

УДК 616.98

DOI 10.24412/2312-2935-2022-5-743-761

ФАКТОРЫ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА ОТ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В СОЧЕТАНИИ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

В.В. Петкау^{1,2}, Е.Н. Бессонова^{2,3}, С.А. Стерликов⁴, Д.В. Блинов^{5,6,7}

¹ ГАОУ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», г. Екатеринбург

² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», г. Екатеринбург

³ ГАОУ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», г. Екатеринбург

⁴ ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, г. Москва

⁵ Институт Превентивной и Социальной Медицины, г. Москва

⁶ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва;

⁷ АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза», г. Москва

Парентеральные вирусные гепатиты входят в тройку наиболее частых причин смерти в классе инфекционных и паразитарных заболеваний.

Цель: изучить факторы, влияющие на вероятность летального исхода у больных вирусными гепатитами В и/или С с циррозом печени.

Материалы и методы: изучены сведения о выживаемости и влияющих на него факторах у 557 взрослых больных парентеральными вирусными гепатитами В и/или С с циррозом печени, начавших наблюдение с 2015 по 2021 гг. в гепатологическом центре Свердловской области, из которых 182 в ходе наблюдения умерли от гепатоцеллюлярного рака или печёночной недостаточности (их считали не цензурированными), а остальные (включая 41 пациента, умершего от других причин) были цензурированы справа.

Результаты. Не было установлено влияния на выживаемость факторов: наличие гепатита В ($p=0,5$), ко-инфекции В и С ($p=0,1$), ВИЧ ($p=0,4$), употребления алкоголя ($p=0,2$), табакокурения ($p=0,2$), массы тела ($p=0,3$). Влияющими факторами при анализе выживаемости Каплан-Майера были: возраст ($p<0,0001$), наличие или развитие гепатоцеллюлярного рака ($p<0,0001$), класс цирроза В или С ($p<0,0001$), наличие артериальной гипертензии ($p=0,02$), сахарного диабета ($p=0,03$), мужской пол пациента ($p=0,03$). В последующем регрессионном анализе Кокса (метод Бреслау) были признаны незначимыми факторы: наличие артериальной гипертензии ($p=0,15$) и возраст пациента ($p=0,4$). Вероятность статистической ошибки первого рода в отношении мужского пола также была выше порога статистической значимости ($p=0,06$). Влияющими факторами были: класс цирроза В или С, наличие гепатоцеллюлярного рака ($p<0,0001$), а также сахарный диабет ($p=0,03$). Эти же факторы были влияющими в регрессионной модели выживаемости с предполагаемым экспоненциальным распределением, в которой, тем не менее, фактор влияния мужского пола пациента также был статистически значимым фактором, снижающим выживаемость ($p=0,05$).

Заключение. Таким образом, для предотвращения летального исхода у больных с циррозом печени и парентеральными вирусными гепатитами необходимо выявлять цирроз печени на ранних стадиях с целью обеспечения профилактики его прогрессирования, проводить регулярные обследования с целью раннего выявления гепатоцеллюлярного рака.

Ключевые слова: парентеральные вирусные гепатиты, летальность при парентеральных вирусных гепатитах, факторы риска смерти от гепатитов, цирроз печени.

RISK FACTORS FOR DEATH FROM PARENTERAL VIRAL HEPATITIS IN COMBINATION WITH LIVER CIRRHOSIS

V.V. Petkau^{1,2}, E.N. Bessonova^{2,3}, S.A. Sterlikov⁴, D.V. Blinov^{5,6,7}

¹State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region «Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary», Ekaterinburg

²State Budget Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University», Ekaterinburg

³State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region «Sverdlovsk Regional Clinical Hospital», Ekaterinburg

⁴Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

⁵Institute for Preventive and Social Medicine, Moscow

⁶Sechenov University, Moscow

⁷Moscow Haass Medical – Social Institute, Moscow

Parenteral viral hepatitis is one of the three most common causes of death in the class of infectious and parasitic diseases.

Purpose: to study the factors influencing the probability of death in patients with viral hepatitis B and/or C with liver cirrhosis.

Methods: Survival data and factors affecting it were studied in 557 adult patients with parenteral viral hepatitis B and/or C with liver cirrhosis who began observation from 2015 to 2021 in the hepatological center of the Sverdlovsk region, of whom 182 died of hepatocellular cancer during the observation period. or liver failure (these were considered uncensored), and the rest (including 41 patients who died from other causes) were right-censored.

Results. There was no effect on survival of factors: the presence of hepatitis B ($p=0.5$), co-infection B and C ($p=0.1$), HIV ($p=0.4$), alcohol consumption ($p=0.2$), tobacco smoking ($p=0.2$), body weight ($p=0.3$). Influencing factors in the analysis of Kaplan-Meier survival were: age ($p<0.0001$), presence or development of hepatocellular cancer ($p<0.0001$), cirrhosis class B or C ($p<0.0001$), presence of arterial hypertension ($p=0.02$), diabetes mellitus ($p=0.03$), patient male ($p=0.03$). In the subsequent Cox regression analysis (Breslow method), the following factors were recognized as insignificant: the presence of arterial hypertension ($p=0.15$) and the age of the patient ($p=0.4$). The probability of a statistical error of the first kind in relation to males was also above the threshold of statistical significance ($p=0.06$). Influencing factors were: cirrhosis grade B or C, presence of hepatocellular cancer ($p<0.0001$), and diabetes mellitus ($p=0.03$). These same factors were contributory in a regression model of survival with an assumed exponential distribution, in which, however, the influence factor of the patient's male gender was also a statistically significant factor reducing survival ($p=0.05$).

Conclusion. Thus, to prevent death in patients with liver cirrhosis and parenteral viral hepatitis, it is necessary to detect liver cirrhosis in the early stages in order to prevent its progression, and conduct regular examinations for the early detection of hepatocellular cancer.

Key words: parenteral viral hepatitis, mortality in parenteral viral hepatitis, risk factors for death from hepatitis, liver cirrhosis.

Несмотря на продолжающееся улучшение эпидемической ситуации по вирусным гепатитам в Российской Федерации [1, 2], парентеральные вирусные гепатиты по-прежнему входят в тройку наиболее частых причин смерти от инфекционных и паразитарных заболеваний. При отсутствии своевременной терапии парентеральных гепатитов возникает риск развития таких жизнеугрожающих заболеваний, как цирроз печени и гепатоцеллюлярный рак [3]. Даже в 2020 году, на фоне продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции, парентеральные вирусные гепатиты В и С явились причиной смерти 1999 чел.; при этом потери потенциальных лет жизни составили 38 732 человеко-лет, а трудового потенциала – 20237 человеко-лет [4]. Данная проблема носит глобальный характер: по оценкам ВОЗ, в 2015 г. вирусный гепатит стал причиной 1,34 млн. случаев смерти, что сравнимо со смертностью от туберкулёза и превышает показатели смертности от ВИЧ. 96% смертей от вирусных гепатитов, в том числе от цирроза (720 тыс.) и гепатоцеллюлярного рака (470 тыс.) произошли в результате вирусного гепатита В (66%) и С (30%) [5]. При этом в ряде случаев в качестве причины смерти регистрировался цирроз печени или гепатоцеллюлярный рак, что приводило к занижению масштаба проблемы [5].

