

# Факторы риска неблагоприятного прогноза хронического гепатита С

С.Е. Шаницына<sup>1</sup>, Э.З. Бурневич<sup>1,2</sup>, Е.Н. Никулкина<sup>1</sup>, А.Л. Филатова<sup>1</sup>, С.В. Моисеев<sup>1,3</sup>, **Н.А. Мухин**<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №24» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

## Резюме

**Цель исследования.** Изучение факторов риска (ФР) неблагоприятного прогноза хронического гепатита С (ХГС), ассоциированных с развитием цирроза печени (ЦП), декомпенсированного ЦП, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), тяжелых форм криоглобулинемического васкулита (КГВ) и В-клеточной неходжкинской лимфомы.

**Материалы и методы.** Ретроспективно изучены данные 824 больных ХГС, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева с 2010 по 2016 г. С помощью многофакторного анализа выявлены независимые факторы риска/предикторы неблагоприятного прогноза течения ХГС.

**Результаты и обсуждение.** Цирроз печени выявлен у 322 человек (39,1%), декомпенсированный ЦП – у 115 (14,0%), ГЦК – у 23 (2,8%), тяжелые формы КГВ – у 43 (5,2%) и В-клеточная лимфома – у 10 (1,2%). Частота встречаемости В-клеточной лимфомы среди больных с КГВ – 10,7% (10/93). Стандартизованные по полу и возрасту показатели частоты развития ЦП, декомпенсированного ЦП и ГЦК составили 22,5; 8,0 и 1,5%, соответственно. Ежегодная частота развития ЦП у больных ХГС равнялась 1,5%, ежегодная частота развития декомпенсации и ГЦК у больных с ЦП – 2,9 и 1,0%, соответственно. Независимыми ФР развития ЦП стали: избыточная масса тела [отношение шансов (ОШ) 1,43], иммуносупрессивная терапия (ОШ 1,67), сахарный диабет (СД) 2-го типа (ОШ 2,03), отсутствие противовирусной терапии (ПВТ; ОШ 2,15), злоупотребление алкоголем (ОШ 2,34), длительность инфекции  $\geq 20$  лет (ОШ 2,74) и отсутствие устойчивого вирусологического ответа (УВО; ОШ 2,98). У пациентов с циррозом независимые ФР декомпенсации ЦП включали СД 2-го типа (ОШ 1,47), злоупотребление алкоголем (ОШ 1,53), отсутствие ПВТ (ОШ 2,36) и отсутствие УВО (ОШ 1,94). Независимым предиктором развития ГЦК был эпизод декомпенсации ЦП (ОШ 3,99); независимыми ФР тяжелых форм КГВ – генотип вируса 1b (ОШ 1,66) и отсутствие ПВТ (ОШ 3,31). Для оценки риска развития ЦП и его осложнений предложены две балльные шкалы.

**Заключение.** Выявлены независимые ФР развития ЦП, декомпенсации ЦП, ГЦК, тяжелого КГВ у больных ХГС. Рассчитаны показатели частоты спектра неблагоприятных исходов ХГС, включая редкие внепеченочные проявления.

*Ключевые слова:* хронический гепатит С, цирроз печени, декомпенсированный цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, криоглобулинемический васкулит, В-клеточная лимфома, предикторы, факторы риска.

*Для цитирования:* Шаницына С.Е., Бурневич Э.З., Никулкина Е.Н. и др. Факторы риска неблагоприятного прогноза хронического гепатита С. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (2): 59–66. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000082

## Risk factors of unfavorable prognosis of chronic hepatitis C

S.E. Shchanitsyna<sup>1</sup>, E.Z. Burnevich<sup>1,2</sup>, E.N. Nikulkina<sup>1</sup>, A.L. Filatova<sup>1</sup>, S.V. Moiseev<sup>1,3</sup>, **N.A. Mukhin**<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital №24, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

**Aim.** To investigate risk factors of unfavorable prognosis in patients with chronic hepatitis C (CHC), including liver cirrhosis (LC), decompensated cirrhosis, hepatocellular carcinoma (HCC), cryoglobulinemic vasculitis (CryoVas) and B-cell non-Hodgkin's lymphoma.

**Materials and methods.** This was a retrospective study using data of 824 patients with CHC hospitalized between 2010 and 2016 in clinic named after E.M. Tareev. We used multivariate analysis including logistic regression to calculate odds ratios (ORs) for potential risk factors/predictors associated with unfavorable outcomes in patients with CHC.

**Results and discussion.** The rate of LC, decompensated LC, HCC, serious CryoVas and B-cell lymphoma in patients with CHC was 39.1% (322/824), 14.0% (115/824), 2.8% (23/824), 5.2% (43/824) and 1.2% (10/824), respectively. After adjustment for sex and age the rate of LC, decompensated LC, HCC was 22.8, 8.0 and 1.5%, respectively. Annual rate of LC in patients with CHC was 1.5%; in cirrhotic patients annual rate of decompensated LC and HCC was 2.9 and 1%, respectively. Risk factors independently associated with development of LC were elevated body mass index (OR 1.43), immunosuppressive therapy (OR 1.67), diabetes type 2 (OR 2.03), absence of antiviral therapy (OR 2.15), alcohol abuse (OR 2.34), duration of infection  $\geq 20$  years (OR 2.74) and an absence of sustained virological response (SVR) (OR 2.98). Independent risk factors for decompensation in cirrhotic patients included diabetes type 2 (OR 1.47), alcohol abuse (OR 1.53), an absence of antiviral therapy (OR 2.36) and an absence of SVR (OR 1.94). An episode of decompensation was the independent predictor of HCC in cirrhotic patients (OR 3.99). Genotype 1b (OR 1.66) and an absence of antiviral therapy (OR 3.31) were independently associated with serious CryoVas. Two prognostic scales were offered for risk evaluation of LC and its complications.

**Conclusions.** Multivariate analysis showed several factors independently associated with higher risk for LC, decompensation of LC, HCC, serious CryoVas in patients with CHC. The rate of unfavorable outcomes of CHC is found, including rare extrahepatic manifestations.

*Keywords:* chronic hepatitis C, liver cirrhosis, decompensation of cirrhosis, hepatocellular carcinoma, cryoglobulinemic vasculitis, B-cell lymphoma, predictors, risk factors.

