

# КОМОРБИДНОСТЬ БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ: ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ

Олевская Е.Р., Долгушина А.И., Тарасов А.Н., Хихлова А.О.  
ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (454092, Челябинск, Россия)

## COMORBIDITY PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS: EFFECT ON COURSE AND OUTCOME

Olevskaya E.R., Dolgushina A.I., Tarasov A.N., Khikhlova A.O.  
South Ural state medical University (454092, Chelyabinsk, Russia)

**Для цитирования:** Олевская Е.Р., Долгушина А.И., Тарасов А.Н., Хихлова А.О. Коморбидность больных циррозом печени: влияние на течение и исходы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;157(9): 57–63. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-57-63.

**For citation:** Olevskaya E.R., Dolgushina A.I., Tarasov A.N., Khikhlova A.O. Comorbidity patients with liver cirrhosis: effect on course and outcome. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;157(9): 57–63. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-57-63.

Олевская Е.Р. — доцент кафедры госпитальной хирургии, к.м.н.  
Долгушина А.И. — зав. кафедрой госпитальной терапии, д.м.н.  
Тарасов А.Н. — профессор кафедры госпитальной хирургии, д.м.н.  
Хихлова А.О. — врач-эндоскопист

**Олевская  
Елена Рафаиловна**  
Olevskaya Elena Rafailovna  
endo74@mail.ru

## Резюме

Сведения о роли мультиморбидности при лечении цирроза печени (ЦП) и его осложнений немногочисленны. Исследуемую когорту, состоящую из 155 пациентов (женщины — 49,4%, мужчины — 50,6%, средний возраст  $52,15 \pm 12,41$ ), наблюдали 36 месяцев. ЦП вирусной этиологии выявлен у 33,8%, алкогольной — у 22,1%, аутоиммунный — у 15,4% исследуемых, другие и невыясненные причины отмечены в 28,5% случаев, преобладали пациенты с классом тяжести В по Чайлд-Пью (51,9%). Коморбидность оценивали по шкалам Чарлсон и CirCom (Jepsen, 2014). В течение 3 лет наблюдения умерло 44 человека (28,4%): 33 (75%) от осложнений ЦП, 11 (25%) пациентов умерли от причин, непосредственно не связанных с ЦП. 44 пациента (28,4%) не имели сопутствующей патологии. Гипертоническая болезнь отмечена в 26,6%, желчнокаменная болезнь — 22,1% и СД — 14,9%. 41,9% пациентов имели 1 сопутствующее заболевание, 18,7% — 2 заболевания, 10,9% — более трех. Выявлена положительная корреляция ( $r_s=0,304$ ,  $p=0,00012$ ) между возрастом больных и количеством сопутствующих заболеваний. Анализ взаимосвязи шкал Чарлсон и CirCom подтвердил их корреляцию на уровне  $r_s=0,543$ ,  $p=0,0000001$ . Обнаружены статистически значимые различия индексов коморбидности Чарлсон\* и CirCom\*\* в группах пациентов, умерших, от причин, не связанных с ЦП и доживших до окончания срока наблюдения ( $p^*=0,02$ ,  $p^{**}=0,005$ ). Наличие сопутствующей патологии достоверно увеличивало риск смерти от причин, не связанных с ЦП (RR: 5,000; 95% CI: 1,426–17,532).

**Выводы:** более 70% пациентов с ЦП имеют сопутствующие заболевания, частота которых не зависит от этиологии ЦП, но увеличивается с возрастом. У пациентов с ЦП наличие коморбидной патологии увеличивает риск смерти от причин, не связанных с ЦП. Предварительные данные позволяют рекомендовать использование шкалы CirCom в клинической практике.

