

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Д. В. Литвинчук (litvinchukdv@bsmu.by), Д. Е. Данилов (d.danff@gmail.com), И. А. Карпов (igorkarpov57@mail.ru)

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

**Введение.** Развитие синдрома портальной гипертензии у пациентов с ВГС ассоциированным циррозом печени – ключевой момент естественного течения заболевания. Несмотря на приемлемые диагностические характеристики эластографии сдвиговой волны (shear wave elastography) в отношении диагностики цирроза печени, ее роль в диагностике портальной гипертензии требует дальнейшего уточнения.

**Цель исследования** – разработать и оценить модель прогнозирования риска портальной гипертензии у пациентов с циррозом (ВГС) печени.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 388 пациентов. Оценка риска портальной гипертензии осуществлялась на основании моделей логистической регрессии. Для моделей рассчитывались отношения шансов (ОШ) и их 95% доверительные интервалы. Внешняя валидация моделей осуществлялась на выборке тестирования.

**Результаты.** Разработаны модели логистической регрессии, включающие скорость сдвиговой волны в печени (модель №1,  $\kappa = 0,106$ , AUC 56,0% (95% ДИ 47,8-64,3)), или скорость сдвиговой волны, длину селезенки, уровень тромбоцитов, возраст пациента (модель №2,  $\kappa = 0,478$ , AUC 78,8% (95% ДИ 68,5-89,2)).

**Заключение.** Использование дополнительных клинико-лабораторных показателей совместно со скоростью сдвиговой волны в печени в составе модели логистической регрессии позволяет повысить качество прогнозирования риска портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени.

**Ключевые слова:** цирроз печени, ВГС, портальная гипертензия, прогнозирование риска

**Для цитирования:** Литвинчук, Д. В. Прогнозирование риска портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С / Д. В. Литвинчук, Д. Е. Данилов, И. А. Карпов // Гепатология и Гастроэнтерология. 2019. Т. 3, № 1. С. 55-60. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2019-3-1-55-60>

## RISK PREDICTION OF PORTAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH HCV-ASSOCIATED LIVER CIRRHOSIS

D. Litvinchuk, D. Danilau, I. Karpov

Educational Institution «Belarusian State Medical University», Minsk, Belarus

**Background.** The development of portal hypertension is a key aspect of natural disease course in HCV-associated liver cirrhosis. Although shear wave elastography has been validated for liver cirrhosis assessment, its role in the risk prediction of portal hypertension requires additional evaluation.

**Objective** – to develop and estimate clinical prognostic model for portal hypertension risk assessment in patients with liver cirrhosis (HCV).

**Materials and methods.** A total of 388 patients were included in the study. Assessment of portal hypertension risk was based on logistic regression models. Odds ratios with 95% confidence intervals were calculated. External model validation was performed using testing data set.

**Results.** Two logistic regression models were developed: Model 1 included liver stiffness based on shear wave elastography only ( $\kappa = 0.106$ , AUC 56.0% (95% CI 47.8 – 64.3)); Model 2 included liver stiffness based on shear wave elastography, spleen length, platelets, and age ( $\kappa = 0.478$ , AUC 78.8% (95% CI 68.5 – 89.2)).

**Conclusion.** The combined use of additional predictors along with shear wave elastography has been shown to improve the prediction of portal hypertension in patients with HCV-associated liver cirrhosis.

**Keywords:** liver cirrhosis, HCV, portal hypertension, risk prediction

**For citation:** Litvinchuk D, Danilau D, Karpov I. Prediction model for portal hypertension in patients with hcv-associated liver cirrhosis. *Hepatology and Gastroenterology*. 2019;3(1):55-60. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2019-3-1-55-60>

### Введение

Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита С (ВГС), приводит к развитию цирроза печени примерно у 16% пациентов при длительности заболевания около 20 лет, причем данная

зависимость носит нелинейный характер – при увеличении длительности заболевания свыше 20 лет риск цирроза печени увеличивается непропорционально (свыше 41% при длительности заболевания более 30 лет) [1].

Портальная гипертензия – клинический синдром, гемодинамической основой которого является увеличение градиента венозного давления в печени. Примерно в 90% случаев причина развития портальной гипертензии в странах Европы и США – цирроз печени [2].