*For citation:* Shchanitsyna S.E., Burnevich E.Z., Nikulkina E.N., et al. Risk factors of unfavorable prognosis of chronic hepatitis C. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (2): 59–66. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000082

ВРВП – варикозное расширение вен пищевода

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

ДИ – доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

КГВ – криоглобулинемический васкулит

ПВТ – противовирусная терапия

СД – сахарный диабет  
ОШ – отношение шансов  
УВО – устойчивый вирусологический ответ

ФР – факторы риска  
ХГС – хронический гепатит С  
ЦП – цирроз печени

Смертность больных хроническим гепатитом С (ХГС) в основном связана с развитием таких неблагоприятных исходов, как цирроз печени (ЦП), в том числе декомпенсированный, и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Частично смертность обусловлена развитием внепеченочных проявлений ХГС, включая тяжелые формы криоглобулинемического васкулита (КГВ), при которых смертность может достигать 20–80% [1], и В-клеточную неходжкинскую лимфому. Глобальная стратегия ВОЗ по вирусным гепатитам (2016) одной из своих задач к 2030 г. определила сокращение смертности от гепатитов на 65% [2]. В настоящее время отмечается снижение общемировых показателей распространенности ХГС (2017 г. – 71 млн человек с ХГС в мире [2]) и смертности от него (2010 г. – 499 тыс. человек в мире, в 2013 г. – 704 тыс. человек [3], в 2017 г. – 399 тыс. человек [2]), однако в России проблема ХГС остается чрезвычайно актуальной. По данным Роспотребнадзора, за последние 15 лет заболеваемость ХГС в Российской Федерации выросла почти в три раза, составляя в среднем 38,04 случая на 100 тыс. населения в 2015 г. по сравнению с 12,9 – в 1999 г. [4]. По данным Е. Gower и соавт. [5], распространенность ХГС составляет 4,1% взрослого населения России, т. е. 4,9 млн больных. В данных условиях, учитывая низкую доступность противовирусной терапии (ПВТ), следует ожидать рост числа далеко зашедших форм ХГС, таких как ЦП и ГЦК, на долю которых приходится основная часть экономических затрат [6]. Финансовые потери, связанные с гепатитом С, по самым скромным подсчетам составили 48 млрд рублей в России в 2010 г. [4]. Таким образом, изучение факторов, ассоциирующихся с неблагоприятными исходами ХГС, несомненно представляется актуальным для современного российского здравоохранения.

**Цель работы** – исследование факторов риска (ФР) неблагоприятного прогноза ХГС, ассоциированных с формированием таких исходов, как ЦП, декомпенсированный ЦП, ГЦК, тяжелые формы КГВ, В-клеточная неходжкинская лимфома.

## Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы данные 862 больных ХГС старше 17 лет, обследованных с 2010 по 2016 г. в гепатологическом отделении клиники им. Е.М. Тареева. Диагноз

### Сведения об авторах:

*Бурневич Эдуард Збигневич* – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», врач-гастроэнтеролог ГКБ №24

*Никулкина Елена Николаевна* – к.м.н., ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

*Филацова Анна Львовна* – к.м.н., ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

*Моисеев Сергей Валентинович* – д.м.н., директор клиники нефрологии Университетской клинической больницы №3, проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; проф. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

*Мухин Николай Алексеевич* – д.м.н., проф., академик РАН

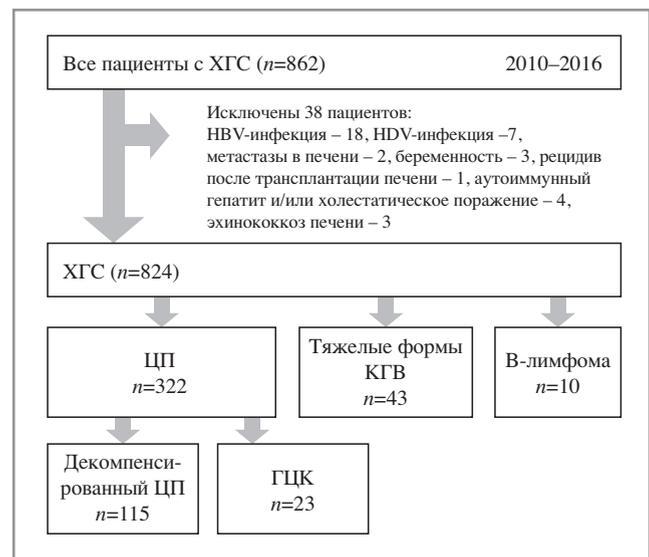


Рис. 1. Дизайн исследования.

ХГС устанавливался на основании типичных клинических признаков и наличия HCV RNA в сыворотке крови в течение 6 мес и более. Из анализа исключены данные 38 больных, включая пациентов с сочетанным поражением печени (аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона, холестатические заболевания, активная HBV-инфекция [HBsAg+], дельта-инфекция, метастатическое поражение, эхинококкоз печени), после трансплантации печени и беременных (рис. 1). С помощью многофакторного анализа оценивалась связь развития определенного исхода с наличием различных факторов, среди которых можно выделить немодифицируемые, такие как возраст в момент заражения, пол, длительность инфекции, путь заражения, генотип вируса, факт проведения иммуносупрессивной терапии, и модифицируемые – злоупотребление алкоголем, индекс массы тела (ИМТ), сахарный диабет (СД) 2-го типа, проведение ПВТ и ее эффективность. ПВТ проводилась в различных режимах (моноинтерферонотерапия/комбинированная терапия пегилированным интерфероном и рибавирином/противовирусные препараты прямого действия), эффективность оценивалась по наличию устойчивого вирусологического ответа (УВО). Иммуносупрессивная терапия учитывалась у больных, не менее 3 мес принимавших иммунодепрессанты в средних/высоких терапевтических дозах (преднизолон/метилпреднизолон, циклофосфан, метотрексат, ритуксимаб, плаквенил, химиотерапия) по поводу сопутствующей патологии (ревматоидный артрит, бронхиальная астма, онкологические заболевания и др.). Диагноз ЦП устанавливался на основании выявления синдромов портальной гипертензии, печеночно-клеточной недостаточности, печеночной энцефалопатии. В ряде случаев диагноз ЦП подтверждался данными биопсии (16/322;

### Контактная информация:

*Шаницына Светлана Евгеньевна* – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; тел.: +7(906)301-22-65; e-mail: shanitzina@list.ru; ORCID: 0000-0002-1865-1309

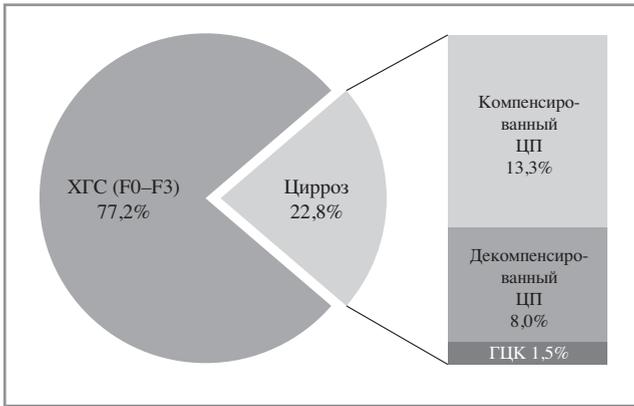


Рис. 2. Частота развития ЦП, декомпенсированного ЦП и ГЦК у больных ХГС (стандартизованная по полу и возрасту).

