

## Факторы неблагоприятного прогноза у больных циррозом печени с портальной гипертензией

Е.Р. Олевская, А.И. Долгушина, А.Н. Тарасов, А.О. Хихлова

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Изучить факторы прогноза выживаемости больных циррозом печени (ЦП) с портальной гипертензией (ПГ).

**Материалы и методы.** В течение 36 мес наблюдали за когортой, состоящей из 155 пациентов с ЦП и ПГ. Медиана возраста составила 54 [43; 61,25] года, мужчин было 76, женщин – 79. Алкогольным ЦП страдали 42 пациента, вирусным – 51, аутоиммунными заболеваниями печени – 18, криптогенным и другими ЦП – 44. Преобладали пациенты с классом В по Чайлд-Пью.

**Результаты и обсуждение.** За исследуемый период умерли 42 пациента (28,3%). На продолжительность жизни пациентов значимо влияли: класс тяжести ЦП по Чайлд-Пью, этиология ЦП, индекс коморбидности в баллах по шкале Чарлсон, приверженность эндоскопическому лечению варикозно расширенных вен пищевода. Эти факторы вошли в модель пропорциональных рисков Кокса. При проведении однофакторного анализа риск смерти выше у пациентов, нарушающих сроки и этапность эндоскопического лечения, однако в многофакторной модели этот фактор потерял значимость. Анализ многомерной модели Кокса продемонстрировал увеличение мгновенного риска летального исхода более чем в 11 раз у пациентов, страдающих алкогольным ЦП класса тяжести С по Чайлд-Пью при наличии индекса коморбидной патологии >5 баллов по шкале Чарлсон.

**Заключение.** Определение факторов, влияющих на продолжительность жизни больного ЦП, позволит использовать индивидуальный план лечения ЦП и профилактики осложнений ПГ.

*Ключевые слова:* цирроз печени, прогноз, факторы риска, выживаемость.

*Для цитирования:* Олевская Е.Р., Долгушина А.И., Тарасов А.Н., Хихлова А.О. Факторы неблагоприятного прогноза у больных циррозом печени с портальной гипертензией. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (2): 67–72. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000089

## Prognosis factors of survival in patients with liver cirrhosis and portal hypertension

E.R. Olevskaya, A.I. Dolgushina, A.N. Tarasov, A.O. Hihlova

South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia

**Aim.** To study prognostic factors for survival in patients of liver cirrhosis (LC) with portal hypertension (PG).

**Materials and methods.** 155 patients (women – 49.4%, men – 50.6%, median age 56.4 years [51.3; 61.6]) were follow up for 36 months. Viral LC was diagnosed in 33.8%, alcohol LC – 22.1%, autoimmune LC – 15.6%, other causes and cryptogenic causes noted in – 28.5%. More than half of the patients had a class B of Child-Pugh (51.9%).

**Results and discussion.** During the study period 42 patients (28.3%) died. The analysis of survival by various factors for Kaplan-Mayer was carried out. Significant predictors: Child-Pugh class, LC etiology, comorbidity in Charlson scores, adherence to endoscopic treatment of esophageal varices were included in the model of proportional Cox risks. In a single-factor analysis, the risk of death is higher in patients who violate the timing of endoscopic treatment, but this factor has lost significance in the multifactor model. Patient with Child-Pugh C, alcoholic LC, comorbidity more 5 points by Charlson score have a higher mortality risk.

**Conclusion.** Identification of risk factors that affect the survival of LC patients will allow to use of an individual plan for the LC treatment and prevention of PG complications.

*Keywords:* liver cirrhosis, prognosis, risk factors, survival.