Прямое измерение градиента венозного давления считается «золотым стандартом» диагностики портальной гипертензии, позволяющее обнаружить характерные гемодинамические изменения еще до появления клинических признаков портальной гипертензии [3], кроме того, величина градиента венозного давления в ряде исследований была ассоциирована с различными осложнениями цирроза печени [4,5]. Несмотря на приведенные выше преимущества и относительно низкую частоту осложнений, измерение градиента венозного давления является инвазивной манипуляцией и сопряжено с дополнительными затратами, требует наличия специализированного оснащения. Данные особенности не позволяют рутинно применять вышеуказанный метод у всех пациентов с циррозом печени [6].

В литературе приводятся сведения о возможности использования результатов измерения жесткости печени методом транзиентной эластографии в качестве предиктора клинически значимой портальной гипертензии у пациентов с продвинутыми стадиями фиброза [7], а также о выраженной корреляции между жесткостью печени по результатам эластографии сдвиговой волны и величиной градиента венозного давления в печени [8-10].

Жесткость печени (по результатам транзиентной эластографии в сочетании с размерами селезенки и уровнем тромбоцитов) показала хорошие диагностические характеристики (AUC 0,918-0,935) в составе модели оценки риска портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени [11]. При этом транзиентная эластография отличалась наилучшими характеристиками при использовании в качестве самостоятельного предиктора (AUC 0,883) [11]. Однако в настоящее время в литературе нет единого мнения в отношении возможности использования скорости сдвиговой волны (ARFI) для диагностики портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени [12–14].

В контексте вышеизложенного представляется важным оценить возможность применения скорости сдвиговой волны (ARFI) в печени для диагностики портальной гипертензии у пациентов с ВГС ассоциированным циррозом печени как в роли самостоятельного предиктора, так и с учетом других потенциальных предикторов в составе прогностических моделей.

**Цель исследования** – разработать и оценить модель прогнозирования риска портальной ги-

пертензии у пациентов с циррозом (ВГС) печени на основании эластографии сдвиговой волны и дополнительных лабораторно-инструментальных данных

### **Материалы и методы**

В исследование были включены 388 пациентов с хронической ВГС инфекцией, находившихся на диспансерном наблюдении в Минском городском центре инфекционной гепатологии на базе УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска.

Критерии исключения: коинфекция ВИЧ, коинфекция ВГВ, трансплантация печени и/или гепатоцеллюлярная карцинома в анамнезе, наличие противовирусного лечения лекарственными средствами прямого действия в анамнезе.

### **Оценка стадии фиброза**

Оценка стадии фиброза (жесткости) печени у всех пациентов выполнена методом эластографии сдвиговой волны с определением скорости прохождения через паренхиму печени, выраженной в метрах в секунду. Для обозначения стадий фиброза печени использовалась классификация METAVIR [15], пороговые значения ARFI для стадий фиброза F3 и F4 определялись согласно рекомендациям EASL 2018: 1,6-2,17 м/с – F3,  $\geq 2,19$  м/с – F4 [16].

### **Критерии диагноза портальной гипертензии**

Диагноз клинически значимой портальной гипертензии выставлялся с учетом наличия дополнительных признаков по результатам лабораторных (тромбоцитопения, лейкопения) и/или инструментальных исследований (варикозное расширение вен пищевода, портальная гастропатия). Результаты эластографии сдвиговой волны не учитывались при постановке клинического диагноза портальной гипертензии, но могли быть использованы для постановки диагноза цирроза печени.

### **Статистический анализ**

Соответствие количественной величины нормальному распределению оценивалось с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные величины представлены средним и стандартным отклонением в виде  $m$  (SD) при нормальном распределении, либо медианой, нижним и верхним квартилями в виде  $Me$  (Q25; Q75) – при распределении, отличном от нормального. Качественные переменные (наличие или отсутствие признака) представлены частотами и процентами в группах. Исследование таблиц сопряженности проводилось с помощью критерия хи-квадрат, в случае нарушения предположений, лежащих в

основе критерия хи-квадрат, использовался точный критерий Фишера. Сравнение количественных переменных выполняли с помощью критерия Манна-Уитни.