5%) и/или эластометрии печени (119/322; 37%). ЦП определяли как компенсированный при отсутствии следующих осложнений: асцит, кровотечение из варикозного расширения вен пищевода (ВРВП), печеночная энцефалопатия, желтуха, тяжелые инфекционные осложнения (спонтанный бактериальный перитонит, пневмония и др.), тромбоз воротной вены, гепато-ренальный синдром. При наличии одного или нескольких осложнений (на момент обследования или в анамнезе) ЦП считался декомпенсированным. Диагноз ГЦК устанавливался согласно рекомендациям Европейского общества по изучению печени: по данным биопсии печени и/или по данным визуализирующих методов (УЗИ + КТ/МРТ с контрастированием) [7]. Под тяжелыми формами КГВ понимали криоваскулит, требующий активной иммуносупрессивной терапии в связи с развитием тяжелых органических поражений (например, гломерулонефрит со снижением функции почек, язвенно-некротический ангиит, поражение периферической нервной системы с двигательными нарушениями, легочный фиброз). При подозрении на В-клеточную лимфому диагноз верифицировался гематологами.

Ежегодную частоту развития исхода рассчитывали с помощью формулы:

$$\text{Ежегодная частота (\% в год)} = (R_2 - R_1) / (t_2 - t_1),$$

где  $R_1$  и  $R_2$  – частота развития исхода во время первого и второго учета (%),  $t_1$  и  $t_2$  – время первого и второго учета (года), соответственно. Время развития ЦП, декомпенсированного ЦП и ГЦК определяли как разницу между годом развития ЦП, первого эпизода декомпенсации или

ГЦК, с одной стороны, и годом выявления ХГС или установления диагноза ЦП – с другой. Для объективизации данных определяли медиану, 25-й и 75-й перцентили времени развития исходов, что позволило оценить 50% наиболее распространенных результатов, уменьшить возможное их смещение, связанное с крайними и пропущенными данными.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Microsoft Office Excel 13 и IBM SPSS Statistics 21. Нормальность распределения проверяли с помощью теста Колмогорова–Смирнова. При несоответствии нормальному распределению для анализа количественных признаков определяли групповую медиану и квартили [25-й; 75-й перцентили]. Качественные признаки представляли в абсолютных значениях и процентах. При сравнении групп по количественным признакам применяли методы непараметрической статистики: U-критерий Манна–Уитни (двусторонний тест) для двух выборок и критерий Краскела–Уоллиса для трех и более выборок. Сравнение групп по качественным признакам проводили с помощью таблиц сопряженности и критерия  $\chi^2$  Пирсона (двусторонний тест, точный критерий Фишера при числе наблюдений <5). Для определения оптимальных пограничных значений непрерывных переменных использовали анализ чувствительности и специфичности при построении ROC-кривых. Для выявления взаимосвязи количественных и порядковых признаков применяли непараметрические методы корреляционного анализа Спирмена. Для параметров, выявленных при однофакторном анализе (при  $p < 0,05$ ), проводился многофакторный анализ методом бинарной логистической регрессии. Использовался метод принудительного включения с вероятностью включения 0,05 и вероятностью исключения 0,10 или более. Определяли отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Для создания балльных шкал, оценивающих риск развития ЦП и его осложнений, проведен дискриминантный анализ с оценкой нормированных коэффициентов канонической дискриминантной функции ФР. Иерархия коэффициентов использовалась для их перевода в целочисленные компоненты (баллы). Сумма баллов подсчитана для каждого больного, наилучшие пороговые значения определены с помощью анализа ROC-кривых.

## Результаты

**Частота неблагоприятных исходов у больных ХГС.** Среди 824 больных ХГС цирроз выявлен у 322 человек (39,1%), декомпенсированный ЦП – у 115 (14,0%), ГЦК – у 23 (2,8%), тяжелые формы КГВ – у 43 (5,2%)

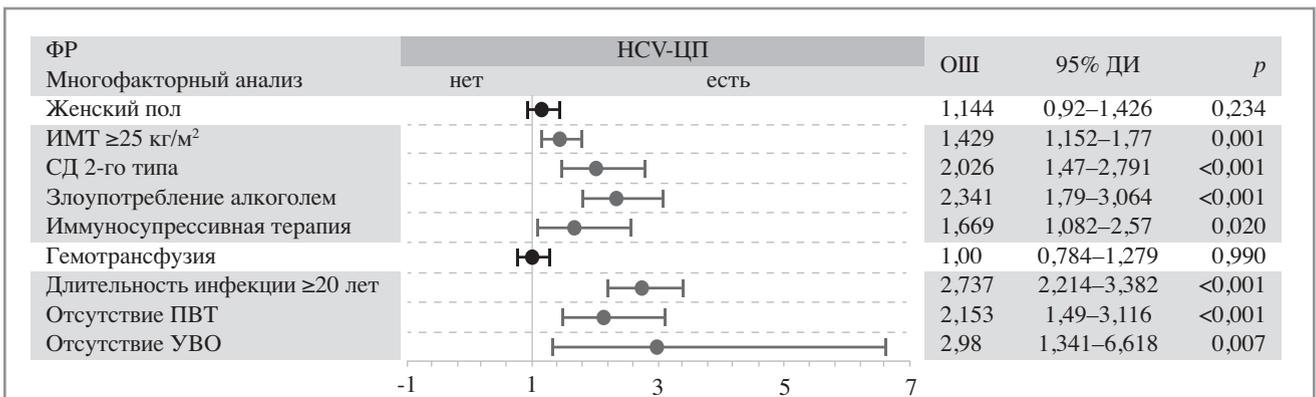


Рис. 3. ФР развития ЦП у больных ХГС (многофакторный анализ).