Отсутствие выраженной тенденции к снижению смертности от парентеральных вирусных гепатитов требует повышенного внимания к изучению причин и факторов, влияющих на смертность пациентов с вирусными гепатитами, особенно – передающимися парентеральным и половым путём: гепатитами В и С. Вместе с тем, продолжительность жизни больных хроническими парентеральными вирусными гепатитами достаточно велика, что затрудняет анализ предикторов летального исхода. Однако у существенной доли больных парентеральные вирусные гепатиты приводят в той или иной мере выраженности циррозу печени, что делает возможным анализ факторов, приводящих к летальному исходу.

Цель исследования: изучить факторы, влияющие на вероятность летального исхода у больных вирусными гепатитами В и С с циррозом печени.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе гепатологического центра ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» (далее – Центр), в который направляют всех пациентов, проживающих в Свердловской области, с впервые выявленным циррозом печени. Все больные с циррозом печени включаются в регистр и далее остаются на диспансерном наблюдении.

В исследование включены пациенты, впервые обратившиеся в Центр в период с 2015 г. по 2020 г., у которых был установлен диагноз цирроза печени, обусловленного течением вирусного гепатита В или С.

Регистрировали результаты наблюдения 557 больных парентеральными вирусными гепатитами В и С, начавших наблюдение по поводу цирроза печени в период с 2015 по 2021 гг. включительно, умерших от злокачественного новообразования или печёночной недостаточности по сравнению с пациентами, либо оставшимися в живых на момент завершения сбора материала (1 июня 2022 г). Схема исследования представлена на рис. 1.

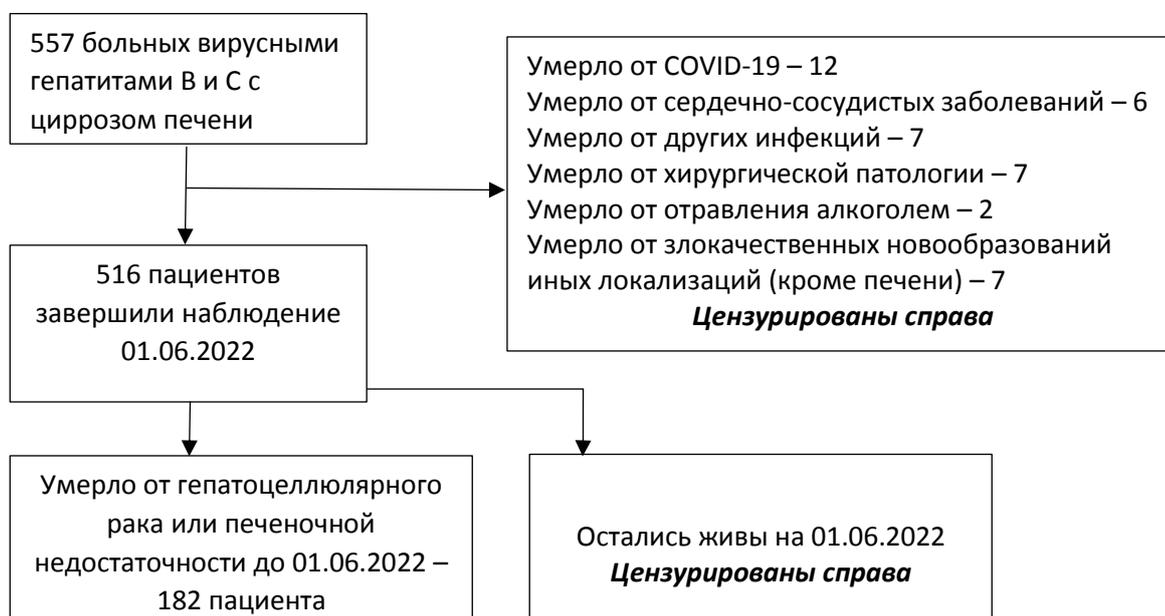


Рисунок 1. Схема проведения исследования.

Если принять во внимание, что (согласно [6]) в течение 2021 года было зарегистрировано 823368 взрослых больных вирусными гепатитами любой этиологии, представленная выборка отражает генеральную совокупность с точностью выше 95% и погрешностью не более 5%.

С использованием анализа выживаемости пациентов после их регистрации анализировали влияние следующих доступных для регистрации факторов:

- возраст. Нарастание риска летального исхода у лиц пожилого возраста при гепатите В отмечали, в частности, Н. Desalegn et al, D. Bixler et al. [7,8];

- мужской пол (по данным К. Tanaka [9], мужской пол повышал риск развития гепатоцеллюлярной карциномы);

- возбудитель парентерального хронического вирусного гепатита (вирус гепатита В или С – в исследовании U. Pooje et al. [10] лица с хроническим вирусным гепатитом В имели более высокий риск смерти от любой причины; по данным K.N. Ly et al. [11], риск смерти также повышается при ко-инфекции В и С);

- наличие злокачественного новообразования печени (U. Pooje et al. [10])

- употребление алкоголя (по данным D. Vixler et al. [8], употребление алкоголя повышало риск летального исхода);

- курение (в сочетании с хроническим вирусным гепатитом С по данным S.-C. Chuang et al. [12] повышает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы, взаимодействуя по мультипликативной модели);

- наличие сопутствующих заболеваний: сахарного диабета (D. Vixler et al. [8]), ожирения или дефицита (H. Desalegn et al. [7]) массы тела.

- наличие сопутствующей болезни, вызванной ВИЧ, которая также может повышать риск летального исхода (K.N. Ly et al. [11]).

- тяжесть цирроза (B.A. Lashner [13]). В исследовании тяжесть цирроза печени выставлялась по шкале Чайлд-Туркотт-Пью [14]

- артериальная гипертензия. Установлена связь болезней печени и атеросклероза [15]. Системное воспаление, имеющее место при вирусных гепатитах, также влияет приводит и к эндотелиальной дисфункции. У пациентов с циррозом печени снижается чувствительность барорецепторов [16].

Статистическую обработку информации проводили с использованием R версии 4.1.3 сборки от 10.03.2022 "One Push-Up". Проводили анализ выживаемости. Для определения разницы между двумя или более кривыми выживания, использовали семейство тестов G-rho Харрингтона и Флеминга (функция `survdif`). Для изучения риска наступления летального исхода использовали регрессионную модель Кокса. Также использовали экспоненциальную модель выживаемости.

Результаты. Более половины пациентов с вирусными гепатитами и циррозом печени дожили до окончания наблюдения (рис. 2).