**Ключевые слова:** коморбидность; мультиморбидность; цирроз печени

## Summary

The role of comorbidity in the treatment of liver cirrhosis (LC) and its complications is unknown. Purpose: studying of comorbidity in patients with LC and its impact on outcome of the disease. Materials and methods. 155 patients (women — 49,4%, men — 50,6%, mean age  $52,15 \pm 12,41$ ) were follow up for 3 year. 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%). Comorbidity was determined by Charlson and CirCom (Jepsen, 2014) scales. Results: during 3 year of observation 44 people died (28,4%): 33 (75%) patients died from LC complications; 11 (25%) patients died from causes not directly related to LC (4—cancer, 2—diabetes mellitus (DM), 1—trauma, 1—atrial fibrillation, pulmonary embolism-1, stroke-1). 44 patients (28,4%) had no comorbidities. Hypertension was noted at 26.6%, cholelithiasis — 22.1% and DM-14.9%. 41.9% of patients had 1 concomitant disease, 18.7% — 2 diseases, 10.9% — more than three. The number of comorbidities significantly increased the risk of death from causes unrelated to LC (RR: 5,000; 95% CI: 1,426–17,532). Bilateral positive correlation ( $r_s=0,304$ ,  $p=0,00012$ ) between the age of patients and the number of comorbidities was revealed. The analysis of the relationship between Charlson and CirCom scales confirmed their correlation at  $r_s=0,543$ ,  $p=0,0000001$ . Statistically significant differences of Charlson and CirCom comorbidity were found in groups of patients who died from causes unrelated to LC and lived to the end of the follow-up period ( $p^*=0.000048$ ,  $p^{**}=0.000243$ ).

**Conclusion.** In patients with LC, comorbidity significantly impacts on mortality from causes unrelated to LC.

**Key words:** comorbidity; multimorbidity; liver cirrhosis

## Введение

Коморбидность представляет собой фундаментальную проблему современной медицины [1,2]. В настоящее время под коморбидностью понимают сочетание у одного больного двух и более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них. В качестве синонима коморбидности в литературе часто используется термин мультиморбидность [3]. Пациенты с мультиморбидностью разнородны по клинике заболевания, тяжести функционального состояния, прогноза, личных приоритетов, а также риска развития побочных эффектов, даже если имеют одинаковый диагноз [4]. В последние годы многие ученые обращают внимание на то, что пациенты с коморбидностью систематически исключались или были недостаточно представлены в рандомизированных испытаниях [5,6,7]. Сведения о роли мультиморбидности при лечении цирроза печени (ЦП) и его осложнений немногочисленны. Наибольший интерес вызывают работы датского ученого Петера Джепсона. По его данным не менее 40% пациентов с ЦП имеют коморбидный статус [8], причем наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были сахарный диабет (СД) (12,7%), язвенная болезнь (ЯБ) (12,2%), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (7,3%), рак, отличный от гепатоцеллюлярной карциномы (6,7%), и ишемическая болезнь сердца (ИБС) (6,6%). Nguyen T. (2016 г.) с соавт. отмечают рост коморбидных заболеваний у больных с алкогольным циррозом печени в США: СД с 4,2% в 2000 г. до 11,7% в 2011 г., а также увеличение количества ИБС и ХОБЛ практически в два раза [9]. По литературным данным у пациентов с ЦП повышен

риск развития онкологических заболеваний [10,11], причем цирроз и рак ухудшают прогноз друг друга [12]. Gundling и соавт. (2011 г.) [13] показали, что среди больных ЦП метастатический рак был значимым предиктором смертности. Отмечено, что пациенты с хроническими болезнями печени имеют повышенный риск развития кардиоваскулярной патологии [14], метаболических расстройств, осложнений, обусловленных снижением иммунитета [15], а ИМТ более 30 является независимым фактором риска декомпенсации ЦП [16]. Значимость диабета в прогнозе ЦП исследователями оценивается неоднозначно. Веронское Популяционное исследование диабета у 7148 пациентов продемонстрировало повышенный риск смерти у пациентов с СД в сочетании с ЦП по сравнению с пациентами с СД без патологии печени [17]. Среди 12976 пациентов из Дании с циррозом, включенных в исследование CirCom, диабет без осложнений не был связан с повышением смертности, тогда как СД с осложнениями увеличивал смертность [18]. Напротив, исследование, проведенное в Нидерландах, включавшее 226 пациентов с ЦП показало, что СД не влиял на исход [19], а Quintana J. (2011 г.) с соавт. отметили, что снижение выживаемости у пациентов с циррозом и СД было обусловлено только почечной недостаточностью [20].

Таким образом, сведения о взаимодействии между ЦП и другими заболеваниями довольно немногочисленны и разрозненны. В литературе не представлены данные о том, как влияет мультиморбидность на развитие осложнений ЦП и исход заболевания.

Цель исследования — изучение структуры коморбидной патологии у больных ЦП и влияния ее на течение и исход заболевания.

