

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Кодзоева Хава Багаудиновна

**Факторы риска, ассоциированные  
с тромбозом воротной вены у больных циррозом печени**

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

кандидат медицинских наук, доцент

Надинская Мария Юрьевна

Москва – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: ТРОМБОЗ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ.....	11
1.1. Эпидемиология .....	11
1.2. Классификация .....	13
1.3. Патогенез.....	15
1.3.1. Снижение скорости кровотока.....	16
1.3.2. Нарушения в системе гемостаза .....	18
1.3.3. Повреждение эндотелия .....	26
1.4. Клиническая картина и прогноз .....	28
1.5. Диагностика .....	30
1.6. Лечение.....	32
1.6.1. Антикоагулянтная терапия.....	33
1.6.2. Трансъюгулярное внутripеченочное портосистемное шунтирование.....	40
1.6.3. Тромболитическая терапия .....	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	44
2.1. Определение «Случай», «Контроль», критерии включения, невключения, исключения .....	44
2.2. Дизайн исследования по изучению факторов риска тромбоза воротной вены в общей популяции пациентов с циррозом печени .....	45
2.3. Дизайн исследования подгрупп пациентов с наличием и отсутствием тромбоцитопении в общей популяции пациентов с циррозом печени .....	46
2.4. Дизайн исследования факторов риска у пациентов с циррозом печени класса А и В/С по Child-Pugh.....	48
2.5. Оцениваемые показатели .....	50
2.6. Статистический анализ данных .....	51

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	53
3.1. Факторы риска тромбоза воротной вены в общей популяции пациентов с циррозом печени.....	53
3.2. Исследование подгрупп пациентов с наличием и отсутствием тромбоцитопении в общей популяции пациентов с циррозом печени .....	63
3.3. Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени разных классов по Child-Pugh.....	71
3.3.1. Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени класса А по Child-Pugh .....	71
3.3.2. Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени класса В/С по Child-Pugh.....	79
3.3.3. Сравнение пациентов с циррозом печени и тромбозом воротной вены класса А и В/С по Child-Pugh.....	87
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	90
ВЫВОДЫ .....	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	107

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Тромбоз воротной вены (ТВВ) в общей популяции относится к венозным тромбозам очень редкой локализации. Заболеваемость ТВВ составляет 2,5 на 100 000 человек в год, а среди всех тромбоэмболических осложнений на долю ТВВ приходится менее 1% [50]. Однако для пациентов с циррозом печени (ЦП) ТВВ является частым и прогнозируемым событием, а также служит неблагоприятным прогностическим фактором [66].

Заболеваемость ТВВ среди пациентов с ЦП по данным последнего крупного мета-анализа J. Pan и соавт. [75] составляет 10,42%, распространенность – 13,92%. В целом, заболеваемость и распространенность ТВВ имеют прямую корреляцию с тяжестью заболевания печени по шкале Child-Pugh, значимо увеличиваясь от класса А к классам В/С, и именно принадлежность к классам считается ключевым фактором риска ТВВ [75].

Балльная система оценки Child-Pugh (Child-Pugh-Turcotte) включает в себя два клинических показателя – асцит и печеночную энцефалопатию (ПЭ) – и три лабораторных – альбумин, общий билирубин и протромбин [215]. Совокупность этих параметров позволяет одновременно оценить функциональное состояние печени (белок-синтетическую и обезвреживающую функции) и портальную гипертензию (ПГ), что делает эту простую в оценке систему незаменимой при прогнозировании осложнений ЦП.

В качестве отдельного значимого фактора риска ТВВ из всех показателей системы Child-Pugh выделяют асцит, среди других факторов риска, не входящих в Child-Pugh, рассматриваются: высокий уровень Д-димера, применение бета-блокаторов, тромбоцитопения, снижение скорости кровотока в воротной вене (ВВ) и наличие варикозного расширения вен (ВРВ) пищевода и/или желудка с угрозой кровотечения [75].

Таким образом, изучение клинико-лабораторных факторов параметров, ассоциированных с развитием ТВВ является актуальной задачей.

### **Степень разработанности темы исследования**

Прогрессирование заболевания печени и переход пациента из класса А в классы В и С по Child-Pugh могут быть обусловлены как ухудшением функционального состояния печени, так и усилением ПГ. Имеется очень ограниченное число исследований, посвященных изучению вопроса, какой из этих факторов вносит более значимый вклад в развитие ТВВ у больных ЦП разных классов по Child-Pugh. Также остается не решенным вопрос о дополнительных факторах риска, которые оказывают влияние на частоту ТВВ при разных классах Child-Pugh.

### **Цель и задачи исследования**

Целью научно-квалификационной работы является изучить факторы риска развития ТВВ в общей популяции пациентов с ЦП и в группах класса А и В/С по Child-Pugh.

Задачи исследования:

1. Создать базу данных пациентов с ЦП.
2. Оценить пациентов в базе данных на наличие впервые выявленного ТВВ.
3. Определить частоту ТВВ в общей популяции пациентов с ЦП и группах класса А и В/С по Child-Pugh.
4. Провести стратифицированную рандомизацию и разделить пациентов на группы «Случай» (наличие ТВВ) и «Контроль» (отсутствие ТВВ) в общей популяции пациентов с ЦП и группах класса А и В/С по Child-Pugh.
5. Сравнить клинические, лабораторные и инструментальные данные пациентов с ЦП групп «Случай» и «Контроль».

6. Сравнить в группах «Случай» и «Контроль» подгруппы пациентов с наличием и отсутствием тромбоцитопении.
7. Разработать предиктивные модели для оценки риска ТБВ в общей популяции пациентов с ЦП и группах класса А и В/С по Child-Pugh.

### **Научная новизна исследования**

В данной работе впервые:

1. В Российской Федерации оценена общая частота ТБВ среди большой когорты госпитализированных пациентов с ЦП и отдельно по классам А и В/С по Child-Pugh.
2. Проведена отдельная оценка факторов риска ТБВ у пациентов ЦП класса А и В/С и построены отдельные предиктивные модели.
3. Определены доступные для рутинной клинической практики факторы риска ТБВ для различных классов ЦП по Child-Pugh.
4. Выявлены факторы, ассоциированные с отсутствием тромбоцитопении у пациентов с ЦП и ТБВ.

Полученные в ходе работы результаты могут использоваться в клинической практике для предсказания наличия ТБВ у пациентов с разными классами ЦП по Child-Pugh.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные результаты позволяют расширить представление о патогенезе ТБВ у больных ЦП, демонстрируя значимость выраженности ПГ и ее осложнений, а также системного воспаления низкой степени активности в развитии ТБВ среди пациентов с ЦП независимо от класса по Child-Pugh.

Полученные результаты подтверждают, что показатели общего анализа крови и коагулограммы, отражающие состояние гемостаза: содержание в

периферической крови тромбоцитов, показатели коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), концентрация фибриногена) не применимы для прогнозирования риска ТБВ у пациентов с классами А и В/С по Child-Pugh.

В исследовании показано, что наличие гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) ассоциировано с окклюзивным характером ТБВ и более частым вовлечением в тромбоз других венозных систем: печеночных вен и нижней полой вены.

Исследование доказывает необходимость проведения тщательного скрининга злокачественных опухолей, в первую очередь, ГЦР, у пациентов с ЦП и ТБВ, особенно при отсутствии тромбоцитопении.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой послужил статистический анализ результатов исследования «случай-контроль».

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Частота ТБВ среди госпитализированных пациентов в профильное гепатологическое отделение увеличивается в 2,5 раза от класса А (4,1%) к классам В/С (10,4%) по Child-Pugh.

2. Независимо от класса ЦП по Child-Pugh, при наличии признаков выраженной ПГ: асцита, анамнеза кровотечений из ВРВ и/или вмешательств на ВРВ, расширения ВВ (>13,4 мм в диаметре) и увеличения селезенки (>17,1 см по длиннику) по данным ультразвукового исследования (УЗИ) – необходимо исключение ТБВ.

3. Обнаружение ТБВ у пациента с ЦП, особенно при отсутствии тромбоцитопении, требует, в первую очередь, исключения ГЦР, при наличии показаний – других злокачественных новообразований и миелопролиферативных заболеваний (МПЗ).

4. Наличие ГЦР ассоциировано с окклюзивным характером ТВВ и более частым вовлечением в тромбоз других венозных систем: печеночных вен и нижней полой вены.

5. Стандартные параметры оценки системы гемостаза (содержание в крови тромбоцитов, значение АЧТВ, МНО, концентрация фибриногена) неприменимы для оценки риска ТВВ у пациентов с ЦП.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология, занимающейся изучением заболеваний органов пищеварительной системы. Основное внимание уделяется этиологии, эпидемиологии, патогенезу, диагностике, лечению и профилактике гастроэнтерологических заболеваний. Диссертация соответствует паспорту специальности и направлениям исследований согласно пунктам 1, 2, 4, 5, 6, 11.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных в исследовании данных определяется достаточным числом включенных в исследование пациентов, внесением данных в базу данных независимо двумя исследователями с последующей ручной проверкой данных, использованием методов замены пропущенных данных, применением современных методов статической обработки результатов.

Полученные выводы соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Все выводы и практические рекомендации логично следуют из полученных результатов.

Основные результаты работы отражены в печати.

Материалы диссертации были доложены на следующих конференциях: APASL-AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) Clinical Research Methodology Workshop, г. Нью-Дели, 2018 г. (постер, устный доклад,



тревел-грант), Международная (XXI Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых, г. Москва, 2018 г. (II место, устный доклад), IMSSC (International Medical Sciences Student Congress), г. Стамбул, 2018 г. (постер), XXIV Ежегодный Международный Конгресс «Гепатология сегодня», Москва, 2019 г. (устный доклад); XXVII Ежегодный Международный Конгресс «Гепатология сегодня», Москва, 2023 г. (устный доклад), Международный конкурс Dr. Bares Award 2020 фармацевтической компании PRO.MED.CS Praha.

Основные положения диссертационной работы нашли практическое применение в лечении пациентов отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского университета (директор клиники – академик РАН, профессор, д.м.н. В.Т. Ивашкин, заведующая отделением – к.м.н. М.С. Жаркова).

### **Личный вклад автора**

Автором лично выполнен обзор зарубежной и отечественной литературы по изучаемой проблеме, автор принимала участие в подготовке публикаций по теме исследования, автором доложены результаты исследования на конференциях.

Автор участвовала в создании базы данных пациентов с ЦП, выборе дизайна исследования, обеспечении методологии исследования в соответствии выбранным дизайном. Автором осуществлялось ведение электронной базы в Excel (Microsoft, США), RedCap, выбирались методы статистической обработки данных исходя из параметров распределения, проводилась интерпретация полученных результатов и критический сравнительный анализ с результатами аналогичных работ.

### **Структура и объем диссертации**

Материалы диссертации изложены на 133 страницах машинописного текста. Работа включает в себя введение, 4 главы, выводы, практические рекомендации,

список сокращений и условных обозначений, список литературы, содержащий 226 источников литературы, в том числе 12 российских и 214 зарубежных изданий. Диссертация иллюстрирована 12 таблицами и 12 рисунками.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ.

Научных статей, отражающих основные результаты диссертации, – 5 статей в журналах, включенных в международную базу Scopus, из них 2 статьи – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России: 3 статьи – оригинальные исследования, 2 статьи – клинические случаи, а также 7 публикаций – в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них – 3 в сборниках зарубежных конференций).

# ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: ТРОМБОЗ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

## 1.1. Эпидемиология

ТВВ является наиболее распространенным тромботическим осложнением ЦП и представляет собой тромбоз ствола и/или внутripеченочных ветвей ВВ, который может распространяться на селезеночную вену (СВ) и верхнюю брыжеечную вену (ВБВ). Кроме того, ТВВ может быть связан с наличием опухоли печени, сужающей или инвазирующей ВВ [91; 151].

Впервые прижизненный диагноз ТВВ был установлен выдающимся русским терапевтом С. П. Боткиным в 1862 году [36]. Спустя шесть лет два шотландских врача G.W. Valfour и T.G. Stewart описали кавернозную трансформацию воротной вены (КТВВ) как следствие её тромбоза [32].

ТВВ относится к венозным тромбозам необычной локализации с низкими показателями заболеваемости и распространенности в общей популяции: 0,7 и 3,7 на 100.000 населения, соответственно [193]. Однако у пациентов с ЦП частота ТВВ существенно выше: она варьирует от 0,6% до 26% в зависимости от выбранного метода диагностики и популяции пациентов [6; 211].

Согласно проспективным исследованиям в течение первого года наблюдения заболеваемость ТВВ среди пациентов с ЦП составляет от 1,6% до 4,6% [91; 151]. В крупном когортном исследовании F. Nery и соавт. [39] заболеваемость среди пациентов ЦП класса А и В в течение первого года была 4,6%, третьего года – 8,2%, пятого года – 10,7%. Частота ТВВ у пациентов с ЦП тесно коррелирует с тяжестью ЦП по Child-Pugh. Так, в исследовании E. Villa и соавт. [74] заболеваемость среди пациентов с ЦП классов В и С в течение 48 недель наблюдения достигает 16,6%, в течение 96 недель – 27,7% (Рисунок 1). Распространенность ТВВ среди

пациентов с компенсированным ЦП составляет около 1%, пациентов в листе ожидания ортотопической трансплантации печени (ОТП) – 8-25%; при наличии ГЦР частота развития ТВВ, включая опухолевую инвазию ВВ, достигает 40% [46; 224].

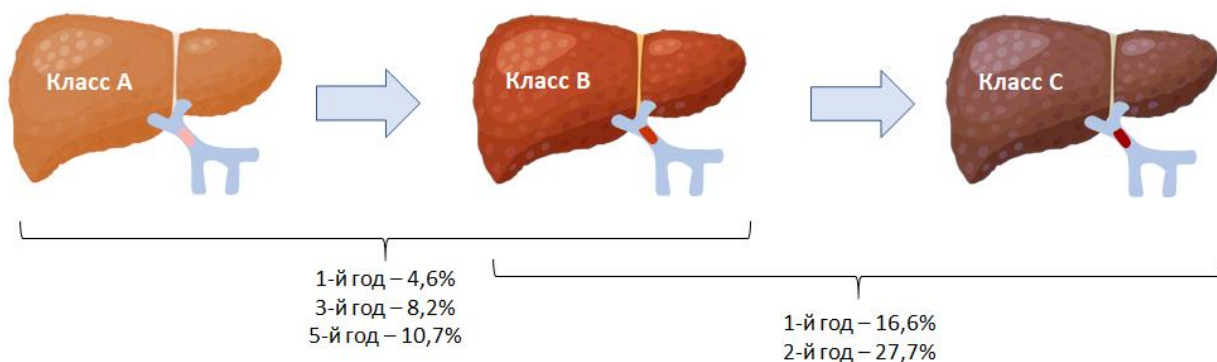


Рисунок 1 – Заболеваемость тромбозом воротной вены среди пациентов с циррозом печени разных классов по Child-Pugh

Имеющиеся данные относительно влияния этиологии ЦП на развитие ТВВ противоречивы. В небольших исследованиях среди пациентов с ТВВ преобладала вирусная В этиология ЦП, аутоиммунный гепатит, и, напротив, заболеваемость ТВВ была ниже среди пациентов с первичным билиарным холангитом, первичным склерозирующим холангитом, врожденными нарушениями метаболизма и билиарной атрезией [161; 194]. Опубликованные в последние годы работы в качестве протромботического состояния и наиболее значимого этиологического фактора риска ТВВ рассматривают ЦП в исходе неалкогольного стеатогепатита [6; 98; 148]. Предполагается, что при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) развивается хроническое воспаление, которое приводит к системной эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции, характеризующейся повышенным содержанием в крови ингибитора активатора плазминогена 1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), фибриногена, фактора VIII, фактора IX, фактора XI, фактора XII и снижением уровня антитромбина [57; 88].

## 1.2. Классификация

Существуют различные классификации ТВВ, основанные на локализации и протяженности тромбоза, степени окклюзии ВВ, времени возникновения и динамике тромбоза.

Так, согласно классификации P. G. Northup и соавт., 2020 г., опубликованной в материалах международной консенсусной конференции по ПГ – Baveno VII [173], по степени окклюзии ВВ различают:

- окклюзивный тромбоз (полная обструкция просвета ВВ);
- пристеночный тромбоз с обструкцией > 50% просвета ВВ;
- пристеночный тромбоз с обструкцией < 50% просвета ВВ;
- КТВВ (образование порто-портальных анастомозов, при этом ВВ не визуализируется).

По времени возникновения ТВВ в практических рекомендациях Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) выделяют [217]:

- свежий тромбоз (длительность с момента дебюта < 6 месяцев)
- хронический тромбоз (длительность с момента дебюта > 6 месяцев).

В этих же рекомендациях по динамике тромба в ВВ, независимо от применения антикоагулянтов, ТВВ классифицируют как:

- прогрессирующий (при увеличении размера тромба или степени обструкции вены)
- стабильный (при отсутствии динамики в размере тромба или степени обструкции вены)
- регрессирующий (при уменьшении размера тромба или степени обструкции вены [217]).

В случае отсутствия реканализации окклюзивного тромбоза в стволе ВВ, вокруг нее формируются множественные порто-портальные анастомозы – так называемая КТВВ.

Наличие КТВВ чаще всего свидетельствует о хроническом ТВВ, но она может развиваться и в сроки до 6 мес. после ТВВ [217].

Наиболее часто используемой в клинической практике является классификация ТВВ по S. K. Sarin и соавт., 2016 г. [211]. Помимо локализации, протяженности и давности тромбоза, она также учитывает наличие симптомов ПГ, ассоциированных с возникновением ТВВ, и этиологию фонового заболевания печени.

Согласно этой классификации по локализации ТВВ выделяют:

- тип 1: тромбоз только ствола ВВ;
- тип 2а: тромбоз только одной ветви ВВ;
- тип 2в: тромбоз обеих ветвей ВВ;
- тип 3: тромбоз ствола и ветвей ВВ;

по степени окклюзии:

- окклюзивный (полный): отсутствие кровотока в ВВ;
- частичный: наличие кровотока в ВВ

по клинической картине и давности возникновения:

- свежий: отсутствие тромба ранее при визуализации, наличие гиперденсного тромба при настоящем исследовании, отсутствие КТВВ
  - (а) острый (впервые возникшие симптомы ПГ и/или мезентериальной ишемии)
  - (б) бессимптомный;
- хронический: наличие тромба ранее при визуализации, наличие изоденсного тромба, КТВВ;

по протяженности:

- с распространением на СВ;
- с распространением на ВВВ;
- с распространением на СВ и ВВВ;

по характеру фонового заболевания печени:

- ЦП;
- нецирротическое заболевание печени;

- ГЦР или другие злокачественные новообразования печени;
- трансплантат печени;
- отсутствие заболевания печени [211].

Все эти характеристики тромбоза значимы для определения тактики лечения ТВВ и выбора реконструктивных методик при проведении ОТП. Тяжесть первичного заболевания печени, степень окклюзии ВВ и время начала лечения с момента тромбоза влияют на эффективность антикоагулянтной терапии.

Наиболее часто используемой в хирургической практике для определения тактики лечения является классификация по М. А. Yerdel и соавт. [145], которая основана на анатомической распространенности тромбоза и включает в себя четыре степени:

1. окклюзия < 50% просвета ВВ;
2. окклюзия > 50% просвета ВВ, вплоть до полной окклюзии;
3. полный ТВВ и тромбоз проксимального отдела ВВВ;
4. полный ТВВ, а также проксимального и дистального отделов ВВВ.

### 1.3. Патогенез

ТВВ имеет многофакторный патогенез, основную роль в котором играет триада Вирхова.

В триаде Вирхова рассматриваются следующие элементы (Рисунок 2):

- замедление кровотока в ВВ (увеличение внутрипеченочного сопротивления на фоне нарушения нормальной архитектоники печени при ЦП, формирование порто-системных коллатералей, прием неселективных бета-блокаторов)
- гиперкоагуляция (нарушения в системе гемостаза при ЦП, наследственные и приобретенные тромбофилии, синтез

злокачественными опухолями цитокинов с прямой прокоагулянтной активностью)

- повреждение эндотелия ВВ (увеличение концентрации эндотоксинов в воротной вене при ПГ, операции на органах брюшной полости) [195].



Рисунок 2 – Триада Вирхова тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени

### 1.3.1. Снижение скорости кровотока

Нарушение нормальной архитектоники печени приводит к повышению внутripеченочного сосудистого сопротивления, дальнейшему росту давления в ВВ, и как следствие, снижению скорости кровотока в ней. Повышение давления в ВВ запускает сброс крови в системный кровоток через портосистемные коллатерали, активизирует спланхническую (расширение селезеночной и верхней брыжеечной артерий) и периферическую вазодилатацию [182]. Последнее



активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, приводит к задержке жидкости и формирует гипердинамический тип кровообращения, поддерживая ПГ и низкую скорость кровотока в ВВ [195]. Снижение скорости портального кровотока в результате «эффекта обкрадывания» за счет формирования портосистемных коллатералей и увеличения диаметра ВВ часто наблюдается у пациентов с клинически значимой ПГ. Впервые влияние скорости кровотока на развитие ТВВ было продемонстрировано М. А. Zocco и соавт. [210] в проспективном исследовании на 100 пациентов с ЦП, которые наблюдались в течение года. Последующие исследования подтвердили эти данные [53; 56; 151].

Сброс крови в системную циркуляцию через портосистемные шунты и увеличение диаметра ВВ приводят к снижению кровотока в ВВ и за счет этого повышается риск тромбообразования [53]. Так, в исследовании Н. Maruyama и соавт. [54] было показано, что объем кровотока в портосистемных коллатералях более 400 мл/мин и скорость кровотока более 10 см/сек ассоциируются с развитием ТВВ у пациентов с ЦП.

Эффективность трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS) в восстановлении проходимости тромбированного участка ВВ и уменьшении рецидивов ТВВ за счет повышения скорости портального кровотока подтверждает роль нарушения гемодинамики в патогенезе ТВВ [54].

Следует отметить, что спонтанные порто-системные шунты по данным систематического обзора и метаанализа Q. Ke и соавт. [184] ассоциированы не только с риском развития ТВВ, но и других осложнений ЦП: гепаторенальным синдромом, ПЭ; и с общим снижением выживаемости.

Неселективные бета-блокаторы снижают кровоток в ВВ за счет уменьшения сердечного выброса и спланхической артериальной вазоконстрикции, в связи с чем было предположено, что они могут выступать в роли фактора риска ТВВ [129; 130]. Следует отметить, что согласно последнему международному консенсусу по ПГ Baveno VII показания для применения бета-блокаторов при ЦП расширились и они рекомендуются не только для первичной и вторичной профилактики

варикозного кровотечения, но и предотвращения декомпенсации у пациентов с клинически значимой ПГ [173]. По данным недавно проведенного крупного метаанализа ретроспективных исследований Х. Хи и соавт. [130], применение бета-блокаторов повышает риск развития ТВВ (отношение шансов (ОШ) 4,62, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,50–8,53;  $p < 0,00001$ ). Следует учитывать, что ВРВ и кровотечения из них являются самостоятельными факторами риска ТВВ – значимыми конфаундерами; дополнительно к этому ретроспективный характер включенных исследований и их неоднородность по тяжести заболевания печени требуют очень осторожной интерпретации вывода упомянутого выше метаанализа [130]. В двух проспективных исследованиях показано, что использование неселективных бета-блокаторов не ассоциировалось с ТВВ [39; 151].

### 1.3.2. Нарушения в системе гемостаза

Известно, что при ЦП, особенно на стадии декомпенсации, происходят выраженные изменения в системе гемостаза, которые могут приводить как к тромбозам, так и кровотечениям [46]. При этом, несмотря на снижение уровня тромбоцитов и повышение МНО, пациенты с ЦП имеют более высокий риск развития тромботических осложнений, прежде всего, ТВВ, чем пациенты без заболевания печени.

У 56-78% пациентов с ЦП заболевание осложняется тромбоцитопенией. Причин для ее развития несколько, во-первых, в печени синтезируется тромбопоэтин (ТПО), который служит главным фактором мегакариоцитопоэза. При тяжелом повреждении печени возникает дефицит ТПО, способствующий тромбоцитопении [135]. Продемонстрирована прямая зависимость между синтетической функцией печени с одной стороны и содержанием в крови тромбоцитов и ТПО – с другой [137; 175; 196]. Во-вторых, у пациентов с ПГ часто наблюдается высокая фагоцитарная активность макрофагов селезенки вследствие

ПГ. Наконец, в ряде исследований продемонстрирован более низкий уровень тромбоцитов у пациентов с высоким содержанием интерлейкина-6 (interleukin-6, IL-6) и эндотоксинов в кровотоке, что позволяет ассоциировать тромбоцитопению при ЦП с развитием так называемого хронического системного воспаления низкой степени активности (от англ. low-grade inflammation) [80; 159].

Несмотря на наличие тромбоцитопении у пациентов с ЦП протромботический потенциал тромбоцитов, особенно в портальном кровотоке у пациентов с декомпенсированным ЦП, может быть повышен [73; 95; 144].

Высокая функциональная активность тромбоцитов у пациентов с ЦП связана со снижением синтеза в печени дезинтегрина и металлопротеиназы с тромбоспондин-1-подобными доменами типа 13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains, member 13, ADAMTS13), которые расщепляют фактор Виллебранда. Дефицит ADAMTS13 приводит к повышению уровня фактора Виллебранда и, как следствие, увеличению агрегации тромбоцитов и повышенному риску тромбоза. Так, в недавно проведенном исследовании M. Sacco и соавт. [17] было показано, что отношение ADAMTS13/фактор Виллебранда предсказывает развитие ТБВ. В работе S. Lancellotti и соавт. [153] у пациентов с ЦП и ТБВ отмечался более высокий уровень фактора Виллебранда, а активность ADAMTS13 была выше по сравнению с пациентами без тромбоза. В этом же исследовании была выявлена ассоциация между резистентностью к тромбомодулину и развитием ТБВ при ЦП [153]. Кроме этого, установлено, что повышение агрегации тромбоцитов ассоциируется с увеличением риска декомпенсации ЦП и летального исхода [95; 96].

У пациентов с ЦП в связи со сниженной продукцией ТПО вследствие печеночной недостаточности, наличием спленомегалии с гиперспленизмом тромбоцитоз наблюдается редко, а состояния, которые у лиц без ЦП ассоциированы с тромбоцитозом, сопровождаются нормальным содержанием тромбоцитов.