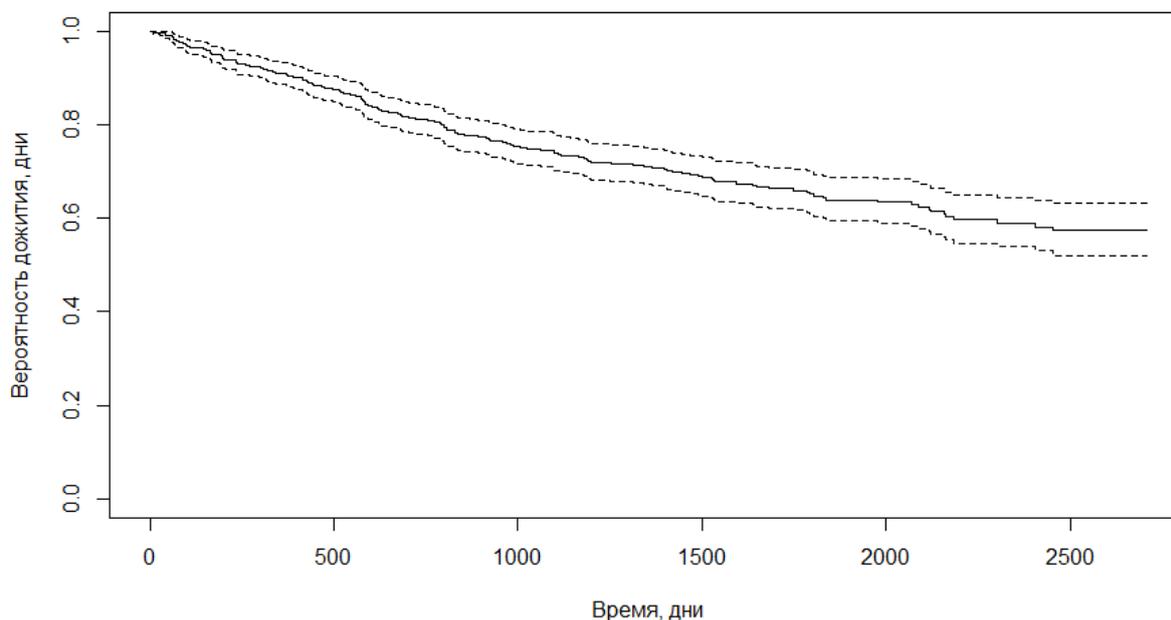


Рисунок 2. Вероятность дожития пациентов с вирусными гепатитами В и С и циррозом печени, $n=182$. Пунктирными линиями показаны границы 95% доверительных интервалов.

Таким образом, основная масса пациентов с вирусными гепатитами, даже уже имея цирроз печени, живёт довольно долго. Это подтверждает необходимость поиска факторов риска, снижающих продолжительность жизни таких пациентов.

Параметры потенциальных факторов риска летального исхода представлены в таблице 1.

На представленном материале не удалось отклонить нулевую гипотезу об отсутствии различий выживаемости у пациентов с гепатитом В, в том числе – с коинфекцией В+С, ВИЧ-инфекцией, табакокурением, употреблением алкоголя, а также с вариантами нарушения массы тела.

Статистически значимыми факторами, подлежащими дальнейшему анализу, были: возраст, наличие гепатоцеллюлярного (гепатоклеточного) рака, класс цирроза, артериальная гипертония, сахарный диабет и мужской пол. На рисунках 3-7 приведены кривые выживаемости для указанных факторов (кроме возраста).

Таблица 1

Параметры анализа выживаемости потенциальных факторов риска летального исхода

Фактор	Число пациентов с факторами	Число летальных исходов	Медиана выживаемости, дни	p
Гепатит В	126	43	-	0,5
Ко-инфекция В и С	24	10	1529	0,1
ВИЧ	2	1	790	0,4
Употребление алкоголя	146	48	-	0,2
Табакокурение	196	68	-	0,2
Сахарный диабет	85	20	-	0,03
Артериальная гипертензия	164	39	-	0,02
Нормальная масса тела	243	87	-	0,3
Ожирение	136	37	-	
Повышенная масса тела	176	58	-	
Дефицит массы тела	2	0	-	
Мужской пол	305	109	-	0,03
Возраст	548	182	-	<0,0001
Гепатоцеллюлярный рак	47	33	1187	<0,0001
Класс цирроза А	214	24	-	<0,0001
Класс цирроза В	217	72	2161	
Класс цирроза С	126	86	619	

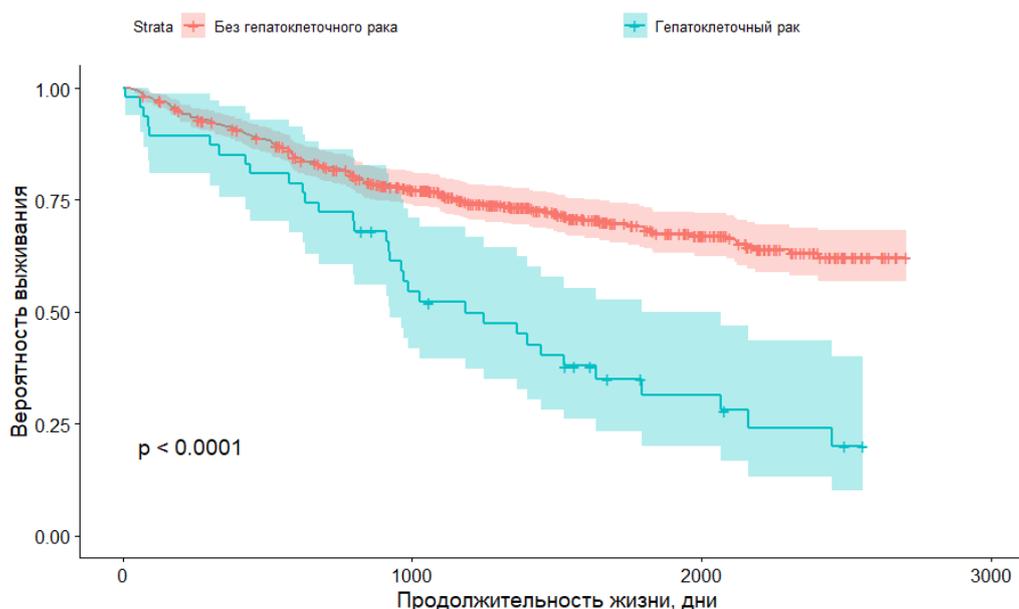


Рисунок 3. Выживаемость пациентов, страдающих вирусными гепатитами и циррозом печени, с гепатоцеллюлярным (гепатоклеточным) раком и без него. Цветовой заливкой обозначены границы 95% доверительных интервалов.

