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatology*. 2009; 3: 294–304.
4. Ford R.M., Book W., Spivey J.R. Liver disease related to the heart. *Transplant. Rev. (Orlando)*. 2015; 29 (1): 33–37.
5. Megalla S., Holtzman D., Aronowet W.S. et al. Predictors of cardiac hepatopathy in patients with right heart failure. *Med. Sci. Monit.* 2011; 17 (10): CR537–CR541.
6. Shahand S.C., Sass D.A. Cardiac Hepatopathy: A Review of Liver Dysfunction in Heart Failure. *Liver Res. Open J.* 2015; 1 (1): 1–10.
7. Moller S., Dumcke C., Krag A. The heart and the liver. *Expert Rev. Gastroenterol & hepatol.* 2009; 3 (1): 51–64.
8. Deursen V., Damman K., Hillege H. et al. Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. *J. Card. Fail.* 2010; 16 (1): 84–90.
9. Hokama A., Arakaki S., Shibataetall D. “Playboy Bunny” Sign of Congestive Heart Failure. *West J. Emerg. Med.* 2011; 12 (4): 433–434.
10. Akdemir R., Yildiz A., Bulur S. et al. Deer horn image in the liver associated with giant right atrium. *Am. J. Geriatr. Cardiol.* 2007; 16: 200–201.
11. Federle M.P., Jeffrey R.B. Jr., Woodward P.J. et al. *Diagnostic Imaging: Abdomen*. Second edition. Lippincott Williams &Wilkins, 2009. 1288 p.
12. Берестень Н.Ф., Нельга О.Н. Кардиосовместимая доплерография портального кровообращения печени. *Sonoace International*. 2001; 9: 81–93. Beresten N.F., Nelga O.N. Cardio compatible Doppler ultrasound of the portal circulation of the liver. *Sonoace International*. 2001; 9: 81–93. (In Russian)
13. Ahuja, Anil T. *Diagnostic Imaging: Ultrasound*. Amirsys Publishing, Inc, 2007. 1092 p.
14. Lin Y.Y., Hsu C.W., Chu S.J., Tsai S.H. Features of computed tomography in a passive congestive liver. *Intern. Med.* 2007; 46 (20): 1763–1764.
15. 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: 554–558.
16. Moller S., Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. *Eur. Heart. J.* 2013; 34: 2804–2811.
17. Fouad Y.M., Yehia R. Hepato-cardiac disorders. *Wld J. Hepatol.* 2014; 6 (1): 41–54.