Наиболее часто (более 90% случаев) развивается вторичный или реактивный тромбоцитоз, который возникает на фоне вирусных и бактериальных инфекций,

хронических воспалительных заболеваний, злокачественных новообразований, гемолитической и железодефицитной анемии, после больших оперативных вмешательств, спленэктомии, острой кровопотери, алкогольной абстиненции, в то время как первичные причины тромбоцитоза – МПЗ – наблюдаются значительно реже [202].

При реактивном тромбоцитозе повышение уровня тромбоцитов связано с увеличением продукции ТПО, IL-6 и других медиаторов тромбоцитопоэза [172]. ТПО продуцируется преимущественно гепатоцитами и клетками проксимальных канальцев почек [185; 187; 207]. В то время как ряд таких гемопоэтических цитокинов, как интерлейкин-3 (interleukin-3, IL-3), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (granulocyte macrophage-colony stimulating factor, GM-CSF), фактор стволовых клеток (stem cell factor, SCF), интерлейкин-11 (interleukin-11, IL-11) не зависит от количества тромбоцитов, концентрация ТПО в плазме изменяется пропорционально содержанию тромбоцитов. Уменьшение количества мегакариоцитов и/или тромбоцитов приводит к снижению элиминации ТПО и увеличению его концентрации в циркулирующей крови, что стимулирует мегакариопоэз и продукцию тромбоцитов [116].

Хотя стромальные клетки костного мозга в обычных условиях не экспрессируют ТПО, матричная рибонуклеиновая кислота (мРНК) ТПО была обнаружена в этих клетках у пациентов с тромбоцитопенией, постхимиотерапевтической аплазией костного мозга, а также у мышей с тромбоцитопенией, индуцированной химиотерапией и/или облучением [116; 187].

Тромбоцитоз при некоторых воспалительных состояниях (например, при язвенном колите, ревматоидном артрите) возникает за счет повышения уровня ТПО [35; 208]. Индуцированное воспалением увеличение экспрессии ТПО опосредовано IL-6, который стимулирует продукцию ТПО гепатоцитами как *in vitro*, так и *in vivo* [209; 222; 226].

Напротив, при анемии уровень и активность тромбоцитов не зависят от гемопоэтических факторов роста, в частности, ТПО. Эксперименты *in vitro* с

различными клеточными линиями мегакариоцитов подтвердили прямое влияние анемии на мегакариопозез путем ингибирования пролиферации и увеличения полиплоидии [104]. В экспериментальных исследованиях у крыс с ЖДА был выше средний объем тромбоцитов и способность к агрегации, причем эти изменения не зависели от уровня ТПО, IL-6 и IL-11 [104; 206].

Повышение уровня тромбоцитов при хирургических вмешательствах связано с повреждением кровеносных сосудов, которое вызывает активацию тромбоцитов и синтез ими фактора роста тромбоцитов, тканевого тромбопластина и фактора III.

Спленомегалия с гиперспленизмом – ключевой фактор, вызывающий тромбоцитопению при ЦП, поэтому после спленэктомии наблюдается значительное повышение количества тромбоцитов, которое достигает максимума через 1–3 недели и в дальнейшем имеет тенденцию к снижению [172].

Употребление алкоголя может оказывать различное влияние на уровень тромбоцитов. Так, тромбоцитопения вследствие злоупотребления алкоголем может возникать даже при отсутствии дефицита фолатов и витаминов группы В и гиперспленизма. Длительное злоупотребление алкоголем оказывает миелосупрессивное действие, подавляет продукцию гемопоэтических стволовых клеток костного мозга, вызывает их повреждение и нарушение функции. Вероятно, алкоголь оказывает непосредственное влияние на мегакариоциты, снижая их продукцию, продолжительность жизни и функцию [33].

При этом во время абстиненции развивается реактивный тромбоцитоз, или тромбоцитоз отмены, пик которого приходится на 10-17 дней после отмены алкоголя [86].

Известно, что тромбоцитоз ассоциирован с различными видами рака, а именно раком легкого, колоректальным раком, раком почки и глиобластомой [87]. В недавно проведенном исследовании L. C. Gold и соавт. [202] было показано, что наличие тромбоцитоза наряду с повышением щелочной фосфатазы (ЩФ) значительно повышает вероятность наличия злокачественной опухоли.

В исследованиях В. I. Hwang и соавт. [180; 201] и S. J. Carr и соавт. [202] частота тромбоцитоза (определен как содержание тромбоцитов  $> 400 \times 10^9/\text{л}$ ) при

ГЦР составила 2,7% и 9%, соответственно. При ГЦР клетки опухоли способны синтезировать ТПО, как и гепатоциты, однако наличие гиперспленизма препятствует появлению тромбоцитоза, в результате чего у таких пациентов наблюдается нормальный или высоконормальный уровень тромбоцитов. По данным исследований содержание тромбоцитов при ГЦР коррелирует с размером опухоли и концентрацией альфа-фетопротеина (АФП) [201; 204]. В этих исследованиях у пациентов с тромбоцитозом также был выше уровень ТПО и экспрессия мРНК ТПО в опухолевых тканях по сравнению с окружающей паренхимой [201; 204]. Таким образом, наличие тромбоцитоза или высоконормального содержания тромбоцитов в периферической крови у пациентов с ГЦР связано с гиперпродукцией ТПО опухолевыми клетками [87].

Проведены исследования, в которых оценивалось влияние нарушений гемостаза, возникающих при ЦП, на развитие ТБВ [195]. Тесты, используемые для оценки свертывающей системы крови (МНО, АЧТВ, концентрация фибриногена в крови), не учитывают ингибирование тромбина антикоагулянтами – протеинами С и S, антитромбином, концентрация которых при ЦП снижена, и служат слабыми прогностическими факторами ТБВ [65; 217].

Снижение синтетической функции печени при декомпенсации ЦП сопровождается уменьшением содержания в крови прокоагулянтов (протромбина, фактора V и фактора X) и естественных антикоагулянтов, в том числе протеина С. Одновременно с повышением концентрации фактора VIII это приводит к увеличению отношения фактор VIII / протеин С. В ряде исследований установлено, что увеличение этого отношения ассоциировано с тяжестью ПГ [55; 77], развитием хронического системного воспаления низкой степени активности и гипердинамическим типом кровообращения [77; 220]. Это позволяет предположить, что увеличение отношения фактор VIII/протеин С от класса А к классам В/С по Child-Pugh *per se* не является фактором риска ТБВ, а скорее служит прогностическим маркером прогрессии/декомпенсации ЦП [77].

Также у пациентов с ЦП и ТВВ обнаружено повышение отношения фактор II/протеин С, однако связь этого показателя с развитием тромбоза не установлена [176; 151].

Другие факторы, которые могут вносить вклад в гиперкоагуляцию при ЦП, – эндотоксинемия и ГЦР [85; 199]. Циркуляция эндотоксинов в кровотоке повышает риск тромбоза за счет нескольких механизмов (Рисунок 3) [199]. С одной стороны, эндотоксины активируют тканевой фактор, запуская внешний путь свертывания крови, в результате чего увеличивается уровень тромбина в портальном и системном кровотоке [218]. С другой стороны, эндотоксины повышают продукцию NO, усугубляя спланхическую вазодилатацию и дальнейшее снижение скорости кровотока в ВВ [9; 83; 218]. Наконец, эндотоксины воздействуют на эндотелиальные клетки синусоидов печени, что приводит к увеличению в них синтеза фактора VIII и фактора Виллебранда, снижению активности тромбомодулина и способствуют активации тромбоцитов [9; 78; 82].

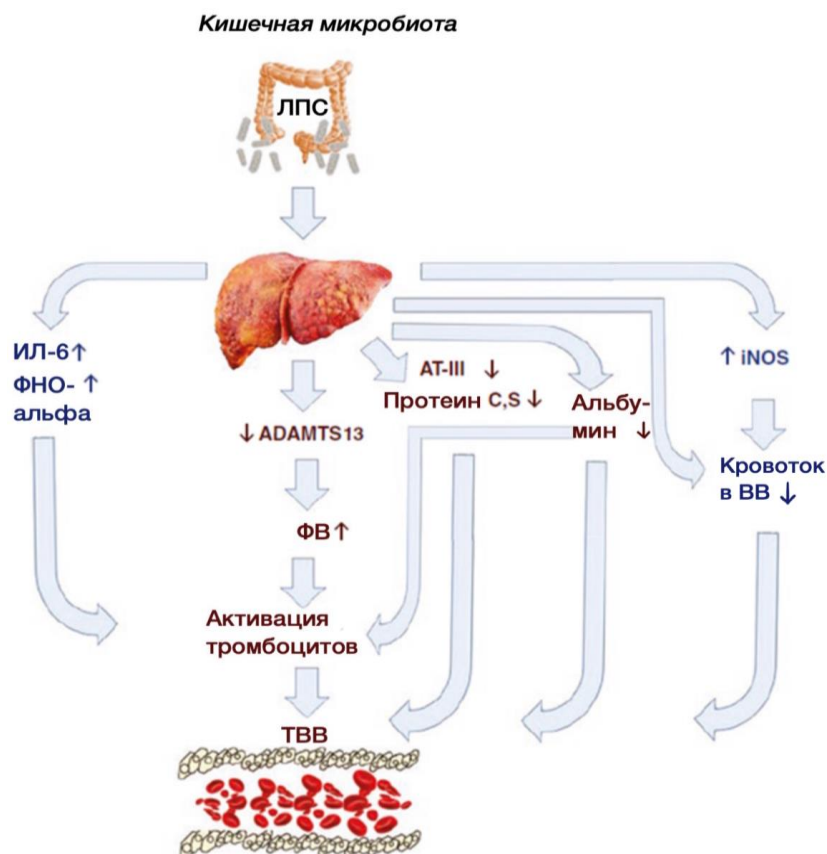


Рисунок 3 – Роль эндотоксинемии в развитии ТВВ при ЦП (по R.Das и соавт., 2021г., [52], перевод на русский – автора)

Механизм тромбообразования при ГЦР и других злокачественных опухолях связан с повышением активности и функции тромбоцитов, индукцией образования тромбина, гипофибринолизом, повышением уровня протромботических микровезикул, что в совокупности способствует гиперкоагуляции и тромбозу [37].

Влияние наследственных и приобретенных тромбофилий на развитие ТБВ при ЦП до сих пор остается предметом дискуссий.

Наиболее значимые наследственные тромбофилии – мутация G20210A в гене протромбина и мутация фактора V Лейден. В трех метаанализах показана ассоциация этих мутаций с развитием ТБВ у пациентов с ЦП, однако включенные в метаанализы работы имели смещенные результаты из-за разного качества исследований и небольшого числа пациентов в них [31; 99; 100].

Полиморфизмы генов метилентетрагидрофолатредуктазы C677T (methylenetetrahydrofolatereductase C677T, MTHFR C677T) и PAI-1 5G/4G в некоторых исследованиях также ассоциированы с повышением риска ТБВ, при этом в метаанализе и систематическом обзоре S. D. Ma и соавт. [99] полиморфизм в гене MTHFR C677T не повышал риск ТБВ у пациентов с ЦП.

Среди соматических мутаций наиболее часто с ТБВ ассоциирована мутация V617F в 14 экзоне гена янус киназы 2 – JAK2 – характерного маркера Ph-негативных МПЗ. В ретроспективном исследовании B. Saugel и соавт. [205] мутация в гене JAK2 чаще наблюдалась у пациентов с ЦП и ТБВ по сравнению с группой контроля, в другой ретроспективной работе R. Ayala и соавт. [106] с включением 271 человек – мутация в гене JAK2 не обнаружена у пациентов с цирротическим и нецирротическим ТБВ, а также в группе контроля.

Данные о содержании природных антикоагулянтов (протеинов C и S, антитромбина) у пациентов с ЦП противоречивы. Так, в клинических рекомендациях по профилактике и лечению кровотечений и тромбоза у пациентов с ЦП Европейской ассоциации по изучению печени [65] показано снижение синтеза природных антикоагулянтов у пациентов с ЦП, а в метаанализе X. Qi и соавт. [157] концентрация протеинов C и S и антитромбина у пациентов с ТБВ и без него не различалась.



Следует отметить, что большинство имеющихся исследований, посвященных влиянию наследственных и приобретенных тромбофилий на развитие ТБВ у больных ЦП, являются ретроспективными, характеризуются небольшой выборкой, неоднородны по дизайну, демографическим признакам, критериям диагностики ТБВ и методу оценке тромбофилий [25; 124; 134; 139; 141; 200]. Кроме того, в этих исследованиях не оценивалось влияние тромбофилий на естественное течение тромбоза и ответ на лечение.

В настоящее время общепринятых рекомендаций по необходимости скрининга на наследственные тромбофилии, включая МПЗ, всех пациентов с ЦП и ТБВ нет [16; 46; 157]. Большинство международных сообществ рекомендуют проведение скрининга у пациентов в группе высокого риска: при наличии наследственного анамнеза тромбозов, тромбозов нескольких локализаций, рецидивирующих тромбозов, спленомегалии с нормальным или повышенным уровнем тромбоцитов [101; 217].

Среди защитных факторов, препятствующих развитию ТБВ, рассматривают содержание альбумина в крови [174]. По данным исследования S. Basili и соавт. [174] уровень альбумина обратно коррелирует с развитием ТБВ, предотвращая развитие ТБВ за счет снижения активации тромбоцитов путем блокирования оксидативного стресса.

Кроме того, в исследовании D. P. Mikhailidis и соавт. [119] было показано, что гипоальбуминемия может приводить к снижению биодоступности простациклина – ингибитора агрегации тромбоцитов, что также способствует тромбозу.

В опубликованном в этом году ретроспективном исследовании J. Ding и соавт. [127] уровень альбумина был ниже среди пациентов с ЦП и ТБВ и обозначен как один из факторов риска ТБВ наряду с концентрацией Д-димера, наличием ВРВ пищевода и/или желудка, спленэктомией в анамнезе, диаметром ВВ. В ряде других исследований низкий уровень альбумина также ассоциировался с развитием ТБВ, независимо от стадии ЦП по Child-Pugh [39; 69; 174; 197]. К настоящему времени опубликованы исследования о положительном влиянии альбумина на

профилактику развития некоторых осложнений ЦП, однако среди них ТВВ не изучался [111; 118].

### 1.3.3. Повреждение эндотелия

Хорошо известно, что бактериальная транслокация ассоциирована с развитием таких осложнений ЦП, как гепаторенальный синдром, ПЭ и спонтанный бактериальный перитонит (СБП). Также установлено, что бактериальная транслокация способствует развитию эндотелиальной дисфункции, которая играет значимую роль в развитии ТВВ (рисунок 3) [94].

Дисфункция эндотелия при ЦП связана с изменением уровня оксида азота (NO), который образуется в эндотелии под действием фермента NO синтазы [5]. При ЦП наблюдается снижение активности NO синтазы в эндотелии внутрипеченочных сосудов за счет накопления асимметричного диметиларгинина (asymmetric dimethylarginine, ADMA) в общем кровотоке на фоне хронического системного воспаления низкой степени активности и оксидативного стресса и посттрансляционных модификаций NO синтазы, снижающих активность фермента [105; 120; 121].

В то же время, в спланхническом кровотоке наблюдается повышенная продукция NO эндотелием в результате системного воспаления, выработки провоспалительных цитокинов, фактора роста эндотелия, что вызывает спланхническую вазодилатацию и приводит к гипердинамическому кровообращению. Формирующийся в результате застой крови в портальной системе вызывает повреждение эндотелия, поддерживая порочный круг. Подтверждением этому является корреляция уровня маркеров эндотелиальной дисфункции – фактора Виллебранда, изопростана, р-селектина – с градиентом внутрипеченочного венозного давления [83; 221]. В ранее проведенных исследованиях продемонстрировано, что ЦП ассоциирован с развитием так

называемого хронического системного воспаления низкой степени активности, поддерживаемого провоспалительными медиаторами (С-реактивный белок, интерлейкин-1-бета (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ), IL-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$ ), повышенная концентрация которых обусловлена увеличением кишечной проницаемости и нарушением кишечной микрофлоры вследствие ПГ [29; 150].

Увеличение уровня липополисахаридов (ЛПС) и гликолипидов мембраны грам-негативных бактерий в системной циркуляции коррелирует с повышением образования тромбина, что позволяет предполагать взаимосвязь между уровнем ЛПС и активацией свертывающей системы крови.

В недавно проведенных исследованиях установлено, что у пациентов с ЦП в портальном кровотоке, по сравнению с системным, обнаруживаются более высокие концентрации эндотоксинов – ЛПС и эндотелиальных микрочастиц, свидетельствующих о преимущественном повреждении эндотелия именно в ВВ [73]. Одновременно с этим в ВВ определены повышенные концентрации фактора Виллебранда и фактора VIII, которые прямо коррелировали с содержанием ЛПС [9; 82; 219], и низкий уровень тромбомодулина [102; 165]. Кроме того, у пациентов с ЦП обнаружена повышенная концентрация IL-6, ассоциированная с развитием ТВВ [188]. Транслокация бактерий через тонкую кишку в портальную систему способствует развитию эндотоксинемии и поддержанию хронического системного воспаления низкой степени активности.

Операции на органах брюшной полости, включая спленэктомию, TIPS, также рассматриваются как факторы риска ТВВ за счет повреждения эндотелия и нарушения портального кровотока [178]. Склеротерапия ВРВ в проспективном исследовании L. Amitrano и соавт. [141] показана как фактор риска ТВВ. В другом проспективном исследовании D. Politoske и соавт. [138], ассоциация между склеротерапией ВРВ и ТВВ не установлена.

#### 1.4. Клиническая картина и прогноз

ТБВ у пациентов с ЦП может являться случайной находкой при плановом инструментальном обследовании. Частичный ТБВ обычно развивается бессимптомно или сопровождается неспецифическими симптомами в виде тошноты, рвоты, дискомфорта в животе, диареи, снижения аппетита [47]. Оклюзивный ТБВ может манифестировать острой абдоминальной болью, которая сохраняется несколько часов или дней при отсутствии перитонеальных знаков или манифестировать кровотечением из ВРВ. При распространении ТБВ на ВБВ и её ветви могут появляться симптомы ишемии/инфаркта тонкой кишки (интенсивная боль в животе, стул с примесью крови) [147]. В исследовании L. Amitrano и соавт. [141] у 2/3 пациентов с ЦП и острым симптоматическим ТБВ он манифестировал кровотечением, ассоциированным с ПГ, у остальных – абдоминальной болью. Среди 14 пациентов с абдоминальной болью у 10 был обнаружен инфаркт тонкой кишки, четверо из них умерли. Наличие выраженных портосистемных коллатералей у пациентов с ЦП обуславливает редкое развитие мезентериальной ишемии при вовлечении в тромбоз ВБВ [217].

Влияние ТБВ на течение и прогноз ЦП остается предметом дискуссии [217]. Согласно исследованию A. Shukla и соавт. [179] ТБВ может быть триггером острой печеночной недостаточности на фоне хронической (Acute on Chronic Liver Disease, ACLF), а может возникать вследствие ACLF. Так, с одной стороны, острый ТБВ может снижать ток крови к печени, вызывая её ишемическое повреждение и способствуя развитию ACLF (тип А). С другой стороны, так как ACLF сопровождается системным воспалением и эндотоксинемией, ACLF может сам по себе служить предиктором ТБВ (тип С). Наконец, ACLF может возникать на фоне существующего ТБВ (тип В) [179].

S. K. Sarin и соавт. [211] предложили критерии для оценки риска развития ТБВ при ЦП. Большие критерии: класс В/С по Child-Pugh, ТБВ в анамнезе, наследственная тромбофилия, малые критерии: наличие портосистемных

коллатералей, ГЦР, анамнез тромбоза другой локализации или выкидыша, недавно проведенная операция на брюшной полости, снижение скорости портального кровотока менее 15 см/сек, острая боль в животе или прогрессирование ПГ. Наличие двух больших или одного большого и двух малых критериев повышает вероятность выявления ТВВ. Однако проспективных исследований, демонстрирующих предсказательную способность и точность этой модели, нет.

Согласно большинству проспективных [39; 91; 149] и ретроспективных [54; 125] исследований, ТВВ не способствует прогрессированию ЦП и повышению риска летального исхода. Так, в крупном исследовании, проведенном на базе объединенной сети распределения органов (United Network for Organ Sharing, UNOS), с включением пациентов, находящихся в листе ожидания ОТП, среди пациентов с ТВВ отмечалась более низкая летальность [149]. В другом небольшом исследовании развитие ТВВ не ассоциировалось с декомпенсацией ЦП [39].

Однако в проспективном рандомизированном исследовании E. Villa и соавт. [74] применение эноксапарина 4000 Ед/сут в течение года у пациентов с классом В/С (7-10 баллов) по Child-Pugh не только предотвращало развитие ТВВ, но и улучшало выживаемость и снижало риск декомпенсации, что, вероятно, связано как с профилактикой тромбоза, так и снижением бактериальной транслокации и системного воспаления.

В крупном ретроспективном исследовании Y. Zhang и соавт. [155] распространенность ТВВ была выше среди пациентов с острой декомпенсацией ЦП, включая кровотечение из ВРВ.

В проспективном исследовании H. Maeyama и соавт. [54] прогрессирование ТВВ сопровождалось нарастанием асцита, однако кумулятивная выживаемость в группах с ТВВ и без него не различалась.

В другом исследовании L. Amitrano и соавт. [141] у 39% пациентов с ЦП и впервые выявленным ТВВ было отмечено кровотечение, ассоциированное с ПГ.

Кроме того, по данным ряда исследований ТВВ ассоциирован с повышением риска кровотечения из ВРВ пищевода и/или желудка и рецидива кровотечения,

снижением вероятности успешного лечения ВРВ пищевода и/или желудка [51; 155; 160].

Долгое время наличие ТВВ у пациентов с ЦП считалось фактором, ассоциированным с повышением технической сложности проведения ОТП, высокой частотой ретромбоза, потерей трансплантата и повышением летальности [142; 148]. Согласно исследованию М. А. Yerdel и соавт. [145] и метаанализу К.И. Rodríguez-Castro и соавт. [113] только окклюзивный ТВВ повышает посттрансплантационную летальность. В настоящее время благодаря совершенствованию хирургической техники посттрансплантационная выживаемость таких пациентов увеличилась [225]. Так, по данным метаанализа исследований, проведенных после 2000 года, посттрансплантационная выживаемость у пациентов с ЦП и ТВВ не отличалась от таковой у пациентов без ТВВ [30].

В другом метаанализе у пациентов с ТВВ отмечалась более высокая 30-дневная и однолетняя летальность, чем у пациентов без тромбоза, а выживаемость пациентов с окклюзивным и частичным ТВВ не различалась [123].

ТВВ с распространением на ВВВ представляет особые трудности при ОТП, так как иногда требует применения нефизиологических реконструктивных методик, таких как ренопортальный анастомоз, кавопортальная гемитранспозиция, артериализация ВВ, которые чаще, чем традиционные хирургические техники ассоциированы с неблагоприятным исходом [26].

## 1.5. Диагностика

Как правило, первым методом инструментального обследования, который позволяет выявить ТВВ, является УЗИ. Чувствительность ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) в выявлении ТВВ составляет более 75% [76]. Свежий ТВВ представляет собой гипо- или изоэхогенные гетерогенные массы в просвете сосуда

[190]. Напротив, хронический тромбоз за счет фиброзного компонента гиперэхогенный. Тромбоз может замедлять ток крови в ВВ или препятствовать ему, а также увеличивать диаметр ВВ [107]. УЗИ – недорогой, легкодоступный и безопасный метод исследования. Однако точность УЗИ зависит от опыта специалиста, технического уровня аппарата, наличия ожирения; кроме того, УЗИ недостаточно хорошо выявляет пристеночный ТВВ и тромбоз ВВВ. Наконец, при УЗИ сложно отличить опухолевый (инвазирующий ВВ) ТВВ от неопухолевого [96].

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастным усилением обладает большей чувствительностью (90,9%) и специфичностью (100%) в выявлении ТВВ, по сравнению с УЗДГ, поэтому согласно международным рекомендациям всем пациентам, у которых при УЗИ выявлен ТВВ, рекомендуется проведение МСКТ [5]. При МСКТ без контрастирования свежие тромбы выглядят как гиперденсные массы, тогда как хронические тромбы при отсутствии кальцификации могут не выявляться [63]. При МСКТ с контрастированием просвет тромбированного сосуда не контрастируется, в некоторых случаях может наблюдаться сосудистая сеть вокруг ВВ вследствие пролиферации мелких сосудов вены [15].

Критерии опухолевой инвазии ВВ включают в себя увеличение диаметра ВВ, контрастирование тромба в артериальную фазу, неоваскуляризация, расстояние от опухоли до тромба менее 2 см, размер опухоли более 5 см [215; 216].

В недавно опубликованные критерии A-VENA (A - alpha-fetoprotein >1000 ng/dL (АФП >1000 нг/дл), V - venous expansion (увеличение диаметра ВВ), E - thrombus enhancement (контрастирование тромба в артериальную фазу), N – neovascularity (неоваскуляризация), A - adjacent to HCC (расстояние от опухоли)) входят все перечисленные выше факторы, за исключением размера опухоли, а также значение АФП >1000 нг/дл. При наличии трех и более факторов устанавливается диагноз опухолевой инвазии ВВ [62].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) также используется для диагностики ТВВ, обладает хорошим профилем безопасности, однако её

применение ограничено низкой доступностью, высокой стоимостью, невозможностью проведения исследования при наличии металлических имплантатов, влиянием движений больного на качество изображения [16]. Также нужно иметь в виду, что МРТ, в отличие от УЗИ и МСКТ, не выявляет кальцинированные тромбы [40].

## 1.6. Лечение

Решение о необходимости лечения ТБВ принимается в зависимости от сроков и распространенности тромбоза, наличия симптомов, связанных с ТБВ, планирования ОТП [178]. Пациенты с подозрением на ишемию тонкой кишки требуют незамедлительного начала антикоагулянтной терапии и определения показаний для проведения хирургического лечения [217]. Необходимость проведения терапии ТБВ в остальных случаях остается предметом дискуссии, показания для лечения ТБВ при ЦП в международных рекомендациях (Baveno VII 2022, AASLD 2021, Американская коллегия гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology, ACG) 2020, Международный конгресс по изучению коагуляции при заболеваниях печени (International Coagulation in Liver Diseases Conference, ICLDC) 2018, Европейская ассоциация по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) 2015) различаются. При отсутствии симптомов ишемии тонкой кишки главной целью терапии является профилактика распространения тромбоза, который может привести к прогрессированию ПГ и увеличить техническую сложность ОТП [173; 217].

Если пациент не является потенциальным кандидатом на ОТП, решение о проведении лечения ТБВ принимается индивидуально.



