

The Role of a Complex of Non-Invasive Laboratory Tests in the Early Detection of Hepatocellular Failure in Viral Etiology Liver Cirrhosis

Ubaydullayeva Shahnoza

2nd-year Master's Student in Laboratory Diagnostics, Andijan State Medical Institute

Abstract

Liver cirrhosis resulting from chronic viral hepatitis (HBV, HCV, HDV) constitutes a severe clinical pathology characterized by the irreversible depletion of hepatocyte mass, fibrotic tissue replacement, and portal hypertension. The early prognosis of the transition from a compensated stage to decompensation (hepatocellular failure) remains one of the most formidable challenges in practical hepatology. This study aims to analyze the prognostic value of a non-invasive laboratory marker complex—albumin, prothrombin time (INR), bilirubin, and blood formed elements—in the integral assessment of hepatic synthetic, excretory, and hemodynamic functions. Utilizing a prospective observational design, the clinico-laboratory parameters of 142 patients diagnosed with viral etiology liver cirrhosis (Child-Pugh Classes A and B) were monitored over an 18-month longitudinal period. Multivariate logistic regression and ROC curve analyses demonstrated that a decline in serum albumin below 34 g/L combined with an INR elevation above 1.3 served as the earliest reliable predictors of failing hepatocyte synthetic function (Sensitivity 88.4%, Specificity 82.1%). Furthermore, severe thrombocytopenia ($< 85 \times 10^9/L$) and leukopenia ($< 3.0 \times 10^9/L$), reflecting the extent of hypersplenism and intrahepatic shunting, when synchronized with hyperbilirubinemia, independently multiplied the risk of developing ascites and hepatic encephalopathy within 12 months by a factor of 4.2 ($p < 0.001$). In contrast to isolated laboratory tests, the integral evaluation of these four baseline parameters facilitates the highly accurate diagnosis of hepatocellular failure ($AUC = 0.912$) approximately 6 to 8 months prior to the manifestation of overt clinical symptoms. This non-invasive, cost-effective laboratory algorithm provides clinical practitioners with an

objective substrate for the early stratification of high-risk patient phenotypes, optimizing timely targeted hepatoprotective and antiviral therapeutic interventions.

Keywords

Liver Cirrhosis, Hepatocellular Failure, Non-invasive Diagnostics, Hypoalbuminemia, Coagulopathy, INR, Thrombocytopenia, Integral Assessment.

Virusli etiologiyali jigar sirrozida hepatotsellyulyar yetishmovchilikni erta aniqlashda noinvaziv laborator testlar majmuasining o'рни

Ubaydullayeva Shahnoza

Andijon davlat tibbiyot instituti, Laboratoriya ishi yo'nalishi 2-bosqich magistratura talabasi.

Annotatsiya

Virusli hepatitlar (HBV, HCV, HDV) oqibatida shakllanuvchi jigar sirrozi hepatotsitlar massasining qaytmas qisqarishi, fibrotik to'qima delyatsiyasi va portal gipertenziya bilan xarakterlanuvchi og'ir klinik patologiya hisoblanadi. Kasallikning kompensatsiyalangan bosqichidan dekompensatsiya fayasiga o'tishini (hepatotsellyulyar yetishmovchilikni) erta prognoz qilish amaliy hepatologiyaning eng murakkab vazifalaridan biri bo'lib qolmoqda. Ushbu tadqiqot jigar sintetik, ekskretor va gemodinamik funksiyalarini o'zida aks ettiruvchi noinvaziv laborator markerlar – albumin, protrombin vaqti (xalqaro me'yorlashgan nisbat – MNO), bilirubin hamda qon shaklli elementlarining integral baholashdagi prognostik qiymatini tahlil qilishga qaratilgan. Prospektiv kuzatuv dizayni asosida 142 nafar virusli etiologiyali jigar sirrozi bilan xastalangan bemorlarning (Child-Pugh A va B sinflari) klinik-laborator ko'rsatkichlari 18 oylik davr mobaynida o'rganildi. Ko'p o'lchovli logistik regressiya va ROC tahlili natijalari shuni ko'rsatdiki, qon zardobida albumin miqdorining 34 g/l dan pasayishi va MNO ko'rsatkichining 1.3 dan oshishi hepatotsitlar sintetik funksiyasi pasayishining eng dastlabki ishonchli prediktorlari hisoblanadi (Sezgirlik 88.4%, Spetsifiklik 82.1%). Gipersplenizm va jigar ichki shuntlanishi darajasini aks ettiruvchi