## Материалы и методы

Дизайн исследования: когортное. Исследуемая когорта состояла из 155 пациентов, госпитализированных в гастроэнтерологическое и хирургическое отделения Челябинской областной клинической больницы в 2014–2017 гг. Выполнение исследования согласовано с этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Критерии включения: согласие на участие в исследовании, наличие ЦП и портальной гипертензии с варикозным расширением вен пищевода (ВРВП) 3 степени по Шерцингеру А.Г. (1986 г.) (диаметр вены более 5 мм). Всем пациентам выполняли эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС).

Количество обследованных мужчин и женщин оказалось практически одинаковым, большинство пациентов составили среднюю возрастную группу (Таб. 1.) 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 (Таб. 1).

Время наблюдения пациентов составило 36 месяцев. Непосредственная причина смерти устанавливалась по данным формы «Медицинское свидетельство о смерти. Форма N 106/у-08».

Коморбидность оценивали с использованием шкал Чарлсон [21] и CirCom. В 2014 году Р. Jepsen с соавт. (2014 г.) предложили шкалу коморбидности CirCom исключительно для больных ЦП. По мнению авторов CirCom более точно отражает прогноз у больных ЦП и проще в использовании по сравнению со шкалой Чарлсон. Шкала CirCom включает анализ по 9 нозологиям [18] и схематично представлена на рисунке 1.

Оценку результатов проводили при помощи ПО IBM SPSS Statistic, v.23. Относительный риск использовали для сравнения вероятности исхода в зависимости от наличия фактора риска. При значениях более 1 считали, что фактор повышает частоту исходов. Статистически значимой считали связь между фактором и исходом, если значения границ 95% доверительного интервала находятся по одну сторону от 1. Достоверность различий анализировали непараметрическими методами с использованием

Признак	Больные с ЦП n=154
Мужчины	76 (49,4 %)
Женщины	79 (50,6%)
Возраст, годы, Ме (ИИ)	54 (43;61,25)
Возраст от 18 до 44 лет	44 (28,6%)
Возраст от 45 до 59 лет	66 (42,2%)
Возраст от 60 до 74 лет	44 (28,2%)
Возраст от 75 до 90 лет	1 ( 0,6%)
Этиология ЦП	
Алкогольный, алкогольный + HBV	34 (22,1%)
Цирроз в исходе вирусного гепатита В, С	52 (33,8%)
Аутоиммунные заболевания печени	25 (15,6%)
Другие циррозы*	15 (9,7%)
Криптогенный цирроз печени	29 (18,8%)
Классы ЦП на момент включения в исследование и осложнения ЦП	
Класс А по Чайлд-Пью	35 (22,1%)
Класс В по Чайлд-Пью	80 (51,9%)
Класс С по Чайлд-Пью	40 (26%)
Кровотечение в анамнезе	94 (61%)

Таблица 1.  
Характеристика пациентов  
и исходов ЦП

Примечание:  
\* — Другие циррозы: первичный билиарный цирроз (8), вторичный билиарный цирроз (4), болезнь Вильсона-Коновалова (1), неалкогольная жировая болезнь печени (2).