*For citation:* Olevskaya E.R., Dolgushina A.I., Tarasov A.N., Hihlova A.O. Prognosis factors of survival in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (2): 67–72. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000089

ВРВП – варикозное расширение вен пищевода

ДИ – доверительный интервал

ПГ – портальная гипертензия

ЦП – цирроз печени

ЭЛ – эндоскопическое лигирование

Среди неопухолевых заболеваний органов пищеварения цирроз печени (ЦП) отличается самым высоким показателем смертности [1] и является причиной более чем 1,4 млн летальных исходов ежегодно во всем мире [2]. В России каждый год от ЦП погибает около 50 тыс. человек [1]. Изучение факторов, влияющих на исход ЦП, – важная задача медицинской науки, решение которой позволяет совершенствовать лечебно-профилактические мероприятия у данных больных. ЦП, как и ряду других хронических заболеваний, свойственны сложные взаимодействия большого числа факторов риска. Как правило, для оценки прогноза выживаемости пациентов с ЦП предложены хорошо известные шкалы, такие как Чайлд-Пью (Child-Pugh), MELD, использующие ограниченное количество клинико-

лабораторных данных [3]. Роль других индивидуальных факторов в прогнозе ЦП в литературе представлена неоднозначно. По данным М.И. Рачковского и соавт. (2013) [4], при декомпенсированном ЦП (класс С по Чайлд-Пью) шансы наступления летального исхода у мужчин в 2,2 раза выше, чем у женщин. А.Е. Шкляев и соавт. (2013) отметили, что неблагоприятному исходу ЦП способствуют средний возраст, семейное положение вне брака, алкогольный генез ЦП [5]. В 2008 г. опубликовано большое исследование Р. Jepsen и соавт. (2008) [6] о роли коморбидности в выживаемости больных ЦП.

Определение факторов, способствующих продлению жизни больного и позволяющих в клинических условиях влиять на прогноз ЦП, является чрезвычайно актуальной задачей.

**Таблица 1.** Характеристика пациентов с ЦП, включенных в исследование, *n* (%)

Признак	Больные с ЦП ( <i>n</i> =155)	Умерли в течение 36 мес ( <i>n</i> =42)
Мужчины	76 (49,4)	22 (52,4)
Женщины	79 (50,6)	20 (47,6)
Возраст, Ме [25-й; 75-й перцентили]	54 [43; 61,25]	54 [48,75; 64]
Перенесли портальное кровотечение	94 (60,6)	26 (61,9)
Этиология ЦП:		
алкогольный, алкогольный + HBV ЦП	42 (26,1)	15 (35,7)
ЦП в исходе вирусного гепатита В, С	51 (32,9)	14 (33,3)
аутоиммунные	10 (6,5)	4 (9,5)
заболевания		
печени		
Аутоиммунный гепатит	7 (4,5)	1 (2,4)
ПБЦ	1 (0,65)	–
ПСХ	5 (3,23)	–
ВБЦ	4 (2,6)	–
другие ЦП	1 (0,65)	–
НАЖБП	34 (21,9)	8 (13,0)
болезнь Вильсона–Коновалова		
криптогенный ЦП		
Класс тяжести ЦП по Чайлд-Пью:		
А	36 (23,2)	3 (7,1)
В	80 (51,6)	21 (50)
С	39 (25,1)	18 (42,9)
MELD:*		
<9 баллов	26 (24,8)	3 (12,5)
10–19 баллов	73 (69,5)	17 (70,8)
20–29 баллов	6 (5,7)	4 (16,7)
Коморбидность по шкале Чарлсон:		
0 баллов	86 (55,5)	20 (47,6)
1–4 балла	55 (35,5)	15 (35,7)
5–7 баллов	14 (9)	7 (16,7)
Приверженность соблюдению сроков эндоскопического лечения:		
нарушали сроки и этапность эндоскопического лечения	41 (26,5)	16 (39)
не нарушали сроки и этапность эндоскопического лечения	114 (73,5)	26 (22,8)

*Примечание.* ПБЦ – первичный билиарный цирроз печени, ПСХ – первичный склерозирующий холангит, ВБЦ – вторичный билиарный цирроз печени, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени. \*MELD на начало исследование определено у 105 пациентов.

**Цель** исследования – изучить факторы прогноза выживаемости больных ЦП с портальной гипертензией (ПГ).

## Материалы и методы

Проведено когортное исследование 155 пациентов в период 2014–2017 гг. Выполнение исследования согласовано с этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, протокол № 28. Критерии включения: согласие на участие в исследовании, наличие ЦП и портальной гипертензии с варикозным расширением вен пищевода (ВРВП) 3-й степени по А.Г. Шерцингеру (1986) – диаметр вены >5 мм.