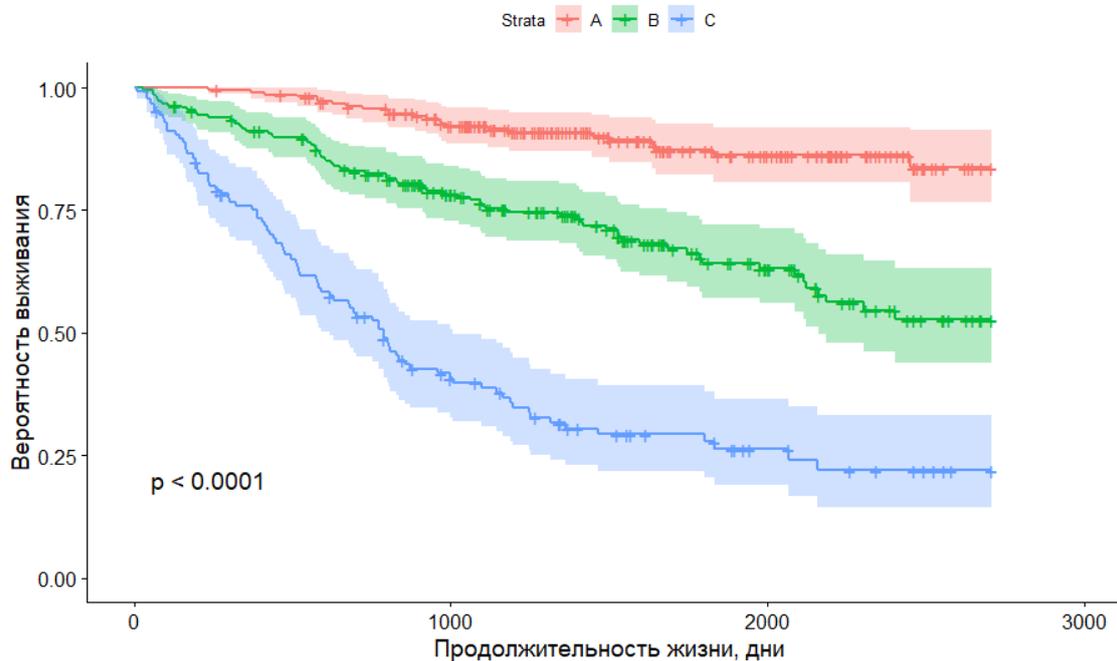


Рисунок 4. Выживаемость пациентов, страдающих вирусными гепатитами и циррозом печени, в зависимости от тяжести цирроза (оценка по шкале Чайлд-Туркотт-Пью). Цветовой заливкой обозначены границы 95% доверительных интервалов.

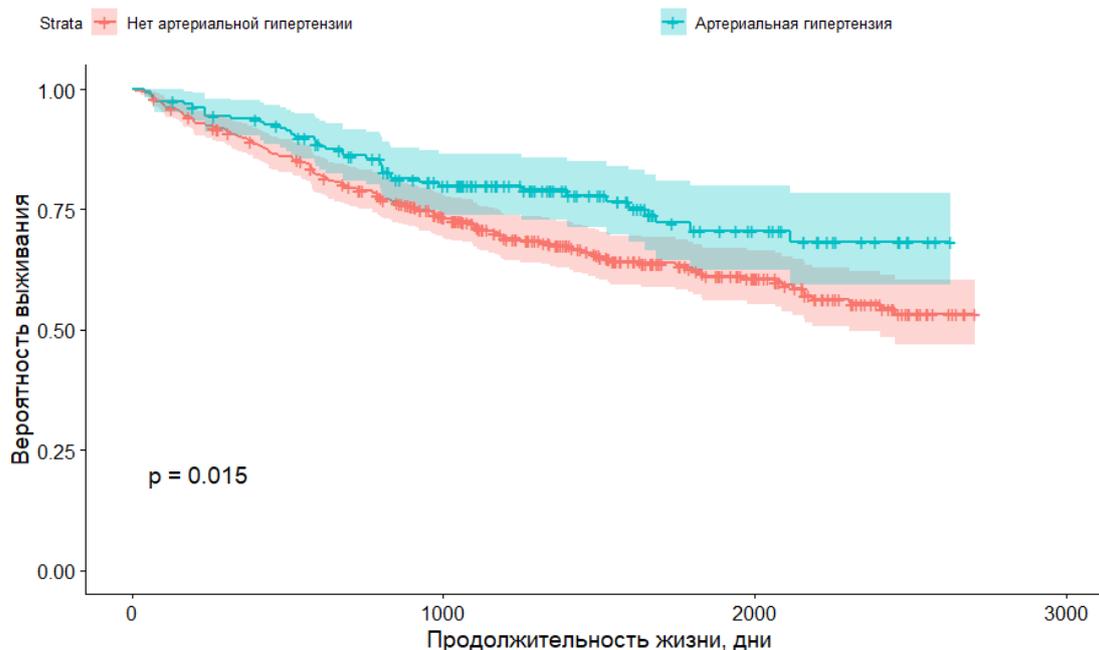


Рисунок 5. Выживаемость пациентов, страдающих вирусными гепатитами и циррозом печени, в зависимости от наличия артериальной гипертензии. Цветовой заливкой обозначены границы 95% доверительных интервалов.

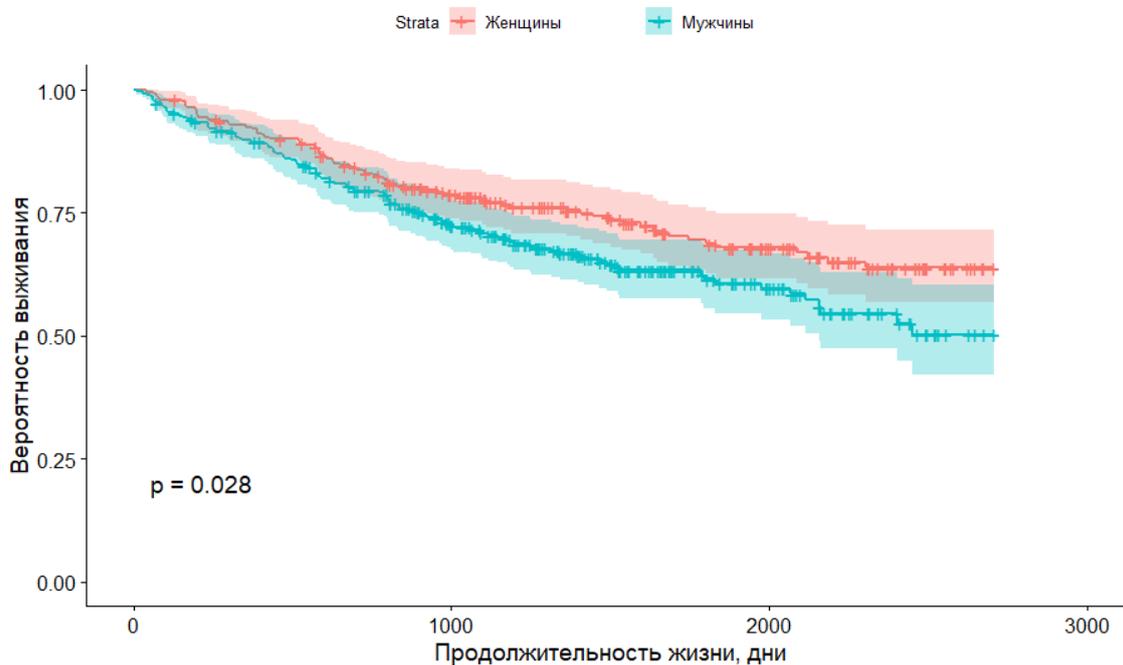


Рисунок 6. Выживаемость пациентов, страдающих вирусными гепатитами и циррозом печени, в зависимости от пола. Цветовой заливкой обозначены границы 95% доверительных интервалов.