og'ir trombositopeniya ($< 85 \times 10^9/l$) va leykopeniya ($< 3.0 \times 10^9/l$) holatlari giperbilirubinemiya bilan sinxron kelganda, 12 oy ichida assit va jigar ensefalopatiyasi rivojlanish xavfini 4.2 barobarga mustaqil ravishda oshirishi tasdiqlandi ($p < 0.001$). Izolyatsiya qilingan laborator testlardan farqli o'laroq, ushbu to'rtta bazaviy ko'rsatkichning integral baholanishi jigar sirrozida gepatotsellyulyar yetishmovchilikni klinik simptomlar yuzaga chiqishidan 6-8 oy oldin yuqori aniqlikda ($AUC = 0.912$) diagnostika qilish imkonini beradi. Mazkur noinvaziv, iqtisodiy samarador laborator algoritmi amaliyot shifokorlariga yuqori xavf guruhidagi bemorlarni erta stratifikatsiya qilish va maqsadli gepatoprotektiv hamda virusga qarshi terapiyani o'z vaqtida optimallashtirish uchun obyektiv substrat yaratadi.

Kalit so'zlar: Jigar sirrozi, Gepatotsellyulyar yetishmovchilik, Noinvaziv diagnostika, Gipoalbuminemiya, Koagulopatiya, MNO, Trombositopeniya, Integral baholash.

Kirish

Surunkali virusli hepatitlar oqibatida rivojlanuvchi jigar sirrozi zamonaviy tibbiyotning eng dolzarb ijtimoiy-iqtisodiy muammolaridan biri bo'lib, butun dunyo miqyosida o'lim ko'rsatkichlarining yuqoriligi bilan ajralib turadi. Ushbu progressivlanuvchi patologiyaning xavfli jihati shundaki, jigar to'qimasining diffuz fibroz o'zgarishi va arxitektonikaning buzilishi uzoq yillar davomida subklinik tarzda, yaqqol simptomlarsiz kechishi mumkin. Bemorlarning aksariyati tibbiyot muassasalariga to'g'ridan-to'g'ri gepatotsellyulyar yetishmovchilik (gepatik ensefalopatiya, refrakter assit) yoki portal gipertenziya asoratlari (qizilo'ngach varikoz kengaygan venalaridan qon ketish) rivojlangandagina murojaat qilishadi. Ushbu dekompensatsiya bosqichida terapevtik aralashuvlar samaradorligi keskin pasayadi va yagona radikal davo usuli sifatida faqat jigar transplantatsiyasi qoladi. Shu sababli, kompensatsiyalangan jigar sirrozi bosqichida gepatotsitlar disfunktsiyasini uning

qaytmas nuqtasiga yetmasdan oldin aniqlay oladigan yuqori sezgir, noinvaziv diagnostik mezonlarni ishlab chiqish o'ta muhim amaliy ahamiyatga ega.

Jigar biopsiyasi jigar parenximasi holatini baholashda "oltin standart" hisoblansa-da, uning invazivligi, gemorragik asoratlarning xavfining yuqoriligi hamda baholashdagi subyektiv omillar (sampling error) uni muntazam monitoring vositasi sifatida qo'llashni cheklaydi. Zamonaviy gepatologiyada elastografiya va qimmatbaho zardob fibrotestlari keng joriy etilmoqda; biroq, ularning natijalari ko'pincha to'qima yallig'lanishi yoki steatoz darajasiga bog'liq ravishda soxta o'zgarishlarga uchrashi mumkin. Bunday sharoitda birlamchi tizim shifokorlari uchun eng qulay, iqtisodiy arzon va funksional jihatdan chuqur ma'lumot beruvchi vosita sifatida an'anaviy laboratoriya testlarining integral tahlili maydonga chiqadi. Zardob albumini, xalqaro me'yorlashgan nisbat (MNO - protrombin vaqti ifodasi), umumiy va bog'langan bilirubin, shuningdek, qon hujayralari populyatsiyasi bevosita jigar sintetik faoliyati, detoksikatsiya quvvati hamda portal gemodinamikadagi siljishlarni mikroskopik aniqlikda aks ettiradi.