Число обследованных мужчин и женщин оказалось практически одинаковым, большинство пациентов состави-

ли среднюю возрастную группу. У трети диагностирован ЦП вирусной этиологии, у четверти – алкогольный ЦП. Среди больных ЦП преобладали пациенты с классом тяжести В по Чайлд-Пью. Более половины больных перенесли как минимум один эпизод желудочно-кишечного кровотечения в анамнезе (**табл. 1**).

Моментом включения в исследование считали начало эндоскопического лечения ВРВП с целью профилактики портального кровотечения. Конечной точкой наблюдения – летальный исход, наступивший вследствие заболеваний, включая ЦП. Период наблюдения составил 36 мес. Непосредственная причина смерти устанавливалась по данным формы «Медицинское свидетельство о смерти. Форма № 106/у-08».

Обследование и лечение пациентов проведено в соответствии с национальными клиническими рекомендациями [7]. Степень тяжести заболевания на момент включения

*Сведения об авторах:*

Долгушина Анастасия Ильинична – д.м.н., зав. каф. госпитальной терапии

Тарасов Алексей Николаевич – д.м.н., проф. каф. госпитальной хирургии

Хихлова Алина Олеговна – лаборант каф. госпитальной хирургии

*Контактная информация:*

Олевская Елена Рафаиловна – к.м.н., доц. каф. госпитальной хирургии; тел.: +7(922)230-02-22; e-mail: endo74@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7385-8505

**Таблица 2. Причины смерти больных, умерших не от осложнений ЦП, n (%)**

Причина смерти	Число больных (n=11)
Рак [желудка (С16) – 2, яичника (С56) – 1, толстой кишки (С18) – 2]	4 (36,3)
Декомпенсация сахарного диабета (Е11.7)	2 (18,2)
Травма (ножевое ранение, тупая травма живота) (S36)	2 (18,2)
Фибрилляция предсердий (I48)	1 (9,1)
ОНМК (I69)	1 (9,1)
ТЭЛА (I26)	1 (9,1)

*Примечание.* ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

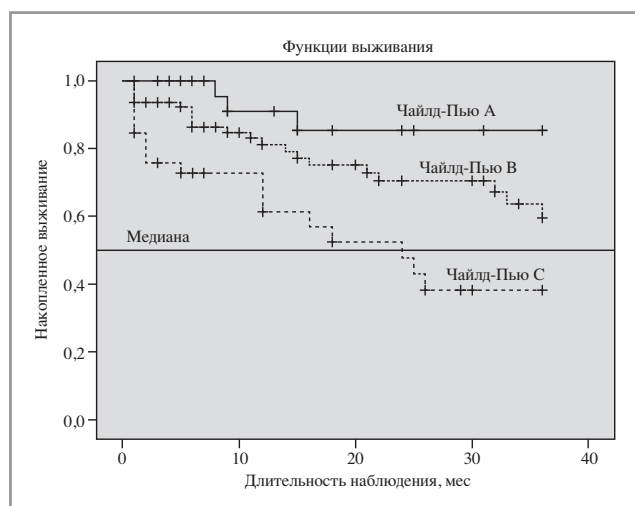
в исследование характеризовали по классам Чайлд-Пью и оценочной шкале MELD. Коморбидность оценивали с использованием шкалы Чарлсон [8]. Для оценки приверженности пациентов лечению анализировали отношение пациентов к эндоскопическому лечению ВРВП. Всем пациентам выполнялось эндоскопическое лигирование с целью профилактики и лечения кровотечения из ВРВП. Всего выполнено 234 сеанса эндоскопического лигирования (ЭЛ), среднее число сеансов составило  $3 \pm 1,78$ . После каждого сеанса ЭЛ пациентам рекомендовался контрольный эндоскопический осмотр через 3 нед после вмешательства для оценки эффективности с дальнейшей госпитализацией и последующим сеансом ЭЛ при необходимости.