Исследуемая группа пациентов (388 наблюдений), была случайным образом (программно) разделена на две выборки – выборку обучения моделей и выборку тестирования диагностических характеристик моделей.

Для предикции риска наличия портальной гипертензии (зависимая переменная) построены модели логистической регрессии на данных выборки обучения, включавшие только влияние скорости сдвиговой волны (модель № 1) либо влияние скорости сдвиговой волны и другие дополнительные клинико-лабораторные и инструментальные показатели (модель № 2). Модель № 2 далее редуцировалась с помощью алгоритма пошагового включения-исключения на базе минимизации байесовского информационного критерия (BIC) для предотвращения переобучения модели. Оценка соответствия полученных моделей исходным данным проводилась на основании критерия Хосмера-Лемешева (С критерий). Доля дисперсии зависимой переменной, объясняемая рассматриваемыми моделями, оценивалась по методу Мак-Фадден. Наблюдения из выборки тестирования не использовались для построения прогностических моделей. Для моделей рассчитывались отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы [95% ДИ] для ОШ как экспоненциальное преобразование соответствующих коэффициентов регрессии и их доверительных интервалов. Максимальное допустимое количество предикторов в модели логистической регрессии рассчитывалось как 1 предиктор на 10 событий (случай портальной гипертензии) [17].

Обобщающая способность моделей оценивалась с помощью скользящего контроля по 10 блокам с 1000 повторов и оценки статистики каппа ( $\kappa$ ) [18]. Внешнюю валидацию осуществляли на выборке тестирования с помощью ROC-кривых (сравнение ROC-кривых – метод бутстрепа с 10000 повторов).

На основании прогностической модели № 2 построена номограмма оценки риска наличия портальной гипертензии у пациента.

Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ ; поправка на множественные сравнения выполнялась по методу Холма.

Статистический анализ выполнен в статистическом пакете R 3.5.2 [19] с библиотеками *car*, *caret*, *pROC*, *rms*.

### Результаты и обсуждение

Общее количество пациентов в исследовании – 388 человек. Выборка обучения моделей включила 272 пациентов, выборка контроля – 116 пациентов (70 и 30% от числа всех пациентов в исследовании, соответственно). Как следует из таблицы 1, пациенты в данных выборках были сопоставимы по полу, возрасту и основным клинико-лабораторным показателям.

Среди пациентов выборки обучения 144/272 (52,9%) составили пациенты с продвинутыми стадиями фиброза печени и компенсированным циррозом печени (F3- F4), стадии фиброза F0-F2 выявлены у 128/272 (47,1%) пациентов.

Установлены статистически значимые различия в группах по наличию или отсутствию портальной гипертензии среди пациентов выборки обучения моделей ( $n=272$ ) в скорости распространения сдвиговой волны ( $p < 0,001$ ), длины селезенки ( $p < 0,001$ ), ширины селезенки ( $p < 0,001$ ),

Таблица 1. – Базовые показатели пациентов двух выборок

Показатель	Выборка обучения моделей, n=272	Выборка тестирования моделей, n=116	Статистическая значимость различий, p
Женщин, n (%)	177 (65,1)	69 (59,5)	0,352 <sup>a</sup>
Мужчин, n (%)	95 (34,9)	47 (40,5)	
Возраст, лет (Me (Q25; Q75))	54 (40; 63)	49 (40; 67)	0,408 <sup>b</sup>
ARFI, м/с (Me (Q25;Q75))	1,7 (1,3; 2,07)	1,8 (1,39; 2,18)	0,155 <sup>b</sup>
Стадия фиброза F4 (по данным эластографии), n (%)	82 (30,1)	38 (32,8)	0,697 <sup>a</sup>
Класс тяжести А (Чайлд-Пью), n(%)	80 (94,1)	37 (88,1)	0,297 <sup>c</sup>
Гепатомегалия, n(%)	129 (47,4)	63 (54,3)	0,258 <sup>a</sup>
Длина селезенки, см	109 (98; 122)	110 (100; 123)	0,783 <sup>b</sup>
Ширина селезенки, см	43 (37;39)	42 (37; 49)	0,653 <sup>b</sup>
Тромбоциты, *10 <sup>9</sup>	195 (147; 229)	198 (148; 237)	0,82 <sup>b</sup>
АЛТ, верхних границ нормы	0,98 (0,67; 1,7)	0,95 (0,69; 1,85)	0,66 <sup>b</sup>
ПВТ интерфероном в анамнезе, n(%)	34 (12,5)	20 (17,2)	0,282 <sup>a</sup>
Портальная гипертензия, n (%)	54 (19,9)	23 (19,8)	0,99 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>критерий хи-квадрат, <sup>b</sup>критерий Манна-Уитни, <sup>c</sup>точный критерий Фишера