Таблица 1. Общая характеристика больных ХГС (n=824)

Параметр	Все больные (n=824)	ХГС F0–F3 (n=502)	ЦП (n=322)	Декомпенсир. ЦП (n=115)	Тяжелый КГВ (n=43)	В-лимфома (n=10)	ГЦК (n=23)
Возраст, годы	47 [36; 56]	41 [33; 51]	53 [45; 61]	53 [46; 62]	53 [44; 62]	55 [48; 61]	54 [50; 65]
Мужчины, n (%)	422 (51)	272 (54)	150 (47)	53 (46)	13 (30)	1 (10)	14 (61)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26 [23; 29]	25 [23; 28]	28 [25; 31]	27 [25; 31]	26 [23; 29]	25 [22; 32]	29 [26; 31]
Путь заражения:							
инвазивные процедуры	341 (41)	125 (39)	216 (43)	46 (40)	16 (37)	4 (40)	9 (39)
наркомания	99 (12)	79 (16)	20 (6)	7 (6)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
гемотрансфузия	158 (19)	77 (15)	81 (25)	28 (25)	11 (26)	4 (40)	3 (13)
Возраст заражения, годы	25 [20; 33]	25 [19; 33]	26 [20; 34]	26 [21; 34]	27 [22; 39]	24 [22; 40]	25 [20; 40]
Длительность HCV, годы	18 [11; 25]	14 [10; 20]	25 [20; 32]	24 [19; 31]	20 [13; 26]	22 [12; 32]	28 [19; 32]
Злоупотребление алкоголем, n (%)	146 (18)	55 (11)	91 (28)	51 (44)	4 (9)	0	8 (35)
СД 2-го типа, n (%)	103 (13)	23 (5)	80 (25)	40 (35)	4 (9)	3 (30)	6 (26)
Иммуносупрессия, n (%)	45 (6)	18 (4)	27 (8)	13 (11)	–	–	6 (26)
Эластометрия, кПа	8 [6; 17]	7 [5; 8]	21 [17; 29]	29 [24; 42]	8 [6; 12]	11 [8; 29]	40 [29; 41]
Генотип вируса, n (%):							
1b	523 (64)	308 (62)	215 (67)	68 (59)	36 (84)	10 (100)	18 (78)
3a	237 (29)	152 (31)	85 (27)	36 (31)	5 (12)	0	4 (17)
2	54 (7)	35 (7)	19 (6)	7 (6)	2 (5)	0	1 (4)
ПВТ, n (%)	290 (35)	173 (34)	17 (5)	23 (20)	17 (40)	3 (30)	3 (13)
УВО, n (%)	153 (54)	117 (67)	3 (18)	6 (5)	8 (47)	2 (67)	0

Примечание. Для количественных признаков определены медиана и квартили.

и В-клеточная лимфома – у 10 (1,2%) (табл. 1). Сочетание ЦП и тяжелого КГВ отмечено у 19 (2,3%) больных, ЦП и В-клеточной лимфомы – у 6 (0,7%), тяжелого КГВ и В-клеточной лимфомы – у 6 (0,7%). Частота встречаемости В-клеточной лимфомы среди всех больных с КГВ составила 10,7% (10/93).

Больные с ЦП были старше, чем больные без цирроза (53 vs 41 год,  $p < 0,001$ ). Доля женщин среди больных с ЦП была больше (53% vs 46%;  $p = 0,038$ ). Для повышения репрезентативности выборки и устранения неравномерности числа респондентов разного пола и возраста провели стандартизацию наблюдений по полу и возрасту, после чего корреляция ЦП с возрастом сохранилась ( $p < 0,001$  – при расчете критерия U Манна–Уитни;  $p < 0,001$  – при регрессии), тогда как корреляция ЦП с женским полом оказалась незначимой ( $p = 0,416$  – при регрессии,  $p = 0,470$  – при расчете критерия Пирсона). Взвешенная по полу и возрасту частота ЦП составила 22,8%, декомпенсированного ЦП – 8,0%, ГЦК – 1,5% (рис. 2).

**Ежегодная частота развития неблагоприятных исходов у больных ХГС.** Частота развития ЦП у больных ХГС составила 1,5% в год; у пациентов с ЦП частота декомпенсации составила 2,9% в год, частота развития ГЦК – 1% в год.

**Независимые ФР развития ЦП у больных ХГС.** Многофакторный анализ показал, что повышенный ИМТ/ожирение, иммуносупрессивная терапия, СД 2-го типа, отсутствие ПВТ, злоупотребление алкоголем, длительность HCV-инфекции  $\geq 20$  лет и отсутствие УВО являются независимыми ФР развития ЦП (рис. 3). Так, в группе больных, у которых впоследствии развился ЦП, ПВТ проводилась всего у 5% (17/322) пациентов, тогда как в группе больных без ЦП – у 35% (173/502) (рис. 4, а); злоупотребление алкоголем отмечалось у 28% (91/322) больных с ЦП по сравнению с 11% (55/502) пациентов без ЦП (рис. 4, б);

СД 2 типа имелся у четверти больных с ЦП (25%, 80/322) по сравнению с 4,5% (23/502) больных без ЦП (рис. 4, в).

**Независимые ФР развития декомпенсации у больных с ЦП.** Многофакторный анализ показал, что СД 2-го типа, злоупотребление алкоголем, отсутствие ПВТ и отсутствие УВО являются независимыми ФР декомпенсации цирроза; предиктором декомпенсации является наличие ВРВП и их лигирование в анамнезе (рис. 5). У больных с декомпенсированным ЦП частота СД 2-го типа и злоупотребления алкоголем была значимо выше, чем при компенсированном ЦП [35% (40/115) vs 19% (35/184),  $p = 0,011$ , и 44% (51/115) vs 15% (28/184),  $p < 0,001$ , соответственно]. ПВТ в анамнезе почти в 2 раза чаще проводилась у пациентов с компенсированным ЦП по сравнению с больными с декомпенсацией [49% (91/184) vs 20% (23/115),  $p < 0,001$ ]. ВРВП значимо чаще выявлялись при декомпенсации, чем у больных с компенсированным циррозом [79% (91/115) vs 42% (78/184),  $p < 0,001$ ].

**Независимые ФР развития ГЦК у больных с ЦП.** У всех 23 больных ГЦК диагностирована на фоне ЦП, причем у 4 больных – на фоне полностью компенсированного ЦП. Злоупотребление алкоголем отмечено у 35% (8/23) больных, СД 2-го типа – у 26% (6/23). ПВТ проводилась только 3 больным, всем – уже на стадии ЦП. УВО не достигнут ни у одного больного. Однофакторный анализ выявил следующие предикторы ГЦК: отсутствие ПВТ (ОШ 1,32; 95% ДИ 1,11–1,58;  $p = 0,038$ ), иммуносупрессивная терапия (ОШ 2,90; 95% ДИ 1,06–7,94;  $p = 0,043$ ), заражение путем гемотрансфузии (ОШ 0,77; 95% ДИ 0,64–0,92;  $p = 0,046$ ), декомпенсация ЦП (ОШ 5,15; 95% ДИ 1,86–14,27;  $p = 0,001$ ), интервал между первым и вторым эпизодами декомпенсации более 12 мес (ОШ 9,25; 95% ДИ 1,01–84,73;  $p = 0,032$ ). При многофакторном анализе статистически значимостью сохранил только эпизод декомпенсации ЦП (ОШ 3,99; 95% ДИ 1,36–11,73;  $p = 0,012$ ).