### 1.6.1. Антикоагулянтная терапия

Антикоагулянтная терапия – основной метод лечения ТБВ. По данным мета-анализов, частота реканализации ТБВ на фоне антикоагулянтной терапии независимо от степени окклюзии составляет 66,6%-71,5%, при окклюзивном тромбозе – 49,8%-53%; частота прогрессирования тромбоза – 5,7-9%. Раннее начало антикоагулянтной терапии (в течение 14 дней в одном исследовании [70] и 6 мес. в других [113; 156; 166]) – главный фактор, определяющий успешность лечения. Эффективность антикоагулянтной терапии также зависит от распространенности тромбоза, степени окклюзии ВБВ, содержания тромбоцитов, наличия в анамнезе кровотечения, ассоциированного с ПГ, размеров селезенки [22; 70; 115; 126; 215]. Следует отметить, что при прекращении терапии рецидив ТБВ наблюдался в 30-40% случаев в течение 2-5 месяцев [70; 108; 168]. Это объясняет, почему согласно большинству рекомендаций антикоагулянтная терапия ТБВ должна проводиться не менее 6 месяцев, а в случае наличия показаний для ОТП – до проведения ОТП. При этом AASLD рекомендует проведение инструментального контроля каждые 2-3 месяца для оценки эффективности терапии.

По данным исследований, частота кровотечений среди пациентов, которым проводилась антикоагулянтная терапия, и среди пациентов без лечения была сопоставима (10,3 vs 11%) [22; 67]. Более того, при развитии кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (источники: ВРВ, портальная гастропатия, язва желудка или двенадцатиперстной кишки) антикоагулянтная терапия не снижала эффективность его лечения в течение первых 5 дней и не повышала 6-недельную летальность [89]. Главным фактором риска кровотечения любой локализации у пациентов с ЦП и ТБВ, получавших антикоагулянты, было содержание тромбоцитов  $< 50 \times 10^9/\text{л}$  [166].

В настоящее время для лечения ТБВ применяются антагонисты витамина К, низкомолекулярные гепарины (НМГ), нефракционированные гепарины (НФГ) и прямые оральные антикоагулянты (ПОАК).

НМГ являются препаратами выбора при ТБВ (Таблица 1). Их существенным недостатком является парентеральный способ применения, поэтому их чаще используют в качестве «мост-терапии» до перехода на ПОАК или антагонисты витамина К. В небольшом исследовании было показано, что эффективность применения эноксапарина в дозе 1 мг/кг дважды в день и в дозе 1,5 мг/кг 1 раз в день не различалась, но частота осложнений в первом случае была меньше [71].

Таблица 1 – Характеристики гепаринов, используемых при лечении тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени

Характеристика	Нефракционированный гепарин	Низкомолекулярный гепарин
Способ применения	Внутривенный	Подкожный
Частота применения	Инфузионно	1-2 раза в день
Период полувыведения	От нескольких минут до 1-2 часов	4-12 часов
Особенности абсорбции и биодоступности	С осторожностью при гипоальбуминемии	Биодоступность 85-95%, с осторожностью при гипоальбуминемии
Оценка эффективности и безопасности	АЧТВ или анти-Ха-активность	Не требуется. С осторожностью при СКФ <15 мл/мин/м <sup>2</sup> , ожирении, у женщин
Побочные эффекты	– кровотечение / гематома – гепарин-индуцированная тромбоцитопения (+++) – гиперкалиемия	– кровотечение / гематома – гепарин-индуцированная тромбоцитопения (++) – изменение печеночных функциональных тестов
Риск кровотечений	++	++
Антидот	Протамина сульфат	Протамина сульфат
Преимущества при ЦП	– возможно использование при снижении СКФ – короткий период полувыведения	– подкожный способ введения – возможность отмены перед инвазивными процедурами
Недостатки при ЦП	– не подходит для длительного применения – трудности в мониторинговании с помощью определения анти-Ха-активности из-за снижения антитромбина	– невозможность применения при выраженном снижении СКФ – трудности в мониторинговании с помощью определения анти-Ха-активности из-за снижения антитромбина

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Показано ли снижение дозы в случае высокого риска кровотечения (например, при выраженной тромбоцитопении) неясно, однако снижение дозы НМГ в небольшом исследовании не влияло на эффективность терапии [14]. Определение анти-Ха-активности для оценки эффективности НМГ в данном случае не показано, так как из-за снижения уровня антитромбина у больных ЦП, анти-Ха-активность может оставаться низкой даже при достаточном противосвертывающем эффекте НМГ [93; 112]. В некоторых случаях определение анти-Ха-активности используется для коррекции дозы НМГ у пациентов с кровотечениями, особенно при морбидном ожирении и почечной недостаточности. НФГ также могут использоваться для быстрого достижения эффекта, однако их длительный прием ограничивает внутривенный способ применения [16] (Таблица 1).

Фондапаринукс натрия селективно угнетает фактор Ха, связываясь с антитромбином, в результате чего ингибирует образование тромбина. При этом фондапаринукс не оказывает прямого влияния на тромбин (фактор IIa) и тромбоциты и вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению намного реже, чем НМГ [79; 191]. В ретроспективном исследовании применение фондапаринукса натрия продемонстрировало более высокую частоту реканализации ТВВ, по сравнению с НМГ, при применении в течение 36 мес. (77% vs 51%;  $p=0,001$ ), однако его использование чаще ассоциировалась развитием кровотечений (27% vs 13%;  $p=0,06$ ) [43].

Антагонисты витамина К также продемонстрировали высокую эффективность и безопасность в лечении ТВВ, однако наличие узкого терапевтического окна и сложность коррекции дозы по МНО затрудняет их использование у пациентов с декомпенсированным ЦП [68] (Таблица 2).

Таблица 2 – Характеристики пероральных антикоагулянтов, используемых при лечении тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени

Характеристика	Антагонисты витамина К	Прямые оральные антикоагулянты
<b>Частота применения</b>	1 раз в день	1-2 раза в день
<b>Период полувыведения</b>	10-24 часа	6-18 часов
<b>Особенности абсорбции и биодоступности</b>	Зависит от диеты и наличия портальной энтеропатии	Зависит от наличия портальной энтеропатии

## Продолжение Таблицы 2

Характеристика	Антагонисты витамина К	Прямые оральные антикоагулянты
<b>Оценка эффективности и безопасности</b>	Протромбиновое время и МНО (2-3)	Не требуется, особенно при СКФ > 15 мл/мин/м <sup>2</sup> , отсутствии ожирения, у мужчин
<b>Функция почек</b>	Противопоказаны при выраженном снижении СКФ, гемодиализе	– коррекция дозы не требуется – не рекомендуются при СКФ < 15 мл/мин/м <sup>2</sup>
<b>Побочные эффекты</b>	кровотечение / гематома	– кровотечение / гематома – изменение печеночных функциональных тестов
<b>Риск кровотечений</b>	++	Апиксабан: + Дабигатран/Эндоксабан: ++ Ривароксабан: +++
<b>Антидот</b>	Витамин К	андексанет альфа (апиксабан, эндоксабан, ривароксабан) идаруцизумаб (дабигатран)
<b>Преимущества при ЦП</b>	Пероральный прием	– пероральный прием – нет необходимости в мониторинге – меньше межлекарственных взаимодействий, чем у антагонистов витамина К
<b>Недостатки при ЦП</b>	Сложность в мониторинге по МНО	– не рекомендуются при ЦП класса С по Child-Pugh – с осторожностью при классе В по Child-Pugh – высокая стоимость

Среди ПОАК, применяемых для лечения ТБВ, выделяют ингибиторы тромбина (дабигатран) и фактора Ха (ривароксабан, апиксабан и эндоксабан) (Таблица 2). Их главными преимуществами являются пероральный способ применения и низкая частота межлекарственных взаимодействий.

Однако если у пациентов с ЦП класса А применение ПОАК не ограничено, то пациентам с классом В следует назначать ПОАК с осторожностью (особенно ривароксабан, концентрация которого может повышаться при печеночной недостаточности), а при классе С назначение ПОАК не рекомендуется [59].

Ограничения в использовании ПОАК при декомпенсированном ЦП связаны с недостаточным количеством данных об их фармакокинетике при ЦП классов В/С по Child-Pugh. По данным исследований уровень белков в плазме крови, функция цитохрома P450, экскреция желчными протоками, почечный клиренс могут влиять

на метаболизм этих препаратов, оказывая непредсказуемый эффект при ЦП [178; 217].

Применение ривароксабана при ЦП класса В и С не рекомендуется в связи с потенциальной гепатотоксичностью препарата [24; 223]. Апиксабан может использоваться при ЦП класса А и В, однако в отношении класса С данных недостаточно [223].

В недавно проведенном метаанализе частота реканализации ТВВ при применении ПОАК была выше (87,3%) по сравнению с применением антагонистов витамина К (44,1%) [72].

В ряде ретроспективных исследований [27; 61; 122; 169; 192] и мета-анализах [60; 170] профиль безопасности ПОАК при ЦП по сравнению с антагонистами витамина К не отличался. В систематическом обзоре и метаанализе S. A. Nisly и соавт. [170] ПОАК не отличались от других антикоагулянтов по частоте кровотечений. Однако стоит иметь в виду, что риск кровотечений зависит от тяжести ЦП. В исследовании G. Semmler и соавт. [169] было продемонстрировано, что частота спонтанных кровотечений прямо коррелирует с выраженностью печеночной недостаточности. Простота в применении, наличие антидотов (идаруцизумаб для апиксабана, андексанет альфа для ривароксабана и апиксабана) привели к широкому использованию ПОАК.

Перед проведением антикоагулянтной терапии следует оценить риск кровотечений, выраженность портальной гастропатии, ВРВ, при наличии показаний выполнить ЭЛ (эндоскопическое лигирование) или начать терапию бета-блокаторами. Выбор препарата для проведения антикоагулянтной терапии зависит от тяжести ЦП, функции почек, возможности применения пациентами парентеральных форм препаратов. При проведении антикоагулянтной терапии необходимо оценивать динамику тромбоза, мониторировать осложнения.

Согласно недавно проведенным исследованиям профилактика кровотечения из ВРВ пищевода не должна откладывать начало антикоагулянтной терапии, так как применение НМГ при профилактическом ЭЛ не повышает риск кровотечения

у пациентов с ЦП [164; 217]. Это утверждение требует подтверждения в проспективных исследованиях.

Проведение антикоагулянтной терапии пациентам с опухолевой инвазией ВВ не имеет преимуществ при отсутствии мезентериальной ишемии. В случае острой ишемии тонкой кишки следует оценить риск и пользу антикоагулянтной терапии [16].

ТВВ до ОТП повышает риск развития ТВВ после трансплантации, особенно при распространенном тромбозе и формировании нефизиологичных анастомозов [131]. Рандомизированных исследований, демонстрирующих улучшение посттрансплантационной выживаемости на фоне проведения антикоагулянтной терапии по поводу ТВВ, найти не удалось. Согласно рекомендациям AASLD, в связи с недостаточным количеством данных антикоагулянтная терапия пациентам с ТВВ, состоящим в листе ОТП, не показана [217].

В то же время, в консенсусе Baveno VII антикоагулянтная терапия рекомендуется всем пациентам с ТВВ в листе ожидания ОТП, независимо от степени окклюзии ВВ, для предотвращения его распространения [173].

В исследовании M. Senzolo и соавт. [46] длительная антикоагулянтная терапия у пациентов с декомпенсированным ЦП способствовала реканализации ТВВ, снижала летальность, не повышая риск кровотечения. По данным метаанализа E. Valeriani и соавт. [20] проведение антикоагулянтной терапии повышало вероятность реканализации ТВВ, снижало риск распространения тромботического процесса, массивного кровотечения и летального исхода.

В недавно проведенном метаанализе A. Guerrero и соавт. [23] проведение антикоагулянтной терапии пациентам с ЦП и ТВВ снижало летальность от всех причин, независимо от характера ТВВ и достижения реканализации; а также повышало шансы реканализации ТВВ в 3,45 раза. В то же время, среди больных, получавших антикоагулянтную терапию, были выше шансы кровотечений, не ассоциированных с ПГ.

В ретроспективном исследовании Z. Zhang и соавт. [167] в группе пациентов с ЦП и ТВВ, получавших антикоагулянтную терапию, частота реканализации ТВВ

была выше (44,4% vs 20,0%,  $p = 0,016$ ), прогрессирования ТВВ – ниже (7,4% vs 30,0%, log-rank  $p = 0,026$ ), при этом частота кровотечений не различалась. Кроме того, среди пациентов, получавших антикоагулянты, был ниже балл по Child-Pugh.

Нередко при ЦП происходит спонтанная реканализация ТВВ [39; 54; 68; 90; 156; 183]. В исследовании Н. Maruyama и соавт. [54] частота спонтанной реканализации ТВВ составила 47,6%, ТВВ оставался без динамики за время наблюдения у 45,2%, прогрессирование отмечалось у 7,2%. По данным других исследований, частота спонтанной реканализации или отсутствия прогрессирования ТВВ без лечения антикоагулянтами составляет 33-75% [39]. Стоит отметить, что большинство пациентов, включенных в эти исследования, имели компенсированное заболевание печени.

Согласно метаанализу L. Loffredo и соавт. [67], частота спонтанной реканализации составляет 42% среди пациентов, не получавших антикоагулянты, и 71% среди принимавших антикоагулянтную терапию. Однако спонтанная реканализация встречается чаще при компенсированном ЦП и частичном ТВВ (70%) и намного реже при декомпенсированном ЦП и у пациентов, состоящих в листе ожидания ОТП. Частота прогрессирования тромбоза при отсутствии лечения – 33% vs 9% на фоне терапии антикоагулянтами ( $p < 0,0001$ ).

Рецидив ТВВ после спонтанной реканализации по данным исследований отмечается у 21,3-45% больных [39].

Интересно, что частота реканализации ТВВ на фоне антикоагулянтной терапии меньше, чем для тромбозов других локализаций, особенно при хроническом тромбозе [195]. Объяснение этому было предложено в работе E. G. Driever и соавт. [128]. В этом исследовании описана структура неопухолевого ТВВ у 79 пациентов, состоящих в листе ожидания ОТП. ТВВ был образован утолщенной интимой ВВ, напоминающей фиброз интимы, при этом только 1/3 тромба содержала фибрин. Таким образом, речь идет, скорее, о стенозе ВВ, чем истинном тромбозе, а низкое содержание фибрина объясняет малоэффективность антикоагулянтной терапии.

### 1.6.2. Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование

С целью реканализации ТВВ также проводится TIPS. Применение TIPS способствует устранению венозного застоя, увеличению скорости гепатопетального портального кровотока, что приводит к реканализации ТВВ. По данным метаанализа N. Valentin и соавт. [198] полная реканализация ВВ была достигнута у 81-84%, причем эффективность TIPS была выше, чем антикоагулянтной терапии [21; 44]. В двух рандомизированных исследованиях эффективность TIPS в профилактике рецидива кровотечения из ВРВ пищевода и достижении реканализации ВВ была выше, чем стандартной терапии (ЭЛ + пропранолол + антикоагулянты) и не повышала риск ПЭ и других осложнений; выживаемость пациентов в группах TIPS и стандартной терапии не различалась [18; 49].

Наибольшую трудность представляют пациенты с КТВВ или не визуализируемым внутрипеченочным стволом ВВ или её ветвей. У таких пациентов реканализации ТВВ добиваются путем ангиопластики/стентирования ВВ с последующим наложением TIPS. Эффективность данного метода лечения достигает 90% (75-100%) [140; 154; 213].

Согласно последним рекомендациям показаниями для проведения TIPS являются: неэффективность антикоагулянтной терапии или наличие противопоказаний для ее проведения, хронический ТВВ или КТВВ с наличием рефрактерных к терапии осложнений ПГ, хронический ТВВ, затрудняющий формирование физиологических анастомозов между ВВ донора и реципиента при ОТП [13; 132; 217].



### 1.6.3. Тромболитическая терапия

Тромболитическая терапия не нашла широкого применения в лечении ТВВ вследствие высокого риска геморрагических осложнений и большого числа противопоказаний. Регионарный (эндоваскулярный, катетерный тромболизис) обычно выполняют в сочетании с проведением TIPS или механической тромбэктомией при недостаточной эффективности монотерапии антикоагулянтами острого тромбоза вен портальной системы [146]. В рандомизированном контролируемом исследовании с включением 40 пациентов проводилось сравнение эффективности непрерывной инфузии урокиназы в дозе 15 000 МЕ/кг в сутки через верхнюю брыжеечную артерию с проведением TIPS у пациентов с ЦП и ТВВ. Частота реканализация тромбоза ствола ВВ и геморрагических осложнений была сопоставима в группах, однако среди пациентов, получавших тромболитическую терапию, частота реканализации ВВВ и СВ была выше, а ПЭ – ниже [42].

В итальянском одноцентровом исследовании девять пациентов с ЦП и свежим ТВВ получали непрерывную внутривенную инфузию рекомбинантного тканевого активатора плазминогена в дозе 0,25 мг/кг в сутки в сочетании с НМГ в течение 7 дней, при этом у четырех пациентов была достигнута полная реканализация ВВ, у четырех — частичная реканализация ВВ, у одного – ТВВ оставался без динамики; клинически значимых нежелательных явлений отмечено не было [189].

В других небольших исследованиях эффективность системной и регионарной тромболитической терапии не превосходила таковую для антикоагулянтной терапии, а также ассоциировалась с высоким риском осложнений и летального исхода [45; 164; 212]. В связи с потенциальным риском геморрагических осложнений эффективность и безопасность применения тромболитической терапии у пациентов с ЦП и ТВВ требует подтверждения в более крупных рандомизированных исследованиях.

На рисунке 4 представлен алгоритм ведения пациентов с ЦП и ТВВ в соответствии с рекомендациями Baveno VII. Пациентам с острым ТВВ и клинической картиной мезентериальной ишемии при отсутствии противопоказаний рекомендуется проведение антикоагулянтной терапии.

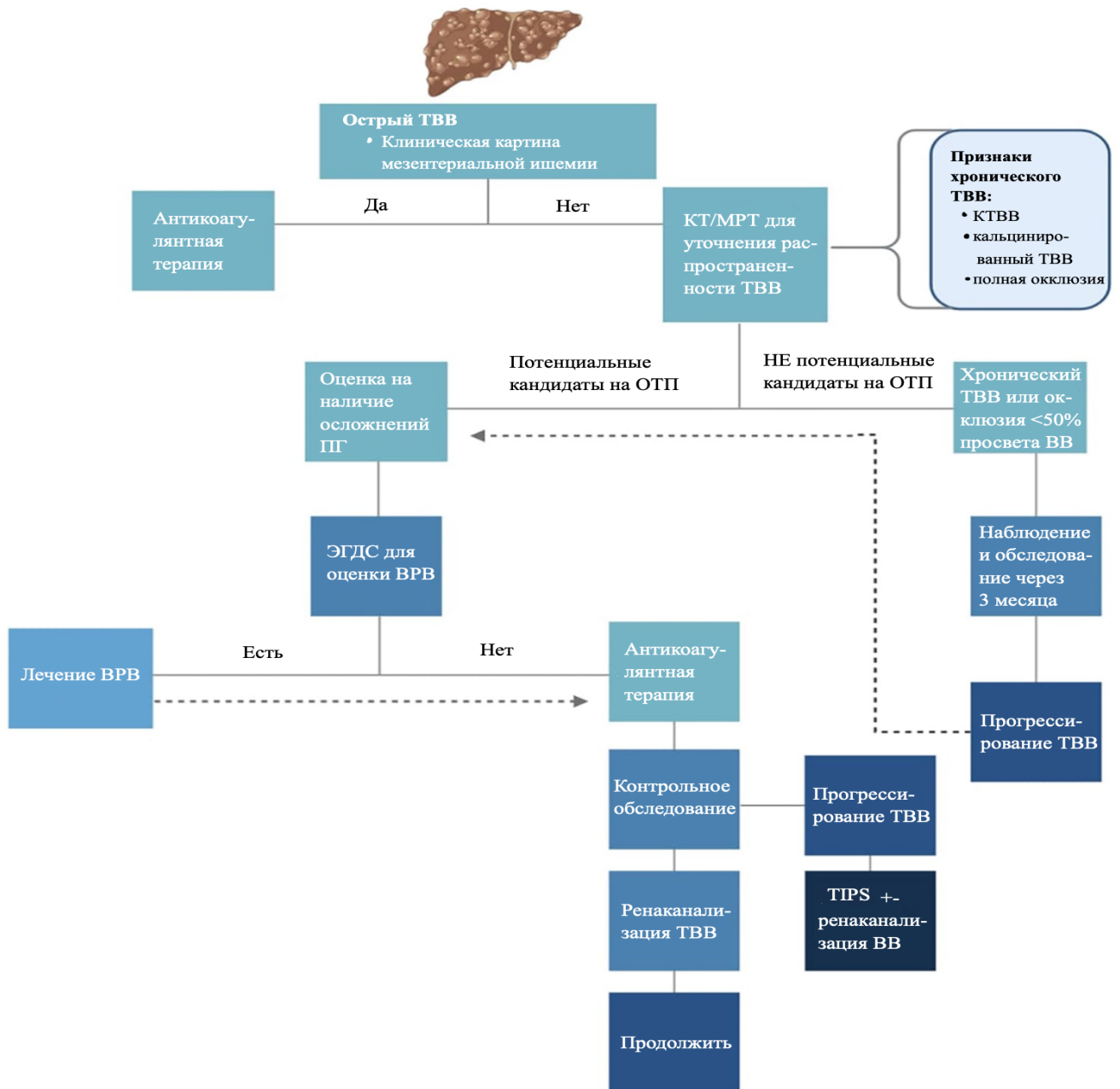


Рисунок 4 – Алгоритм ведения пациентов с ЦП и ТВВ (по S. Prakash и соавт., 2023 г., [146], перевод на русский – автора)

При случайном выявлении ТВВ во время УЗИ следует провести МСКТ и/или МРТ ОБП с контрастированием для оценки распространенности тромбоза,

окклюзии вен портальной системы и исключения хронического ТВВ (КТВВ, кальцинированные тромбы, полная окклюзия). В случае выявления хронического ТВВ или окклюзии просвета ВВ < 50% у пациентов, которые не являются потенциальными кандидатами на ОТП показано повторное инструментальное обследование через 3 месяца.

Пациентам, у которых отмечается прогрессирование ТВВ, а также пациентам, которым планируется проведение ОТП (независимо от локализации, степени окклюзии и протяженности тромбоза) показано назначение антикоагулянтной терапии на длительный срок после эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и лечения ВРВ пищевода и желудка.

В случае неэффективности антикоагулянтной терапии рекомендуется рассмотреть проведение TIPS с реканализацией ВВ или без неё.

Таким образом, ТВВ – частое осложнение ЦП, имеющее многофакторный патогенез, основу которого составляет триада Вирхова. Среди изучаемых факторов риска рассматривают: состояния, ассоциированные с ПГ (асцит, порто-системные шунты, ВРВ, вмешательства на ВРВ), принадлежность к классам В/С по Child-Pugh, применение бета-блокаторов, тромбоцитопению, злокачественные новообразования, спленэктомия и другие хирургические вмешательства на брюшной полости, наследственную и приобретенную тромбофилии. В настоящее время неясно, различаются ли клинические, лабораторные и инструментальные данные пациентов с ЦП и ТВВ у пациентов с классами А и В/С по Child-Pugh, какие факторы у пациентов с ЦП с ТВВ и без него влияют на содержание тромбоцитов, какие клинические, лабораторные, инструментальные параметры позволяют предсказать развитие ТВВ у пациентов с циррозом класса ЦП А и В/С по Child-Pugh.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Определение «Случай», «Контроль», критерии включения, невключения, исключения

Проведено ретроспективное исследование «случай-контроль», одобренное Локальным этическим Комитетом Сеченовского Университета: протокол заседания №31-20 от 11.11.2020.

Определение «Случай»: пациент с ЦП с впервые установленным диагнозом ТВВ на основании ручного просмотра протоколов МСКТ или МРТ органов брюшной полости с контрастированием. Критериями диагноза ТВВ служили: наличие тромба в просвете ствола и / или долевых ветвей ВВ или КТВВ [64].

Определение «Контроль»: пациенты с ТВВ и отсутствием признаков ТВВ на основании данных УЗДГ, МСКТ или МРТ органов брюшной полости с контрастированием.

Диагноз «цирроз печени» устанавливался на основании клинико-лабораторного и инструментального обследований, включая эластометрию печени, морфологического исследования печени согласно клиническим рекомендациям [2].

Общие критерии включения в исследование: возраст 18 лет и старше, наличие клинически значимой ПГ, под которой понималось наличие ВРВ и/или асцита со значениями сывороточно-асцитического альбуминового градиента  $\geq 1,1$  г/дл и концентрацией белка в асцитической жидкости  $< 2,5$  г/дл.

Общие критерии невключения в исследование: наличие в анамнезе ГЦР, состояние после ОТП, беременность.

Общие критерии исключения из исследования: впервые выявленный ГЦР с опухолевой инвазией ВВ. Диагноз инвазирующего ГЦР был установлен на основании критериев A-VENA, согласно которым ТВВ считается инвазирующим

при наличии трех и более из следующих факторов: АФП > 1000 нг/дл, контрастирование тромба в артериальную фазу, неоваскуляризация, расстояние от опухоли до тромба менее 2 см [62].

## **2.2. Дизайн исследования по изучению факторов риска тромбоза воротной вены в общей популяции пациентов с циррозом печени**

Для проведения исследования по данным доступной первичной медицинской документации была создана электронная база данных, состоящая из клинических и анамнестических данных, показателей объективного, лабораторного и инструментального исследований пациентов с диагнозом «цирроз печени» динамически наблюдавшихся в отделении гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко с 01.01.2006 г. по 31.12.2015 г. [6]. Всего в базу данных включено 1512 пациентов 18 лет и старше с ЦП различной этиологии и клинически значимой ПГ (Рисунок 5). У всех включенных пациентов отсутствовали: ГЦР в анамнезе, состояние после ОТП, беременность.