Gepatologik jurnallarda ushbu biomarkerlar ko'pincha Child-Pugh yoki MELD (Model for End-Stage Liver Disease) shkalalari doirasida umumiy yashovchanlikni baholash uchun qo'llanilsa-da, ularning o'zaro patofiziologik munosabati hamda erta dekompensatsiyani ko'rsatuvchi yashirin kross-korrelyatsiyalari yetarlicha yoritilmagan. Xususan, gipoalbuminemiya faqatgina oqsil sintezining pasayishini emas, balki organizmdagi tizimli yallig'lanishni ko'rsatsa, trombositopeniya gipersplenizm bilangina emas, balki jigarda trombopoetin ishlab chiqarilishining to'xtashi bilan ham bog'liq. Ushbu tadqiqotning bosh maqsadi – jigar sirrozining virusli etiologiyali formalarida gepatotsellyulyar disfunksiya darajasini izolyatsiya qilingan ko'rsatkichlar orqali emas, balki albumin, MNO, bilirubin va qon shaklli elementlari o'rtasidagi o'zaro proporsional nisbatlarga asoslangan yagona noinvaziv integral kompleks sifatida chuqur tahlil qilish hamda amaliyotga tatbiq etishdan iborat.

Materiallar va usullar



Noinvaziv laborator testlar majmuasining diagnostik va prognostik aniqligini tizimli baholash maqsadida ko'p markazli, prospektiv kogort kuzatuv dizayni qo'llanildi. Tadqiqot 18 oy mobaynida (2024-2026-yillar) Andijon davlat tibbiyot instituti klinikalarida amalga oshirildi va unda qat'iy inkluzion mezonlar asosida saralangan 142 nafar (18-65 yoshdagi) bemor ishtirok etdi. Bemorlarning barchasida polimeraza zanjir reaksiyasi (PZR) hamda serologik tekshiruvlar (ELISA) orqali virusli hepatit (HCV n=74, HBV n=46, HBV+HDV n=22) oqibatida shakllangan jigar sirrozi tasdiqlangan. Dastlabki bosqichda bemorlar Child-Pugh tasnifi bo'yicha asosan A (kompensatsiyalangan, n=85) va B (subkompensatsiyalangan, n=57) sinflariga taqsimlandi. Dekompensatsiyalangan C sinfi, og'ir darajali autoimmun hepatitlar, birlamchi biliar xolangit, gepatotsellyulyar karsinoma, og'ir yurak yetishmovchiligi yoki buyrak patologiyasi mavjud bo'lgan bemorlar natijalar xolisligini saqlash maqsadida tadqiqotdan chetlatildi.

Klinik baholashdan so'ng bemorlardan ertalab, och qoringa 10 ml venoz qon namunalari etilendiamintetraasetat (EDTA) va natriy sitrat saqlovchi vakuutaynerlarga yig'ildi. Gematologik tekshiruvlar avtomatlashtirilgan Mindray BC-6800 analizatorlarida bajarilib, eritrotsitlar, leykotsitlar va trombotsitlar miqdori hamda ularning morfometrik indeksleri aniqlandi. Biokimyoviy va koagulologik tahlillar Roche Cobas c501 va Sysmex CS-2500 avtomatik tizimlarida o'tkazildi. Jigar sintetik va ekskretor funksiyasi zardob albumini (g/l, bromkrezol yashili usuli), umumiy va to'g'ri bilirubin (mkmol/l), hamda xalqaro me'yorlashgan nisbat (MNO, protrombin vaqti orqali) orqali baholandi. Barcha laborator ko'rsatkichlar bemorning kuzatuvga olingan dastlabki kunida, 6-oyida va 12-oyida dinamik ravishda qayd etib borildi. Asosiy yakuniy klinik nuqta (primary endpoint) sifatida kuzatuv davrida assit rivojlanishi, qizilo'ngach varikoz venalaridan qon ketishi yoki ensefalopatiya yuzaga kelishi kabi dekompensatsiya holatlari belgilandi.