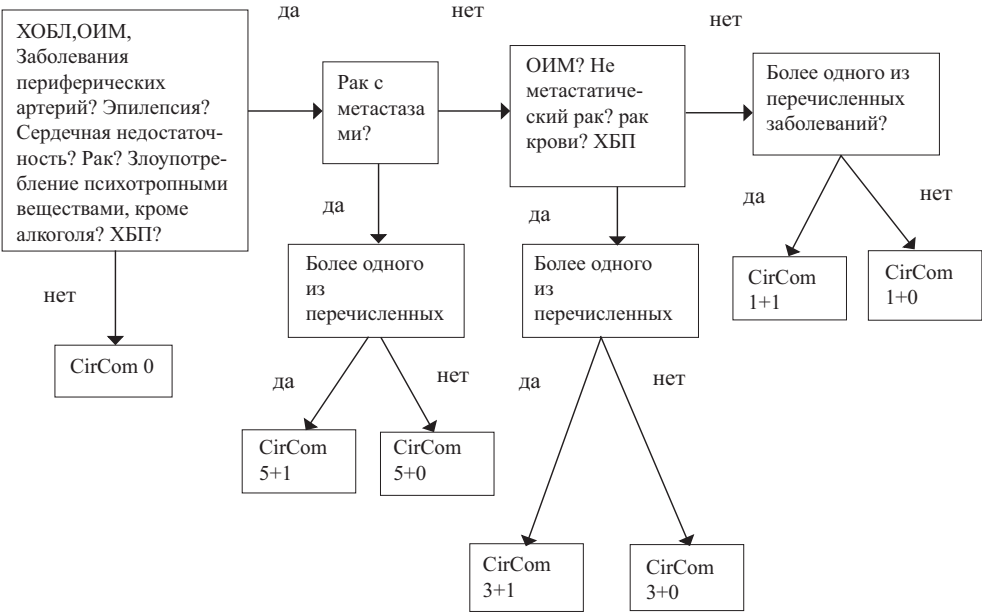


Рисунок 1.  
Схема вычисления индекса коморбидности по шкале CirCom (переведено из Jepsen P, Vilstrup H, Lash TL. Development and validation of a comorbidity scoring system for patients with cirrhosis. Gastroenterology 2014; 146: 147-156).

критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Для анализа зависимостей использовался метод корреляционного анализа с вычислением коэффициента

ранговой корреляции Спирмена  $r_s$ . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

## Результаты

Среди исследуемой группы 44 пациента (28,4%) не имели сопутствующей патологии, причем 80% из них были младше 60 лет. В коморбидном статусе 111 пациентов наиболее часто зафиксированы ГБ-26,6%, ЖКБ-22,1% и СД-14,9% (рис. 2).

Большинство пациентов имело 1 сопутствующее заболевание, практически пятая часть — 2 заболевания. Доля пациентов с тремя коморбидными патологиями составила 7,7%, четырема 2,6% и 5 заболеваний выявлено у одного пациента — 0,6%.

Мы выявили двухстороннюю положительную корреляцию ( $r_s=0,304$ ,  $p=0,00012$ ) между возрастом больных и количеством сопутствующих заболеваний. Среди молодых пациентов (18–44) доля коморбидных составила 59%, в средней возрастной группе (45–59) 72%, старшей — (60–74) 75%, и старше 75 лет — 100%.

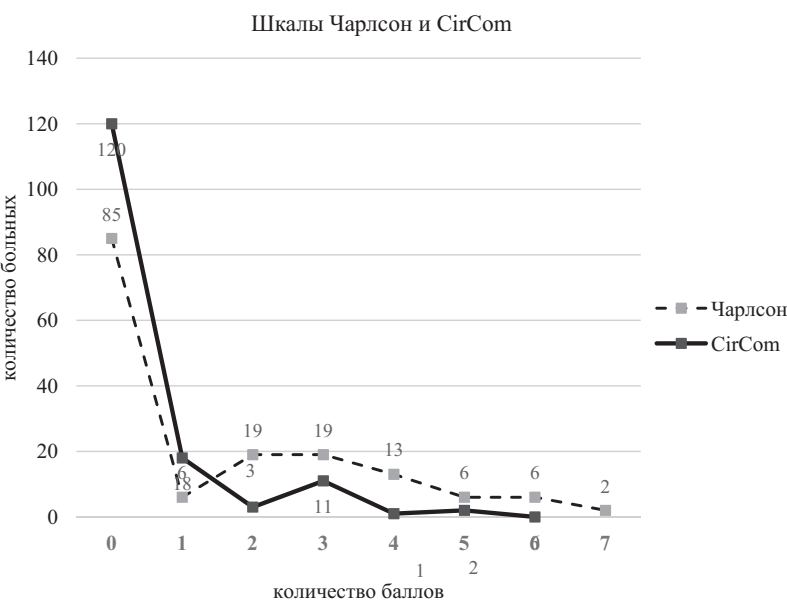
Для исследования мультиморбидности использовались шкалы Чарлсон и CirCom. Анализ взаимосвязи шкал Чарлсон и CirCom с использованием критерия Спирмена (рис. 3) подтвердил