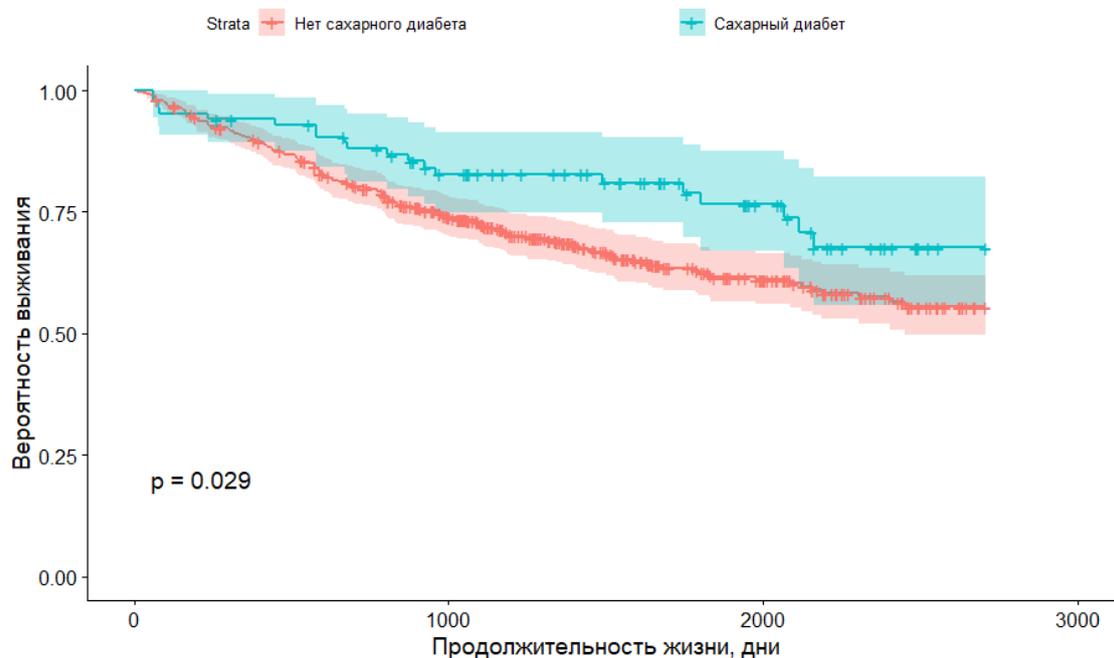


Рисунок 7. Выживаемость пациентов, страдающих вирусными гепатитами и циррозом печени, в зависимости от наличия сахарного диабета. Цветовой заливкой обозначены границы 95% доверительных интервалов.

Парадоксальным представляется большая выживаемость пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией по сравнению с остальными пациентами. Однако это может быть связана с другими, в том числе – не анализируемыми в данном исследовании факторами, например – социальными особенностями (см. далее).

В отношении указанных ранее статистически значимых факторов был проведён регрессионный анализ Кокса, результаты которого представлены в таблице 2, а также анализ выживаемости, результаты которого представлены в таблице 3.

Таблица 2

Результаты регрессионного анализа Кокса (метод: Бреслау)

<i>Фактор</i>	<i>Коэффициент регрессии</i>	<i>Экспонента коэффициента</i>	<i>p</i>
Класс цирроза: С	2,4	10,5	< 0,0001
Класс цирроза: В	1,2	3,4	< 0,0001
Гепатоцеллюлярный рак	0,9	2,6	< 0,0001
Мужской пол	0,3	1,3	0,06
Возраст	0,01	1,01	0,4
Артериальная гипертензия	-0,3	0,8	0,15
Сахарный диабет	-0,5	0,6	0,03

Решающее влияние на риск летального исхода больных парентеральными вирусными гепатитами оказывает класс цирроза (В или С) и гепатоцеллюлярный рак, существенно снижающие выживаемость пациентов с вирусными гепатитами и циррозом печени, а также факторы, ассоциированные с образом жизни больных сахарным диабетом, которые увеличивают выживаемость пациентов с вирусными гепатитами и циррозом печени. Коэффициенты регрессии остальных факторов статистически значимо не отличаются от нулевых значений.

Таблица 3

Результаты регрессионного моделирования выживаемости (с предполагаемым экспоненциальным распределением)

<i>Фактор</i>	<i>Коэффициент регрессии</i>	<i>Стандартная ошибка</i>	<i>p</i>
Класс цирроза: С	-2,4	0,2	< 0,0001
Класс цирроза: В	-1,2	0,2	< 0,0001
Гепатоцеллюлярный рак	-1,0	0,2	< 0,0001
Мужской пол	-0,3	0,2	0,05
Возраст	-0,01	0,01	0,4
Артериальная гипертензия	0,3	0,2	0,16
Сахарный диабет	0,5	0,2	0,02

Свободный член (Intercept): 10,0±0,5

Регрессионная экспоненциальная модель выживаемости по своим результатам в целом совпадает с результатами регрессионного анализа Кокса; однако в данном варианте анализа значение имеет также пол пациента (мужской пол выступает в качестве статистически значимого неблагоприятного фактора, снижающего выживаемость пациентов).

Обсуждение. Таким образом, в российских условиях подтвердилось негативное влияние на вероятность летального исхода и выживаемость больных с сочетанием вирусных гепатитов и цирроза печени лишь некоторых факторов: класса цирроза и гепатоцеллюлярного рака, что согласуется с данными [10, 13]. Частично согласованы с результатами исследования [9] данные о влиянии на выживаемость мужского пола. Что касается влияния на выживаемость таких пациентов наличия у них сахарного диабета, то его направление радикально расходится с результатами исследования [8], поскольку в нашей модели он был ассоциирован со снижением опасности летального исхода. Вероятнее всего, это обусловлено тем, что больные сахарным диабетом в России часто ведут образ жизни, связанный с малой подвижностью (офисный характер работы), имеют избыточную массу тела (что связано с профилем питания). Также сахарный диабет больше распространен у лиц женского пола, который, в свою очередь, ассоциирован с лучшей выживаемостью. Кроме этого, у больных сахарным диабетом повышается риск смерти от иных причин, которые в данном исследовании были цензурированы: 5 больных с сочетанием парентеральных вирусных гепатитов, цирроза печени и сахарного диабета умерли от новой коронавирусной инфекции, ещё 3 – от других инфекционных заболеваний, 1 – от злокачественного новообразования. Таким образом, сахарный диабет в нашем исследовании закономерно снижал вероятность смерти от гепатоцеллюлярного рака и печёночной недостаточности.