Полученные результаты анализировали при помощи программного обеспечения IBM SPSS Statistic, v.23, используя описательную статистику. Оценку различий в выживаемости пациентов проводили техникой Каплана-Майера и Log-Rank критерия. Степень влияния на исход каждого из нескольких факторов, а также эффект взаимодействия этих переменных между собой определяли моделью пропорциональных рисков Кокса. корреляцию оценивали по критерию Спирмена (rs). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

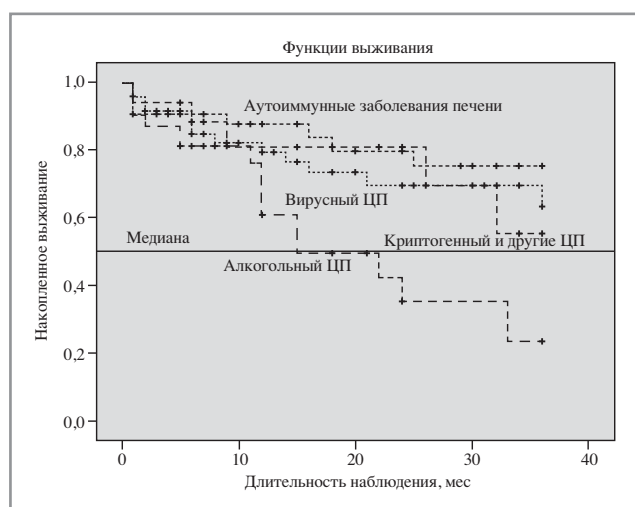
### Результаты

В течение 36 мес в исследуемой когорте умерло 44 пациента (28,3%): 33 (75%) – от осложнений ЦП [12 – кровотечение из ВРВП и желудка (I85.0; K76,6), 21 – печеночная недостаточность (K72; K70,4)]; 11 (25%) пациентов умерли от причин, непосредственно не связанных с ЦП (табл. 2).

Так как смерть двух пациентов была обусловлена внешними причинами, а не заболеванием, они рассмотрены в анализе как цензурированные. Трехлетняя выживаемость составила 72,9% (95% ДИ 70,6–75,3). Обнаружены значимые различия в выживаемости больных ЦП по ряду исходных факторов методом Каплана-Майера. В результате анализа по методу Каплана-Майера выявлены различия во времени до наступления события по следующим переменным: класс тяжести ЦП по Чайлд-Пью, значения шкалы MELD, этиология ЦП, коморбидность пациентов по шкале Чарлсон, приверженность соблюдению сроков эндоскопического лигирования. Пациенты классов А и В по Чайлд-Пью имели значимо более высокую выживаемость, чем пациенты класса С (рис. 1). Медиана выживаемости для пациентов класса С по Чайлд-Пью составила 24 мес. При