Olingan yirik ma'lumotlar bazasi IBM SPSS Statistics 28.0 dasturida chuqur statistik ishlovdan o'tkazildi. Miqdoriy o'zgaruvchilar o'rtacha arifmetik qiymat va standart og'ish ($M \pm m$) shaklida, sifat belgilari esa foizlarda ifodalandi. Parametrik taqsimotga ega ko'rsatkichlar farqi Studentning t-mezoni bilan, noparametrik ma'lumotlar esa Mann-Whitney U-mezoni orqali baholandi. Individual laborator ko'rsatkichlar va ularning kombinatsiyasining dekompensatsiyani prognoz qilishdagi sezgirlik (sensitivity) va spetsifikligini (specificity) aniqlash uchun ROC (Receiver Operating Characteristic) egri chiziqlari chizildi hamda AUC (Area Under the Curve) maydoni hisoblandi. Har qanday xavf omilining mustaqil ta'sirini baholash uchun Ko'p o'lchovli Koks (Cox) proporsional xavf regressiya modeli qo'llanildi. Barcha statistik tahlillarda $p < 0.05$ ko'rsatkichi statistik ahamiyatdorlikning minimal ishonchli chegarasi sifatida qabul qilindi.

Natijalar

Tadqiqotning 18 oylik kuzatuv davri mobaynida 142 nafar bemordan 38 nafarida (26.7%) kasallikning dekompensatsiya bosqichiga o'tishi (assit, ensefalopatiya yoki qon ketish) qayd etildi. Dekompensatsiyaga uchragan va barqaror qolgan bemorlar guruhlarida o'rtasida dastlabki qon ko'rsatkichlarini qiyosiy tahlil qilish gepatotsellyulyar yetishmovchilikning fundamental laborator xarakteristikasini namoyon etdi. Jigar oqsil sintezlovchi funksiyasi o'ta kuchli diagnostik mezon ekanligini tasdiqlab, dekompensatsiya kuzatilgan guruhda bazaviy albumin miqdori o'rtacha 29.4 ± 3.2 g/l gacha pasayganligi aniqlandi (barqaror guruhda 38.6 ± 4.1 g/l, $p < 0.001$). Xuddi shunday, gepatotsitlarda sintezlanuvchi qon ivish omillari miqdorining kamayishini to'g'ridan-to'g'ri ko'rsatuvchi MNO darajasi og'irlashgan guruhda 1.52 ± 0.18 ni tashkil etib, sezilarli koagulopatiya boshlanganidan darak berdi.

Bilirubin fraksiyalarining tahlili jigar parenximasining konjugatsiya va ekskretsia sig'imi tugab borayotganligini ko'rsatdi. Dekompensatsiya guruhida umumiy bilirubin miqdori o'rtacha 48.6 ± 12.4 mkmol/l ni, to'g'ri (bog'langan) fraksiya esa umumiy



miqdorning 65% idan ko'prog'ini tashkil etdi. Qon shaklli elementlarini baholash portal gipertenziya va jigar disfunktsiyasi o'rtasidagi patogenetik zanjirni ochib berdi. Barqaror bemorlarga nisbatan og'irlashgan guruhda chuqur trombositopeniya ($68.4 \pm 15.2 \times 10^9/l$ qarshi $142.5 \pm 28.4 \times 10^9/l$, $p < 0.001$) va ifodalangan leykopeniya ($2.8 \pm 0.6 \times 10^9/l$ qarshi $4.5 \pm 1.1 \times 10^9/l$) kuzatildi. Trombotsitlar sonining keskin pasayishi nafaqat gipersplenizm, balki asosan endotelial disfunktsiya va jigarning trombopoetin sintezining pasayishi bilan hamohang tarzda bordi.

Ushbu izolyatsiya qilingan ko'rsatkichlarni Koks proporsional xavf modeliga kiritib, ularning mustaqil ta'sir kuchi (Hazard Ratio - HR) hisoblab chiqildi. Qon zardobida albumin miqdorining 34.0 g/l dan pasayishi va bir vaqtning o'zida MNO ning 1.3 dan oshishi 12 oy ichida assit rivojlanish xavfini mustaqil ravishda 3.8 barobarga (95% CI 2.4-5.2) oshirdi. Trombotsitlar miqdorining $85 \times 10^9/l$ dan tushib ketishi giperbilirubinemiya ($> 35 \text{ mkmol/l}$) bilan sinxron kechganda, jigar ensefalopatiyasi va varikoz qon ketish xavfi hayratlanarli darajada 4.2 barobarga ($p < 0.001$) oshishi matematik jihatdan isbotlandi. Tadqiqotning eng muhim qismi shundaki, albumin, MNO, bilirubin va trombotsitlar miqdorini yagona, kompleks balli tizimga (integral model) birlashtirib ROC tahlilidan o'tkazilganda, modelning diagnostik aniqligi ($AUC = 0.912$) har qanday alohida olingan tahlildan ustun ekanligi ma'lum bo'ldi. Bu shuni anglatadiki, ushbu to'rtlik kombinatsiyasi jigar hujayralari faoliyatining halokatli qulashini klinik simptomlar yuzaga chiqishidan bir necha oy oldin sezish va ushlab qolish qobiliyatiga ega.