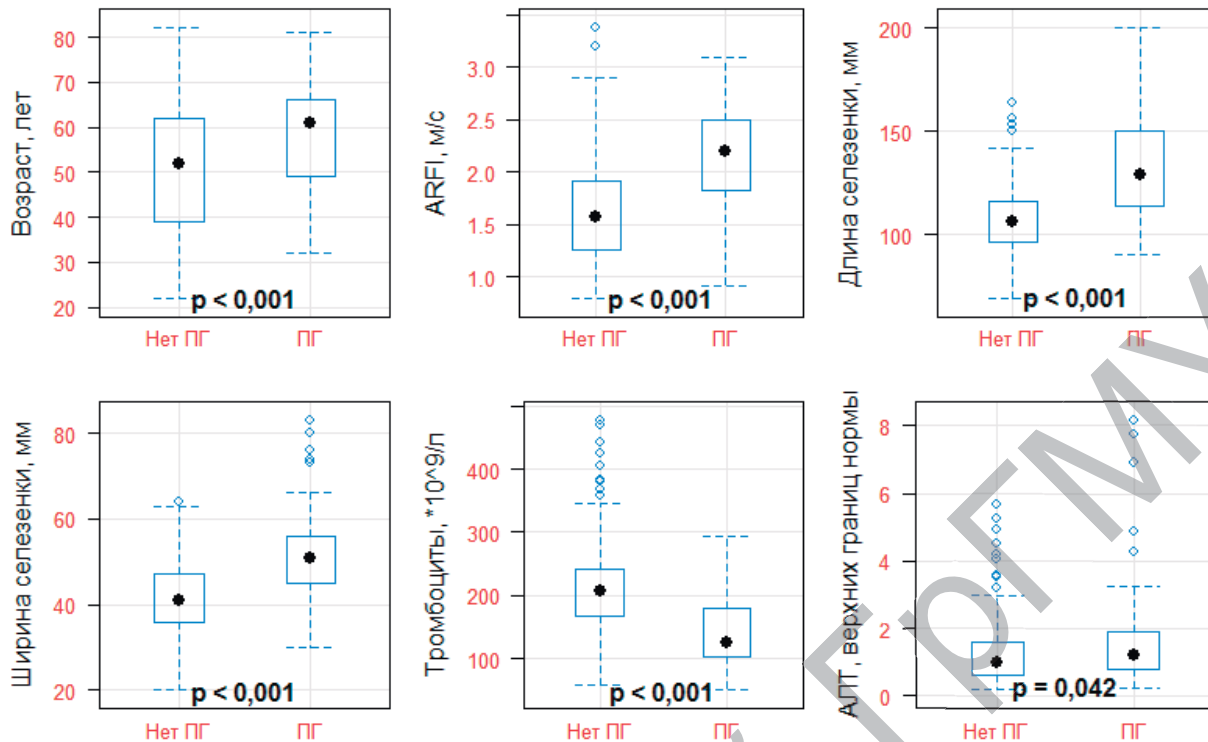


Рисунок 1. – Сравнение клинико-лабораторных характеристик пациентов выборки обучения моделей ( $n=272$ ) в зависимости от наличия или отсутствия портальной гипертензии

уровня тромбоцитов ( $p < 0,001$ ), и возраста пациента ( $p < 0,001$ ), уровнях АЛТ ( $p = 0,042$ ) (рис. 1).

На основании данных выборки обучения были построены модели логистической регрессии для предикции риска портальной гипертензии. Модель № 1 включала только одну независимую переменную – скорость сдвиговой волны в печени. Модель № 2 включала следующие переменные: возраст пациента, длину и ширину селезенки, уровень тромбоцитов, уровень АЛТ, наличие или отсутствие гепатомегалии, скорость прохождения сдвиговой волны в печени. Затем модель № 2 редуцировалась по алгоритму включения-исключения для предотвращения переобучения – из итоговой модели № 2 были исключены ширина селезенки, наличие/отсутствие гепатомегалии, уровень АЛТ.