**Рисунок 2.**  
Доля коморбидных заболеваний у больных ЦП, включенных в исследование

**Примечание:**  
\* — ЭКО — экзогенно-конституциональное ожирение  
\*\* — ХБП-хроническая болезнь почек



**Рисунок 3.**  
Шкалы Чарлсон и CirCom у больных ЦП, включенных в исследование



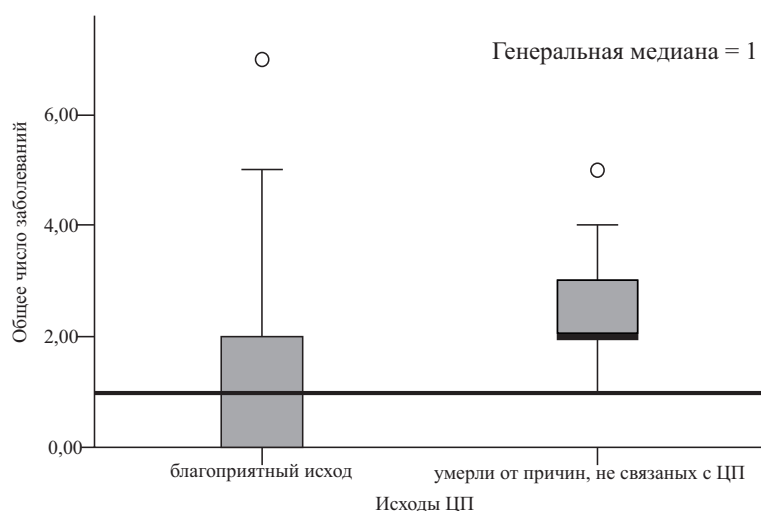
**Таблица 2.**  
Причина смерти у больных, погибших не от осложнений ЦП

**Примечание:**  
\* — ОНМК-острое нарушение мозгового кровообращения  
\*\* — ТЭЛА-тромбоэмболия легочной артерии.

Причина смерти	Количество больных n=11
Рак (желудка (C16)-2, яичника (C56)-1, толстой кишки (C18)-1)	4 (36,3%)
Декомпенсация сахарного диабета E11.7	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%)

их достоверную корреляцию на уровне  $r_s = 0,543$ ,  $p = 0,000000,1$ .  
Количество сопутствующей патологии достоверно увеличивало риск смерти от причин, не связанных с ЦП (RR: 5,000; 95% CI: 1,426-17, 532).  
В течение трех наблюдения в исследуемой когорте умерло 44 человека (28,4%): 33 (75%) от осложнений ЦП (I12 — 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 (таб. 2). Среди

умерших от причин, обусловленных не осложнениями ЦП, было шестеро мужчин и пять женщин: алкогольный ЦП отмечен у 3-х больных, ЦП вирусной этиологии у 4-х, аутоиммунные заболевания печени у 2-х, ЦП неуточненной этиологии у 2-х; класс А по Чайлду-Пью зафиксирован в 2-х случаях, класс В — в шести, класс С в 3-х случаях. У трех пациентов опухоли выявлены во время настоящего исследования, одна пациентка проходила комплексное лечение по поводу рака яичника ранее, однако в период наблюдения появились метастазы,

**Рисунок 4.**

Медианы количества сопутствующих заболеваний в группах пациентов с благоприятными исходами и умерших, от причин не связанных с ЦП ( $p=0,04$ ) в течение 36 месяцев.

	Доля коморбидных больных ЦП в %	СД*	ЯБ**	ХОБЛ***	Злокачественные новообразования	ИБС****
Jepsen (2014 г.)	40	12,7	12,2	7,3	6,7	6,6
Собственные наблюдения	72	15,0	9,7	2,6	5,1	7,1

**Таблица 3.**

Доля отдельных коморбидных заболеваний

**Примечание:**

\* — сахарный диабет  
 \*\* — язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки  
 \*\*\* — хроническая обструктивная болезнь легких  
 \*\*\*\* — ишемическая болезнь сердца

что привело к летальному исходу. Два пациента погибли в результате травмы органов брюшной полости (ножевое ранение живота, тупая травма живота). Двое больных умерли от декомпенсации СД. У одного пациента развилась фибрилляция предсердий на фоне существующей ИБС, в одном случае причиной смерти стала тромбоэмболия легочной артерии, в другом — острое нарушение мозгового кровообращения. Таб. 2.