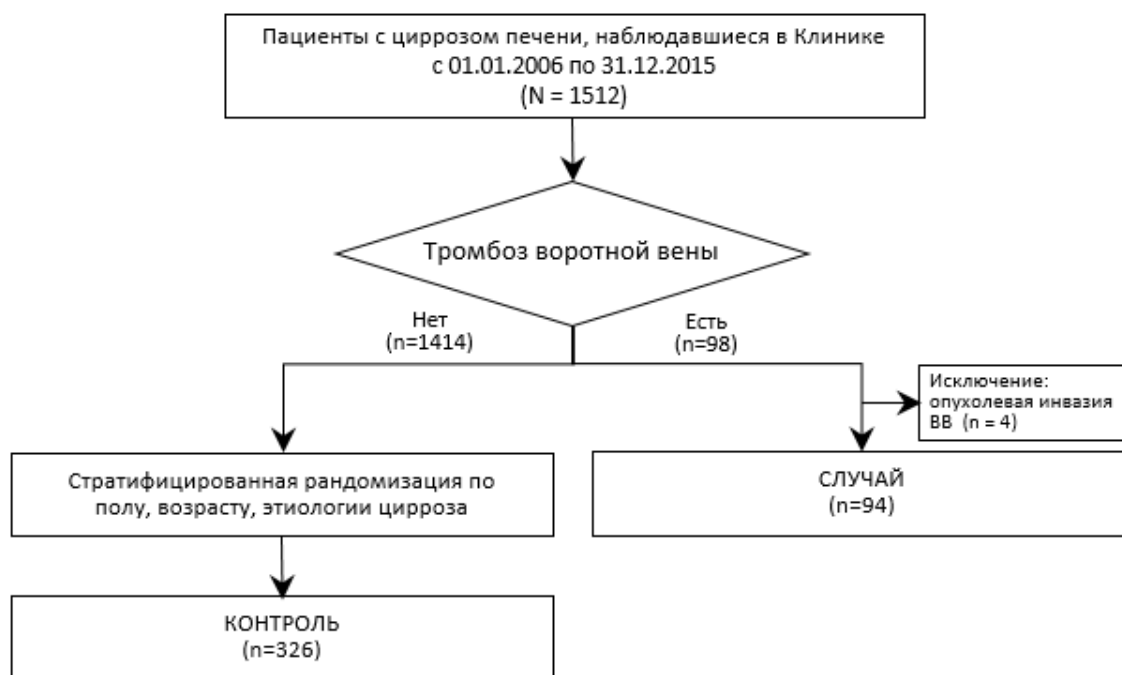


Рисунок 5 – Поточковая диаграмма исследования по изучению факторов риска тромбоза воротной вены в общей популяции пациентов с циррозом печени

Всего к группе «Случай» было отнесено 94 пациента с ТВВ: 52 мужчин и 42 женщины в возрасте от 28 до 80 лет. У большинства пациентов (77%) ЦП развился в результате инфекции вирусами гепатитов и/или злоупотребления алкоголем; по 11% – как исход аутоиммунных/метаболических заболеваний печени и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ); в 1% этиологию уточнить не удалось.

Из базы данных 1414 пациентов без ТВВ методом стратифицированной рандомизации по полу, возрасту и этиологии заболевания отобрано 326 человек в группу «Контроль»; отношение «Случай» : «Контроль» составило 1 : 3-4 [4; 6-11; 163].

### 2.3. Дизайн исследования подгрупп пациентов с наличием и отсутствием тромбоцитопении в общей популяции пациентов с циррозом печени

База данных из п. 2.2. была скорректирована, дополнена и включала в себя информацию, созданную на основе первичной медицинской документации 1752

пациентов с диагнозом «цирроз печени», наблюдавшихся в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко в период с 01.01.2011 г. по 31.12.2021 г. [4] (Рисунок 6).

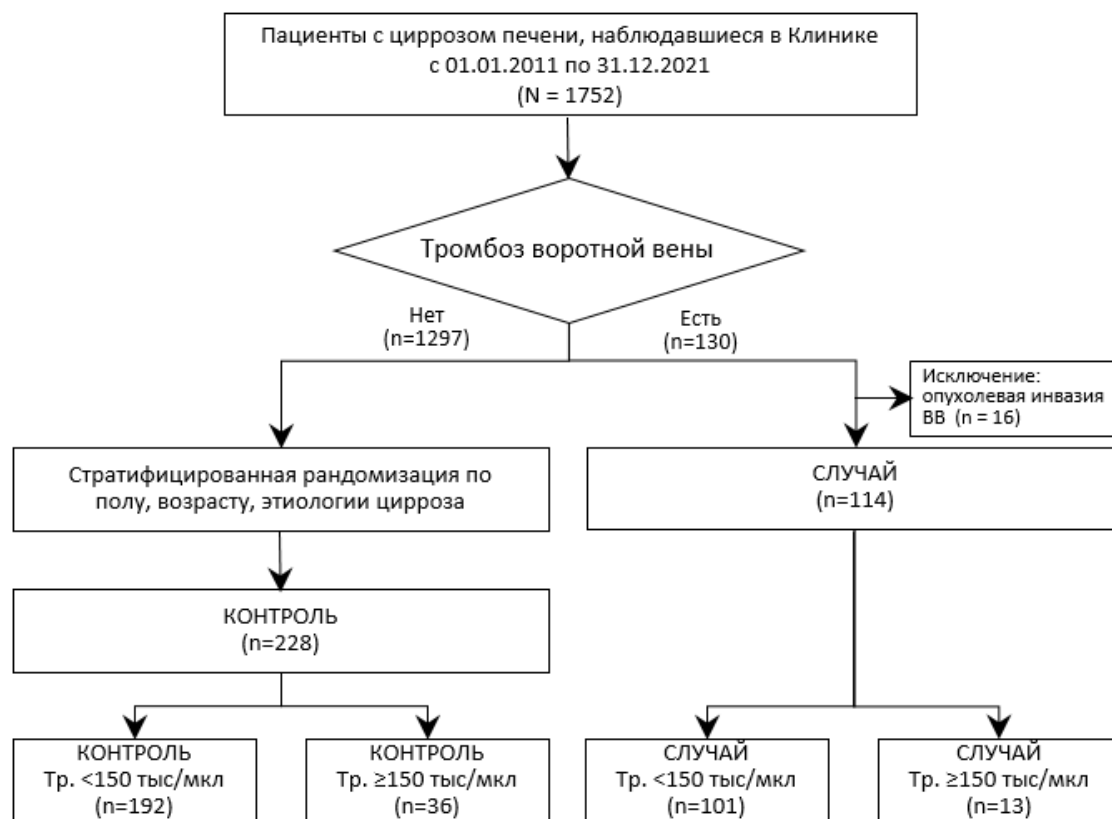


Рисунок 6 – Поточковая диаграмма включения пациентов в исследование подгрупп пациентов с наличием и отсутствием тромбоцитопении

В исследование не включались пациенты после ОТП (n=2), беременные на момент исследования (n=1), а также пациенты с наличием состояний, сопровождающихся реактивным тромбоцитозом: острый алкогольный гепатит (n=52); наличие в анамнезе: злокачественных солидных новообразований (n=42), МПЗ (n=2), гемолитической анемии (n=7), спленэктомии (n=28); наличие за 3 мес. до исследования: хирургических вмешательств (n=76), переливаний компонентов крови (n=34), указаний на применение препаратов тромбopoэтина, эритропоэтина, кортикостероидов, рибавирина (n=69), вакцинации/перенесенной новой коронавирусной инфекции (coronavirus disease 2019, COVID-19).

Всего в группу «Случай» включено 114 пациентов: 59 мужчин и 55 женщин, медиана возраста составила 59 лет. У большинства пациентов (71%) ЦП развился в результате инфекции вирусами гепатитов и/или злоупотребления алкоголем; у 19% – как исход НАСГ, у 9% в результате аутоиммунных/метаболических заболеваний печени; в 1% этиологию уточнить не удалось.

Пациенты без признаков ТВВ (n=1297) вошли в базу данных контролей, из которой с помощью стратифицированной рандомизации по полу, возрасту и этиологии ЦП и отношения «Случай»:«Контроль» 1:2 отобрано 228 пациентов без ТВВ (Рисунок 6) [6–8; 11].

Пациенты в каждой группе разделены по содержанию тромбоцитов на подгруппу с тромбоцитопенией (тромбоциты менее  $150 \times 10^9/\text{л}$ ) и подгруппу без тромбоцитопении (тромбоциты  $150 \times 10^9/\text{л}$  и более).

В группе с ТВВ число пациентов с тромбоцитопенией составило 101, без тромбоцитопении – 13. В группе с циррозом печени без ТВВ с тромбоцитопенией было 192, без тромбоцитопении – 36 пациентов.

#### **2.4. Дизайн исследования факторов риска у пациентов с циррозом печени класса А и В/С по Child-Pugh**

Для проведения исследования использована база данных из п.2.2.2. В исследование из общей базы данных не включены пациенты с наличием ГЦР в анамнезе (n=5), состоянием после ОТП (n=2) и беременностью на момент исследования (n=1).

Всего в группу «Случай» включено 130 пациентов: 65 мужчин и 65 женщин, медиана возраста 59 (50; 65) лет.

Далее пациенты с ТВВ были разделены по классам Child-Pugh. К классу А отнесены 29 пациентов: 5 мужчин и 24 женщины, медиана возраста составила 58 (46; 65) лет. У 14 пациентов ЦП развился в результате инфекции вируса гепатита



С, у 7 – аутоиммунного гепатита и/или первичного билиарного холангита, у 5 – НАЖБП и у 3 – как исход алкогольной болезни печени. В класс В/С был включен 101 пациент: 60 мужчин и 41 женщина, медиана возраста – 59 (51; 65) лет. В этой группе наиболее частым этиологическим фактором ЦП служило злоупотребление алкоголем – у 44 (43,5%) пациентов, у трети из них в сочетании с вирусным гепатитом С или В, у 31 (30,7%) пациента ЦП развился в исходе вирусного гепатита С и/или В, у 13 (12,9%) – в исходе НАЖБП и у такого же количества пациентов в результате аутоиммунного гепатита и/или первичного билиарного холангита.

Пациенты без признаков ТВВ (n=1557) вошли в базу данных контролей, из которой с помощью стратифицированной рандомизации по полу, возрасту и этиологии и отношения «Случай»:«Контроль» 1:2 отобрано 60 пациентов с классом А и 205 с классом В/С (Рисунок 7) [9].

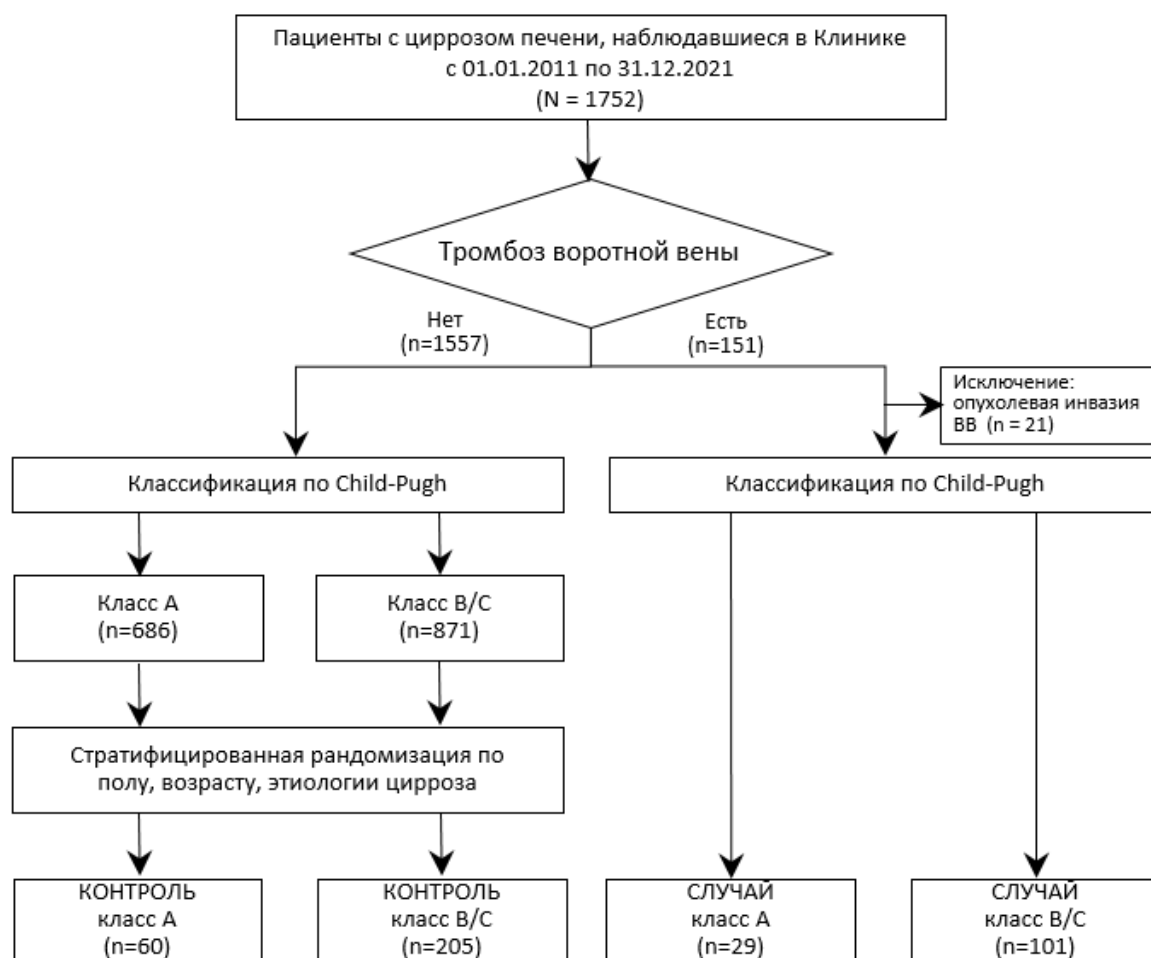


Рисунок 7 – Поточковая диаграмма исследования по изучению факторов риска тромбоза воротной вены у пациентов с классами А и В/С по Child-Pugh

## 2.5. Оцениваемые показатели

Оценивалась частота ТВВ в общей базе данных, в зависимости от этиологии заболевания (рассчитана как отношение числа пациентов с ТВВ у пациентов с ЦП определенной этиологии к общему числу пациентов с этой этиологией), а также отдельно для пациентов с ЦП класса А и В/С по Child-Pugh.

ТВВ классифицировался по классификации S. K. Sarin и соавт., 2016 г. [211]: оценивалась локализация, степень окклюзии и протяженности тромбоза.

Исследованы особенности симптомов дебюта, длительность и тяжесть ПГ: наличие и степень выраженности ВРВ, асцита, ПЭ, наличие и частота эпизодов кровотечений из ВРВ, наличие и частота вмешательств по поводу ВРВ пищевода и/или желудка (ЭЛ, эндоскопическое склерозирование, прошивание вен желудка, наложение портосистемного анастомоза), диаметр ВВ и длинник селезенки по УЗИ.

Оценены сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет второго типа (СД2), гипертоническая болезнь (ГБ), желчнокаменная болезнь (ЖКБ).

Степень тяжести асцита была установлена в соответствии с международными рекомендациями [81]. Наличие и степень тяжести ПЭ определялись по критериям West Haven [58].

Изучены лабораторные параметры: число эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов, концентрация гемоглобина, общего билирубина, общего белка, альбумина, фибриногена, МНО. Рассчитаны индексы воспаления: нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ = нейтрофилы/лимфоциты), тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (ТЛИ = тромбоциты/лимфоциты), индекс системного воспаления (ИСВ = тромбоциты × нейтрофилы/лимфоциты) [9].

В качестве локальных факторов, ассоциированных с ТВВ, рассматривались: обострение воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), инфекция *Clostridium difficile*, СБП, тупая травма живота, операции на брюшной полости, спленэктомия при доказанном отсутствии ТВВ до начала действия соответствующего фактора (по данным УЗДГ, МСКТ или МРТ с контрастированием); время действия факторов ограничивалось тремя месяцами до включения в исследование.

Фактором риска ТВВ считались любые злокачественные опухоли, выявленные впервые в момент исследования или в срок до 12 мес. до даты обследования. Диагноз впервые выявленного ГЦР, не инвазирующего ВВ, устанавливался по данным МСКТ и/или МРТ с контрастированием [9].

Степень тромбоцитопении оценивалась следующим образом: диапазон от  $100$  до  $150 \times 10^9/\text{л}$  считался легкой, от  $50$  до  $100 \times 10^9/\text{л}$  умеренной и менее  $50 \times 10^9/\text{л}$  тяжелой тромбоцитопенией, тромбоцитозом считалось содержание тромбоцитов  $450 \times 10^9/\text{л}$  и более [135].

## 2.6. Статистический анализ данных

В модели включены непрерывные переменные, пропуски данных по которым не превышали 5%. Пропущенные данные были заполнены средним в подгруппах с учетом возраста пациента и этиологии заболевания печени.

Нормальность распределения количественных признаков оценена с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка и Крамера-фон Мизеса. Изученные количественные признаки, которые соответствовали нормальному распределению представлены как среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение, не соответствующие нормальному распределению представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й; 75-й перцентили).

Качественные данные описаны в виде числа пациентов с анализируемым признаком и доли от общего числа в группе, выраженной в процентах.

Для проверки статистических гипотез применялся критерий Стьюдента (при множественных сравнениях с поправкой Бонферрони), U-критерий Манна–Уитни, критерий хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера. Вычислены ОШ и 95% ДИ. С помощью графика, позволяющего оценить качество модели бинарной логистической регрессии, ROC-кривой (receiver operating characteristic), выбраны наилучшие точки разделения для количественных предикторов.

Ассоциация между ТВВ и изучаемыми признаками проведена путем построения моделей логистической регрессии с пошаговым включением и исключением предикторов, и разделением выборки на обучающую и тестовую (0,7; 0,3). На тестовой выборке рассчитаны показатели: чувствительность, специфичность и точность. Выбирались модели с наилучшими показателями качества, оцененного по площади под ROC-кривой (area under curve, AUC). Качество модели определяли согласно экспертной шкале для значений AUC: 0,9–1,0 – отличное качество модели, 0,8–0,9 – очень хорошее, 0,7–0,8 – хорошее, 0,6–0,7 – среднее, 0,5–0,6 – неудовлетворительное.

Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Статистическую обработку данных проводили с помощью программы IBM SPSS v.23.0 (SPSS: An IBM Company, США) [4; 6–11; 163].

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Факторы риска тромбоза воротной вены в общей популяции пациентов с циррозом печени<sup>1</sup>

Среди всех пациентов с ЦП частота ТВВ составила 6,2% (95% ДИ 5,0–7,5%) и не различалась у мужчин и женщин. Частота ТВВ значительно варьировала в зависимости от этиологии заболевания: при ЦП в исходе вирусного гепатита С – 6,7%, вирусного гепатита В – 16,7%, злоупотребления алкоголем – 7,8% (в сочетании с гепатитом С – 11,7%), НАСГ – 15,6%, аутоиммунного гепатита – 5,1%, первичного билиарного холангита – 2%, синдрома аутоиммунного перекреста – 1,1%.

Характеристики ТВВ представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Классификация тромбоза воротной вены в общей популяции пациентов с циррозом печени по S. K. Sarin и соавт., 2016 г. [211]

Признак, n (%)	Группа «Случай» (n=94)
<b>Локализация</b>	
Тип 1, n (%)	55 (59%)
Тип 2a и 2b, n (%)	6 (6%)
Тип 3, n (%)	33 (35%)
<b>Степень окклюзии</b>	
Полная, n (%)	28 (30%)
Частичная, n (%)	66 (70%)

<sup>1</sup> Работа выполнена в соавторстве, по материалам главы опубликована оригинальная статья с соавторами: Надинская М.Ю., Кодзоева Х.Б., Ульянова К.А., Волкова А.С., Рогачева С.И., Деханов А.С, Стрелкова Д.А., Ивашкин В.Т. Факторы риска, ассоциированные с тромбозом воротной вены, у больных циррозом печени: исследование случай-контроль. // Терапевтический архив. 2019. Т. 91. № 2. С. 8–81. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000153

## Продолжение Таблицы 3

Признак, n (%)	Группа «Случай» (n=94)
<b>Протяженность тромбоза</b>	
Распространение тромбоза на СВ, n (%)	6 (6%)
Распространение тромбоза на ВВВ, n (%)	38 (30%)
Распространение тромбоза на СВ и ВВВ, n (%)	12 (13%)

У большинства пациентов (94%) тромбоз локализовался в стволе ВВ, у части из них распространялся на ветви ВВ. Полная окклюзия ВВ наблюдалась у 30% пациентов. Почти у половины пациентов (49%) тромбоз распространялся на ВВВ и/или СВ (Таблица 3).

Клинически значимая ПГ у 68-74% больных в обеих группах дебютировала выявлением ВРВ пищевода с приростом около 14% за время наблюдения. Асцит и варикозные кровотечения в дебюте статистически значимо чаще отмечались в группе «Случай» (Таблица 4).

Таблица 4 – Характеристики пациентов в группах «Случай» и «Контроль» в общей популяции пациентов с циррозом печени

Переменная	Группа «Случай» (n=94)	Группа «Контроль» (n=326)	Значение р
<b>Демографические данные</b>			
Пол, мужской, n (%)	52 (55%)	170 (52%)	0,588
Возраст, годы	57 (48; 63)	56 (49; 62)	0,892
<b>Дебют ПГ</b>			
Асцит, n (%)	54 (57,4%)	140 (42,9%)	<0,05
ВРВ пищевода, n (%)	70 (74,5%)	222 (68,1%)	0,238
Кровотечение из ВРВ пищевода и/или желудка, n (%)	17 (18,1%)	33 (10,1%)	0,036
<b>Течение ПГ</b>			
Длительность ПГ, мес.	15,5 (5; 45)	8 (0; 29)	<0,001
Асцит 3ст. по IАС, n (%)	33 (35,1%)	38 (11,7%)	<0,0001
ВРВ пищевода, n (%)	83 (88,3%)	270 (82,8%)	0,202
ВРВ пищевода 3 ст., n (%)	52 (55,3%)	138 (42,3%)	<0,05

Продолжение Таблицы 4

Переменная	Группа «Случай» (n=94)	Группа «Контроль» (n=326)	Значение p
<b>Течение ПГ</b>			
ВРВ желудка, n (%)	13 (13,8%)	17 (5,2%)	<0,01
Портальная гипертензионная гастропатия, n (%)	49 (52,1%)	115 (35,3%)	<0,01
Кровотечение из ВРВ пищевода и/или желудка, n (%)	22 (23,4%)	45 (13,8%)	<0,05
Все операции по поводу ВРВ пищевода и/или желудка, n (%)	27 (28,7%)	39 (11,9%)	<0,0001
ЭЛ ВРВ пищевода, n (%)	25 (26,6%)	36 (11,0%)	<0,001
Азигопортальное разобщение, n (%)	9 (9,6%)	3 (0,9%)	<0,0001
Селезенка, длинник по УЗИ, см	15,7 (14,3; 18,4)	14,5 (12,8; 16,5)	<0,001
ВВ, диаметр по УЗИ, мм	13,9 (11,7; 15,9)	12,2 (11,0; 13,6)	<0,0001
<b>Тяжесть ЦП</b>			
Child-Pugh классов В/С, n (%)	85 (90,4%)	178 (54,6%)	<0,0001
MELD, значение	12,8 (10,3; 15,7)	11,1 (9,3; 14,1)	<0,01
MELD-Na, значение	14,5 (11,2; 17,5)	11,6 (9,5; 15,5)	<0,01
<b>Течение ПГ</b>			
Портальная гипертензионная гастропатия, n (%)	49 (52,1%)	115 (35,3%)	<0,01
Кровотечение из ВРВ пищевода и/или желудка, n (%)	22 (23,4%)	45 (13,8%)	<0,05
Все операции по поводу ВРВ пищевода и/или желудка, n (%)	27 (28,7%)	39 (11,9%)	<0,0001
ЭЛ ВРВ пищевода, n (%)	25 (26,6%)	36 (11,0%)	<0,001
Азигопортальное разобщение, n (%)	9 (9,6%)	3 (0,9%)	<0,0001
Селезенка, длинник по УЗИ, см	15,7 (14,3; 18,4)	14,5 (12,8; 16,5)	<0,001
ВВ, диаметр по УЗИ, мм	13,9 (11,7; 15,9)	12,2 (11,0; 13,6)	<0,0001
<b>Тяжесть ЦП</b>			
Child-Pugh классов В/С, n (%)	85 (90,4%)	178 (54,6%)	<0,0001
MELD, значение	12,8 (10,3; 15,7)	11,1 (9,3; 14,1)	<0,01
MELD-Na, значение	14,5 (11,2; 17,5)	11,6 (9,5; 15,5)	<0,01

Продолжение Таблицы 4

Переменная	Группа «Случай» (n=94)	Группа «Контроль» (n=326)	Значение p
<b>Сопутствующие заболевания</b>			
СД2, n (%)	22 (23%)	72 (22%)	0,780
ГБ, n (%)	33 (35%)	111 (34%)	0,902
ИБС, n (%)	13 (14%)	51 (16%)	0,740
ЖКБ, n (%)	45 (48%)	126 (39%)	0,122
<b>Лабораторные параметры</b>			
Гемоглобин, г/л	117,2 (99,9; 133,7)	127,9 (112,9; 139,1)	<0,001
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,73 $\pm$ 0,06	3,96 $\pm$ 0,04	<0,05
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	4,2 (3,1; 6,4Б	4,7 (3,6;6,1)	0,157
Лимфоциты, $\times 10^9/л$	1,04 (0,64; 1,57)	1,45 (0,98; 1,92)	<0,001
НЛИ	2,5 (1,8; 3,6)	1,8 (1,4; 2,6)	<0,001
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	87,5 (62,6; 137,1)	98,6 (68,2; 143,3)	0,227
Общий белок, г/л	69,7 (65; 75)	71 (66; 78)	0,105
Альбумин, г/л	30,0 (26,6; 34,0)	34,0 (29,0; 37,7)	<0,001
Билирубин общий, мкмоль/л	34,0 (22,6; 58,1)	32,5 (20,5; 53,0)	0,177
Глюкоза, ммоль/л	5,1 (4,4; 6,2)	5,1 (4,6; 5,9)	0,423
Мочевина, ммоль/л	4,4 (3,7; 5,5)	4,8 (3,2; 6,5)	0,869
Креатинин, мкмоль/л	71 (62; 88)	80 (71; 88)	0,158
К, ммоль/л	4,5 (4; 4,8)	4,4 (4; 4,7)	0,490
Na, ммоль/л	137,4 (134,8; 140,2)	139,5 (136,1; 142,3)	<0,01
АЧТВ, отношение	1,2 (1,1; 1,3)	1,2 (1,0; 1,3)	0,615
МНО	1,26 (1,14; 1,43)	1,17 (1,09; 1,31)	<0,001
Фибриноген, г/л	2,68 (2,04; 3,52)	2,71 (2,12; 3,48)	0,784
<b>Локальные факторы, n (%)</b>	14 (15%)	11 (3%)	<0,0001
<b>ГЦР, не инвазирующий ВВ, n (%)</b>	21 (22,3%)	15 (4,6%)	<0,0001

Длительность течения ПГ в группе «Случай» почти в два раза превышала аналогичный показатель в группе «Контроль». С момента дебюта ПГ до включения в исследование в обеих группах отмечался небольшой прирост числа пациентов с анамнезом варикозных кровотечений. ОШ для наличия кровотечения из ВРВ



пищевода и желудка в анамнезе составило 1,9 (95% ДИ 1,1-3,4) (Рисунок 8). По числу рецидивов кровотечений группы не различались.