При сравнении полной модели № 2, включающей все предикторы, и редуцированной модели № 2 не выявлено статистически значимых различий (критерий отношения правдоподобия,  $p = 0,355$ ). Соответственно, редуцированная модель № 2, включавшая 4 предиктора, была способна объяснять значения зависимой переменной при меньшем количестве предикторов так же, как и полная модель. Учитывая, что выборка обучения моделей содержала 54 пациента с портальной гипертензией, не было превышено максимальное допустимое количество предикторов в модели (5).

Результаты логистической регрессии для моделей № 1 и № 2 представлены в таблице 2.

Как следует из таблицы 3, модель № 2 будет статистически значимо отличаться от модели с аналогичными предикторами при исключении из нее скорости сдвиговой волны в печени. Учитывая то, что скорость сдвиговой волны статистически значимо снижает вариабельность модели № 2, ее исключение приведет к снижению точности предикции риска портальной гипертензии.

Критерий Хосмера-Лемешева (С критерий) для моделей № 1 и № 2 указывает на приемлемую подгонку под исходные данные (модель № 1: хи-квадрат 6,59,  $df=8$ ,  $p=0,58$ ; модель № 2: хи-квадрат 7,22,  $df=8$ ,  $p=0,51$ ). Тем не менее, значение псевдо- $R^2$  (McFadden) для модели № 1 существенно ниже, чем для модели № 2 (0,145 против 0,405, соответственно), что может указывать на большую долю объясненной вариации зависимой переменной моделью № 2.

Скольльзящий контроль моделей № 1 и № 2 по 10 блокам с 1000 повторами указывает на плохую обобщающую способность модели № 1 ( $k=0,106$ ) и умеренную – для модели № 2 (0,478).

Результаты внешней валидации на выборке тестирования моделей представлены в таблице 4 и на рис. 2.

Валидация на выборке тестирования также указывает на субоптимальную производительность модели предикции риска портальной гипертензии на основании только оценки скорости сдвиговой волны в печени (табл. 4).

Вместе с тем включение дополнительных клинико-лабораторных показателей в модель позволяет существенно улучшить качество предикции

Таблица 2. – Результаты логистической регрессии для моделей № 1 и № 2

Предиктор	Модель № 1 (n=272)				Модель № 2 (n=272)			
	B	p	ОШ*	95% ДИ ОШ	B	p	ОШ*	95% ДИ ОШ
Скорость сдвиговой волны, м/с	1,871	<0,001	6,49	3,51 – 12,69	1,082	0,008	2,95	1,34 – 6,65
Возраст, лет	–	–	–	–	0,06	<0,001	1,06	1,03 – 1,1
Длина селезенки, мм	–	–	–	–	0,054	<0,001	1,06	1,03 – 1,08
Тромбоц., 10 <sup>9</sup> /л	–	–	–	–	-0,012	0,003	0,99	0,98 – 0,996

\* на каждое увеличение значения предиктора на 1 единицу измерения

Таблица 3. – Оценка снижения вариабельности включенных в модель № 2 переменных с помощью критерия отношения правдоподобия

Переменная	Отношение правдоподобия (хи-квадрат)	Степени свободы	Значение p
Возраст	19,44	1	<0,001
Длина селезенки	70,01	1	<0,001
Уровень тромбоцитов	13,06	1	<0,001
ARFI	7,26	1	0,007
Переменная	Отношение правдоподобия (хи-квадрат)	Степени свободы	Значение p
Возраст	19,44	1	<0,001
Длина селезенки	70,01	1	<0,001
Уровень тромбоцитов	13,06	1	<0,001
ARFI	7,26	1	0,007