Распределение индексов коморбидности Чарлсон (\*) и CirCom (\*\*) не отличалось в группах различных по полу ( $p^*=0,57$ ,  $p^{**}=0,63$ ), этиологии ЦП ( $p^*=0,38$ ,  $p^{**}=0,93$ ), класса тяжести ЦП по Чайлд-Пью ( $p^*=0,69$ ,  $p^{**}=0,098$ ), отношению к факту

варикозного кровотечения в анамнезе ( $p^*=0,47$ ,  $p^{**}=0,83$ ). Аналогично мы не выявили достоверных различий при сравнении групп умерших от осложнений цирроза печени и наблюдавшихся в течение 36 месяцев ( $p^*=0,67$ ,  $p^{**}=0,57$ ).

Однако, выявлены статистически значимые различия индекса коморбидности и Чарлсона, и CirCom, а также общего количества сопутствующих заболеваний в группах пациентов, умерших, от причин, не связанных с ЦП и доживших до окончания срока наблюдения. Различия медианы количества сопутствующих заболеваний при различных исходах ЦП представлены на рисунке 4.

## Обсуждение

Мы анализировали коморбидный статус больных ЦП и его влияние на исходы заболевания. Только треть пациентов не имела сопутствующей патологии. Частота выявления большинства сопутствующих заболеваний в нашей группе пациентов сопоставима с данными Р. Jepsen (2014 г.) за исключением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (Таб. 3). Доля больных с ХОБЛ в исследуемой когорте практически в три раза меньше. ГБ отмечена у четверти пациентов, ЖКБ у пятой части, в 15% случаев зафиксирован СД.

По нашим данным наиболее часто у больных с ЦП присутствовали ГБ, ЖКБ и СД. Число сопутствующих заболеваний не зависело от этиологии ЦП, но коррелировало с возрастом пациентов ( $r=0,304$ ,  $p=0,00012$ ), что согласуется с литературными данными. Так, в работе М. Fortin (2005 г.), основанной на анализе 980 историй болезни, взятых из практики семейного врача, распространенность

коморбидных заболеваний составила от 69% у больных молодого возраста (18–44 лет) до 93% среди лиц средних лет (45–64 лет) и до 98% — у пациентов старшей возрастной группы (старше 65 лет) с ЦП [22]. В исследуемой нами группе среди молодых пациентов (18–44 года) сопутствующая патология присутствовала у 59%, в средней возрастной группе (45–59 лет) — у 72%, старшей возрастной группе (60–74 лет) — у 75%, и среди лиц старше 75 лет — у 100%.

По научным данным наиболее часто у больных встречаются комбинации из двух и трех нозологий, но в единичных случаях — до 6–8 болезней одновременно [23]. В нашем исследовании также у 68% пациентов диагностировано от одной до трех коморбидных патологий и лишь 3,2% страдали более 4 заболеваний помимо ЦП.

Для оценки коморбидного статуса мы применили не только традиционно используемую для этих



целей шкалу Чарлсон, но и недавно разработанную специально для изучения мультиморбидности у больных ЦП шкалу CirCom, валидированную на группе больных алкогольным ЦП в Дании [14]. Несмотря на различный набор нозологических единиц, используемых в расчете индексов, выявлена значимая корреляция между шкалами Чарлсон и CirCom, что позволяет рекомендовать дальнейшую валидацию шкалы CirCom и ее использование для характеристики уровня коморбидности при ЦП.

Мы не выявили статистической связи между коморбидным статусом, определенным различными способами, и смертью от осложнений ЦП в течение полутора лет. Однако, для летальных исходов, обусловленных другими причинами, не связанными с ЦП, очевидна статистическая значимость сопутствующей патологии: относительный риск смерти в течение полутора лет у данных пациентов в 5 раз выше (95% CI: 1,426-17, 532).

Онкологическая причина смерти была наиболее частой. Безусловно, у больных ЦП существенно затруднена диагностика онкопатологии в связи с наслоением клинической симптоматики заболевания печени и проявлением опухолевого процесса. Так, у двух пациентов из нашей когорты, направленных на ЭГДС для решения вопроса о выполнении эндоскопического лигирования варикозно

расширенных вен пищевода, был обнаружен рак желудка, а у пациента с язвенным колитом и первичным склерозирующим холангитом развилась аденокарцинома ободочной кишки.

Известно, что среди больных алкоголизмом, в том числе и с алкогольным ЦП, повышен риск смерти от внешних факторов [24]. По нашим данным два пациента погибли от травм брюшной полости (ножевое ранение и тупая травма живота), возникших при бытовых конфликтах, что составило 6% от всех больных алкогольным ЦП, включенных в исследование.