**ФР развития тяжелых форм КГВ и В-клеточной лимфомы у больных ХГС.** КГВ у больных с ЦП встречался достоверно чаще, чем у пациентов без ЦП (14,6% vs 9,2%;  $p=0,018$ ). Однако частота тяжелых форм КГВ не зависела от наличия ЦП (5,9% vs 4,8%;  $p=0,522$ ). Независимыми ФР развития тяжелого КГВ стали генотип вируса 1b (ОШ 1,66; 95% ДИ 1,09–2,53;  $p=0,019$ ) и отсутствие ПВТ (ОШ 3,31; 95% ДИ 1,61–6,77;  $p=0,001$ ).

У всех больных В-клеточной лимфомой выявлен генотип 1b, доля женщин составила 90%. ПВТ проводилась трем больным, причем у двух она оказалась эффективной. В-клеточная лимфома ассоциировалась с женским полом ( $p=0,01$ ) и генотипом вируса 1b ( $p=0,017$ ) (однофакторный анализ). Независимые ФР развития В-клеточной лимфомы установить не удалось, что, вероятно, связано с малым количеством больных ( $n=10$ ).

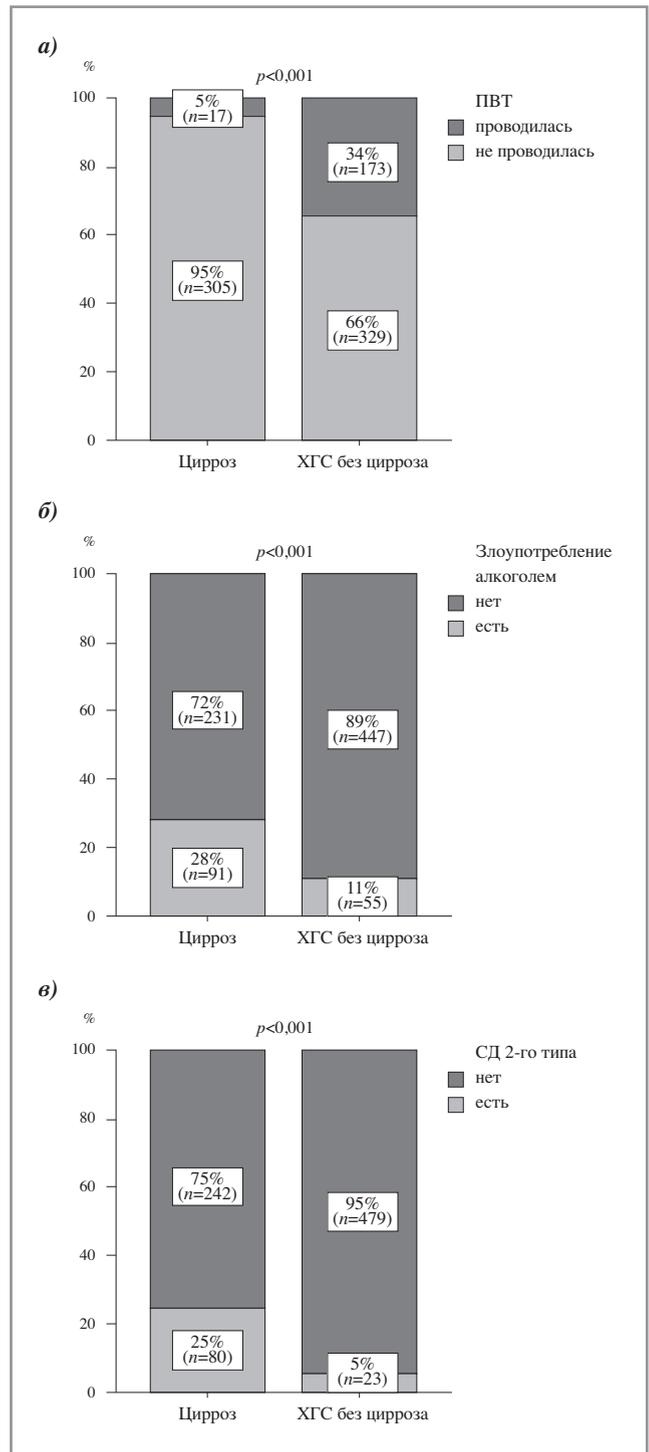
**Балльные шкалы оценки риска развития ЦП и его осложнений у больных ХГС.** Дискриминантный анализ данных 824 больных ХГС, в том числе 322 пациентов с ЦП, позволил разработать две шкалы. В соответствии с первой шкалой при сумме баллов  $\geq 10$  риск развития ЦП у больных ХГС увеличивается в 2,54 раза (ОШ 2,54; 95% ДИ 2,26–2,86;  $p<0,001$ ; чувствительность – 89,4%, специфичность – 73,3%; табл. 2). В соответствии со второй шкалой сумма баллов  $\geq 4$  у больных с ЦП свидетельствует о 8-кратном повышении риска развития декомпенсации ЦП или ГЦК (ОШ 8,19; 95% ДИ 4,86–13,82;  $p<0,001$ ; чувствительность – 77,4%, специфичность – 70,6%; табл. 3).

**Корреляция между осложнениями ЦП и значением жесткости печени.** Выявлены слабые, но значимые корреляции между значением жесткости печени по эластометрии и наличием декомпенсированного ЦП и ГЦК. Жесткость печени у больных с компенсированным ЦП была значимо меньше, чем у больных с декомпенсированным ЦП (21 кПа vs 29 кПа;  $p=0,017$ ) и ГЦК (21 кПа vs 39 кПа;  $p<0,001$ ). Наличие декомпенсированного ЦП коррелировало со значением жесткости печени  $\geq 25$  кПа ( $R=0,355$ ;  $p<0,001$ ), а также значение жесткости коррелировало с числом эпизодов декомпенсации ( $R=0,367$ ;  $p<0,0001$ ). ГЦК коррелировала со значением жесткости печени  $\geq 30$  кПа ( $R=0,301$ ;  $p<0,001$ ).