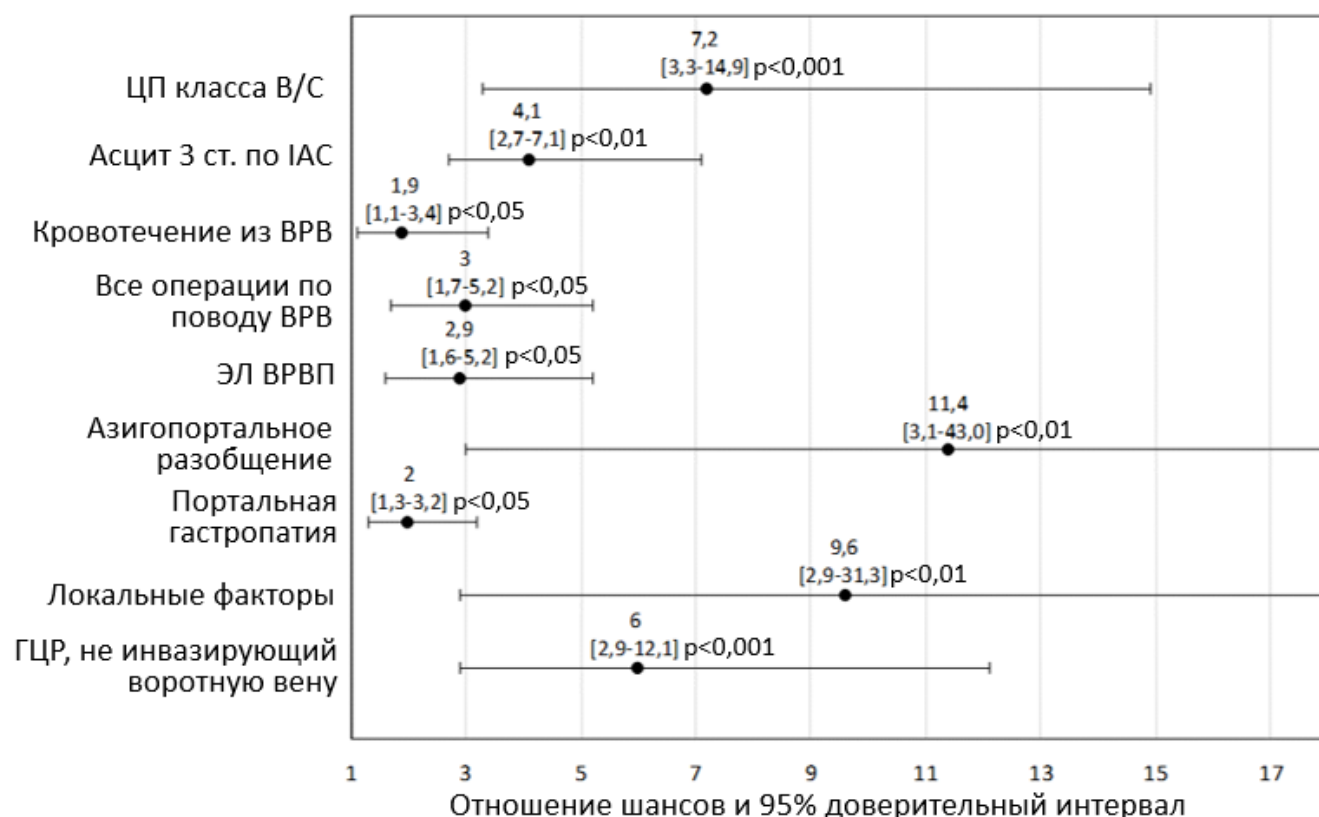


Рисунок 8 – Отношение шансов и 95% доверительные интервалы для изученных факторов риска тромбоза воротной вены в общей популяции пациентов с циррозом печени

Оперативные пособия по поводу кровотечений из ВРВ пищевода и желудка или их угрозы – ЭЛ и гастротомия с прошиванием ВРВ пищевода и желудка (азигопортальное разобщение) – статистически значимо чаще выполнялись пациентам с ТВВ (Таблица 4). Шансы наличия этих операций в анамнезе у пациентов группы «Случай» были в три раза выше, чем в контрольной группе, при этом ОШ для операций азигопортального разобщения значительно превышало аналогичный показатель для ЭЛ (Рисунок 8). Пациентам с ТВВ чаще требовались повторные сеансы ЭЛ для достижения эрадикации или снижения степени ВРВ пищевода. По количеству операций эндоскопического склерозирования и наложения портосистемных анастомозов группы не различались, эти процедуры выполнялись небольшому числу пациентов.

Доля пациентов с резистентным асцитом, ВРВ пищевода 3 ст., наличием ВРВ желудка и портальной гипертензионной гастропатии была больше в группе «Случай» (Таблица 4). Шансы наличия асцита 3 ст. по IAC были в четыре раза выше, а портальной гастропатии в два раза выше в группе больных с ТВВ (Рисунок 8). Другие показатели выраженности ПГ: диаметр ВВ и длинник селезенки – были также статистически значимо больше у больных с ТВВ (Таблица 4).

В группе «Случай» ЦП имел более неблагоприятный прогноз, чем у лиц контрольной группы: значения MELD и MELD-На были статистически значимо выше, а классам В/С по Child-Pugh соответствовало подавляющее большинство пациентов (Таблица 4). ОШ для классов В/С по Child-Pugh составило 7,2 (95% ДИ 3,3-14,9) (Рисунок 8). По частоте выявления ПЭ и степени её тяжести группы не различались.

Количество эритроцитов, уровень гемоглобина и абсолютное число лимфоцитов были ниже в группе «Случай». Число лейкоцитов и тромбоцитов в группах значимо не отличалось; НЛИ был статистически значимо выше у пациентов с ТВВ (Таблица 4).

Группы не различались по концентрации общего билирубина. Снижение синтетической функции печени, оцененное по уровню альбумина, было более выраженным в группе «Случай».

По концентрации общего белка, глюкозы, мочевины, калия, креатинина различий между группами не установлено. Уровень натрия был статистически значимо ниже в группе с ТВВ (Таблица 4).

Значения АЧТВ, рассчитанные как отношение АЧТВ пациента к нормальному значению этого параметра для плазмы, не различались между группами «Случай и «Контроль»; у большинства пациентов находились в пределах референсных значений. Аналогичные данные получены для фибриногена; МНО было статистически значимо выше у пациентов с ТВВ (Таблица 4).

Значения С-реактивного белка были представлены примерно у половины пациентов в каждой из групп. У пациентов с ТВВ его концентрация была

статистически значимо выше, чем в группе «Контроль»: 6,8 (0; 19,5) мг/дл vs 0 (0; 6,4) мг/дл ( $p=0,0001$ ), соответственно.

Примерно у половины пациентов в каждой группе была исследована холинэстераза: её значения у пациентов с ТВВ были ниже по сравнению с группой «Контроль»: 2665 (1759; 4404) Ед/л vs 4075 (2820; 5942) Ед/л ( $p=0,0023$ ), соответственно.

Уровень Д-димера был исследован у 17 пациентов с ТВВ: превышение верхней границы референсных значений в 2-15 раз отмечено у 12 из них. В группе «Контроль» уровень Д-димера исследовался у четырех пациентов: у всех отмечено его повышение в 1,5-2 раза.

Данные эластографии печени были представлены у 14% пациентов в группе с ТВВ и 11% без ТВВ и составили, соответственно: 42,7 (22,6; 67,2) кПа и 29 (26,3;33,7) кПа,  $p=0,041$ .

Группы не отличались по частоте, тяжести и длительности сопутствующих заболеваний: СД2, ГБ, ИБС и ЖКБ.

У пациентов с ТВВ статистически значимо чаще встречался впервые диагностированный ГЦР, не инвазирующий ВВ (Таблица 4); шансы наличия этой опухоли были в шесть раз выше, чем у пациентов без тромбоза (Рисунок 8). Тромб чаще всего (у 17 из 21), локализовался в стволе ВВ; изолированное вовлечение долевых ветвей отмечалось реже: у трех пациентов ипсилатерально, у одного контралатерально по отношению к опухоли. По сравнению с пациентами без ГЦР, наличие опухоли, как правило, было ассоциировано с окклюзивным характером тромбоза (13 (61,9%) vs 17 (20,5%),  $p=0,00026$ ) и более частым вовлечением в тромбоз других венозных систем: печеночных вен и нижней полой вены (9 (42,9%) vs 15 (20,5%),  $p=0,038$ ).

Среди изученных факторов риска в группе с ТВВ у двух пациентов имелись указания на обострение язвенного колита, еще у одного диагностирован энтероколит, вызванный инфекцией *Clostridium difficile*; среди лиц контрольной группы только у одного наблюдалось обострение язвенного колита ( $p=0,012$ ). СБП

был диагностирован у четырех пациентов в группе «Случай» и у трех в группе «Контроль» ( $p=0,027$ ).

Оперативные вмешательства на органах брюшной полости выполнялись за 3 мес. до включения в исследование пяти пациентам в группе «Случай» и пяти пациентов в группе «Контроль». Тупая травма живота, потребовавшая госпитализации, зафиксирована у одного пациента в группе «Случай» и двух в группе «Контроль». У одного пациента одновременно с ТВВ выявлен колоректальный рак без метастазов в печени.

Шансы наличия хотя бы одного локального фактора были в 9,6 раз выше в группе «Случай», чем у лиц контрольной группы (Рисунок 8).

Среди других возможных факторов риска рассматривалось переливание восьми доз концентрата тромбоцитов за месяц до диагностики ТВВ пациенту при подготовке к операции радикальной простатэктомии.

Факторы, включенные в лучшие десять моделей логистической регрессии, представлены в таблице 5. Наибольшие значения коэффициента  $\beta$  установлены для ЦП классов В/С по Child-Pugh, операции азигопортального разобщения, не инвазирующего воротную вену ГЦР, локальных факторов. Для всех моделей показатель специфичности составил 94-99%, при этом отмечалась значительная вариабельность чувствительности. Максимальный показатель – 55,1% (95% ДИ 43,4-66,4%) – достигнут для модели №1, включавшей в себя ЦП классов В/С по Child-Pugh, высокую степень тяжести асцита по IAS, наличие не инвазирующего воротную вену ГЦР, портальной гипертензионной гастропатии, локальных факторов, большого диаметра ВВ и вмешательств по поводу ВРВ в анамнезе. Отсутствие в моделях одного-двух факторов: ЦП классов В/С по Child-Pugh, асцита, ГЦР, локальных факторов – сопровождалось снижением чувствительности на 5-10% (модели №2-6).

Таблица 5 – Модели логистической регрессии, построенных на исход – тромбоз воротной вены в общей популяции пациентов с циррозом печени

	Номера моделей									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Фактор	Значения коэффициента $\beta$									
В/С по Child-Pugh	1,853	2,434		1,748	1,744		1,419			
Асцит по IAC	0,460		0,731	0,528	0,507	0,781	0,364			
ГЦР, не инвазирующий ВВ	2,126	2,290	2,033		2,046		1,468			
ЭЛ, число процедур	0,774	0,844	0,646	0,725	0,785	0,613		0,691		
Азигопортальное разобщение	2,734	2,378	3,073	2,820	2,690	3,198		2,540		
Портальная гипертензионная гастропатия	0,793	0,813	0,842	0,767	0,681	0,821		0,663		
ВВ, диаметр	0,203	0,198	0,221	0,207	0,214	0,226		0,240		
Локальные факторы	2,075	2,415	1,942	1,840		1,717	2,129			
Гемоглобин, г/л										-0,021
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$									-0,638	
НЛИ										0,081
Альбумин, г/л									-0,056	
МНО									1,299	
Показатель	Характеристики модели									
Точность, %	85,8	83,2	85,3	83,8	84,4	83,6	79,9	81	76,8	80,3
Чувствительность, %	55,1	47,4	48,7	46,2	50	44,9	25,5	24,4	5,6	7,2
Специфичность, %	95,0	93,9	95,9	95,0	94,6	94,8	96,2	97,4	97,7	99,4
AUC	0,871	0,854	0,847	0,847	0,861	0,822	0,825	0,716	0,694	0,647

Уравнения, не включавшие в себя основные параметры ПГ или построенные только по этим предикторам (модели №7 и №8), характеризовались снижением чувствительности до 25%. Модели, основанные только на лабораторных

показателях (альбумин, МНО, гемоглобин, лимфоциты, НЛИ), имели еще более низкие показатели чувствительности.

Самое высокое значение AUC было получено для модели №1: оно составило 0,871 (95% ДИ 0,826-0,916) (Рисунок 9). При попарном сравнении моделей с первой по седьмую площади под кривыми не различались. Наиболее низкие значения AUC отмечены для моделей с восьмой по десятую (Таблица 5). Получены статистически значимые различия по AUC при попарном сравнении между моделями №1-7 и №9,10, а также между моделями №1-5 и №8.

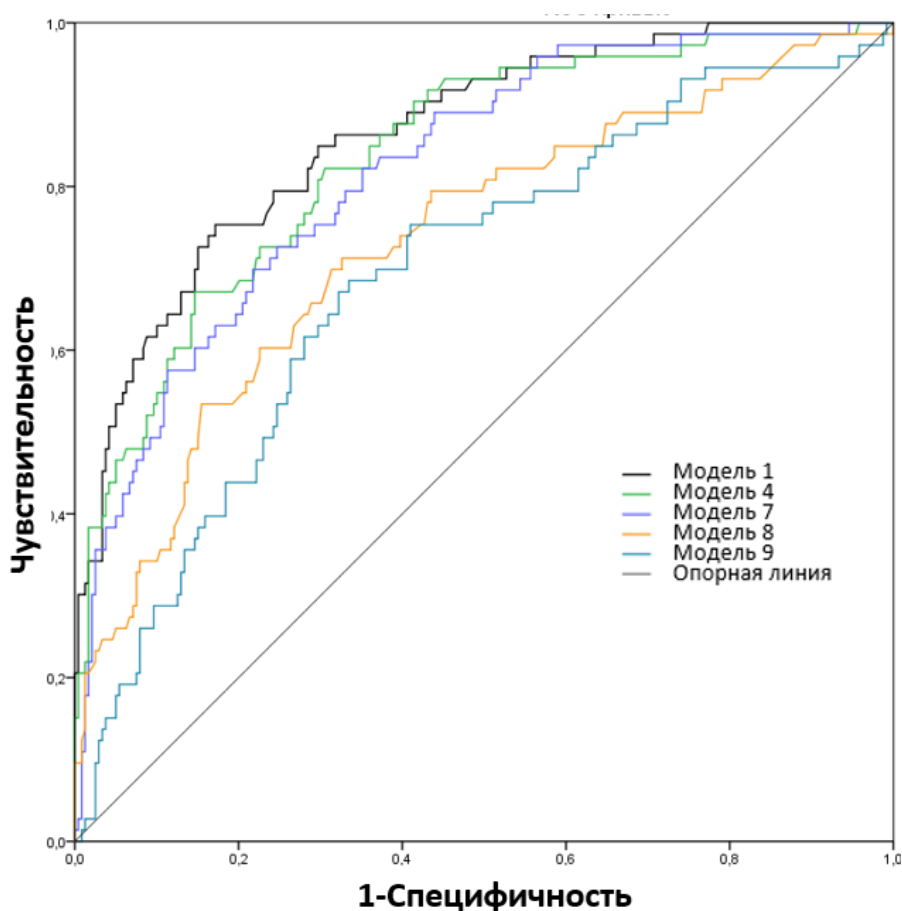


Рисунок 9 – ROC кривые для полученных моделей логистической регрессии, построенных на исход – тромбоз воротной вены в общей популяции пациентов с циррозом печени

### 3.2. Исследование подгрупп пациентов с наличием и отсутствием тромбоцитопении в общей популяции пациентов с циррозом печени<sup>2</sup>

Доля пациентов без тромбоцитопении в группе «Случай» составила 11,4%, в группе «Контроль» – 15,8%, разница незначима. В подгруппах пациентов с содержанием тромбоцитов  $\geq 150 \times 10^9$  /л медиана тромбоцитов не различалась и была равной 203 и 223 у пациентов с ТВВ и без него, соответственно. Частота алкогольной этиологии ЦП, содержание лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и фибриногена были статистически значимо выше в подгруппах пациентов с содержанием тромбоцитов  $\geq 150 \times 10^9$  /л как в группе с ТВВ, так и без него (Таблица 6).

Таблица 6 – Характеристика пациентов в группах «Случай» и «Контроль» в общей популяции пациентов с циррозом печени при разделении их на подгруппы в зависимости от наличия/отсутствия тромбоцитопении

	Группа «Случай» (n=114)		Значение p	Группа «Контроль» (n=228)		Значение p
	Тромбоцитопения есть (n=101)	Тромбоцитопении нет (n=13)		Тромбоцитопения есть (n=192)	Тромбоцитопении нет (n=36)	
<b>Демографические данные</b>						
Пол, мужской, n (%)	52 (51,5%)	7 (54%)	0,873	93 (48,4%)	23 (63,9%)	0,089
Возраст, годы	59 (50; 66)	60 (57; 66)	0,672	59 (52; 63)	57 (46; 63)	0,349
<b>Алкогольная этиология, n (%)</b>	35 (34,6%)	9 (69%)	<0,05	65 (33,8%)	22 (61%)	<0,01
<b>Течение ПГ</b>						
Асцит, n (%)	76 (75,2%)	12 (92%)	0,168	103 (53,6%)	26 (72%)	<0,05
ПЭ, n (%)	38 (37,6%)	7 (54%)	0,261	58 (30,2%)	11 (31%)	0,967
ВРВ пищевода и/или желудка, n (%)	94 (93,1%)	11 (85%)	0,288	178 (92,7%)	34 (95%)	0,709
Кровотечение из ВРВ пищевода и/или желудка, n (%)	34 (33,7%)	2 (15%)	0,183	31 (16,1%)	3 (8,3%)	0,228

<sup>2</sup> Работа выполнена в соавторстве, по материалам главы опубликована оригинальная статья с соавторами: Надинская М.Ю. **Кодзоева Х.Б.**, Гуляева К.А., Хэн М.Д.Э., Королева Д.И., Ивашкин В.Т. Причины отсутствия тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени и тромбозом воротной вены: исследование «случай – контроль». // Альманах клинической медицины. – 2023. – Т. 51. – № 4. – С. 207-217. DOI: 10.18786/2072-0505-2023-51-025.

Продолжение Таблицы 6

	Группа «Случай» (n=114)		Значение p	Группа «Контроль» (n=228)		Значение p
	Тромбоцитопения есть (n=101)	Тромбоцитопении нет (n=13)		Тромбоцитопения есть (n=192)	Тромбоцитопении нет (n=36)	
Селезенка: длинник по УЗИ, см	16,2 (14,8; 18,7)	15,3 (13,4; 17,7)*	0,196	14,9 (13,7; 16,4)	13,6 (12,3; 15,5)	<0,01
ВВ, диаметр по УЗИ, мм	14 (12,7; 15,8)	15 (13; 16,1)*	0,273	12,5 (11,2; 13,3)	12,7 (11,4; 14)	0,513
<b>Лабораторные параметры</b>						
Гемоглобин, г/л	118 (99; 130)	119 (85; 127)	0,102	119 (105; 134)	122 (93; 137)	0,169
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	3,9 (2,9; 5,2)	6 (3,8; 9,1)	<0,05	4,2 (3; 5,3)	7,6 (6,1; 14,3)	<0,001
Нейтрофилы, × 10 <sup>9</sup> /л	2,3 (1,78; 3,17)	3,61 (2,08; 7,11)	<0,05	2,27 (1,62; 3,2)	4,98 (3,5; 9,18)	<0,001
Лимфоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	0,92 (0,62; 1,25)	1,76 (1,11; 2)	<0,001	1,15 (0,81; 1,57)	2,1 (1,51; 2,6)	<0,001
НЛИ	2,45 (1,96; 3,48)	2,55 (1,73; 3,89)	0,538	2,03 (1,44; 2,99)	2,66 (1,77; 4,49)	<0,05
Тромбоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	81 (58; 117)	203 (167; 281)	<0,001	77 (57; 106)	223 (179; 242)	<0,001
Общий белок, г/л	68,5 (63,8; 74,2)	73 (66,6; 80,2)	0,372	70 (65; 75)	68,4 (64,3; 77)	0,285
Альбумин, г/л	32 (27; 35,8)	32,1 (26,5; 37)	0,781	30 (26; 34,9)	31 (25,3; 34,8)	0,604
Билирубин общий, мг/дл	1,7 (1,3; 2,9)	2,4 (1,3; 3,5)	0,384	2,3 (1,5; 3,7)	3 (1,6; 6,2)	0,178
МНО	1,3 (1,16; 1,49)	1,18 (1,16; 1,29)	0,436	1,24 (1,13; 1,4)	1,26 (1,12; 1,39)	0,790
Фибриноген, г/л	2,4 (1,9; 3)	3,2 (2,6; 4)	<0,05	2,4 (1,9; 3)	3,1 (2,4; 3,9)	<0,05
<b>Все впервые выявленные злокачественные опухоли, n (%)</b>	16 (15,8%)	8 (62%)*	<0,001	11 (5,7%)	5 (13,9%)	0,079
ГЦР, n (%)	15 (14,8%)	6 (46%)*	<0,05	9 (4,7%)	4 (11,1%)	0,128
Не ГЦР, n (%)	1 (1%)	2 (15%)	<0,05	2 (1%)	1 (2,8%)	0,402
МПЗ	1 (1%)					

\*p&lt;0,05 при сравнении с аналогичной подгруппой без ТВВ.



У пациентов в группе «Случай» впервые выявленные злокачественные опухоли статистически значимо чаще наблюдались в подгруппе без тромбоцитопении. Среди опухолей наиболее часто диагностирован ГЦР, реже – рак желудка, колоректальный рак, злокачественные новообразования репродуктивной системы. Хроническое МПЗ (маскированная форма) установлено у одной пациентки с ТВВ и тромбоцитопенией (Таблица 6).

В группе «Контроль» более высокое значение длинника селезенки отмечено в подгруппе с тромбоцитопенией, более высокая частота асцита, значение НЛИ – в подгруппе без тромбоцитопении.

При сравнении подгрупп пациентов без тромбоцитопении между собой (пациенты группы «Случай» vs пациенты группы «Контроль») установлены статистически значимые различия по частоте всех впервые выявленных злокачественных опухолей, впервые выявленного ГЦР, длиннику селезенки и диаметру ВВ: более высокие значения этих параметров отмечены у пациентов в группе «Случай» (Таблица 6).

У пациентов без тромбоцитопении ОШ для любых злокачественных опухолей составило 3,6 (95% ДИ 1,7–7,5;  $p = 0,0009$ ), для ГЦР – 2,9 (95% ДИ 1,3–6,5;  $p = 0,0107$ ). При сочетании двух признаков – наличия ТВВ и отсутствия тромбоцитопении – ОШ для всех злокачественных опухолей составило 26,3 (95% ДИ 7,4–93,9;  $p < 0,0001$ ), для ГЦР – 17,4 (95% ДИ 4,8–62,7;  $p < 0,0001$ ).

Тромбоцитоз отмечен у двух пациентов: у одного в группе «Случай» с алкогольным ЦП класса С по Child-Pugh и впервые выявленным ГЦР, не инвазирующим ВВ, и у одного пациента в группе «Контроль» с первичным билиарным холангитом класса А по Child-Pugh, а также сопутствующим язвенным колитом в стадии обострения и тяжелой железодефицитной анемией.

В лучшую модель логистической регрессии на исход «содержание тромбоцитов  $\geq 150 \times 10^9$  /л» в группе «Случай» включены следующие предикторы: содержание лейкоцитов, концентрация гемоглобина и альбумина, наличие злокачественных опухолей (Таблица 7).

Таблица 7 – Модели логистической регрессии на исход – содержание тромбоцитов  $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$  для пациентов групп «Случай» и Контроль»

Переменная	Коэффициент $\beta$	ОШ	95% ДИ	Значение р	Вальд тест
<b>Модель для группы «Случай»</b>					
Гемоглобин, г/л	-0,037	0,964	0,934-0,995	0,024	13,548
Альбумин, г/л	0,174	1,190	1,031-1,374	0,017	5,684
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	-0,227	1,254	1,057-1,448	0,009	6,761
Злокачественные опухоли	3,468	32,061	5,059-203,191	<0,001	13,548
<b>Модель для группы «Контроль»</b>					
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,355	1,427	1,238-1,644	<0,001	24,084
Селезенка, длинник по УЗИ, см	-0,204	0,816	0,676-0,984	0,033	4,528

Точность модели составила 90,4% (95% ДИ 83,4–95,1%), качество модели оценено как очень хорошее: AUC 0,873 (95% ДИ 0,743–1,0) (Рисунок 10).

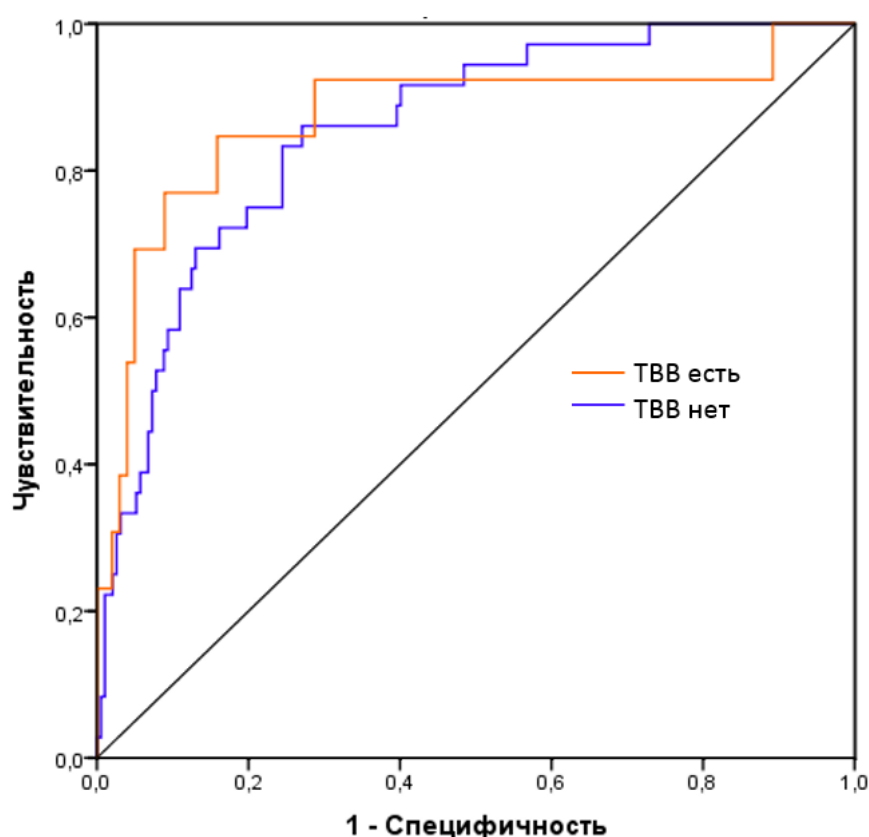


Рисунок 10 – ROC-кривые для моделей логистической регрессии на исход – содержание тромбоцитов  $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$  для пациентов с циррозом печени в группах «Случай» (ТВВ есть) и «Контроль» (ТВВ нет)

В лучшую модель логистической регрессии в группе «Контроль» включены такие предикторы, как содержание нейтрофилов и длинник селезенки (Таблица 7). Точность модели составила 86,4% (95% ДИ 81,3–90,6%), качество модели оценено как очень хорошее: AUC 0,855 (95% ДИ 0,791–0,918).