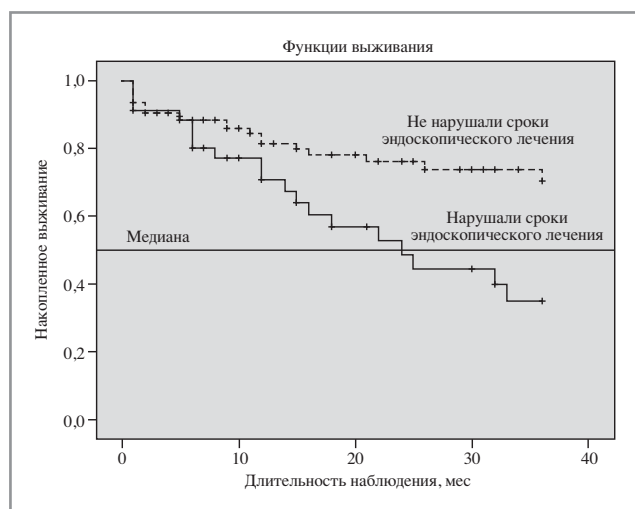


**Рис. 1. Выживаемость больных ЦП с ПГ в течение 36 мес в зависимости от класса ЦП по Чайлд-Пью.**

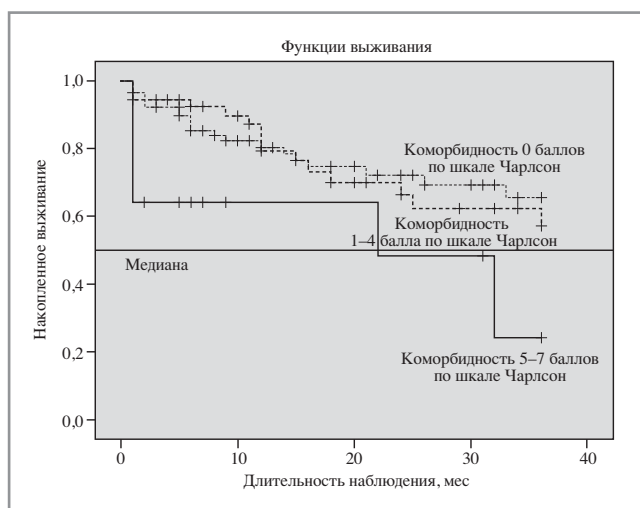


**Рис. 2. Выживаемость больных ЦП с ПГ в течение 36 мес в зависимости от этиологии ЦП.**

Криптогенный и другие ЦП объединены в одну группу



**Рис. 3. Выживаемость больных ЦП с ПГ в течение 36 мес в зависимости от соблюдения сроков эндоскопического лечения ВРВП.**



**Рис. 4. Выживаемость больных ЦП с ПГ в течение 36 мес в зависимости от уровня коморбидности по шкале Чарлсон.**

попарном сравнении статистически значимые различия выявлены между группами пациентов класса А и С по Чайлд-Пью ( $\chi^2=11,95$ ;  $p=0,001$ ) и класса В и С по Чайлд-Пью ( $\chi^2=6,37$ ;  $p=0,012$ ).

Аналогичная тенденция прослеживается для групп, разделенных по уровню значения MELD. Пациенты с высокими баллами по шкале MELD имели значимо более низкую выживаемость. Медиана выживаемости для пациентов с суммой баллов, превышающей 20 по шкале MELD, составила 14 мес (рис. 2). При попарном сравнении статистически значимые различия выявлены между группами пациентов с суммой баллов 20–29 и 10–19 ( $\chi^2=5,99$ ;  $p=0,014$ ) и между группами пациентов с суммой баллов 20–29 и 0–9 ( $\chi^2=7,17$ ;  $p=0,007$ ). В связи с наличием значимой корреляции между переменными класс тяжести ЦП по Чайлд-Пью и степень тяжести ЦП по шкале MELD ( $rs=0,4$ ;  $p<0,001$ ) переменная «значение MELD» исключена из последующего регрессионного анализа.

Кривая выживаемости для пациентов с алкогольным ЦП оказалась значительно ниже, чем для других ЦП (см. рис. 2) Медиана выживаемости для них составила 15 мес. Выявлены значимые различия в выживаемости пациентов с алкогольным ЦП и вирусным ЦП ( $\chi^2=5,314$ ;  $p=0,021$ ), алкогольным ЦП и аутоиммунным ЦП ( $\chi^2=3,542$ ;  $p=0,060$ ), а также алкогольным ЦП и криптогенным и другими ЦП ( $\chi^2=8,899$ ;  $p=0,003$ ).

Менее благоприятный прогноз зарегистрирован для пациентов, не придерживающихся сроков и этапности лечения ВРВП (рис. 3). Медиана выживаемости для них составила 24 мес ( $\chi^2=8,058$ ;  $p=0,005$ ).

Выживаемость больных ЦП различалась в зависимости от индекса коморбидности, вычисленного по шкале Чарлсон (рис. 4). Наиболее высокие показатели выживаемости имели пациенты без сопутствующей патологии и с индексом

сом коморбидности от 1 до 4. Медиана выживаемости для пациентов с индексом коморбидности 5–7 баллов по шкале Чарлсон составила 22 мес. При попарном сравнении статистически значимые различия выявлены между группами пациентов с индексом коморбидности 5–7 баллов и 1–4 балла ( $\chi^2=4,83$ ;  $p=0,028$ ) и между группами пациентов с индексом коморбидности 5–7 баллов и 0 баллов ( $\chi^2=6,378$ ;  $p=0,012$ ).