## Обсуждение

В нашей работе изучена большая группа больных ХГС ( $n=824$ ), в том числе больных с ЦП ( $n=322$ ). С помощью многофакторного анализа выявлены независимые параметры, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом течения заболевания, а именно – с развитием ЦП, декомпенсированного ЦП, ГЦК и тяжелых форм КГВ. ФР развития ЦП у больных ХГС неоднократно описаны в литературе [8–10], однако российских работ по данной теме, включающих большое число больных, корректный многофакторный анализ и адекватное число изучаемых факторов, нами не найдено. Большинство выявленных факторов являются модифицируемыми (повышенный ИМТ, злоупотребление алкоголем, СД 2-го типа, ПВТ, УВО), корректируя которые можно влиять на исходы заболевания.

Особенность нашей работы – изучение ФР развития декомпенсации ЦП. Закономерно, что часть факторов, способствующих прогрессированию ХГС до стадии цирроза, одновременно оказались независимыми прогностическими факторами декомпенсации ЦП. Наши данные согласуются с результатами зарубежных работ [11–13]. Так, при мета-анализе 20 исследований (1994–2005 гг., более 15 тыс. больных ХГС) показано, что прием алкоголя в дозах 210–



**Рис. 4.** Распределение больных по наличию ПВТ (а), злоупотребления алкоголем (б) и СД 2-го типа (в) среди пациентов с ЦП и без него.

560 г в неделю значительно ухудшает исходы больных: ОШ развития декомпенсированного ЦП составило 3,54 [14] (по нашим данным – 1,53). Хотя гепатотоксическое влияние алкоголя очевидно, а частота его приема у больных ХГС выше, чем в популяции [15], тем не менее роль злоупотребления алкоголем как кофактора прогрессирования ХГС подтверждается не всегда, поскольку оценить влияние алкоголя сложно. В России доля пациентов с сочетанным вирусно-алкогольным поражением печени высока: так,

**Таблица 2. Балльная шкала оценки риска развития ЦП у больных ХГС**

ФР/предиктор	Коэффициент дискриминантной функции	Балл прогностической модели*
ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup>	0,272	3
СД 2-го типа	0,355	4
Злоупотребление алкоголем	0,362	4
Иммуносупрессивная терапия	0,147	2
Длительность инфекции $\geq 20$ лет	0,754	8
Отсутствие ПВТ	0,359	4
Отсутствие УВО	0,092	1

Описание модели: лямбда Уилкса 0,576,  $\chi^2$  433,5,  $p < 0,001$ .

\* – округленное до целого число, кратное минимальному коэффициенту дискриминантной функции.

**Таблица 3. Балльная шкала оценки риска развития декомпенсации и/или ГЦК у больных с ЦП**

ФР/предиктор	Коэффициент дискриминантной функции	Балл прогностической модели *
СД 2-го типа	0,251	1
Злоупотребление алкоголем	0,319	1
Отсутствие ПВТ	0,782	3
Отсутствие УВО	0,329	1
ВРВП	0,561	2
Лигирование ВРВП в анамнезе	0,285	1

Описание модели: лямбда Уилкса 0,706,  $\chi^2$  102,6,  $p < 0,001$ .

\* – округленное до целого число, кратное минимальному коэффициенту дискриминантной функции.

в работе А.И. Хазанова и соавт. приблизительно у трети из 209 больных вирусным ЦП отмечено злоупотребление алкоголем ( $\geq 50$  г/сут), которое также стало ФР летального исхода [16].

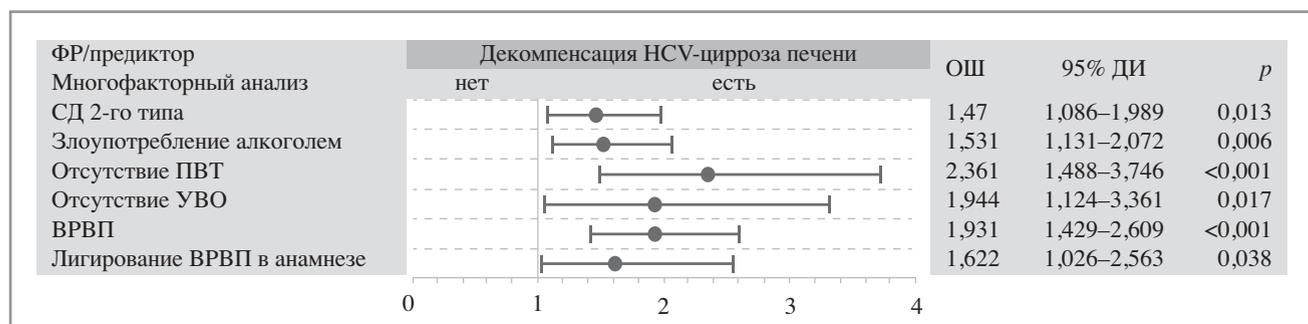
Выявленная связь между компонентами метаболического синдрома (повышенный ИМТ, СД 2-го типа) и прогрессирующим течением ХГС является чрезвычайно сложной. Во-первых, любая хроническая болезнь печени приводит к нарушениям углеводного обмена, которые усиливаются с нарастанием фиброза: СД 2-го типа развивается у 30–60% больных с ЦП [17]. Во-вторых, описана триггерная роль ХГС в развитии диабета [18]. В-третьих, уже

имеющийся диабет у больных ХГС вне зависимости от времени его возникновения способствует развитию ЦП, его декомпенсации [11] и увеличению частоты ГЦК [19]. В нашей работе СД 2-го типа присутствовал у 5% больных ХГС без ЦП, у 25% больных с ЦП и у 35% пациентов с декомпенсированным ЦП. В 11-летнем популяционном тайваньском исследовании (424 больных ХГС и СД 2-го типа и 1708 пациентов без диабета) показано, что СД 2-го типа является ФР формирования и прогрессирования ЦП: у больных с диабетом риск декомпенсации ЦП был в 2 раза выше [20]. В нашем исследовании получены сравнимые результаты (ОШ 1,47).

Одними из самых «сильных» выявленных факторов, влияющих на исход ХГС, в том числе на стадии ЦП, стали ПВТ и УВО. При проведении ПВТ риск развития ЦП был в 2 раза ниже (ОШ 2,15), а при эффективном лечении – почти в 3 раза (ОШ 2,98). Показано, что даже на стадии цирроза ПВТ и УВО приводят к улучшению исходов, в частности – снижению риска декомпенсации ЦП (ОШ 2,36). Клинико-экономическая целесообразность ПВТ продемонстрирована в многочисленных исследованиях [21, 22]. Фармакоэкономический анализ (2002–2013) показал, что через 5 лет после достижения УВО стоимость медицинской помощи у больных уменьшается в 13 раз за счет снижения частоты ГЦК и смертности по сравнению с пациентами, не ответившими на ПВТ или не получившими лечение [23].