В исследуемой когорте пять пациентов (3,2%) погибли от заболеваний сердечно-сосудистой системы (ОНМК, ТЭЛА, фибрилляция предсердий) и СД 2 типа в течение трех лет. Коморбидные заболевания внутренних органов у больных ЦП представляют значительную сложность в определении лечебной тактики. При ЦП изменен метаболизмом многих лекарственных препаратов, существует высокий риск побочных эффектов и лекарственного взаимодействия [25]. Клинические проявления ЦП, такие как: геморрагический синдром, энцефалопатия существенно ограничивают терапевтические возможности. С другой стороны, это свидетельствует о необходимости более тщательного наблюдения и лечения сопутствующей циррозу печени патологии.

## Выводы

Более 70% пациентов с ЦП имеют различные коморбидные заболевания, частота которых не зависит от этиологии ЦП, но увеличивается с возрастом.

У пациентов с ЦП наличие коморбидной патологии достоверно увеличивает риск

смерти в течение трех лет от причин, не связанных с осложнениями ЦП.

Предварительные данные позволяют рекомендовать использование шкалы CirCom в клинической практике для оценки коморбидности у больных ЦП.

## Литература | Reference

1. Вербовой А.Ф., Цанова И.А., Вербовая Н.И. Медицина XXI века: в фокусе коморбидность // Университетская медицина Урала. — 2017. — № 2. — С. 27–31. Verbovoy A.F., Tsanova I.A., Verbovaya N.I. Meditsina XXI veka: v fokuse komorbidnost' [Medicine of the 21st Century: Comorbidity in Focus] Universitetskaya meditsina Urala — Ural University Medicine. 2017, no. 2, pp. 27–31. (In Russ.)
2. Тарловская Е.И. Проблема полиморбидности — вызов современной медицине // Терапия. — 2017. — V.2, № 12. — С. 4–14. Tarlovskaya Ye.I., Problem of polymorbidity — challenge to modern medicine. Therapy. 2017, vol. 3, no. 2, pp. 4–14. (In Russ.)
3. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Болдуева С.А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. — V.16, № 6. — С. 5–56. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56> Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkova V.I., et al. COMORBIDITIES IN PRACTICE. CLINICAL GUIDELINES. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(6):5-56. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>.
4. Andrews J.C., Schunemann H.J., Oxman A.D., Pottie K., Meerpohl J.J., Coello P.A. et al. GRADE guidelines: Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. // J. Clin. Epidemiol. — 2013. — № 66. — С. 726–35. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.02.003>
5. de Franchis R Portal Hypertension VI. Proceedings of the Sixth Baveno Consensus Workshop: Stratifying Risk and Individualizing Care. Switzerland: Springer; 2016. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-23018-4>
6. Оганов Р.Г., Драпкина О.М. Полиморбидность: закономерности формирования и принципы сочетания нескольких заболеваний у одного пациента // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2016. — V.15, № 4. — С. 4–9. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-4-9>. Oganov R.G., Drapkina O.M. POLYMORBIDITY: SPECIFICS OF CO-DEVELOPMENT AND CONCOMITANCE OF SEVERAL DISEASES IN ONE PATIENT. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(4):4-9. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-4-9>.
7. Benfante A., Basile M., Battaglia S., Spatafora M., Scichilone N. Use of ICS/LABA (extra-fine and non-extra-fine) in elderly asthmatics // Ther. Clin. Risk Manag. — 2016. — № 12. — С. 1553–62. <https://doi.org/10.2147/term.s103709>.