При проведении одномерного анализа пропорциональных рисков Кокса выявлена связь между выживаемостью в течение 36 мес больных ЦП и ПГ и классом тяжести С по Чайлд-Пью, индексом коморбидности 5–7 баллов по шкале Чарлсон, алкогольной этиологией ЦП и отсутствием приверженности соблюдению сроков эндоскопического лечения (табл. 3).

При дальнейшем анализе получена регрессия Кокса для оценки пропорционального мгновенного риска в данной конкретной ситуации для всей совокупности больных. В целом, полученная многофакторная регрессионная модель статистически значима:  $\chi^2=24,704$  ( $p<0,001$ ). В многомерной модели после коррекции на потенциальные вмешивающиеся факторы связь с наличием приверженности эндоскопическому лечению потеряла статистическую значимость ( $ExpV=1,515$ ; 95% ДИ 0,789–2,908;  $p=0,212$ ).

Значимыми факторами изучаемого исхода являлись: выраженная коморбидность (5–7 баллов по шкале Чарлсон), тяжелое течение ЦП (класс С по Чайлд-Пью), алкогольный генез ЦП. Влияние этих факторов можно выразить уравнением:

$$\lambda(t) = \exp(\text{Коморбидность} \cdot 0,979 + \text{Класс по Чайлд-Пью} \cdot 0,779 + \text{Этиология ЦП} \cdot 0,707),$$

где  $\lambda(t)$  – риск для пациента в каждый момент времени;  $\exp$  – экспонента, равная 2,718; коморбидность принимает значение 0 при индексе Чарлсон <5 баллов; 1 – при индексе Чарлсон  $\geq 5$  баллов; класс ЦП по Чайлд-Пью: 0 – А, В; 1 – С; этиология ЦП: 0 – неалкогольный ЦП, 1 – алкогольный ЦП.

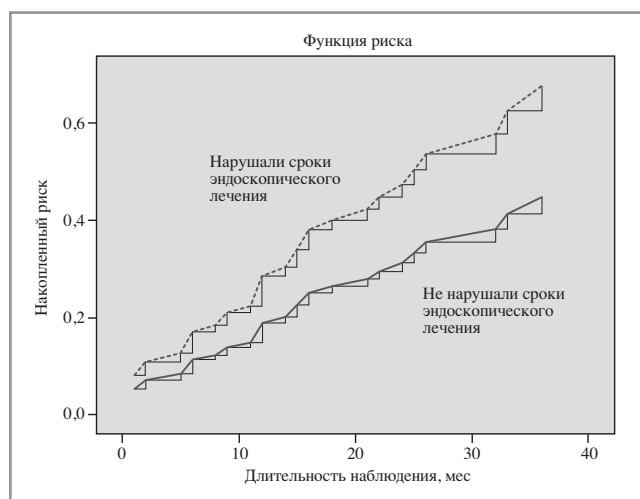
При отсутствии рассматриваемых факторов риска каждый пациент имеет базовый и исходно высокий риск, так как страдает ЦП с признаками портальной гипертензии. Однако в представленном уравнении он равен 1,0. Настоящая модель предполагает увеличение базового риска в зависимости от рассматриваемых факторов, максимально в 11,8 раза при наличии всех предикторов.

### Обсуждение

Мы наблюдали за когортой пациентов с ЦП и ПГ в течение 36 мес. Это достаточно продолжительный период жизни для данных пациентов, который мог быть использован для этиотропной терапии (элиминации вируса, полного отказа от употребления алкоголя) и трансплантации печени. По результатам наблюдения, в течение 3 лет умерли 42 пациента (27,1%).

**Таблица 3. Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки факторов риска летального исхода у пациентов с ЦП и ПГ (n=155)**

Показатель	Однофакторный анализ Кокса			Многофакторный анализ Кокса		
	Exp V	95% ДИ	p	Exp V	95% ДИ	p
Коморбидность в баллах по шкале Чарлсон	2,820	1,248–6,374	0,013	2,661	1,140–6,215	0,024
Класс тяжести ЦП по Чайлд-Пью	2,761	1,494–5,102	0,001	2,179	1,154–4,118	0,016
Этиология ЦП	2,371	1,245–4,516	0,009	2,029	1,044–3,944	0,037
Соблюдение сроков эндоскопического лечения	2,318	1,265–4,249	0,007	1,515	0,789–2,908	0,212



**Рис. 5.** График кумулятивного риска летального исхода больных ЦП с ПГ в течение 36 мес в зависимости от факта приверженности эндоскопическому лечению ( $p=0,21$ ).