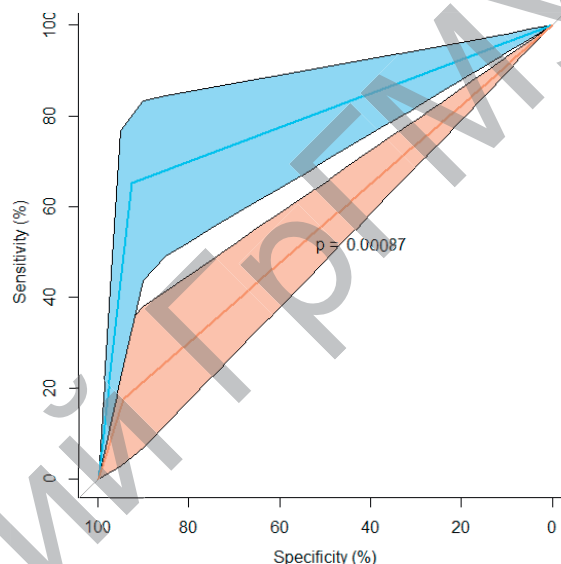


Рисунок 2. – Сравнение ROC-кривых методом бутстрепа для предикции наличия портальной гипертензии моделью 1 (оранжевый) и моделью 2 (голубой)

Таблица 4. – Результаты внешней валидации моделей на выборке тестирования (n=116)

Матрица неточностей*	Модель № 1			Модель № 2		
	Предикция	Наблюдаемое		Предикция	Наблюдаемое	
		0	1		0	1
	0	88	19	0	86	8
	1	5	4	1	7	15
Точность	0,79 [0,71-0,86]			0,87 [0,80-0,93]		
Сбалансированная точность	0,56			0,79		
Чувствительность	0,17			0,65		
Специфичность	0,95			0,93		
Прогностическая значимость положительного результата	0,44			0,68		
Прогностическая значимость отрицательного результата	0,82			0,92		
AUC, %	56,0 [47,8-64,3]			78,8 [68,5-89,2]		

\*0 = отсутствие портальной гипертензии; 1 = портальная гипертензия

риска портальной гипертензии на выборке тестирования (метод бутстрепа, p<0,001) (рис. 2).

На основании модели № 2 построена номограмма предикции риска портальной гипертензии у пациента (рис. 3).

### Выводы

1. Результаты определения жесткости печени методом эластографии сдвиговой волны являются независимым предиктором портальной гипертензии у пациентов с ВГС ассоциированным циррозом печени. Несмотря на статистически значимые различия для пациентов в зависимости от наличия или отсутствия портальной гипертензии (p<0,001), скорость сдвиговой волны в печени характеризуется субоптимальными диагностическими характеристиками как самостоятельный предиктор портальной гипертензии (AUC 56,0% (95% ДИ 47,8 – 64,3), чувствительность 17%, специфичность 95%).

2. Использование дополнительных клинико-лабораторных показателей (длина селезенки, уровень тромбоцитов, возраст пациента) совместно со скоростью сдвиговой волны в печени в составе модели логистической регрессии

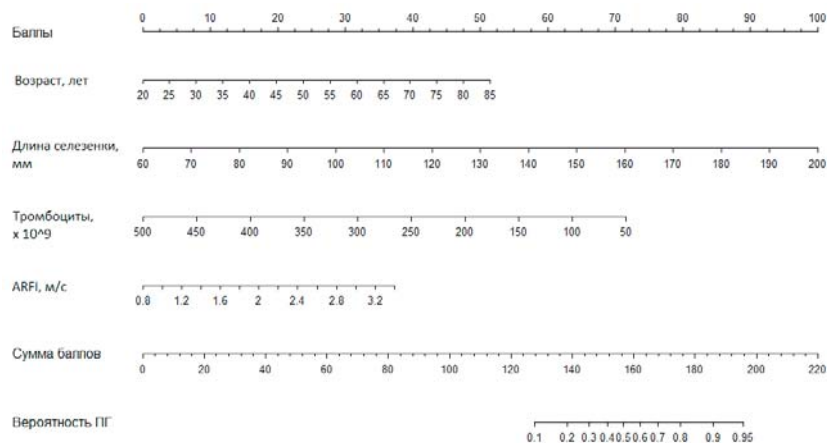


Рисунок 3. – Номограмма предикции риска портальной гипертензии

позволило повысить качество прогнозирования риска портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени ( $p < 0,001$ ; AUC 78,8% (95% ДИ 68,5-89,2), чувствительность 65%, специфичность 93%).