Возраст закономерно увеличивал вероятность летального исхода, и данное увеличение было статистически значимым в монофакторном анализе Каплан-Майера, что согласуется с данными [7, 8], однако его влияние в регрессионных моделях было статистически малозначимым.

Что касается пациентов с ВИЧ-инфекцией и ко-инфекцией гепатитами В и С, то их число было мало, в силу чего болезнь, вызванная ВИЧ, не оказала статистически значимого влияния на выживаемость пациентов.

Злоупотребление алкоголем могло повышать вероятность летального исхода, однако не только от цирроза печени, но и от других причин, которые цензурировались справа (в нашем исследовании – 11 случаев, включая отравление алкоголем). Табакокурение, наряду со

злоупотреблением алкоголем, является одной из лидирующих причин преждевременной смерти, характеризующихся высоким социально-экономическим бременем [17-23]. Аналогичным образом, существенная часть курящих лиц (21 пациент) также умерла от других причин: 4 – от злокачественных новообразований иной локализации, 4 – от заболеваний сердечно-сосудистой системы, 4 – от инфекционных осложнений, 5 – от острой хирургической патологии, 3 – от новой коронавирусной инфекции, 1 – от отравления алкоголем. Все указанные случаи в ходе анализа цензурировались справа. Таким образом, это не противоречит данным исследования [8], в котором учитывались все причины смерти.

В нашем исследовании не было выявлено повышения риска летального исхода у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В по сравнению с лицами с хроническим вирусным гепатитом С, что не согласуется с результатами исследования [10]. Нам сложно объяснить данное расхождение; возможно это связано с тем, что в наше исследование изначально включались пациенты с циррозом печени, либо с возможностью проведения терапии, которая была недоступна в годы проведения исследования [10] (с 1992 по 2004 гг.).

Заключение: для предотвращения летального исхода у больных с циррозом печени и парентеральными вирусными гепатитами необходимо выявлять цирроз печени на ранних стадиях с целью обеспечения профилактики его прогрессирования, проводить регулярные обследования с целью раннего выявления гепатоцеллюлярного рака.

Целесообразно расширение доступа к противовирусной терапии и развитие образовательных мероприятий (тренингов) среди страдающих вирусными гепатитами пациентов с целью обучения образу жизни, препятствующему прогрессированию и развитию таких жизнеугрожающих заболеваний, как цирроз и гепатоцеллюлярный рак.

Список литературы

1. Покровский В.И., Тоголян А.А. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 11 выпуск. СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018: 112
2. Михайлова Ю.В., Стерликов С.А., Громов А.В. Смертность от вирусных гепатитов в Российской Федерации (аналитический обзор). Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022;(1):414–437. DOI: 10.24412/2312-2935-2022-1-414-437.
3. Яхина Р.А., Лакман И.А., Валишин Д.А., Бахитова Р.Х. Экономическое бремя хронического вирусного гепатита С. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и

фармакоэпидемиология. 2021;14(4):523–536. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.087.

4. Стерликов С.А., Михайлова Ю.В., Голубев Н.А., Громов А.В., Кудрина В.Г., Михайлов А.Ю. Смертность от основных инфекционных и паразитарных заболеваний: болезни, вызванной ВИЧ, туберкулёза и парентеральных вирусных гепатитов в Российской Федерации и её динамика в 2015–2020 гг. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022;(3):40–65. DOI: 10.24412/2312-2935-2022-3-40-65

5. Global hepatitis report, 2017: 68. ISBN: 978-92-4-156545-5

6. Котова Е.Г., Кобякова О.С., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Оськов Ю.И., Поликарпов А.В., Шелепова Е.А. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2021 году. Статистические материалы. Часть IV. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2022:163. DOI: 10.21045/978-5-94116-074-7-2022

7. Desalegn H. Abera H., Berhe N., Medhin G., Mekasha B., Gundersen S.G., Johannessen A. Predictors of mortality in patients under treatment for chronic hepatitis B in Ethiopia: a prospective cohort study. BMC Gastroenterology. 2019;19:74. DOI: 10.1186/s12876-019-0993-1

8. Bixler D. Zong Y., Ly K.N., Moorman A.C., Spradling P.R., Teshale E.H., Rupp L.B., Gordon S.C., Boscarino J.A., Schmodt M.A., Daida Y.G., Holmberg S.D. Mortality Among Patients With Chronic Hepatitis B Infection: The Chronic Hepatitis Cohort Study (CHeCS). Clinical Infectious Diseases. 2019;68:956–963. DOI: 10.1093/cid/ciy598.

9. Tanaka K., Sakai H., Hashizume M., Hirohata T. A long-term follow-up study on risk factors for hepatocellular carcinoma among Japanese patients with liver cirrhosis. Jpn J Cancer Res. 1998 Dec;89(12):1241-50. doi: 10.1111/j.1349-7006.1998.tb00520.x.

10. Iloeje U.H. Yang H., Jen C.L., Su J., Wang L.Y., You S.L., Chen C.J. Risk and Predictors of Mortality Associated With Chronic Hepatitis B Infection. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2007;5(8):921-931. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.06.015.

11. Ly K.N. Xing J., Klevens R.M., Jiles R.B., Ward J.W., Holmberg S.D. The Increasing Burden of Mortality From Viral Hepatitis in the United States Between 1999 and 2007. Annals of Internal Medicine. 2012;156(4):271-278. DOI: 10.7326/0003-4819-156-4-201202210-00004.

12. Chuang S.-C., Lee Y.-C., Hashibe M., Dai M., Zheng T., Boffetta P. Interaction between cigarette smoking and hepatitis B and C virus infection on the risk of liver cancer: a metaanalysis. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2010;19(5):1261-1268.

13. Lashner B.A., Joans R.B., Tang H.S., Evans A. Chronic hepatitis: Disease factors at diagnosis predictive of mortality. *The American Journal of Medicine*. 1988;85(5):609-614. DOI: 10.1016/s0002-9343(88)80230-4.

14. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В., Трухманов А.С., Маев И.В., Тихонов И.Н., Деева Т.А. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(6):56–102. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102

15. Mawatari S, Uto H, Tsubouchi H. Chronic liver disease and arteriosclerosis. *Nippon Rinsho*. 2011;69(1):153–157.

16. Moller S., Iversen J.S., Krag A. baroreflex sensitivity and pulmonary dysfunction in alcoholic cirrhosis: effect of hyperoxia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;299(3):784–790

17. Радченко Е.В., Колбин А.С. Сравнительное моделирование социально-экономического бремени среди курильщиков, некурящих и бросивших курить. *Фармакоэкономика. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2019; 12 (2): 65-71. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.65-71.