8. Jepsen P., Vilstrup H., Andersen PK., Lash T.L., Sørensen H.T. Comorbidity and Survival of Danish Cirrhosis Patients: A Nationwide Population-Based Cohort Study. //Hepatology. — 2008. — V.48, № 1. — C. 214-220. <https://doi.org/10.1002/hep.22341>.
9. Nguyen T.A., De Shazo J.P., Thacker L.R., Puri P., Sanyal A.J. The Worsening Profile of Alcoholic Hepatitis in the United States. //Alcohol Clin Exp Res. — 2016. — V. 40, № 6. — C. 1295–1303. <https://doi.org/10.1111/acer.13069>.
10. Kalaitzakis E., Gunnarsdottir SA., Josefsson A., Björnsson E. Increased risk for malignant neoplasms among patients with cirrhosis. //Clin Gastroenterol Hepatol. — 2011. — 9. — C. 168–174. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.10.014>.
11. Sørensen H.T., Friis S., Olsen J.H., Thulstrup A.M., Møllekjær L., Linet M. et al. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a nation-wide cohort study in Denmark. //Hepatology. — 1998. — 28. — C. 921–925. <https://doi.org/10.1097/00042737-199812000-00017>.
12. Cabibbo G., Palmeri L., Palmeri S., Craxi A. Should cirrhosis change our attitude towards treating non-hepatic cancer? //Liver Int. — 2012. — 32. — C. 21–27. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02629.x>.
13. Gundling F., Seidl H., Schmidler F., Löffler N., Strassen I., Wolf P. et al. Extrahepatic cancer in liver cirrhosis: a retrospective study of prevalence, complication rate after specific oncological treatment, follow-up and prognostic predictors of outcome in 354 patients with cirrhosis. //J Gastroenterol. — 2010. — V.48, № 10. — C. 2931–2938. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1267658>.
14. Holzmänn M.J., Carlsson A.C., Hammar N., Ivert T., Walldius G., Jungner I. et al. Chronic kidney disease and 10-year risk of cardiovascular death. //Eur J Prev Cardiol. — 2015 [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.1177/2047487315614491>.
15. Pesanti EL. Immunologic defects and vaccination in patients with chronic renal failure. //Infect Dis Clin North Am. — 2001. — V.15, № 3. — C. 813–82. [https://doi.org/10.1016/s0891-5520\(05\)70174-4](https://doi.org/10.1016/s0891-5520(05)70174-4).
16. Berzigotti A., Albillos A., Villanueva C., Genesca J., Ardevol A., Augustin S., et al. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The SportDiet study. //Hepatology. — 2017. — V. 65, № 4. — C. 1293–1305. <https://doi.org/10.1002/hep.28992>.
17. 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. — V.22, № 2. — C. 24–7. <https://doi.org/10.1111/i1365-2036.2005.02590.x>.
18. Jepsen P., Vilstrup H., Lash T.L. Development and validation of a comorbidity scoring system for patients with cirrhosis. // Gastroenterology. 2014. — № 146. — C. 147–156. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.09.019>.
19. Wlazlo N., van Greevenbroek M.M., Curvers J., Schoon E.J., Friederich P., Twisk J.W. et al. Diabetes mellitus at the time of diagnosis of cirrhosis is associated with higher incidence of spontaneous bacterial peritonitis, but not with increased mortality. //Clin Sci (Lond). — 2013. — V. 125. — C. 341–348. <https://doi.org/10.1042/CS20120596>.
20. Quintana J.O., García-Compeán D., González J.A., Pérez J.Z., González F.J., Espinosa L.E. et al. The impact of diabetes mellitus in mortality of patients with compensated liver cirrhosis-a prospective study. //Ann Hepatol. — 2011. — № 10. — C. 56–62.
21. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. //Chronic Dis. — 1987. — V.40, № 5. — C.373–83 [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8).
22. Fortin M., Bravo G., Hudon C., Vanasse A., Lapointe L. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. Ann Fam Med. 2005; 3: 223–228. <https://doi.org/10.1370/afm.272>.
23. Feudjo-Tepie M. A., Le Roux G., Beach K. J., Bennett D., Robinson N.J. Comorbidities of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Population-Based Study. //Advances in Hematology. — 2009. — № 2009. — C. 1–12. <https://doi.org/10.1155/2009/963506>.
24. Буверов А.О. Естественное течение и возможности терапии алкогольной болезни печени. //Высокотехнологическая медицина. — 2016. — V. 3, № 1. — 18–25. Bueverov A.O. The natural course and therapy options of alcoholic liver disease. High tech medicine. 2016, Vol. 3, no.1, pp. 18–25.
25. Михеева О.М. Печень и лекарственный метаболизм. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2011. — № 1. — C. 121–124. Mikheyeva O.M. Pechen' i lekarstvennyy metabolizm [Liver and drug metabolism]. Experimental and clinical gastroenterology. 2011, no. 1, pp. 121–124.