### **Клинический пример 1.**

**Пациент П., 71 года,** госпитализирован в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко 16.02.21 в связи с увеличением живота в объеме, появлением заторможенности, нарушения сна (сонливость днем, бессонница ночью).

Из анамнеза известно, что в 2015 году установлен диагноз алкогольно-метаболического стеатогепатита на основании наличия признаков метаболического синдрома (ожирение 2 степени, СД2, дислипидемия), употребления около 18 единиц алкоголя в неделю, повышения аланинтрансаминазы (АЛТ), аспартаттрансаминазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), гипербилирубинемии до двух норм.

В 2018 году появились признаки ПГ (спленомегалия, ВРВ пищевода 2 степени), получал симптоматическую терапию, исключил употребление алкоголя.

В ноябре 2020 г. впервые отметил увеличение живота в объеме. В анализах крови: тромбоциты  $110-135 \times 10^9/\text{л}$ , АЛТ 59 Ед/л, АСТ 66 Ед/л, общий билирубин 10 мкмоль/л, МНО 0,98. По данным ЭГДС обнаружено ВРВ пищевода 3 степени; на УЗИ: неровность контура печени, спленомегалия, асцит. На момент госпитализации принимал аторвастатин, ацетилсалициловую кислоту, торасемид, спиронолактон, рифаксимин, метформин.

Тромбоэмболия легочной артерии, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, тромбозы глубоких вен в анамнезе пациента и его близких родственников отсутствовали.

**Объективно:** состояние средней тяжести, заторможен, по шкале комы Глазго – 14 баллов, по шкале West Haven – признаки ПЭ 1ст., Рост 182 см, вес 115

кг. Температура тела 36,7°C. На коже грудной клетки единичные телеангиоэктазии. ЧДД 17 в минуту. Пульс = ЧСС = 85 ударов в минуту. АД 110 и 70 мм рт. ст. Живот увеличен за счет ненапряженного асцита, нижний край печени выступает на 5 см из-под края реберной дуги, плотный, неровный, закругленный; пальпируется нижний полюс селезенки.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного осмотра был установлен предварительный диагноз: «цирроз печени алкогольно-метаболической этиологии класс В по Child-Pugh. ПГ: ВРВ пищевода 3 степени, спленомегалия, ненапряженный асцит. ПЭ 1 степени. СД2. Дислипидемия».

#### **При обследовании:**

Клинический анализ крови: гемоглобин 130 г/л, эритроциты  $4,4 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $205-216 \times 10^9$ /л, лейкоциты  $3,1 \times 10^9$ /л, лимфоциты  $1,0 \times 10^9$ /л, нейтрофилы  $1,7 \times 10^9$  /л, НЛИ 1,7.

Биохимический анализ крови: общий белок 68,2 г/л (N 57-82), общий билирубин 18,4 мкмоль/л (N 3-21), прямой билирубин 7,1 мкмоль/л (N 0-5), АЛТ 100 ед/л (N 10-49), АСТ 83 ед/л (N 0-34), альбумин 36,8 г/л (N 32-48), ЩФ: 436 ед/л (N 70-360), ГГТП 215 ед/л (N 0-73), глюкоза 4,7 ммоль/л (N 4,1-5,9), калий 4 ммоль/л (N 3,5-5,5), натрий 145 ммоль/л (N 135-145), креатинин 68 мкмоль/л (N 44-115), мочевины 5 ммоль/л (N 3-7), холестерин 10 ммоль/л (N 3,2-5,6), холинэстераза 3508 ед/л (N 3650-12920).

Коагулограмма: протромбин по Квику 81 % (N 70-130), АЧТВ 1,08 (N 0,75-1,25), МНО 1,16 (N 0,9-1,16), фибриноген 3,76 г/л (N 1,8-4).

АФП 27 МЕ/мл (N 0-6,7)

УЗИ органов брюшной полости: печень с волнистыми неровными контурами, в проекции 5С имеется участок несколько сниженной эхогенности, с достаточно четкими ровными контурами, несколько неоднородной эхоструктуры, размером 43 x 36 мм. Желчный пузырь: в стенке определяются множественные сосуды – порто-системные шунты. Портальная вена: диаметр увеличен, в области конfluence 35 мм, в области ворот печени 32 мм, правая ветвь 27 мм, левая ветвь 21 мм. Просвет сосуда в области конfluence на 70-80% заполнен гиперэхогенными

тромботическими массами, неоднородной эхоструктуры. При ЦДК – небольшой кровоток пристеночно. Ствол и обе ветви ВВ: просвет на всем протяжении полностью заполнен изоэхогенными тромботическими массами неоднородной эхоструктуры. В режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК) в толще тромба имеются мелкие сосуды диаметром 3-4 мм, имеющие ветвистый ход. При УЗДГ форма кровотока в них венозная. СВ: диаметр увеличен, в области тела поджелудочной железы 12 мм (норма до 8 мм), в области ворот селезенки 15,4 мм (норма до 10 мм). При ЦДК кровоток четко не визуализируется в области тела поджелудочной железы. ВБВ расширена, диаметром до 12,2 мм, изменения, аналогичные СВ – вероятно, «свежий» тромбоз. Параумбиликальная вена с начальными признаками реканализации, диаметром 3 мм. Селезенка: размер увеличен, 149 x 63 мм; эхоструктура обычная; очаговые изменения отсутствуют. Свободная жидкость в брюшной полости определяется, умеренное количество (вокруг печени толщиной до 35 мм, вокруг селезенки толщиной до 20 мм, в правом латеральном канале толщиной до 60 мм, в левом до 50 мм, в полости малого таза объем около 500 см<sup>3</sup>).

ЭГДС: ВРВ пищевода 9 мм (3 степени), портальная гипертензионная гастропатия 1 ст.

МСКТ ОБП с контрастным усилением: На серии аксиальных томограмм в брюшной полости и малом тазу определяется умеренное количество жидкости. Печень расположена обычно, поперечными размерами 180x268 мм, вертикальный размер правой доли по правой срединноключичной линии 184 мм. Контуры четкие, мелкобугристые. В С8 определяется гиперваскулярный очаг, размер 10x12мм. Внутри — и внепеченочные желчные протоки не расширены. Ворота дифференцированы. Селезенка увеличена в размерах до 40x150x140мм, селезеночный индекс равен 840 (норма < 440). В просвете правой ветви ВВ с распространением на ствол (на протяжении 34 мм, стенозирует просвет на 90%) и левую ВВ определяются тромботические массы, с признаками накопления контрастного препарата. Левая и правая ВВ окклюзированы. ВВ — 29 мм. СВ — 7 мм. ВБВ — 15 мм. Определяется дефект контрастирования СВ и ВБВ —

пристеночные тромботические массы. Вокруг желчного пузыря определяются расширенные сосуды до 5 мм, просвет которых контрастируется в порто-венозную фазу. В просвете желчного пузыря определяются два конкремента, размер 3 мм и 4 мм. Поджелудочная железа обычной формы и положения, вирсунгов проток не расширен.

По данным проведенного обследования клинический диагноз: «цирроз печени алкогольно-метаболической этиологии класс В по Child-Pugh. ПГ: ВРВ пищевода 3 степени, портальная гипертензионная гастропатия 1 ст., спленомегалия, асцит 2 ст. по IAC, порто-системные шунты. Оклюзивный тромбоз ствола и ветвей ВВ, пристеночный тромбоз СВ, ВБВ. ПЭ 1 степени. СД2. Дислипидемия».

**Вывод:** у пациента с компенсированной функцией печени и гиперспленизмом за время наблюдения произошло увеличение числа тромбоцитов со  $110-135 \times 10^9/\text{л}$  до  $205-216 \times 10^9/\text{л}$  и обнаружен тромбоз вен портальной системы 4 стадии по M. Yerdel. ОШ для ГЦР составило 17,42, уровень АФП был увеличен (27 МЕ/мл), и на основании визуальных методов диагностики диагностирован ГЦР, не инвазирующий ВВ. Пациент направлен на консультацию онколога и трансплантолога.

### 3.3. Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени разных классов по Child-Pugh<sup>3</sup>

#### 3.3.1. Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени класса А по Child-Pugh

В общей базе данных пациентов с ЦП, созданной для сравнения классов А и В/С, частота ТВВ составила 7,7% (95% ДИ 6,5-9,1%), среди пациентов с классом А по Child-Pugh – 4,1% (95% ДИ 2,7-5,8%).

В дебюте клинически значимой ПГ кровотечение из ВРВ пищевода и/или желудка наблюдалось в три раза чаще у пациентов с ТВВ, чем в контроле (21% vs 7%,  $p < 0,05$ ), частота асцита между группами значимо не различалась: 24% в группе ТВВ и 35% в контроле (Таблица 8).

Таблица 8 – Характеристики пациентов с циррозом печени класса А по Child-Pugh в группах «Случай» и «Контроль»

Переменная	Группа «Случай» (n=29)	Группа «Контроль» (n=60)	Значение p
<b>Демографические данные</b>			
Пол, мужской, n (%)	5 (17%)	11 (18%)	1,000
Возраст, годы	56 (42; 61)	55 (41; 63)	0,469
<b>Дебют ПГ</b>			
Асцит, n (%)	7 (24%)	21 (35%)	0,340
Кровотечение из ВРВ пищевода и/или желудка, n (%)	6 (21%)	4 (7%)	<0,05
<b>Течение ПГ</b>			
Длительность ПГ, мес.	33 (13; 49)	8 (1; 31)	<0,05
Асцит, n (%)	7 (24%)	5 (8%)	<0,05
Кровотечение из ВРВ пищевода и/или желудка, n (%)	12 (41%)	4 (7%)	<0,001
ЭЛ ВРВ пищевода, n (%)	13 (45%)	4 (7%)	<0,001

<sup>3</sup> Работа выполнена в соавторстве, по материалам главы опубликована оригинальная статья с соавторами: Надинская М.Ю., Кодзоева Х.Б., Гуляева К.А., Хэн М.-Д.Э., Королева Д.И., Привалов М.А., Текаева А.Х., Федоров В.Р., Прокофьев С.Г. Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени разных классов по Child-Pugh. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023. Т. 33. № 2. С. 45–59. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-45-59

Продолжение Таблицы 8

Переменная	Группа «Случай» (n=29)	Группа «Контроль» (n=60)	Значение p
<b>Течение ПГ</b>			
Все операции по поводу ВРВ пищевода и/или желудка, n (%)	13 (45%)	5 (8%)	<0,001
Селезенка, длинник по УЗИ, см	17,6 (15,7; 20,7)	14,8 (13,0; 15,9)	<0,001
ВВ, диаметр по УЗИ, мм	14,5 (12,0; 15,5)	12,0 (11,0; 13,0)	<0,001
<b>Сопутствующие заболевания</b>			
СД2, n (%)	6 (21%)	12 (20%)	1,000
ИБС, n (%)	8 (28%)	19 (32%)	0,808
ЖКБ, n (%)	12 (41%)	25 (42%)	1,000
<b>Лабораторные параметры</b>			
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,10 (3,76; 4,38)	4,10 (3,72; 4,43)	0,986
Гемоглобин, г/л	121 (104; 129)	127,5 (111,3; 136,4)	0,085
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	83 (55; 129)	95 (69; 136)	0,672
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	4,1 (3,2; 5,2)	3,85 (2,85; 5,43)	0,920
Нейтрофилы, $\times 10^9/л$	2,57 (1,83; 3,30)	2,14 (1,58; 2,92)	0,195
Лимфоциты, $\times 10^9/л$	0,99 (0,64; 1,48)	1,25 (0,83; 1,76)	0,078
НЛИ	2,33 (1,82; 3,61)	1,76 (1,37; 2,20)	<0,01
ТЛИ	93 (70; 108)	76 (57; 105)	0,430
ИСВ	218 (165; 287)	172 (101; 267)	0,248
Общий белок, г/л	70,0 (68,2; 74,8)	72,9 (68,0; 80,0)	0,151
Альбумин, г/л	37,0 (34,8; 40,1)	37,0 (34,3; 40,3)	0,955
Билирубин общий, мг/дл	1,2 (0,8; 1,5)	1,1 (0,8; 1,6)	0,813
МНО	1,19 (1,11; 1,28)	1,13 (1,06; 1,20)	0,101
Фибриноген, г/л	2,72 (2,13; 3,21)	2,87 (2,49; 3,28)	0,201
<b>Локальные факторы, n (%)</b>	2 (7%)	3 (5%)	0,716
<b>Все впервые выявленные злокачественные опухоли, n (%)</b>	1 (3%)	3 (5%)	0,741

Длительность ПГ у пациентов с ТВВ была статистически значимо больше, чем в контрольной группе (медиана составила 33 и 8 мес., соответственно,  $p < 0,05$ ). В группе ТВВ на протяжении заболевания шансы развития кровотечений из ВРВ пищевода и/или желудка были выше, чем в группе «Контроль» (ОШ 9,9; 95% ДИ 2,8-34,7,  $p < 0,001$ ), также чаще наблюдались рецидивы кровотечений: 26 эпизодов у 12 пациентов в группе «Случай» vs 4 эпизодов у 4 пациентов в группе «Контроль». Вмешательства по поводу ВРВ пищевода и/или желудка проводились статистически значимо чаще в группе «Случай» (ОШ 8,9; 95% ДИ 2,8-28,9;  $p < 0,001$ ). Самым частым вмешательством в обеих группах было ЭЛ для лечения и



профилактики кровотечений из ВРВ пищевода и/или желудка, шансы наличия этого вмешательства в анамнезе были выше в группе «Случай» (ОШ 11,4; 95% ДИ 3,3-39,7;  $p < 0,001$ ). Пациентам с ТВВ чаще требовались повторные процедуры: 24 процедуры ЭЛ у 13 пациентов, в контрольной группе – 4 процедуры у 4 пациентов.

На момент исследования ПГ имела статистически значимо более выраженные проявления в группе ТВВ: доля пациентов с асцитом составила 24% vs 8% в «Контроле»,  $p < 0,05$ , диаметр ВВ был больше в группе с ТВВ. Для диаметра ВВ найдена точка разделения (cutoff) – 13,4 мм, для которой чувствительность составила 66%, специфичность 92%, AUC 0,788. Cutoff для длинника селезенки составила 17,5 см, чувствительность 71%, специфичность 79%, AUC 0,759.

По частоте явной ПЭ статистически значимых различий между группами не выявлено, она наблюдалась у незначительной доли пациентов: 7% и 2% в группах «Случай» и «Контроль», соответственно (Таблица 8).

Среди сопутствующих заболеваний в обеих группах наиболее часто диагностирована ЖКБ – у 41% пациентов, ИБС примерно у 30%, СД2 наблюдался у каждого пятого пациента в обеих группах, значимых различий по частоте этих заболеваний между группами не установлено (Таблица 8).

Локальные факторы выявлены у двух пациентов в группе «Случай» (у одного – спленэктомия, у другого – текущее обострение ВЗК) и у трех в группе «Контроль» (у всех обострение ВЗК), различий между группами не установлено.

Злокачественные опухоли, впервые диагностированные на момент исследования, были выявлены у одного пациента в группе «Случай» (ГЦР) и у трех в группе «Контроль» (у двух – ГЦР, у одного – рак желудка); статистически значимых различий между группами не обнаружено (Таблица 8).

Различий по уровню тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов между группами не установлено. В группе «Случай» имелась тенденция к более низкому абсолютному числу лимфоцитов (значение  $p = 0,078$  близкое к уровню принятой статистической значимости).

Среди изученных индексов воспаления статистически значимые различия установлены только для НЛИ (Таблица 8).

Изученные биохимические параметры и показатели коагулограммы не продемонстрировали различий между группами по уровню общего белка, альбумина, общего билирубина, МНО и фибриногена.

Очень хорошими показателями качества для класса А по Child-Pugh обладали две модели логистической регрессии (Таблица 9).

Таблица 9 – Модели логистической регрессии, построенных на исход – тромбоз воротной вены у пациентов циррозом печени класса А по Child-Pugh

Переменная	Коэффициент $\beta$	ОШ	95% ДИ	Значение $p$	Вальд тест
<b>Модель 1</b>					
Все операции по поводу ВРВ пищевода и/или желудка	2,3	9,98	2,57-38,76	0,001	11,03
ВВ, диаметр по УЗИ, мм	0,7	2,03	1,43-2,87	<0,001	15,7
<b>Модель 2</b>					
Асцит	2,5	12,12	1,58-92,93	0,016	5,77
Кровотечение из ВРВ пищевода и/или желудка	3,4	29,22	3,95-216,04	0,001	10,9
ВВ, диаметр по УЗИ, мм	0,89	2,44	1,62-3,66	<0,001	18,46
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,9	2,45	1,19-5,04	0,015	5,93

Первая модель состояла из комбинации двух факторов: диаметра ВВ и наличия в анамнезе любого из вмешательств на ВРВ пищевода. На тестовой выборке чувствительность модели составила 75,9%, специфичность – 91,7%, точность – 86,5%, AUC – 0,849. Вторая модель включала в себя четыре параметра: асцит, кровотечение из ВРВ пищевода и/или желудка, диаметр ВВ и абсолютное число нейтрофилов. Для этой модели на тестовой выборке получены показатели чувствительности – 79,3%, специфичности – 90%, точности – 86,5%, AUC – 0,897 (Рисунок 11). Наибольшие значение статистики Вальд и ОШ получены для диаметра ВВ, кровотечений и вмешательств по поводу ВРВ пищевода и/или желудка.

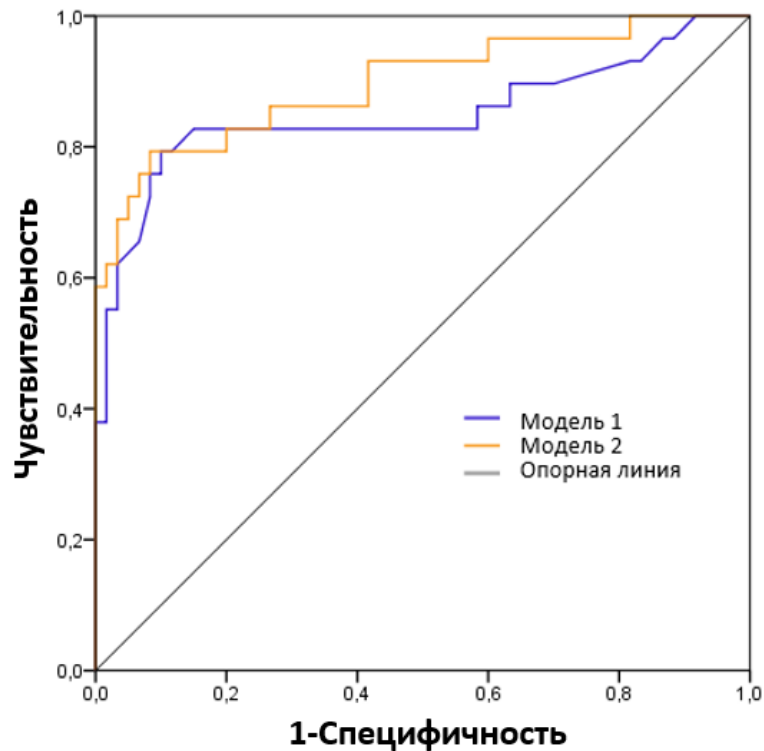


Рисунок 11 – ROC-кривые для моделей логистической регрессии на исход – тромбоз воротной вены для пациентов с циррозом печени класса А по Child-Pugh

### Клинический пример 2.

**Пациентка Б., 56 лет,** обратилась в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко 02.03.2021 для коррекции терапии. Два года назад установлен диагноз «аутоиммунный цирроз печени, ПГ (ВРВ пищевода 1 степени, спленомегалия)», проводилась терапия преднизолоном 30 мг/сут с переходом на метилпреднизолон 8 мг/сут. На момент госпитализации пациентка принимала метилпреднизолон 8 мг 1 р/сут, омепразол 40 мг/сут. По данным УЗИ за месяц до поступления, диаметр ВВ 17 мм, свободной жидкости в брюшной полости нет.

В анамнезе холецистэктомия в 2009 году по поводу острого калькулезного холецистита.

Тромбоэмболия легочной артерии, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, тромбозы глубоких вен, повторные выкидыши в анамнезе пациентки и ее близких родственников отсутствовали.

**Объективно:** состояние удовлетворительное. Сознание ясное, по шкале комы Глазго – 15 баллов. Рост 166 см. Вес 82 кг. Индекс массы тела – 29,8кг/м<sup>2</sup>. Частота дыхательных движений (ЧДД) 16 ударов в минуту. Пульс = частота сердечных сокращений (ЧСС) = 78 ударов в минуту. Артериальное давление 105 и 80 мм рт. ст. Живот увеличен за счет подкожной жировой клетчатки, мягкий, при пальпации чувствительный в правом подреберье. Печень перкуторно не увеличена, не пальпируется. Пальпируется нижний полюс селезенки. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного осмотра пациентке был установлен предварительный диагноз: «аутоиммунный цирроз печени. ПГ: ВРВ пищевода 1 степени, спленомегалия».

**При обследовании:**

Клинический анализ крови: гемоглобин 111 г/л, тромбоциты  $91 \times 10^9$ /л, лейкоциты  $4,35 \times 10^9$  /л, лимфоциты  $0,64 \times 10^9$  /л, нейтрофилы  $3,02 \times 10^9$ /л, НЛИ 4,12, ТЛИ 142,2, ИСВ 429.

Биохимический анализ крови: общий белок 65,1 г/л (N 57-82), общий билирубин 11,5 мкмоль/л (N 3-21), прямой билирубин 3,8 мкмоль/л (N 0-5), АЛТ 57 ед/л (N 10-49), АСТ 66 ед/л (N 0-34), альбумин 34,5 г/л (N 32-48), ЩФ: 137 ед/л (N 70-360), ГГТ 37 ед/л (N 0-73), глюкоза 4,3 ммоль/л (N 4,1-5,9), калий 4,8 ммоль/л (N 3,5-5,5), натрий 138 ммоль/л (N 135-145), креатинин 79,61 мкмоль/л (N 44-115), мочевины 6 ммоль/л (N 3-7), холестерин 4,59 ммоль/л (N 3,2-5,6), холинэстераза 5630 ед/л (N 3650-12920).

Коагулограмма: протромбин по Квику 92 % (N 70-130), АЧТВ 0,94 (N 0,75-1,25), МНО 1,06 (N 0,9-1,16), тромбиновое время 21,7 сек (N 15,8-24,9), фибриноген 3,28 г/л (N 1,8-4).

ЭГДС: ВРВ пищевода до 6 мм (2 степени), портальная гипертензионная гастропатия 1 ст.

Вероятность ТВВ (р), согласно полученным моделям, составила:

в модели 1:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-10,5 + 2,3*0 + 0,7*17)}} = 0,80,$$

в модели 2

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-15,5 + 0,89*17 + 3,4*0 + 0,9*3,02 + 2,5*0)}} = 0,91.$$

УЗИ ОБП: Свободной жидкости в брюшной полости и полости малого таза нет. Печень: контуры четкие, неровные, левая доля 50 x 102 мм (N до 60 x 100), правая доля 103 x 130 мм (N до 125 x 145). Очаговые изменения не выявлены. Сосудистый рисунок: количество визуализируемых сосудов несколько снижено. Печеночные вены диаметром 4-5 мм в устье. При УЗДГ форма кровотока изменена, HV2. От ветви 4 сегмента левой портальной вены отходит сосуд диаметром 6,7 мм, направляющийся к капсуле печени и круглой связке, – порто-системный шунт. Желчный пузырь: удален. Поджелудочная железа: без особенностей. ВВ: диаметр увеличен, 17 мм (N до 13 мм). В режиме ЦДК ВВ проходима частично, направление кровотока правильное. Правая ветвь ВВ сужена за счет пристеночно расположенных гиперэхогенных тромботических масс, суживающих просвет до 50-55%. Умбиликальная ветвь левой ВВ расширена, в просвете определяется гиперэхогенный тромб размером 36x18x20 мм, сужение до 70-75%. СВ: диаметр в области ворот селезенки 8,4 мм (N до 10 мм), в области ворот селезенки 11 мм (норма до 10 мм). Селезенка: 178 x 55 мм.

С целью определения распространенности тромба и исключения ГЦР проведена МСКТ ОБП с контрастированием. Свободной жидкости нет. Печень: контуры четкие, мелкобугристые, поперечные размеры 118x220 мм, вертикальный размер правой доли по правой среднеключичной линии 107 мм; очагов патологической плотности не выявлено. Селезенка увеличена в размерах до 52x123x182 мм, селезеночный индекс равен 1119 (норма < 440). ВВ – 19 мм. СВ – 14 мм. ВВВ – 18 мм. В просвете ВВВ определяются тромботические массы, которые суживают просвет до 50%. Далее тромботические массы стелются по передней

стенке ствола ВВ, суживая просвет до 10%. В просвете вертикальной части левой ветви ВВ визуализируются тромботические массы, суживающие просвет сосуда до 80%. Определяется реканализированная околопупочная вена диаметром 8 мм, визуализируются спленогастральные, спленоренальные анастомозы, ВРВ пищевода. Поджелудочная железа: без особенностей.

По данным проведенного обследования клинический диагноз: «аутоиммунный цирроз печени класса А по Child-Pugh. ПГ: ВРВ пищевода 2 степени, портальная гипертензионная гастропатия 1 ст., спленомегалия с гиперспленизмом, порто-системные шунты. Пристеночный тромбоз ствола ВВ, обеих долевых ветвей, ВБВ».