18. Михайлова Ю.В., Лисицына М.М., Шикина И.Б., Задоркина Т.Г. Распространённость потребления табака среди школьников России и стран Европы. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2017; 5(57). DOI: 10.21045/2071-5021-2017-57-5-7

19. Почитаева И.П., Люцко В.В. Возрастные мотивационные установки к употреблению психоактивных веществ и социальное окружение учащейся молодежи. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 5:113.

20. Задоркина Т.Г., Шикина И.Б. Социально-гигиеническое исследование информированности детского населения Калининградской области по вопросам здорового образа жизни в условиях реализации стратегии противодействия потреблению табака. В сборнике: *Реформы Здравоохранения Российской Федерации. Современное состояние, перспективы развития. Сборник материалов конференции IV ежегодной конференции с международным участием, посвященной памяти д.м.н. профессора, акад. МАНЭБ, з.д.н. РФ Полякова И.В. Под редакцией И.М. Акулина, О.В. Мироненко*. 2017. С. 24-26.

21. Golubev N., Polikarpov A., Shikina I., Shelepova E. Impact of the Income Level of the Working- Age Population on Certain Mortality Indicators in Russian Federation. 2022 Т. Antipova (Ed.): DSIC 2021, LNNS 381, pp. 467–476, 2022. https://doi.org/10.1007/978-3-030-93677-8_41

22. Почитаева И.П., Люцко В.В. Основные факторы, влияющие на потребление алкоголя/наркотиков школьниками/учащимися и студентами Костромской области. Современные проблемы науки и образования. 2015; 5: 115.

23. Попова Н.М., Люцко В.В., Бузик О.Ж. Токсикомания и потребление психоактивных веществ с вредными последствиями в различных возрастных группах населения Российской Федерации в 2013-2015 гг. Наркология. 2017; 9 (16): 38-43.

References

1. Pokrovskiy V.I., Tololyan A.A. Virusnyye gepatity v Rossiyskoy Federatsii. Analiticheskiy obzor. 11 vypusk [Viral hepatitis in the Russian Federation. Analytical review. 11 issue]. St. Petersburg: FBUN NIIEM imeni Pastera, , 2018: 112 (In Russian)

2. Mikhaylova YU.V., Sterlikov S.A., Gromov A.V. Smernost' ot virusnykh gepatitov v Rossiyskoy Federatsii (analiticheskiy obzor) [Mortality from viral hepatitis in the Russian Federation (analytical review)]. Sovremennyye problemy zdavookhraneniya i meditsinskoj statistiki [Current problems of public health and medical statistics]. 2022;(1):414–437. DOI: 10.24412/2312-2935-2022-1-414-437 (In Russian).

3. Yakhina R.A., Lakman I.A., Valishin D.A., Bakhitova R.KH. Ekonomicheskoye bremya khronicheskogo virusnogo gepatita C [Economic burden of chronic viral hepatitis C]. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya [PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology]. 2021;14(4):523–536. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.087.

4. Sterlikov S.A., Mikhaylova YU.V., Golubev N.A., Gromov A.V., Kudrina V.G., Mikhaylov A.YU. Smernost' ot osnovnykh infektsionnykh i parazitarnykh zabolevaniy: bolezni, vyzvannoy VICH, tuberkuloza i parenteral'nykh virusnykh gepatitov v Rossiyskoy Federatsii i yeyo dinamika v 2015 – 2020 gg. [Mortality from major infectious and parasitic diseases: diseases caused by HIV, tuberculosis and parenteral viral hepatitis in the Russian Federation and its dynamics in 2015-2020]. Sovremennyye problemy zdavookhraneniya i meditsinskoj statistiki [Current problems of public health and medical statistics]. 2022;(3):40–65. doi: 10.24412/2312-2935-2022-3-40-65 (In Russian)

5. Global hepatitis report, 2017: 68. ISBN: 978-92-4-156545-5
6. Kotova Ye.G., Kobyakova O.S., Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Os'kov YU.I., Polikarpov A.V., Shelepova Ye.A. Obshchaya zabolevayemost' vzroslogo naseleniya Rossii v 2021 godu. Statisticheskiye materialy. Chast' IV [General incidence of the adult population of Russia in 2021. Statistical materials. Part IV]. Moscow: RIO TsNIIOIZ, 2022:163. DOI: 10.21045/978-5-94116-074-7-2022 (In Russian)
7. Desalegn H. Aberra H., Berhe N., Medhin G., Mekasha B., Gundersen S.G., Johannessen A. Predictors of mortality in patients under treatment for chronic hepatitis B in Ethiopia: a prospective cohort study. *BMC Gastroenterology*. 2019;19:74. DOI: 10.1186/s12876-019-0993-1
8. Bixler D. Zong Y., Ly K.N., Moorman A.C., Spradling P.R., Teshale E.H., Rupp L.B., Gordon S.C., Boscarino J.A., Schmodt M.A., Daida Y.G., Holmberg S.D. Mortality Among Patients With Chronic Hepatitis B Infection: The Chronic Hepatitis Cohort Study (CHeCS). *Clinical Infectious Diseases*. 2019;68:956–963. DOI: 10.1093/cid/ciy598.
9. Tanaka K., Sakai H., Hashizume M., Hirohata T. A long-term follow-up study on risk factors for hepatocellular carcinoma among Japanese patients with liver cirrhosis. *Jpn J Cancer Res*. 1998 Dec;89(12):1241-50. doi: 10.1111/j.1349-7006.1998.tb00520.x.
10. Iloeje U.H. Yang H., Jen C.L., Su J., Wang L.Y., You S.L., Chen C.J. Risk and Predictors of Mortality Associated With Chronic Hepatitis B Infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007;5(8):921-931. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.06.015.
11. Ly K.N. Xing J., Klevens R.M., Jiles R.B., Ward J.W., Holmberg S.D. The Increasing Burden of Mortality From Viral Hepatitis in the United States Between 1999 and 2007. *Annals of Internal Medicine*. 2012;156(4):271-278. DOI: 10.7326/0003-4819-156-4-201202210-00004.
12. Chuang S.-C., Lee Y.-C., Hashibe M., Dai M., Zheng T., Boffetta P. Interaction between cigarette smoking and hepatitis B and C virus infection on the risk of liver cancer: a metaanalysis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2010;19(5):1261-1268.
13. Lashner B.A. Joans R.B., Tang H.S., Evans A. Chronic hepatitis: Disease factors at diagnosis predictive of mortality. *The American Journal of Medicine*. 1988;85(5)609-614. DOI: 10.1016/s0002-9343(88)80230-4.
14. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko Ye.A., Manuk'yan G.V., Trukhmanov A.S., Mayev I.V., Tikhonov I.N., Deyeva T.A. Klinicheskiye rekomendatsii Rossiyskogo obshchestva po izucheniyu pecheni i Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu fibroza i tsirroza pecheni i ikh

oslozhneniy [Clinical guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of fibrosis and cirrhosis of the liver and their complications]. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology]. 2021;31(6):56–102. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102 (In Russian)

15. Mawatari S, Uto H, Tsubouchi H. Chronic liver disease and arteriosclerosis. Nippon Rinsho. 2011;69(1):153–157.

16. Moller S., Iversen J.S., Krag A. baroreflex sensitivity and pulmonary dysfunction in alcoholic cirrhosis: effect of hyperoxia. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2010;299(3):784–790

17. Radchenko Ye.V., Kolbin A.S. Sravnitel'noye modelirovaniye sotsial'no-ekonomicheskogo bremeni sredi kuril'shchikov, nekuryashchikh i brosvishkh kurit' [Comparative modeling of socioeconomic burden among smokers, non-smokers and quitters]. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya Farmakoeconomika i Farmakoepidemiologiya [PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology]. 2019;12(2):65-71. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.65-71.