Прогнозирование жизни больных ЦП остается сложной задачей из-за многочисленных факторов, влияющих на него, и их неоднозначного взаимодействия. Прогностические шкалы для больных ЦП хорошо известны; как правило, они используются для оценки возможности трансплантации печени. Однако, будучи основанными на результатах статистического анализа данных большой выборки пациентов, они могут не отвечать принципу персонализированного подхода в лечении, так как не учитывают индивидуальный статус пациента [9]. Мы включили в анализ критерий тяжести течения ЦП, этиологический фактор ЦП, наличие коморбидной патологии, демографические данные, приверженность пациента эндоскопическому лечению. Полученная в результате нашего исследования модель свидетельствует о значимой роли в исходе заболевания помимо тяжести ЦП таких факторов, как сопутствующая патология и алкогольный генез. Коморбидность оценивалась в баллах по шкале Чарлсон, учитывающей возраст и 17 заболеваний. Нами выполнен анализ выживаемости в зависимости

от возраста, который изолированно не имел статистической значимости во времени наступления летального исхода у пациентов с ЦП и портальной гипертензией ( $p=0,074$ ), но обозначил тенденцию влияния на выживаемость по кривым Каплана–Майера. Факт влияния сопутствующей патологии на неблагоприятный исход ЦП согласуется с рядом научных исследований [6, 10]. Своевременная диагностика и лечение терапевтических заболеваний у пациентов ЦП позволят контролировать летальные исходы, не связанные с осложнениями ЦП.

Наиболее неблагоприятное течение заболевания отмечено у пациентов, страдающих алкогольным ЦП; возможно, оно обусловлено персистирующим токсическим воздействием алкоголя, деформацией личности, снижающей мотивацию к выполнению назначений врача [11–13].

В нашем исследовании приверженность пациентов срокам и этапности одного из основных методов лечения и профилактики портального кровотока эндоскопического лигирования достоверно влияла на выживаемость при анализе кривых Каплана–Майера и являлась значимым фактором риска в одномерной модели Кокса. При изучении графического изображения кумулятивных рисков (рис. 5) можно отметить, что прогноз благоприятнее для пациентов, соблюдающих сроки эндоскопического лечения, причем с тенденцией к увеличению различия в прогнозе с течением времени. Однако различия в многомерной модели статистически не достоверны, возможно, из-за небольшого объема выборки [14].