Таким образом, у пациентки с ЦП, госпитализированной для проведения планового обследования, предтестовая вероятность ТБВ на основании полученных моделей составила 80-91%, ТБВ был подтвержден на УЗИ и МСКТ. Обращала внимание выраженная ПГ при сохранной функции печени: длинник селезенки 17,8 см, диаметр ВВ 17 мм по УЗИ, спленоренальные, спленогастральные анастомозы, порто-системный шунт в проекции круглой связки, ВРВ пищевода 2 степени, портальная гастропатия. Отмечались высокие значения всех индексов воспаления: НЛИ, ТЛИ и ИСВ.

**Вывод:** выявление по УЗИ выраженной спленомегалии (длинник селезенки > 17,5 см), большого диаметра ВВ (>13,4 см), порто-системных шунтов, при ЭГДС ВРВ пищевода 2 степени позволило заподозрить ТБВ. При УЗИ был обнаружен тромбоз в обеих ветвях ВВ. Проведение КТ ОБП с в/в контрастированием позволило уточнить распространенность тромботического процесса, выявить тромбоз ВБВ, который не визуализировался по УЗИ.

В связи с распространением тромбоза на ВБВ пациентке была назначена антикоагулянтная терапия НМГ на месяц с последующим переходом на ПОАК. В течение четырех лет наблюдения на фоне постоянной антикоагулянтной терапии со сменой препаратов по причине их стоимости и доступности (апиксабан 10 мг/сут / ривароксабан 10 мг/сут / дабигатран 150 мг/сут / эноксапарин натрия) отмечалась динамика в виде уменьшения/увеличения степени окклюзии вен воротной системы,

однако полной реканализации достигнуть не удалось, показатели синтетической функции печени, цитопения – без значимой динамики.

### 3.3.2. Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени класса В/С по Child-Pugh

В общей базе данных с ЦП, созданной для сравнения класса А и В/С, распространенность ТВВ среди пациентов с классом В/С составила 10,4% (95% ДИ 8,5-12,5%).

Асцит и кровотечение из ВРВ пищевода и/или желудка в дебюте ПГ наблюдались примерно у равного числа пациентов в группах «Случай» и «Контроль»: асцит с частотой около 66%, кровотечение – 11-18% (Таблица 10).

Длительность ПГ была статистически значимо больше в группе «Случай», чем в группе «Контроль» (медиана составила 17 и 9 мес., соответственно,  $p < 0,05$ ).

Таблица 10 – Характеристики пациентов с циррозом печени класса В/С по Child-Pugh в группах «Случай» и «Контроль»

Переменная	Группа «Случай» (n=101)	Группа «Контроль» (n=205)	Значение p
<b>Демографические данные</b>			
Пол, мужской, n (%)	60 (59,4%)	121 (59,02%)	1,000
Возраст, годы	57 (48; 63)	56 (48; 63)	0,326
<b>Дебют ПГ</b>			
Асцит, n (%)	67 (66,3%)	134 (65,4%)	0,876
Кровотечение из ВРВ пищевода и/или желудка, n (%)	18 (17,8%)	23 (11,2%)	0,111
<b>Течение ПГ</b>			
Длительность ПГ, мес.	17 (3; 47)	9 (1; 30)	<0,05
Асцит, n (%)	90 (89,1%)	140 (68,3%)	<0,001

Продолжение Таблицы 10

Переменная	Группа «Случай» (n=101)	Группа «Контроль» (n=205)	Значение p
Кровотечение из ВРВ пищевода и/или желудка, n (%)	26 (25,7%)	33 (16,1%)	<0,05
ЭЛ ВРВ пищевода, n (%)	29 (28,7%)	29 (14,1%)	<0,01
Все операции по поводу ВРВ пищевода и/или желудка, n (%)	31 (30,7%)	33 (16,1%)	<0,01
Селезенка, длинник по УЗИ, см	17,3 (14,7; 18,9)	14,9 (13,6; 16,4)	<0,001
ВВ, диаметр по УЗИ, мм	13,8 (13,1; 16,2)	12,5 (11,3; 13,6)	<0,001
<b>Сопутствующие заболевания</b>			
СД2, n (%)	31 (30,7%)	45 (21,9%)	0,097
ИБС, n (%)	42 (41,6%)	58 (28,3%)	<0,05
ЖКБ, n (%)	54 (53,5%)	78 (38%)	<0,05
<b>Лабораторные параметры</b>			
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,66 (3,3; 4,13) <sup>a</sup>	3,7 (3,21; 4,1)	0,653
Гемоглобин, г/л	116 (97; 130)	119 (103,9; 132)	0,109
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	95 (64; 136)	84 (58; 131)	0,455
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	4,1 (2,9; 6)	4,3 (3,1; 6,3)	0,232
Нейтрофилы, $\times 10^9/л$	2,33 (1,72; 3,65)	2,6 (1,74; 3,86)	0,409
Лимфоциты, $\times 10^9/л$	0,98 (0,64; 1,42)	1,19 (0,84; 1,79)	<0,001
НЛИ	2,49 (1,93; 3,34)	2,15 (1,49; 3,26)	<0,05
ТЛИ	96 (68; 141)	74 (53; 101)	<0,001
ИСВ	231 (137; 396)	179 (112; 354)	<0,05
Общий белок, г/л	68 (62,9; 75,0)	69 (64; 74,8)	0,574
Альбумин, г/л	30,0 (26,2; 34,1)	30,1 (26,1; 35,2)	0,871
Билирубин общий, мг/дл	2,2 (1,4; 3,5)	2,4 (1,5; 4,1)	0,247
МНО	1,28 (1,16; 1,49)	1,26 (1,16; 1,42)	0,196
Фибриноген, г/л	2,4 (1,93; 3,04)	2,32 (1,89; 3,03)	0,430
<b>Локальные факторы, n (%)</b>	12 (11,9%)	7 (3,4%)	<0,01
<b>Все впервые выявленные злокачественные опухоли, n (%)</b>	24 (23,8%)	13 (6,3%)	<0,001



В группе ТВВ на протяжении заболевания шансы развития кровотечений из ВРВ пищевода и/или желудка были выше, чем в группе без ТВВ (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,0-3,2,  $p < 0,05$ ), также чаще наблюдались рецидивы кровотечений: 68 эпизодов у 26 пациентов vs 63 эпизодов у 3 пациентов в группе «Контроль». Вмешательства по поводу ВРВ пищевода и/или желудка проводились статистически значимо чаще в группе «Случай» (ОШ 2,3; 95% ДИ 1,3-4,1;  $p < 0,01$ ). Среди них, как и для класса А, наиболее частой процедурой было ЭЛ (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,4-4,4;  $p < 0,01$ ). Повторные процедуры ЭЛ также чаще выполнялись в группе «Случай»: в общей сложности проведено 76 процедур 29 пациентам, в группе «Контроль» – 34 процедуры 29 пациентам.

На момент исследования ПГ имела более выраженные проявления в группе ТВВ: асцит диагностирован у 89,1% vs 68,3% в контрольной группе  $p < 0,001$ ; диаметр ВВ был больше в группе «Случай». Cutoff для диаметра ВВ составила 13,4 мм, с чувствительностью 64%, специфичностью 72%, AUC 0,711.

Явная ПЭ на момент исследования диагностирована чаще у пациентов с ТВВ: 47,5% vs 36,6% в группе «Контроль»,  $p = 0,066$  (значение близкое принятому уровню статистической значимости) (Таблица 10).

По частоте сопутствующих заболеваний в группе «Случай» статистически значимо чаще, чем в группе «Контроль», наблюдалась ИБС и ЖКБ, в группе «Случай» также отмечалась тенденция к более высокой частоте СД2 (Таблица 10).

Локальные факторы в группе «Случай» диагностированы статистически значимо чаще, чем в контрольной группе (ОШ 3,8; 95% ДИ 1,4-10;  $p < 0,01$ ). Среди них в группе ТВВ преобладали операции на брюшной полости, выполненные в течение 3 мес. до диагностики ТВВ, в контрольной – текущее обострение ВЗК или энтероколит, вызванный *Clostridium difficile*.

У 23,8% пациентов в группе «Случай» и у 6,3% в группе «Контроль» одновременно с ТВВ были впервые диагностированы злокачественные опухоли (ОШ 4,6; 95% ДИ 2,2-9,5;  $p < 0,001$ ), большую часть из которых (83-85%) в обеих группах составляла ГЦР (ОШ 4,4; 95% ДИ 2,0-9,5;  $p < 0,001$ ). Среди остальных опухолей одновременно с ТВВ у одного пациента в группе «Случай» и одного в

группе «Контроль» диагностирован колоректальный рак, у двух в группе «Случай» – рак молочной железы и рак матки. У одного пациента в группе «Контроль» за два месяца до включения в исследование диагностирован рак предстательной железы.

У одной пациентки с ТВВ, спленомегалией, гиперспленизмом, минимальной степенью ВРВ пищевода и очень высокими показателями жесткости селезенки по данным эластографии выявлена мутация в гене JAK2 (V617F) и на основании исследования костного мозга впервые диагностировано МПЗ – истинная полицитемия (маскированная форма).

По содержанию эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов статистически значимых различий между группами не было. В группе «Случай» отмечалось более низкое содержание лимфоцитов ( $p < 0,001$ ) и более высокий ТЛИ ( $p < 0,001$ ), НЛИ ( $p < 0,05$ ) и ИСВ ( $p < 0,05$ ) (Таблица 10).

Как и у пациентов с классом А, по уровню общего белка, альбумина, общего билирубина, МНО и фибриногена различий между группами «Случай» и «Контроль» среди пациентов с классом В/С не выявлено.

Для класса В/С отобраны две предиктивные модели с хорошими показателями качества (Таблица 11). В обе модели вошли три одинаковые переменные: диаметр ВВ, длинник селезенки и наличие локальных факторов/злокачественных опухолей. Первая модель была дополнена переменной «все операции по поводу ВРВ» и обладала достаточно высокой точностью – 72,9%, чувствительностью – 74,3% и специфичностью – 72,2%, AUC составила 0,783. Во вторую модель четвертым фактором был включен асцит, чувствительность модели достигала 73,3%, специфичность – 68,3%, точность – 69,9%, AUC – 0,789 (Рисунок 12). Наибольшие значение статистики Вальд и ОШ в обеих моделях получены для локальных факторов / злокачественных опухолей и диаметра ВВ.

Таблица 11 – Модели логистической регрессии, построенных на исход – тромбоз воротной вены у пациентов циррозом печени класса В/С по Child-Pugh

Переменная	Коэффициент $\beta$	ОШ	95% ДИ	Значение $p$	Вальд тест
<b>Модель 1</b>					
ВВ, диаметр по УЗИ	0,3	1,35	1,17-1,55	<0,001	16,9
Локальные факторы / злокачественные опухоли	1,7	5,37	2,71-10,66	<0,001	23,1
Селезенка, длинник по УЗИ, см	0,1	1,15	1,03-1,28	0,012	6,36
Все операции по поводу ВРВ пищевода и/или желудка	0,7	2,01	1,04-3,89	0,037	4,4
<b>Модель 2</b>					
ВВ, диаметр по УЗИ	0,3	1,33	1,15-1,54	<0,001	14,78
Локальные факторы / злокачественные опухоли	1,5	4,42	2,25-8,7	<0,001	18,57
Селезенка, длинник по УЗИ, см	0,2	1,18	1,06-1,31	0,003	9,09
Асцит	0,9	2,49	1,18-5,24	0,017	5,74

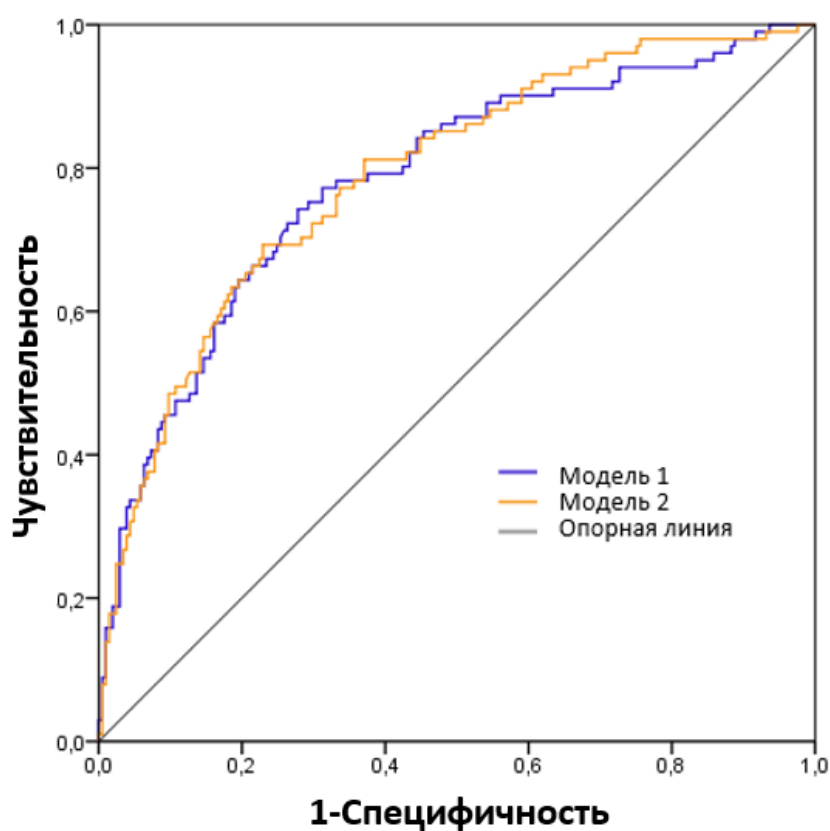


Рисунок 12 – ROC-кривые для моделей логистической регрессии на исход – тромбоз воротной вены для пациентов с циррозом печени класса В/С по Child-Pugh

### Клинический пример 3.

**Пациент Ш., 65 лет**, госпитализирован в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко 16.09.21 в связи с выраженным увеличением живота в объеме, нарастанием отеков нижних конечностей, заторможенности, нарушением сна.

Из анамнеза известно, что в 2014 г. установлен диагноз «цирроз печени алкогольной этиологии». В 2017 г. – кровотечение из ВРВ пищевода, остановлено консервативно. С 2020 г. – асцит. С декабря 2020 г. госпитализации 1 раз в 1-2 месяца в связи с нарастанием асцита для проведения лечебного лапароцентеза, несмотря на прием диуретиков в максимальной дозе. При обследовании в июле 2019 г. в анализах крови гемоглобин 92 г/л, тромбоциты  $57 \times 10^9$ /л, общий билирубин 21 мкмоль/л, альбумин 40 г/л, креатинин 231 мкмоль/л (СКФ 25 мл/мин), мочевины 26 ммоль/л, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП в пределах нормы. По данным МСКТ и УЗИ: диффузные изменения, печени, диаметр ВВ 16 мм, выявлено скопление свободной жидкости в брюшной полости, спленомегалия (длинник 16,5 см). При ЭГДС ВРВ пищевода 2-3 степени, портальная гипертензионная гастропатия 1 степени. Амбулаторно пациент получает спиронолактон 300 мг в сутки, фуросемид 80 мг в сутки, анаприлин 20 мг в сутки.

Тромбоэмболия легочной артерии, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, тромбозы глубоких вен в анамнезе пациента и его близких родственников отсутствовали.

**Объективно:** состояние средней тяжести, заторможен, по шкале комы Глазго – 13 баллов. Тремор языка, астериксис. По шкале West Haven – ПЭ 2ст. Рост 180 см. Вес 96 кг. Температура тела 36,6°C. На коже туловища единичные телеангиоэктазии. Отеки голеней. Над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 16 ударов в минуту. Пульс = ЧСС = 88 ударов в минуту. АД 115 и 80 мм рт. ст. Живот увеличен за счет напряженного асцита, пальпация печени и селезенки затруднена из-за асцита.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного осмотра был установлен предварительный диагноз: «цирроз печени алкогольной этиологии

класс В по Child-Pugh. ПГ: ВРВ пищевода 2-3 степени, портальная гипертензионная гастропатия 1 ст., спленомегалия с гиперспленизмом, напряженный асцит. ПЭ 2 степени. Хроническая болезнь почек на фоне гепаторенального синдрома 4 стадии по MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study)».

**При обследовании:**

Клинический анализ крови: гемоглобин 114 г/л, тромбоциты  $70 \times 10^9$ /л, лейкоциты  $4,7 \times 10^9$ /л, лимфоциты  $1,2 \times 10^9$ /л, нейтрофилы  $2,7 \times 10^9$ /л, НЛИ 2,25, ТЛИ 58,33, ИСВ 157,5.

Биохимический анализ крови: общий белок 69,8 г/л (N 57-82), общий билирубин 23,7 мкмоль/л (N 3-21), прямой билирубин 8,3 мкмоль/л (N 0-5), АЛТ 13 ед/л (N 10-49), АСТ 25 ед/л (N 0-34), альбумин 31,7 г/л (N 32-48), ЩФ: 191 ед/л (N 70-360), ГГТП 33 ед/л (N 0-73), глюкоза 4,9 ммоль/л (N 4,1-5,9), калий 5,5 ммоль/л (N 3,5-5,5), натрий 142 ммоль/л (N 135-145), креатинин 230,99 мкмоль/л (N 44-115), мочевины 12 ммоль/л (N 3-7), холестерин 2,9 ммоль/л (N 3,2-5,6), холинэстераза 2262 ед/л (N 3650-12920),

Коагулограмма: протромбин по Квику 86 % (N 70-130), АЧТВ 1,02 (N 0,75-1,25), МНО 1,11 (N 0,9-1,16), фибриноген 2,73 г/л (N 1,8-4).

Предтестовая вероятность ТВВ, составила:

в модели 1:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-7,4 + 0,3 \cdot 16 + 1,7 \cdot 0 + 0,2 \cdot 16,5 + 0,7 \cdot 0)}} = 0,67$$

в модели 2:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-8,1 + 0,3 \cdot 16 + 1,5 \cdot 0 + 0,2 \cdot 16,5 + 0,9 \cdot 1)}} = 0,71$$

УЗИ ОБП: Печень: контуры волнистые, неровные, левая доля 54 x 103 мм, правая доля 80 x 145 мм. Печеночные вены неравномерного диаметра на 2 см от каваальной розетки 3,4 мм. Кровоток в печеночных венах при УЗДГ изменен, HV2. Нижняя полая вена в интрапеченочном сегменте сужена до 3,0 мм в

интрапеченочном сегменте. Желчный пузырь: толщина стенки увеличена до 4-5 мм за счет расширенных вен до 2,4 мм (порто-системные шунты). ВВ: диаметр увеличен, 15 мм. В режиме ЦДК проходимость нарушена за счет гипер- и гипоехогенных тромботических масс, кровотоков имеет правильное направление, в экстрапеченочном сегменте с реканализацией не более 30-40%, в правой ветви до 30%, в левой проходима до 60%. В области конfluence дилатация ВВВ до 16 мм с гипоехогенными тромботическими массами, в более дистальном ее сегменте старые гиперэхогенные тромботические массы, реканализация до 30-40%. В проксимальном сегменте СВ тромб 24x8,1 мм, при ЦДК прокрашивание СВ в области тела неравномерное, «спиралевидное» (вероятно, наличие свежих гипоехогенных тромбов, трудно различимых в В-режиме). СВ: диаметр увеличен, в теле до 11,4 мм, в области ворот селезенки 13 мм (норма до 10 мм). Селезенка: Размер значительно увеличен, 163 x 54 мм; Свободная жидкость в брюшной полости определяется в значительном количестве – вокруг и над левой долей печени толщиной до 18 мм, над правой долей 58 мм, в правом латеральном канале толщиной до 73-91 мм, в левом латеральном канале толщиной до 106 мм, вокруг селезенки до 35 мм, в полости малого таза около 617 см<sup>3</sup>.

ЭГДС: ВРВ пищевода 7 мм (2 степени), портальная гипертензионная гастропатия 1 степени.

От проведения МСКТ ОБП с контрастным усилением было решено воздержаться из-за снижения функции почек.

По данным проведенного обследования выставлен клинический диагноз: «цирроз печени алкогольной этиологии класс В по Child-Pugh, MELD-Na 18 баллов. ПГ: ВРВ пищевода 2 степени, портальная гипертензионная гастропатия 1 ст., спленомегалия с гиперспленизмом, диуретикорезистентный напряженный асцит, тромбоз ствола, долевых ветвей ВВ, ВВВ, СВ. ПЭ 2 степени. Хроническая болезнь почек на фоне гепато-ренального синдрома 4 стадии по MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study)».

Таким образом, у пациента с субкомпенсированной функцией печени, но выраженной ПГ на основе полученных моделей предтестовая вероятность ТВВ

составила 67-71%, по данным УЗИ выявлен распространенный тромбоз вен портальной системы. НЛИ 2,25. Пациенту была назначена антикоагулянтная терапия НМГ, в динамике наблюдения нет.

**Вывод:** вероятно, выраженная резистентная к терапии ПГ (рецидивирующий диуретикорезистентный асцит, кровотечение из ВРВ пищевода в анамнезе, ВРВ пищевода 2 степени, порто-системные шунты, спленомегалия (длинник селезенки 16,3 см), диаметр ВВ 15 мм (>13,4 мм) при относительно сохранной функции печени привела к развитию распространенного тромбоза вен портальной системы с частичной реканализацией. Остается неясным влияние ТВВ на выраженность ПГ. Учитывая рефрактерную к терапии ПГ, ТВВ, субкомпенсированную функцию печени пациенту рекомендовано наложение TIPS.

### **3.3.3. Сравнение пациентов с циррозом печени и тромбозом воротной вены класса А и В/С по Child-Pugh**

При сравнении параметров шкалы Child-Pugh между пациентами класса А и В/С в группе «Случай» статистически значимые различия обнаружены по 4 из 5 параметров: частоте асцита и ПЭ (эти осложнения чаще наблюдались у пациентов с классом В/С), уровнем альбумина (выше в классе А), уровнем общего билирубина (выше в классе В/С). Значения МНО не различались у пациентов с классом А и В/С (Таблица 12). Среди других параметров установлены значимые различия по содержанию эритроцитов (ниже у пациентов с классом В/С) и частоте злокачественных опухолей (выше в классе В/С).

По длительности ПГ, частоте кровотечений из ВРВ, длиннику селезенки и диаметру ВВ, частоте сопутствующих заболеваний, локальных факторов, содержанию лейкоцитов, тромбоцитов различий между классами А и В/С у пациентов с ТВВ не установлено (Таблица 12).

Таблица 12 – Сравнение пациентов с тромбозом воротной вены класса А и В/С по Child-Pugh

Переменная	Класс А (n=29)	Класс В (n=101)	Значение р
<b>Течение ПГ</b>			
Длительность ПГ, мес.	33 (13; 49)	17 (3; 47)	0,119
Асцит, n (%)	7 (24%)	90 (89,1%)	<0,001
ПЭ, n (%)	2 (7%)	48 (47,5%)	<0,001
Кровотечение из ВРВ пищевода и/или желудка, n (%)	12 (41%)	26 (25,7%)	0,103
ЭЛ ВРВ пищевода, n (%)	13 (45%)	29 (28,7%)	0,102
Все операции по поводу ВРВ пищевода и/или желудка, n (%)	13 (45%)	31 (30,7%)	0,157
Селезенка, длинник по УЗИ, см	17,6 (15,7; 20,7)	17,3 (14,7; 18,9)	0,089
ВВ, диаметр по УЗИ, мм	14,5 (12,0; 15,5)	13,8 (13,1; 16,2)	0,747
<b>Сопутствующие заболевания</b>			
СД2	6 (21%)	31 (30,7%)	0,293
ИБС	8 (28%)	42 (41,6%)	0,173
ЖКБ	12 (41%)	54 (53,5%)	0,252
<b>Лабораторные параметры</b>			
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,10 (3,76; 4,38)	3,66 (3,3; 4,13)	<0,05
Гемоглобин, г/л	121 (104; 129)	116 (97; 130)	0,332
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	83 (55; 129)	95 (64; 136)	0,374
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	4,1 (3,2; 5,2)	4,1 (2,9; 6)	0,790
Нейтрофилы, $\times 10^9/л$	2,57 (1,83; 3,30)	2,33 (1,72; 3,65)	0,989
Лимфоциты, $\times 10^9/л$	0,99 (0,64; 1,48)	0,98 (0,64; 1,42)	0,975
НЛИ	2,33 (1,82; 3,61)	2,49 (1,93; 3,34)	0,455
ТЛИ	93 (70; 108)	96 (68; 141)	0,672
ИСВ	218 (165; 287)	231 (137; 396)	0,327
Общий белок, г/л	70,0 (68,2; 74,8)	68 (62,9; 75,0)	0,084



Продолжение Таблицы 12

<b>Переменная</b>	<b>Класс А (n=29)</b>	<b>Класс В (n=101)</b>	<b>Значение p</b>
Альбумин, г/л	37,0 (34,8; 40,1)	30,0 (26,2; 34,1)	<0,001
Билирубин общий, мг/дл	1,2 (0,8; 1,5)	2,2 (1,4; 3,5)	<0,001
МНО	1,19 (1,11; 1,28)	1,28 (1,16; 1,49)	0,437
Фибриноген, г/л	2,72 (2,13; 3,21)	2,4 (1,93; 3,04)	0,293
<b>Локальные факторы, n (%)</b>	2 (7%)	12 (11,9%)	0,446
<b>Все впервые выявленные злокачественные опухоли, n (%)</b>	1 (3%)	24 (23,8%)	<0,05

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Частота впервые выявленного неопухолевого ТВВ среди всех пациентов с ЦП в исследовании, основанном на базе данных за 2006-2015 гг., составила 6,2%, на базе данных за 2011-2021 гг. – 7,7%. Такая тенденция увеличения частоты ТВВ согласуется с результатами международных исследований [143]. Это может быть обусловлено несколькими факторами, в частности, повышением настороженности к ТВВ и улучшением диагностики тромбоза. Еще одной причиной увеличения частоты ТВВ в последние годы можно рассматривать рост доли пациентов с ЦП в исходе НАСГ, который считается протромботическим состоянием [6-11; 143; 177]; в нашем исследовании доля пациентов с НАСГ как причиной ЦП увеличилась с 11% в базе данных за 2006-2015 гг. до 19% в базе данных за 2011-2021 гг.

Распространенность неопухолевого ТВВ среди пациентов с классом А по Child-Pugh в нашем исследовании оценена в 4,1%, у пациентов с классом В/С она была в 2,5 раза выше и составила 10,4%. Эти результаты согласуются с данными других исследований, в которых показано примерно двукратное увеличение частоты ТВВ от класса А к классам В и С [75].