18. Mikhailova Yu.V., Lisitsyna MM, Shikina I.B., Zadorkina T.G. Rasprostranyonnost' potrebleniya tabaka sredi shkol'nikov Rossii i stran Evropy.. [The prevalence of tobacco consumption among schoolchildren in Russia and Europe]. Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya [Social aspects of population health]. 2017;5(57). (In Russian) DOI: 10.21045/2071-5021-2017-57-5-7

19. Pochetaeva I.P., Lyutsko V.V. Vozrastnye motivacionnye ustanovki k upotrebleniyu psihoaktivnyh veshchestv i social'noe okruzhenie uchashchejsya molodezhi. [Age motivational attitudes towards the use of psychoactive substances and the social environment of students]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. [Modern problems of science and education]. 2015;5: 113. (In Russian)

20. Zadorkina T.G., Shikina I.B. Social'no-gigienicheskoe issledovanie informirovannosti detskogo naseleniya kaliningradskoj oblasti po voprosam zdorovogo obraza zhizni v usloviyah realizacii strategii protivodejstviya potrebleniyu tabaka. [Social and hygienic study of the awareness of the children of the Kaliningrad region on healthy lifestyle in the context of the implementation of a strategy to counter tobacco consumption]. In the collection: Reforms of Health Care of the Russian Federation. Current state, development prospects. Collection of materials of the conference of the IV annual conference with international participation, dedicated to the memory of the Doctor of Medical

Sciences, Academician of MANEB, d. Russian Federation I.V. Polyakova Edited by I.M. Akulin, O.V. Mironenko. 2017. S. 24-26. (In Russian)

21. Golubev N., Polikarpov A., Shikina I., Shelepova E. Impact of the Income Level of the Working- Age Population on Certain Mortality Indicators in Russian Federation. 2022 T. Antipova (Ed.): DSIC 2021, LNNS 381, pp. 467–476, 2022. https://doi.org/10.1007/978-3-030-93677-8_41

22. Pochetaeva I.P., Lyutsko V.V. Osnovnye faktory, vliyayushchie na potreblenie alkogolya/narkotikov shkol'nikami/uchashchimisya i studentami Kostromskoj oblasti. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. [The main factors affecting the consumption of alcohol/drugs by schoolchildren/students and students of the Kostroma region]. [Modern problems of science and education]. 2015: 5:115. (In Russian)

23. Popova NM, Lyutsko VV, Buzik OZ. Toksikomaniya i potreblenie psihoaktivnyh veshchestv s vrednymi posledstviyami v razlichnyh vozrastnyh gruppah naseleniya Rossijskoj Federacii v 2013-2015 GG. [Substance abuse and consumption of psychoactive substances with harmful consequences in various age groups of the population of the Russian Federation in the 2013-2015 of the Russian Federation]. Narkologiya. [Narcology]. 2017; 9 (16): 38-43. (In Russian)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

Conflict of interests. The author declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Петкау Владислав Владимирович – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лекарственной терапии, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», 620036, Екатеринбург, ул. Соболева, 29; доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3, e-mail: vpetkau@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0342-4007 SPIN-код: 6811-8136

Бессонова Елена Николаевна – доктор медицинских наук, главный внештатный специалист гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Свердловской области, Доцент кафедры терапии ФПК и ПП, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», руководитель областного гепатологического центра, заведующая гастроэнтерологическим отделением, ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185., e-mail: ben@okb1.ru, ORCID: 0000-0002-4223-3473

Стерликов Сергей Александрович – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации

здравоохранения» Минздрава России. 127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, д. 11, e-mail: sterlikov@list.ru ORCID: 0000-0001-8173-8055 SPIN-код: 8672-4853

Блинов Дмитрий Владиславович – кандидат медицинских наук, руководитель по медицинским и научным вопросам, Институт Превентивной и Социальной Медицины, 127006 Россия, Москва, ул. Садовая-Триумфальная, д. 4–10; ассистент кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 11999, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; доцент кафедры спортивной, физической и реабилитационной медицины, АНО ДПО «Московский медико-социальный институт им. Ф.П. Гааза», 123056, Россия, Москва, 2-я Брестская улица, д. 5, стр. 1–1а; e-mail: blinov2010@googlemail.com ORCID: 0000-0002-3367-9844.

Information about the authors

Petkau Vladislav Vladimirovich – MD, Cand. of Sci. (Med), Deputy Chief Physician for Drug Therapy, State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region «Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary», Ekaterinburg, 620036, Russia; Associated Professor Federal, State Budget Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University», Ekaterinburg, 620028, Russia; e-mail: vpetkau@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0342-4007 SPIN: 6811-8136

Bessonova Elena Nikolaevna – MD, Dr. of Sci. (Med), Head of the Regional Hepatology Center, State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region «Sverdlovsk Regional Clinical Hospital», Ekaterinburg, 620102, Russia; Associated Professor, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University», Ekaterinburg, 620028, Russia; e-mail: ben@okb1.ru; ORCID: 0000-0002-4223-3473

Sterlikov Sergey Aleksandrovich – PhD in medical sciences, Chief Researcher in Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. Dobrolyubova str. 11, Moscow, 127254, Russia, e-mail: sterlikov@list.ru, ORCID: 0000-0001-8173-8055 SPIN: 8672-4853

Blinov Dmitry Vladislavovich – MD, PhD, MBA, Head of Medical and Scientific Affairs, Institute for Preventive and Social Medicine, 4–10 Sadovaya-Triumfalnaya Str., Moscow 127006, Russia; assistant at the Department of Sports Medicine and Rehabilitation, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, 8 bldg. 2, Trubetskaya Str., Moscow 119991, Russia; associate professor at the Department of Sports, Physical and Rehabilitation Medicine, Moscow Haass Medical – Social Institute, 5, 1–1a 2nd Brestskaya Str., Moscow 123056, Russia; E-mail: blinov2010@googlemail.com; ORCID: 0000-0002-3367-9844

Статья получена: 01.09.2022 г.
Принята к публикации: 29.12.2022 г.