По нашим данным, при отсутствии ПВТ более чем в 3 раза увеличивался риск развития тяжелых форм КГВ. Кроме того, продемонстрирована роль стадии поражения печени и/или длительности инфекции, о чем свидетельствует более высокая частота КГВ у больных с ЦП, чем без него. Выявленная связь КГВ с такими ФР, как женский пол и генотип вируса 1b, также описана в литературе [24]. Однако связь генотипа вируса с другими исходами нами не обнаружена. Вопрос о влиянии генотипа вируса на течение заболевания остается спорным. В американских работах показана роль генотипа 3 в развитии ЦП и ГЦК [25], тогда как итальянские авторы отмечают роль генотипа 1b [26].

Определены показатели частоты развития спектра неблагоприятных исходов ХГС, включая такие редкие, как В-клеточная лимфома. После стандартизации наблюдений по полу и возрасту рассчитанные показатели частоты развития ЦП (22,8%), декомпенсированного ЦП (8%) и ГЦК (1,5%) можно проецировать на общероссийскую популяцию больных ХГС. Полученные результаты представляются важными, учитывая отсутствие в России официальных данных о количестве больных с ЦП, декомпенсированным ЦП, ГЦК в рамках одной этиологической единицы – ХГС, а также позволяя предостеречь масштаб проблемы. В целом, результаты согласуются с данными литературы [27], хотя из-за недостатка соответствующих популяционных исследований проводить сравнение с отечественными

**Рис. 5. ФР и предикторы развития декомпенсации ЦП (многофакторный анализ).**

данными крайне затруднительно. Тем не менее частота ЦП у больных ХГС (22,8%) в нашем исследовании сопоставима, например, с показателем в работе И.Е. Пироговой (17% у 319 больных ХГС) [28] и данными, полученными при анализе региональных регистров больных ХГС (ЦП выявлен у 18% пациентов) [4].

Полученная нами частота развития КГВ при ХГС (11,2%) согласуется с результатами немногочисленных отечественных и зарубежных работ (5–10%) [29, 30]. Тяжелые формы (5,2%) составили почти половину всех случаев КГВ, что, скорее всего, связано с особенностями выборки больных, традиционно наблюдающихся в нашей клинике.

Показатели частоты В-клеточной лимфомы среди всех больных ХГС (1,2%) и КГВ (10,7%) не противоречат данным мировой литературы: развитие В-клеточной лимфомы отмечают у 8–10% больных с HCV-ассоциированной криоглобулинемией [24]. Оценить полученный результат сложно, учитывая относительную редкость данного внепеченочного проявления ХГС.

При рассчитанной нами ежегодной частоте развития ЦП у больных ХГС (1,5%) его частота за 20 лет составит 30%, что также согласуется с данными литературы. Так, по данным ВОЗ, частота развития ЦП у больных ХГС составляет 15–30% в течение 20 лет [2]. Следует отметить крайне вариабельные результаты по данному вопросу, что, вероятнее всего, обусловлено неоднородностью групп больных: частота развития ЦП при ХГС колеблется от 2–3 до 51% в течение 20–22 лет, по данным разных авторов [31, 32]. Результаты крупного метаанализа ( $n=33\ 121$ ) показали, что в течение 20 лет ЦП развивается у 16% больных ХГС [33].

По данным систематизированного обзора британских авторов (13 исследований, 2386 больных с ЦП в исходе ХГС), ежегодная частота развития декомпенсации и ГЦК составляют 6,4 и 3,4% соответственно [16]. Более низкие показатели в нашей работе (2,9 и 1%, соответственно) можно объяснить тем, что часть больных получали ПВТ, тогда как W. Alazawi и соавт. изучали естественное течение ЦП [8]. По данным других крупных исследований, ежегодная частота развития декомпенсации и ГЦК у больных

с ЦП составляет 3–6 и 1–5%, соответственно, с чем согласуются и наши результаты.

Предложенные балльные шкалы легко использовать в рутинной клинической практике, однако они требуют валидации.

Интересным результатом работы является выявленная корреляция жесткости печени с наличием декомпенсированного ЦП и ГЦК. Закономерно предположить, что чем больше степень фиброза в печени, тем сильнее выражена портальная гипертензия и, соответственно, развитие осложнений. Наши данные сравнимы с результатами исследования из Франции ( $n=265$ ), показавшими, что у больных с ГЦК значение жесткости печени выше, чем у больных с компенсированным ЦП без ГЦК (35 vs 19 кПа,  $p<0,0001$ ) [34].

## Заключение

С помощью многофакторного анализа на большой группе больных ХГС выявлены независимые факторы, ассоциированные с повышенным риском развития ЦП, декомпенсации ЦП, ГЦК, тяжелых форм КГВ. Коррекция модифицируемых факторов позволит улучшить клинические исходы больных. Ранжирование пациентов по предложенным шкалам может использоваться для отбора больных, экстренно нуждающихся в противовирусном лечении, что тем более актуально в условиях ограниченного экономического ресурса. Рассчитаны показатели частоты развития целого спектра неблагоприятных исходов ХГС, включая редкие внепеченочные проявления. Полученные показатели, в том числе взвешенные по полу и возрасту, могут быть использованы для оценки клинико-экономического бремени ХГС в России.

**Ограничения работы.** Наше исследование было ретроспективным и одноцентровым, что влечет возможность типичных ошибок. Малое число больных с ГЦК и В-клеточной лимфомой не позволило в полной мере оценить факторы риска их развития.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ramos-Casals M, Robles A, Brito-Zerón P, Nardi N, Nicolás J, Forns X, Plaza J, Yagüe J, Sánchez-Tapias J, Font J. Life-threatening cryoglobulinemia: clinical and immunological characterization of 29 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36(3):189-96. doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.08.005
- ВОЗ. Гепатит С. Информационный бюллетень от 18.07.2018 [Электронный ресурс]. Доступно по ссылке: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> [WHO. Hepatitis C. Newsletter dated 07/18/2018 [Electronic resource]. Available from: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (In Russ.)] (Ссылка активна на 31.07.2018).
- GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;385(9963):117-71. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2
- Юшук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р., Белый П.А. Проблема вирусного гепатита С в Российской Федерации. *Терапевтический архив.* 2014;86(10):77-81 [Yushchuk ND, Znoyko OO, Dudina KR, Belyi PA. The problem of viral hepatitis C in the Russian Federation. *Therapeutic Archive.* 2014;86(10):77-81 (In Russ.)].
- Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;61(1):S45-S57. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.027
- Якушечкина Н.А., Юшук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р., Сафиуллина Н.Х., Белый П.А., Луговских Е.А. Фармакоэкономическое обоснование применения телупревира в комбинированной противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С с выраженным фиброзом и компенсированным циррозом печени в условиях Российской Федерации. *Лечащий врач.* 2013;(5):97-103 [Yakushechkina NA, Yushchuk ND, Znoyko OO, Dudina KR, Safiullina NK, Belyi PA, Lugovskih EA. Pharmacoeconomic substantiation of the use of telaprevir in combined antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C with severe fibrosis and compensated cirrhosis in the Russian Federation. *Lechashchyi Vrach.* 2013;(5):97-103 (In Russ.)].
- European Association For The Study Of The Liver. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56(4):908-43. doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.001
- Alazawi W, Cunningham M, Dearden J, Foster GR. Systematic review: Outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(3):344-55. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04370.x
- Игнатова Т.М. Естественное течение хронической HCV-инфекции. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2002;12(2):20-30 [Ignatova TM. Natural history of chronic HCV-infection. *Rossiiskij Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii.* 2002;12(2):20-30 (In Russ.)].

10. Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. Болезни печени по Шиффу. Вирусные гепатиты и холестагические заболевания. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010 [Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC. Schiff's diseases of the liver. Viral hepatitis and cholestatic diseases. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007]. doi: 10.1002/9781119950509
11. Calzadilla-Bertot L, Vilar-Gomez E, Torres-Gonzalez A, Socias-Lopez M, Diago M, Adams L, Romero-Gomez M. Impaired glucose metabolism increases risk of hepatic decompensation and death in patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Dig Liver Dis.* 2016;48(3):283-90. doi: 10.1016/j.dld.2015.12.002
12. Meer AJ van der, Feld JJ, Hofer H, et al. Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication. *J Hepatol.* 2017;66(3):485-93. doi: 10.1016/j.jhep.2016.10.017
13. Trinchet JC, Bourcier V, Chaffaut C, et al. Complications and competing risks of death in compensated viral cirrhosis (ANRS CO12 CirVir prospective cohort). *Hepatol.* 2015;62(3):737-50. doi: 10.1002/hep.27743
14. Hutchinson SJ, Bird SM, Goldberg DJ, et al. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(11):1150-9. doi: 10.1016/s1542-3565(05)00407-6
15. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив.* 2014;86(4):108-16 [Maev IV, Abdurakhmanov DT, Andreev DN, Dicheva DT. Alcoholic liver disease: State-of-the-art. *Therapeutic Archive.* 2014;86(4):108-16 (In Russ.)].
16. Хазанов А.И., Плюснин С.В., Васильев А.П. и др. Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационарных больных (1996–2005 гг.): распространенность и исходы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2007;17(2):19-28 [Khazanov AI, Plyusnin SV, Vasil'yev AP, et al. Alcoholic and viral liver cirrhoses at inpatients (1996–2005): prevalence and outcomes. *Rossiiskij Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii I Koloproktologii.* 2007;17(2):19-28 (In Russ.)].
17. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana J, Maldonado-Garza H. Hepatogenous diabetes. Current views of an ancient problem. *Ann Hepatol.* 2009;8(1):13-20.
18. Ruhl C, Menke A, Cowie C, Everhart J. Relationship of hepatitis C virus infection with diabetes in the U.S. population. *Hepatology.* 2014;60(4):1139-49. doi: 10.1002/hep.27047
19. Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, et al. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2013;57(3):964-73. doi: 10.1002/hep.26087
20. Huang Y, Yang S, Fu S, et al. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis C patients with new-onset diabetes: a nationwide cohort study. *Hepatology.* 2014;60(3):807-14. doi: 10.1002/hep.27212
21. Aleman S, Rahbin N, Weiland O, et al. A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis. *Clin Infect Dis.* 2013;57(2):230-6. doi: 10.1093/cid/cit234
22. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. Italian Association of the Study of the Liver Disease (AISF). *Hepatology.* 2007;45(3):579-87. doi: 10.1002/hep.21492
23. Smith-Palmer J, Cerri K, Valentine W. Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits. *BMC Infect Dis.* 2015;15(1):19. doi: 10.1186/s12879-015-0748-8
24. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, Puccini R, Michelassi C, Zignego A. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33(6):355-74. doi: 10.1016/j.semarthrit.2003.10.001
25. Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, Duan Z, El-Serag H. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology.* 2014;60(1):98-105. doi: 10.1002/hep.27095
26. Raimondi S, Bruno S, Mondelli M, Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. *J Hepatol.* 2009;50(6):1142-54. doi: 10.1016/j.jhep.2009.01.019
27. Westbrook R, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol.* 2014;61(1):58-68. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.012
28. Пирогова И.Ю., Горфинкель А.Н., Пышкин С.А. Неинвазивная диагностика фиброза при хронической HCV-инфекции. *Лечебное дело.* 2011;(3):50-7 [Pirogova IYu, Gorfinkel AN, Pyshkin SA. Non Invasive Diagnosis of Fibrosis in Chronic HCV-Infection. *Lechebnoe Delo.* 2011;(3):50-7 (In Russ.)].
29. Игнатова Т.М., Чернова О.А., Бурневич Э.З., Милованова С.Ю. Успешное лечение HCV-криоглобулинемического васкулита тяжелого течения с помощью СД-20 моноклональных антител и противовирусных препаратов. *Клиническая медицина.* 2014;92(8):62-4 [Ignatova TM, Chernova OA, Burnevich EZ, Milovanova SYu. Successful treatment of severe HCV-cryoglobulinemic vasculitis with the use of CD20 monoclonal antibodies and antiviral agents. *Klinicheskaya Medicina.* 2014;92(8):62-4 (In Russ.)].
30. Cacoub P, Comarmond C. New insights into HCV-related rheumatologic disorders: A review. *J Adv Res.* 2017;8(2):89-97. doi: 10.1016/j.jare.2016.07.005
31. Tong M, el-Farra N, Reikes A, Co R. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med.* 1995;332(22):1463-6. doi: 10.1056/nejm199506013322202
32. Wiese M, Berr F, Lafrenz M, Porst H, Oesen U. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: A 20-year multicenter study. *Hepatology.* 2000;32(1):91-6. doi: 10.1053/jhep.2000.8169
33. Thein H, Yi Q, Dore G, Yi Q, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology.* 2008;48(2):418-31. doi: 10.1002/hep.22375
34. Nahon P, Kettaneh A, Lemoine M, Seror O, Barget N, Trinchet JC, Beaugrand M, Ganne-Carrié N. Liver stiffness measurement in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21(2):214-9. doi: 10.1097/MEG.0b013e32830eb8d7

Поступила 08.10.2018