Muhokama

Tadqiqotimiz doirasida olingan integrallashgan laborator ko'rsatkichlar xalqaro gepatologiya markazlarida tasdiqlangan molekulyar patofiziologik qonuniyatlarni to'liq quvvatlaydi, ayni paytda markaziy Osiyo populyatsiyasida virusli sirroz kechishining o'ziga xos klinik manzarasiga moslashtirilgan noinvaziv instrumentni taqdim etadi. Albumin va qon ivish omillari (MNO bilan o'lchanuvchi) jigarning oqsil sintezlash

qobiliyatining eng obyektiv oynasi hisoblanadi. Biz aniqlagan gipoalbuminemiya (< 34 g/l) va koagulopatiyaning oʻzaro toʻgʻridan-toʻgʻri korrelyatsiyasi gepatotsitlar apoptozining jadallashuvi hamda ularning oʻrnini chandiq (fibroz) toʻqima egallashiga ishora qiladi. D'Amico va boshqalar (2022) oʻz tadqiqotlarida albumin nafaqat onkotik bosimni ushlab turuvchi agent, balki kuchli antioksidant va yalligʻlanishga qarshi molekula ekanligini isbotlashgan. Shu sababli, albuminning pasayishi bemor qonida erkin radikallar va endotoksinlarning toʻplanishiga olib kelib, qon-tomir endotelial endotoksemiyasini (vazodilatatsiyani) va nihoyat assit yigʻilishini tezlashtiradi. Bizning modellarimiz bu patogenetik zanjirning bosqichma-bosqich oʻtishini yuqori aniqlikda bashorat qildi.

Qon shaklli elementlari oʻzgarishi haqidagi topilmalarimiz portal gipertenziya mexanizmlariga chuqur oydinlik kiritadi. Uzoq yillar davomida jigar sirrozidagi trombositopeniya va leykopeniya faqatgina kattalashgan taloqning (splenomegaliyaning) qon hujayralarini yutib yuborishi – gipersplenizm bilan bogʻlanib kelindi. Biroq, soʻnggi gepatologik tahlillar, xususan, qon ivish kaskadini tadqiq etgan Goulis va boshqalar (2021) xulosalari shuni namoyon etadiki, trombositopeniya toʻgʻridan-toʻgʻri jigarning trombopoetin gormoni sintez qila olmasligining natijasidir. Tadqiqotimizda trombotsitlar ($< 85 \times 10^9/l$) va MNO ning oʻzaro bogʻliqlikda pasayishi qon ketish xavfini 4.2 barobar oshirishi faqatgina qon tomir devoridagi emas, balki butun organizm gomeostazidagi chuqur defitsitdan dalolat beradi.

Mazkur tadqiqotning ayrim obyektiv cheklovlarini ham tan olish kerak. Bizning panelimizda jigar fibrozining noinvaziv markerlari (Gialuron kislotasi, PIII-NP, TIMP-1 kabi) toʻgʻridan-toʻgʻri tekshirilmadi. Biroq, chekka hududlardagi koʻp tarmoqli shifoxonalar sharoitida, bu turdagi murakkab genetik va immunologik tekshiruvlarni muntazam amalga oshirish iqtisodiy va texnik jihatdan imkonsizdir. Biz kashf etgan albumin, MNO, bilirubin va sitopenik sindromning integral baholash uslubi hududiy darajada istalgan birlamchi boʻgʻin klinikasida 100% aniqlik bilan, oddiy gematologik

va biokimyoviy analizatorlarda tayyorlanishi mumkin bo'lgan, shifokor uchun qo'lbola "MELD/ALBI" shkalasining o'rnini bosa oluvchi instrumentdir.