## Заключение

В результате проведенного анализа выявлены факторы, влияющие на трехлетнюю выживаемость когорты пациентов с ЦП и выраженной ПГ: тяжесть ЦП на момент включения в исследование, алкогольная этиология, индекс коморбидности  $>5$  баллов по шкале Чарлсон и приверженность лечению. Определение предикторов неблагоприятного исхода позволит в клинических условиях влиять на течение и прогноз ЦП.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Бобров А.Н., Белякин С.А., Плюснин С.В. Этиологическая структура циррозов печени по результатам 15-летнего наблюдения. *Вестник Российской медицинской академии*. 2011;1(337):76-80 [Bobrov AN, Belyakin SA, Plusnin SV. Etiological structure of a cirrhosis of a liver by results of fifteen-year observation. *Vestnik Rossiyskoy Meditsinskoy Akademii*. 2011;1(337):76-80 (In Russ.)].
- Basnayake SK, Easterbrook PJ. Wide variation in estimates of global prevalence and burden of chronic hepatitis B and C infection cited in published literature. *J Viral Hepat*. 2016;23(7):545-59. doi: 10.1111/jvh.12519
- Choi PC, Kim HJ, Choi WH, et al. Model for end-stage liver disease, model for end-stage liver disease-sodium and Child-Turcotte-Pugh scores over time for the prediction of complications of liver cirrhosis. *Liver Int*. 2009;29(2):221-6. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01803.x
- Рачковский М.И., Черногорюк Г.Э., Белобородова Е.В. и др. Влияние пола и возраста на выживаемость больных циррозом печени вирусной и алкогольной этиологии. *Современные проблемы науки и образования*. 2013;(5):303-7 [Rachkovskiy MI, Chernogoryuk GE, Beloborodova EV, et al. Influence of a sex and age on survival of patients with cirrhosis of a virus and alcoholic etiology. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2013;(5):303-7 (In Russ.)].
- Шкляев А.Е., Малахова И.Г., Горбунов Ю.В. и др. Факторы риска летального исхода при заболеваниях печени (ретроспективный и проспективный анализ). *Практическая медицина*. 2014;1(77):74-7 [Shklayev AE, Malakhova IG, Gorbunov YuV, et al. Risk factors for mortal outcome in liver diseases (retrospective and prospective analysis). *Prakticheskaya Meditsina = Practical Medicine*. 2014;1(77):74-7 (In Russ.)].
- Jepsen P, Vilstrup H, Andersen PK, Lash TL, Sørensen HT. Comorbidity and Survival of Danish Cirrhosis Patients: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Hepatology*. 2008;48(1):214-20. doi: 10.1002/hep.22341
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосьина Е.А., Бессонова Е.Н., Пирогова И.Ю., Гарбузенко Д.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложненных циррозов печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):71-102 [Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, Fedosyina YeA, Bessonova YeN, Pirogova IYu, Garbuzenko DV. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2016;26(4):71-102 (In Russ.)].

8. Charlson ME, Pompei P, Ales KL. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Chron Dis.* 1987;40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
9. Лурье Ю.Э., Метелин А.В., Кузнецова А.Е. Современные прогностические модели выживаемости пациентов с терминальными стадиями заболеваний печени. *Клиническая и экспериментальная хирургия.* 2014;(2):48-58 [Lurye YuE, Metelin AV, Kuznetsov AE. Modern predictive models of survival of patients with end-stages liver diseases. *Klinicheskaya i Eksperimental'naya Khirurgiya.* 2014;(2):48-58 (In Russ.)].
10. Trombetta M, Spiazzi G, Zoppini G, Muggeo M. Review article: type 2 diabetes and chronic liver disease in the Verona diabetes study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(2):24-7. doi: 10.1111/i1365-2036.2005.02590.x
11. Nguyen TA, De Shazo JP, Thacker LR, Puri P, Sanyal AJ. The Worsening Profile of Alcoholic Hepatitis in the United States. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016;40(6):1295-303. doi: 10.1111/acer.13069
12. Олевская Е.Р., Долгушина А.И., Тарасов А.Н., Михайлова Д.С., Молчанова А.Р., Кузнецова А.С. Приверженность лечению больных циррозом печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(2):42-9 [Olevskaya YeR, Dolgushina AI, Tarasov AN, Mikhaylova DS, Molchanova AR, Kuznetsova AS. Treatment compliance of liver cirrhosis patients. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii* 2018;28(2):42-9 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-42-49
13. Рачковский М.И., Черногорюк Г.Э., Калачева Т.П. и др. Влияние энцефалопатии у больных алкогольным циррозом печени на прогностические показатели алкогольного анамнеза. *Фундаментальные исследования.* 2014;(10):1790-3 [Rachkovskiy MI, Chernogoryuk GE, Kalacheva TP, et al. Influence of encephalopathy in patients with alcoholic cirrhosis on prognostic indicators of alcohol anamnesis. *Fundamental'nye Issledovaniya = Fundamental Research.* 2014;(10):1790-3 (In Russ.)].
14. Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А. и др. Применение регрессии Кокса в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. *Наука и здравоохранение.* 2017;(6):5-27 [Sharashova EE, Kholmatova KK, Gorbatova MA, et al. Cox regression in health sciences using spss software. *Nauka i Zdravookhranenie = Science & Healthcare.* 2017;(6):5-27 (In Russ.)].

Поступила 14.09.2018