3. На основании модели логистической регрессии, включающей оценку скорости сдвиговой волны, длину селезенки, уровень тромбоцитов и возраст пациента, разработана номограмма предикции риска портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С.

## References

- Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J. Hepatol.* 2014;61(1):S58-68. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.012.
- Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;7(2):141-155. doi: 10.1586/egh.12.83.
- Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Makuch R, Patch D, Matloff DS, Bosch J; Portal Hypertension Collaborative Group. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology.* 2007;133(2):481-488. doi: 10.1053/j.gastro.2007.05.024.
- Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Gao H, Makuch R; Portal Hypertension Collaborative Group. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 2005;353(21):2254-2261. doi: 10.1056/NEJMoa044456
- Silva-Junior G, Baiges A, Turon F, Torres F, Hernández-Gea V, Bosch J, García-Pagán JC. The prognostic value of hepatic venous pressure gradient in patients with cirrhosis is highly dependent on the accuracy of the technique. *Hepatology.* 2015;62(5):1584-1592. doi: 10.1002/hep.28031.
- Karagiannakis DS, Voulgaris T, Siakavellas SI, Papatheodoridis GV, Vlachogiannakos J. Evaluation of portal hypertension in the cirrhotic patient: hepatic vein pressure gradient and beyond. *Scand. J. Gastroenterol.* 2018;53(10-11):1153-1164. doi: 10.1080/00365521.2018.1506046.
- Lemoine M, Katsahian S, Ziou M, Nahon P, Ganne-Carrie N, Kazemi F, Grando-Lemaire V, Trinchet JC, Beaugrand M. Liver stiffness measurement as a predictive tool of clinically significant portal hypertension in patients with compensated hepatitis C virus or alcohol-related cirrhosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008;28(9):1102-1110. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03825.x.
- Elkrief L, Rautou PE, Ronot M, Lambert S, Dioguardi Burgio M, Francoz C, Plessier A, Durand F, Valla D, Lebrec D, Vilgrain V, Castéra L. Prospective comparison of spleen and liver stiffness by using shear-wave and transient elastography for detection of portal hypertension in cirrhosis. *Radiology.* 2015;275(2):589-598. doi: 10.1148/radiol.14141210.
- Kim TY, Jeong WK, Sohn JH, Kim J, Kim MY, Kim Y. Evaluation of portal hypertension by real-time shear wave elastography in cirrhotic patients. *Liver Int.* 2015;35(11):2416-2424. doi: 10.1111/liv.12846.
- Salzi P, Reiberger T, Ferlitsch M, Payer BA, Schwengerer B, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Ferlitsch A. Evaluation of portal hypertension and varices by acoustic radiation force impulse imaging of the liver compared to transient elastography and AST to platelet ratio index. *Ultraschall Med.* 2014;35(6):528-533. doi: 10.1055/s-0034-1366506.
- Berzigotti A, Seijo S, Arena U, Abalde JG, Vizzutti F, García-Pagán JC, Pinzani M, Bosch J. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013;144(1):102-111.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2012.10.001.
- Han J-Y, Cho JH, Kwon HJ, Nam KJ. Predicting portal hypertension as assessed by acoustic radiation force impulse: correlations with the Doppler ultrasound. *Br. J. Radiol.* 2012;85(1016):e404-409. doi: 10.1259/bjr/74648924.
- Bota S, Sporea I, Sirli R, Focsa M, Popescu A, Danila M, Strain M. Can ARFI elastography predict the presence of significant esophageal varices in newly diagnosed cirrhotic patients? *Ann. Hepatol.* 2012;11(4):519-525.
- Morishita N, Hiramatsu N, Oze T, Harada N, Yamada R, Miyazaki M, Yakushijin T, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kanto T, Takehara T. Liver stiffness measurement by acoustic radiation force impulse is useful in predicting the presence of esophageal varices or high-risk esophageal varices among patients with HCV-related cirrhosis. *J. Gastroenterol.* 2014;49(7):1175-1182. doi: 10.1007/s00535-013-0877-z.
- The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1994;20(1):15-20.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J. Hepatol.* 2018;69(2):461-511. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026.
- Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J. Clin. Epidemiol.* 1996;49(12):1373-1379.
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-174.
- The R Project for Statistical Computing [Internet]. Available from: <http://www.R-project.org/>.