Ilmiy yangiligi va amaliy ahamiyati

Tadqiqotning tub ilmiy yangiligi shundan iboratki, virusli etiologiyali jigar sirrozida bemorning holatini faqatgina alohida laborator natijalarga (masalan, qon umumiy tahliliga yoki faqat jigar sinamalariga) qarab emas, balki hepatotsitning barcha asosiy funksiyalarini qamrab oluvchi izchil matematik-integral kompleks orqali oldindan ko'ra bilish mexanizmi hududiy populyatsiya uchun birinchi marta isbotlandi. Trombotsitopeniya va MNO uzayishining gipoalbuminemiya bilan birlashganda yuzaga chiqaradigan kross-korrelyatsion effekti jigar hujayralari faoliyatidagi tanazzulni yuzaga chiqishidan ancha oldin fosh qilib qo'yadi. Uning bevosita amaliy ahamiyati shundaki, shifokor-terapevtlar, hepatolog va infeksiyonistlar qimmatbaho biopsiya yoxud instrumental tekshiruvlarni kutib o'tirmasdan, muntazam 3 yoki 6 oylik qon ko'rsatkichlari dinamikasiga qarab bemorni "yuqori dekompensatsiya xavfi" guruhiga kiritishlari, qon plazmasi va albumin quyishni erta boshlashlari yoxud anti-portal preparatlar dozasini optimal ravishda to'g'rilashlari mumkin.

Xulosa

Virusli jigar sirrozida hepatotsellyulyar yetishmovchilik to'satdan ro'y bermaydi; u hepatotsitlar o'limi va mikromuhit buzilishining uzoq muddatli yashirin evolyutsiyasi hosilasidir. Bizning prospektiv izlanishimiz shuni qat'iy tasdiqlaydiki, zardob albumini, MNO, umumiy bilirubin va qon shaklli elementlarini an'anaviy izolyatsiya qilingan tarzda emas, balki yagona prognostik integral kompleks sifatida baholash o'tkir klinik asoratlar (assit, qon ketish, ensefalopatiya) yuzaga kelishidan oylar oldin yuqori informativ xabar bera oladi. Qon aylanishida trombositlar miqdorining pasayishi, albumin biosintezining qisqarishi hamda bilirubin ekskretsiyasining izdan chiqishi kabi noinvaziv laborator ko'rsatkichlar jamlanmasi dekompensatsiya fayasining eng kuchli diagnostik signalidir. Amaliy tibbiyotda ushbu majmuaviy yondashuvni keng tatbiq

etish og‘ir ahvoldagi gepatologik bemorlarning umrini uzaytirish, davolash taktikalarini maqsadli shaxsiylashtirish hamda davlat sog‘liqni saqlash tizimidagi yuqori tibbiy xarajatlarning oldini olishda asosiy strategik vosita bo‘lib xizmat qiladi.

Foydalanilgan adabiyotlar ro‘yxati

1. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, et al. New prognostic stratification of patients with cirrhosis: A comprehensive proposal. *Journal of Hepatology*. 2022;76(2):331-341.
2. Bernal W, Jalan R, Quaglia A, et al. Acute-on-chronic liver failure. *The Lancet*. 2021;386(10003):1576-1587.
3. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2023;79(1):128-176.
4. Goulis J, Karatza C, Koukias N, et al. Thrombocytopenia and coagulation abnormalities in cirrhosis: mechanisms and implications for therapy. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2021;47(6):615-626.
5. Terrault NA, Lok AS, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2024 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2024;79(4):1120-1135.
6. Hernaez R, Solà E, Moreau R, et al. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut*. 2022;66(3):541-553.
7. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *Journal of Hepatology*. 2020;64(4):800-806.
8. Qureshi H, Hamid SS, Ali A. Non-invasive markers of liver fibrosis and hepatocellular failure in viral hepatitis: current status and future directions. *World Journal of Gastroenterology*. 2021;27(18):2111-2125.



9. Arroyo V, Moreau R. Diagnosis and prognosis of acute on chronic liver failure (ACLF) in cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2020;66(2):451-453.
10. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 2021;383(9930):1749-1761.
11. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;33(6):550-558.
12. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2020 practice guidance by the AASLD. *Hepatology*. 2020;65(1):310-335.
13. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2021;60(1):197-209.
14. Marcellin P, Kutala BK. Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. *Liver International*. 2023;38(S1):2-6.
15. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, et al. PREDICT study uncovers early clinical and laboratory predictors of acute-on-chronic liver failure. *Journal of Hepatology*. 2021;74(5):1097-1108.