Рост частоты ТВВ с изменением класса по Child-Pugh от А к В/С (или развитием декомпенсации ЦП) может быть обусловлен патологическими механизмами, лежащими в основе прогрессии ЦП и одновременно составляющими триаду Вирхова: ПГ и спланхической вазодилатацией, приводящими к снижению скорости кровотока в ВВ, бактериальной транслокацией, вызывающей повреждение эндотелия; а также нарушением соотношения физиологических про- и антикоагулянтов [9].

В общей группе «Случай» ЦП классов В/С по Child-Pugh установлен у 90% больных, что еще раз подтверждает значимость тяжелого ЦП как независимого «большого» фактора риска [215, 152]. Из пяти показателей системы Child-Pugh различия между группами установлены по трем: выраженности асцита, уровню альбумина и протромбина. В модель логистической регрессии как

самостоятельный фактор был включен только один компонент этой системы – асцит, причем при одинаковом наборе других предикторов модели только с асцитом (№3) или только с классами В/С по Child-Pugh (№2) не различались по показателям чувствительности. Однако включение обоих предикторов (асцит и класс В/С в модель №1 повышало чувствительность. Таким образом, наряду с классом В/С по Child-Pugh, асцит служит самостоятельным значимым фактором риска [9; 10].

Для общей базы и всех изученных классов длительность ПГ у пациентов с ТВВ была статистически значимо больше, чем в контрольных группах. Это согласуется с данными проспективных исследований, в которых показано, что заболеваемость ТВВ увеличивается с длительностью анамнеза ЦП класса А/В по Child-Pugh: к концу первого года наблюдения частота ТВВ составляет 1,6-4,6%, третьего – 6-8,2%, пятого – 8,4-10,7% [39; 151].

Как в общей группе, в классе В/С, так и в классе А течение ПГ у пациентов с ТВВ чаще, чем в контрольных группах, осложнялось кровотечением из ВРВ пищевода и/или желудка, рецидивами кровотечений и выполнением вмешательств, самым частым из которых было ЭЛ. Эти переменные показаны как факторы риска ТВВ в ретроспективных исследованиях пациентов с ЦП, находящихся в листе ожидания ОТП [161]. При проведении многофакторного анализа для класса А по Child-Pugh в одну из лучших моделей логистической регрессии вошло кровотечение из ВРВ пищевода и/или желудка (ОШ 29,22; 95% ДИ 3,95-216,04), в другую – вмешательства по поводу ВРВ пищевода и/или желудка (ОШ 9,98; 95% ДИ 2,57-38,76). Эти результаты позволяют предположить, что и для пациентов с компенсированным ЦП ключевым фактором риска служит выраженность ПГ [9; 10].

На момент исследования ПГ имела более выраженные проявления в группе «Случай» как в общей группе пациентов с ЦП, для класса А по Child-Pugh, так и для В/С: доля пациентов с асцитом, диаметр ВВ, выраженность спленомегалии были выше в группе «Случай». В других исследованиях также было показано, что диаметр ВВ и наличие крупных порто-системных коллатеральных сосудов

являются факторами риска ТВВ [53; 54]. В одном из исследований у пациентов с классом А/В для диаметра ВВ предложена точка разделения 12,5 мм (AUC 0,88) [210]. В нашем исследовании точка разделения составила 13,4 мм как для класса А, так и для В/С (AUC 0,788 и 0,711, соответственно).

Увеличение диаметра ВВ у пациентов с ЦП служит косвенным признаком снижения скорости кровотока. В проспективном исследовании М.А. Зоссо с соавт. [210] получен пороговый показатель скорости кровотока – 15 см/сек, скорость кровотока в ВВ менее 15 см/сек ассоциировалась с увеличением риска ТВВ в 10-20 раз. В некоторых последующих проспективных и ретроспективных исследованиях это наблюдение было подтверждено [53; 56; 151], в других, а именно крупном одноцентровом проспективном исследовании F. Nery и соавт. [39], – нет. F. Nery и соавт. указывают также на ограничения воспроизводимости измерения скорости кровотока в ВВ в зависимости от оборудования и оператора [39]. Вероятно, в качестве фактора риска ТВВ более значим сам факт снижения скорости кровотока у конкретного пациента, чем определение усредненных пороговых значений. Косвенным подтверждением этому служит эффективность увеличения скорости портального кровотока в восстановлении проходимости тромбированного участка ВВ и уменьшении числа рецидивов ТВВ при проведении TIPS [9; 49; 177].

В нашем исследовании как для всех пациентов, так и отдельно для пациентов с ЦП класса А и В/С между группами «Случай» и «Контроль» не установлено различий по уровню тромбоцитов, значениям МНО и концентрации фибриногена. В ранее проведенных исследованиях также не обнаружена связь этих параметров с развитием ТВВ, что не позволяет их использовать в условиях реальной клинической практики в качестве прогностических маркеров развития ТВВ и еще раз показывает сложность интерпретации увеличения МНО у пациентов с ЦП в пользу только риска кровотечений [75].

При рассмотрении ПГ в качестве ключевого механизма развития ТВВ у пациентов с ЦП, необходимо отметить, что снижение ее степени, повышение скорости кровотока, в частности, после проведения TIPS, у трети пациентов не сопровождается реканализацией ВВ [49]. Это может быть связано с сохранением

протромботических факторов: дисбалансом про- и антикоагулянтов и активацией тромбоцитов даже при их сниженном количестве.

Одной из причин активации тромбоцитов может служить воспаление, ассоциированное с ЛПС, концентрация которого при ПГ и бактериальной транслокации повышена в ВВ [165]. В недавно проведенных исследованиях показано, что системное воспаление низкой степени активности, эндотоксинемия, вызванная нарушением кишечной микробиоты и повышением кишечной проницаемости при ЦП, могут быть ассоциированы с ТВВ за счет нескольких механизмов: повышения синтеза NO и снижения портального кровотока, повышения секреции фактора VIII, фактора Виллебранда, тканевого фактора, нейтрофильных внеклеточных ловушек, эйкозаноидов и увеличения активности свертывающей системы крови [84].

Оценка наследственных и приобретенных тромбофилий не проводилась в нашем исследовании. По результатам мета-анализа X. Qi и соавт. [157], связь дефицита природных антикоагулянтов, синтезируемых в печени (протеинов C и S, антитромбина), с развитием ТВВ у пациентов с ЦП не установлена. Вопрос о роли врожденных тромбофилий (мутация в гене протромбина G20210A и мутация фактора V Лейден) в развитии ТВВ у пациентов с ЦП остается предметом дискуссии. Несмотря на то, что в нескольких мета-анализах показана ассоциация этих тромбофилий с риском ТВВ при ЦП, все эти работы имели смещенные результаты из-за низкого качества и ретроспективного дизайна включенных исследований [147]. На настоящий момент нет однозначных рекомендаций по необходимости скрининга на наследственные тромбофилии всех пациентов с ЦП и ТВВ [9; 8; 48].

Локальные факторы (из них преимущественно операции на брюшной полости) чаще были обнаружены у пациентов с классом В/С и ТВВ, чем в группе без ТВВ (ОШ 3,8; 95% ДИ 1,4-10;  $p < 0,01$ ). В литературе не удалось найти больших исследований, оценивающих отдельно эти факторы у пациентов с ТВВ. В упомянутом выше большом когортном ретроспективном исследовании операции на брюшной полости и инвазивные вмешательства, включая ЭЛ и склерозирование

ВРВ пищевода и/или желудка, служили независимыми предикторами ТВВ у госпитализированных пациентов с ЦП (ОШ 2,03; 95% ДИ 1,56–2,64,  $p < 0,0001$ ) [162].

Среди значимых факторов риска спланхического венозного тромбоза, помимо ЦП, рассматриваются злокачественные опухоли, главным образом, ГЦР, а также рак других органов желудочно-кишечного тракта [162]. В исследовании S. Nanda и соавт. [214] распространенность злокачественных новообразований органов ЖКТ среди пациентов, госпитализированных по поводу спланхического тромбоза, составила 10%, из них на долю ГЦР пришлось 5%, опухолей поджелудочной железы – 2,9%, колоректального рака – 1,6%. Риск новообразований этих локализаций оценивается в 2 раза выше у пациентов с ЦП, чем в общей популяции [38; 97].

В нашем исследовании одним из значимых факторов риска развития ТВВ у пациентов класса В/С были злокачественные опухоли, впервые диагностированные одновременно с ТВВ (ОШ 4,6; 95% ДИ 2,2-9,5;  $p < 0,001$ ). Из всех опухолей доля ГЦР, не инвазирующего ВВ, составила 83%. В исследовании A. Zanetto и соавт. [204] заболеваемость ТВВ, ассоциированного с ГЦР, составила 24,4%, причем половина пациентов имела класс А по Child-Pugh, что позволило авторам рассматривать этих пациентов, аналогично классу В/С, как группу риска ТВВ. В нашем исследовании ГЦР среди пациентов с классом А диагностирован только у одного пациента, различий между группой «Случай» и «Контроль» не выявлено. Одновременно с ТВВ у трех пациентов класса В/С диагностированы другие злокачественные опухоли: колоректальный рак, рак молочной железы, рак матки [9]. Механизм рак-ассоциированного тромбоза при ГЦР и других злокачественных опухолях связан с продукцией опухолью тканевого фактора, тромбоцитозом, системным воспалением, увеличением в крови внеклеточных микровезикул и нейтрофильных внеклеточных ловушек [37].

Хорошо известно, что одним из наиболее частых факторов риска ТВВ у пациентов без ЦП являются МПЗ, которые могут сочетаться с циррозом. В нашем исследовании среди всех пациентов у одной пациентки с классом В/С

одновременно с ТВВ диагностировано МПЗ (маскированная истинная полицитемия), что составило 0,7% от всех включенных пациентов с ТВВ [139]. Сопоставимые данные получены Fortea J.I. и соавт. [139] при исследовании тромбофилических факторов у пациентов с ЦП и ТВВ: частота МПЗ была низкой – 1,3% (1 из 77 пациентов). Необходимо отметить, что гиперспленизм и гемодилюция, возникающие при ЦП, делают не применимыми стандартные критерии МПЗ, маскируют заболевание и затрудняют установление диагноза. При подозрении на МПЗ помощь оказывают молекулярные методы диагностики – исследование мутации в генах JAK2, CALR (calreticulin, кальретикулин) и MPL (myeloproliferative leukemia virus oncogene, онкоген вирус миелопролиферативного лейкоза). Несмотря на отсутствие эритроцитоза и/или тромбоцитоза у пациентов с ПГ и гиперспленизмом, развитие МПЗ способствует ТВВ за счет протромботического фенотипа опухолевых клеток крови, выделения ими прокоагулянтных цитокинов, хронического воспаления, повреждения и дисфункции эндотелия [176].

При сравнении лабораторных параметров как среди пациентов с классом А, так и среди пациентов с классом В/С, уровень НЛИ в нашем исследовании был выше в группах с ТВВ, а концентрация нейтрофилов вошла в предиктивную модель ТВВ для ЦП класса А. Учитывая, что пациенты в группах «Случай» и «Контроль» статистически значимо отличались по степени ПГ, можно предположить, что НЛИ также ассоциирован со степенью ПГ [3; 7; 176]. Повышение уровня НЛИ у пациентов с ТВВ может отражать наличие у них фенотипа хронического системного воспаления хронического системного воспаления низкой степени активности [5], которое реализуется в том числе за счет повышения концентрации бактериальных эндотоксинов (ЛПС) в ВВ, что способствует тромбообразованию [110].

Учитывая обнаруженную в ряде исследований ассоциацию ТВВ с повышенным уровнем системных воспалительных маркеров, в качестве доступных в клинической практике индексов предложены НЛИ, ТЛИ, ИСВ и моноцитарно-лимфоцитарный индекс. В некоторых работах установлена положительная

корреляция уровня НЛИ с ТВВ [13; 171] и в отдельных исследованиях – связь всех индексов с развитием ТВВ [13]. В нашем исследовании показаны повышенные значения НЛИ в общей группе и значения ТЛИ и ИСВ в классе В/С у пациентов с ТВВ, по сравнению с пациентами без ТВВ [9].

Среди пациентов с ЦП класса В/С в группе «Случай» чаще, чем в группе «Контроль», встречались ИБС и ЖКБ. Исследований, оценивающих частоту этих заболеваний у пациентов с ЦП и ТВВ, найти не удалось. В мета-анализе J. Li и соавт. [117] показано увеличение риска ТВВ в 3,6 раза при наличии гиперхолестеринемии у пациентов с ЦП, которая с большой осторожностью может предполагаться и как потенциальный фактор риска ИБС и ЖКБ в нашем исследовании (уровень холестерина мы не включали в анализ из-за большого количества пропущенных значений).

В то же время хорошо известно, что у пациентов с ЦП частота ЖКБ в 2-4 раза выше, чем в популяции: в нашем исследовании общая частота ЖКБ составила 43%, что согласуется с данными других исследований [158]. Увеличение заболеваемости ЖКБ при ЦП обусловлено несколькими механизмами, одним из которых выступает сама ПГ [21], которая была наиболее выраженной у пациентов с ТВВ. Поэтому мы рассматриваем различия по частоте ЖКБ в классе В/С между пациентами с ТВВ и контрольной группой как следствие тяжести ПГ, а не в качестве самостоятельного фактора риска ТВВ.

В двух исследованиях, опубликованных в 2022 г. – мета-анализе J. Li и соавт. [117] и одной из самых больших ретроспективных когорт M. Fassia и соавт. [162] – показано увеличение риска развития ТВВ у пациентов с СД2 в 1,7-1,8 раз, что связывается с хроническим системным воспалением, способствующим эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции. В нашем исследовании не установлено значимых различий по частоте СД2 между группами «Случай» и «Контроль», хотя отмечалась тенденция к более высокой частоте СД2 у пациентов с ТВВ класса В/С [9].

Среди значимых факторов риска ТВВ отдельными авторами рассматривается содержание тромбоцитов [75]. Печень играет ключевую роль в регуляции уровня



циркулирующих в крови тромбоцитов через продукцию ТПО. Как правило, у пациентов с ЦП наблюдается тромбоцитопения за счет снижения синтеза ТПО, замедления гемопоэза и повышения функциональной активности селезенки.

При этом в ряде исследований показано, что у каждого пятого пациента с ЦП тромбоцитопения отсутствует [92; 136]. Это может быть связано как с сохранной синтетической функцией печени и минимальными признаками ПГ, так и с факторами, вызывающими реактивное увеличение числа тромбоцитов при инфекционных, воспалительных процессах, злокачественных опухолях [114].

Тромбоцитопения в нашем исследовании наблюдалась у подавляющего большинства пациентов с ЦП – 85,7%. В исследование включались пациенты с наличием признаков клинически значимой ПГ: ВРВ и/или асцита; почти у 80% пациентов степень тяжести ЦП соответствовала классу В или С по Child-Pugh, что позволяет предположить участие в развитии тромбоцитопении двух основных механизмов: ПГ и снижения синтеза ТПО.

Эти результаты согласуются с данными других исследований, в которых показано, что частота и степень выраженности тромбоцитопении ассоциированы с тяжестью заболевания печени [28; 186]. Так, в исследовании F.N. Bashour и соавт. [34] частота тромбоцитопении среди пациентов с НАЖБП и фиброзом F3–4 составила 64% по сравнению с 5,5% у пациентов с фиброзом F1–2 ( $p < 0,01$ ). В исследовании A.A. Qataf и соавт. [92] среди пациентов с компенсированным ЦП 77,9% пациентов имели тромбоцитопению. Сходные значения – 76% – получены в работе E.Giannini и соавт. [136]; тяжелая тромбоцитопения наблюдалась только у 1%, при этом 61,4% пациентов имели клинически значимую ПГ и 65% – степень тяжести ЦП класса В/С по Child-Pugh.

В нашем исследовании общая частота тромбоцитопении и частота тяжелой тромбоцитопении были больше, чем в представленных выше работах, что может быть обусловлено более высокой долей пациентов с клинически значимой ПГ и классами В или С по Child-Pugh. Для пациентов без ТВВ длинник селезенки как показатель степени ПГ вошел в модель, построенную на исход «содержание тромбоцитов  $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ », с отрицательным коэффициентом  $\beta$ , то есть чем

больше размер селезенки, тем ниже вероятность нормального или повышенного содержания тромбоцитов.

Частота и степень выраженности тромбоцитопении у пациентов с ЦП в группах «Случай» и «Контроль» не различались. Эти группы также не различались по степени тяжести ЦП по шкале Child-Pugh, но выраженность ПГ (частота асцита и кровотечений из ВРВ, длинник селезенки, диаметр ВВ) была больше в группе с ТВВ, что потенциально могло увеличить частоту и тяжесть тромбоцитопении в данной группе.

В настоящее время имеются неоднозначные данные об особенностях содержания тромбоцитов у пациентов с ТВВ. В метаанализе J. Pan и соавт. [75] низкое содержание тромбоцитов отмечено как фактор риска ТВВ только в когортных исследованиях, в перекрестных исследованиях ассоциации между содержанием тромбоцитов и ТВВ не установлено.

Следует отметить, что абсолютное содержание тромбоцитов не отражает тенденции к геморрагическим осложнениям или ТВВ у каждого конкретного пациента с ЦП. Так, даже выраженная тромбоцитопения у пациентов с ЦП может сопровождаться изменением их свойств в сторону повышения протромботического потенциала за счет увеличения концентрации фактора Виллебранда, ADAMTS13, повышения отношения фактор VIII/протеин С [220].

Несмотря на наличие патогенетических факторов развития тромбоцитопении у всех включенных в исследование пациентов, у 11,4% (13 пациентов) в группе «Случай» и 15,8% (36 пациентов) в группе «Контроль» содержание тромбоцитов в периферической крови составило  $\geq 150 \times 10^9$  /л.

Среди изученных факторов в подгруппах пациентов без тромбоцитопении по сравнению с подгруппами с тромбоцитопенией установлена более высокая частота алкогольной этиологии ЦП как в группе «Случай», так и в группе «Контроль». Хорошо известно, что у пациентов с алкогольной зависимостью часто наблюдается тромбоцитопения (среди госпитализированных – до 81%), которая развивается в результате прямого повреждающего действия алкоголя на выработку тромбоцитов и ускорения их деградаци и апоптоза [181]. После отмены алкоголя содержание

тромбоцитов обычно в течение недели возвращается к норме или даже превышает ее – развивается так называемый рикошетный тромбоцитоз (англ. rebound thrombocytosis) [181].

Аналогично у пациентов с алкогольной этиологией ЦП на момент госпитализации прекращает действовать токсический фактор и содержание тромбоцитов может реактивно повышаться. Для обеих групп «Случай» и «Контроль» выделены одинаковые факторы, ассоциированные с отсутствием тромбоцитопении: более высокое содержание лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и концентрация фибриногена.

В предиктивную модель отсутствия тромбоцитопении в группе «Случай» включено содержание лейкоцитов, в группе «Контроль» – содержание нейтрофилов. Включение этих переменных в модели может быть обусловлено развитием хронического системного воспаления низкой степени активности [84]. В ответ на воспаление увеличивается продукция ИЛ-6, который, в свою очередь, стимулирует выработку ТПО гепатоцитами как *in vitro*, так и *in vivo* [209; 226].

Для повышения продукции ТПО необходима сохранная синтетическая функция печени, что объясняет включение концентрации альбумина (с положительным коэффициентом  $\beta$ ) в предиктивную модель отсутствия тромбоцитопении у пациентов с ТВВ.

Еще одним фактором в модели отсутствия тромбоцитопении у пациентов с ТВВ служила концентрация гемоглобина с отрицательным коэффициентом  $\beta$ : чем ниже концентрация гемоглобина, тем выше вероятность нормального или повышенного содержания тромбоцитов. В рамках проведенного исследования мы не ставили задачу изучить причины анемии. Принимая во внимание, что самая частая анемия среди пациентов с ЦП – железодефицитная, а среди пациентов с ТВВ в нашем исследовании 31,6% имели в анамнезе кровотечения из ВРВ, одной из наиболее вероятных причин снижения гемоглобина у наших пациентов можно предположить дефицит железа [19]. Хорошо известно, что при железодефицитной анемии может развиваться реактивное повышение содержания тромбоцитов за счет

стимулирующего эффекта эритропоэтина на рецепторы ТПО либо вследствие факторов, независимых от ТПО [103].

Среди пациентов с ТВВ в предиктивную модель отсутствия тромбоцитопении включены все впервые диагностированные злокачественные опухоли. Наиболее часто среди впервые выявленных злокачественных опухолей определялся ГЦР, не инвазирующий ВВ, у меньшего числа пациентов выявлены злокачественные новообразования другой локализации. Тромбоцитоз часто ассоциирован с различными типами рака в результате гиперпродукции клетками опухоли тромбопоэтических факторов, в частности ТПО и ИЛ-6, активирующих мегакариоциты и их предшественники [109; 180].

Распространенность тромбоцитоза у пациентов с ЦП и ГЦР варьирует от 2,7 до 9%, что ниже, чем у пациентов с другими типами солидного рака без сопутствующего ЦП [109; 180]. Это может объясняться исходной тромбоцитопенией, которая обычно наблюдается у пациентов с ЦП. В исследовании A. Zanetto и соавт. [37] у пациентов с ЦП обнаружено более высокое (в рамках тромбоцитопении) содержание тромбоцитов при наличии ГЦР по сравнению с пациентами контрольной группы ( $117 \times 10^9 /л$  vs  $82 \times 10^9 /л$ ;  $p=0,046$ ).

В недавно проведенном крупном исследовании P.H. Liu и соавт. [203] с участием 4706 пациентов из Тайваня и США тромбоцитоз у пациентов с ГЦР (определен как содержание тромбоцитов  $\geq 300 \times 10^9 /л$ ) был выявлен у 9,0% в когорте из Тайваня и у 6,9% пациентов в когорте из США. Наличие тромбоцитоза у пациентов с ГЦР ассоциировано с неблагоприятным прогнозом, большим объемом опухоли, более частой сосудистой инвазией и наличием отдаленных метастазов [203].

ГЦР и другие опухоли также выступают фактором риска развития ТВВ за счет секреции опухолью тканевого фактора, индукции образования тромбина, гипофибринолиза, повышения уровня протромботических микровезикул, повышения активности и функции тромбоцитов, что в совокупности способствует гиперкоагуляции и тромбозу [37].

В настоящее время клинический анализ крови с определением содержания тромбоцитов и УЗДГ сосудов портальной системы – методы, доступные в рутинной клинической практике при наблюдении за пациентами с ЦП. Как показали результаты нашего исследования, если у пациента с ЦП диагностирован ТВВ и содержание тромбоцитов в периферической крови  $\geq 150 \times 10^9$  /л, шансы наличия любых впервые выявленных злокачественных опухолей повышаются в 26,3 раза, ГЦР – в 17,42 раза.

К ограничениям нашего исследования относится ретроспективный дизайн, включение только стационарных пациентов. Однако для не самых частых осложнений ЦП, к которым относится ТВВ, такой дизайн позволяет за короткое время и при использовании минимальных средств изучить факторы риска и потенциальные причинно-следственные связи [1; 8; 12].

Риск систематических ошибок нами минимизирован за счет тщательного анализа первичной медицинской документации, проведения стратифицированной рандомизации с учетом демографических признаков и этиологии ЦП, включения в модели признаков, имевших не более 5% пропущенных значений, замены пропущенных значений средним в подгруппах с учетом возраста и этиологии заболевания печени, разделении выборок на обучающую и тестовую для оценки качества модели.

В качестве направлений для дальнейших исследований можно рассматривать проведение проспективных исследований для детального изучения фенотипа системного воспаления низкой степени активности как фактора риска ТВВ, его связь с бактериальной транслокацией, тромбоцитопенией, фенотипом тромбоцитов, ГЦР и другими осложнениями ЦП [9].

## ВЫВОДЫ

1. Частота впервые выявленного неопухолевого ТВВ среди всех пациентов с ЦП и клинически выраженной ПГ, госпитализированных в специализированное гепатологическое отделение составляет 6,2% (95% ДИ 5,0–7,5%) по данным за 2006-2015 гг. и 7,7% (95% ДИ 6,5-9,1%) по данным за 2011-2021 гг. Одним из факторов прироста частоты ТВВ является увеличение доли пациентов с НАСГ обусловленным ЦП в представленных базах данных с 11% до 19%.
2. У 94% пациентов с ЦП тромбоз локализуется в стволе ВВ, окклюзивный характер тромбоза наблюдается у 30% пациентов, у 49% тромбоз распространяется на ВВВ и/или СВ.
3. Основные факторы риска впервые выявленного ТВВ в общей популяции пациентов с ЦП: класс В/С по Child-Pugh (ОШ 7,2; 95% ДИ 3,3-14,9;  $p < 0,001$ ), напряженный асцит (ОШ 4,1; 95% ДИ 2,7-7,1;  $p < 0,01$ ), кровотечение из ВРВ пищевода и/или желудка (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,1-3,4;  $p < 0,05$ ), все операции по поводу ВРВ (ОШ 3,0; 95% ДИ 1,7-5,2;  $p < 0,05$ ), локальные факторы (ОШ 9,6; 95% ДИ 2,9-31,3;  $p < 0,01$ ), ГЦР, не инвазирующий воротную вену (ОШ 6,0; 95% ДИ 2,9-12,1;  $p < 0,01$ ).
4. Содержание тромбоцитов  $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$  у пациентов с ЦП и клинически выраженной ПГ ассоциировано с риском обнаружения любых злокачественных новообразований: ОШ 3,6 (95% ДИ: 1,7-7,5,  $p < 0,001$ ) и риском ГЦР: ОШ 2,9 (95% ДИ: 1,3-6,5,  $p < 0,05$ ).
5. При сочетании ТВВ и содержания тромбоцитов  $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$  ОШ для любых злокачественных новообразований составляет 26,3 (95% ДИ: 7,4-93,9,  $p < 0,0001$ ), для ГЦР – 17,4 (95% ДИ: 4,8-62,7,  $p < 0,0001$ ).
6. Частота впервые выявленного неопухолевого ТВВ увеличивается в 2,5 раза от класса А к классу В/С по Child-Pugh и составляет 4,1% (95% ДИ 2,7-5,8%) и 10,4% (95% ДИ 8,5-12,5%), соответственно.
7. Прирост частоты ТВВ от класса А к классу В/С по Child-Pugh ассоциирован с увеличением в классе В/С распространенности асцита, ПЭ, повышения

содержания общего билирубина и снижения концентрации альбумина; не ассоциирован со значениями МНО, фибриногена, АЧТВ.

8. Независимо от класса ЦП по Child-Pugh, ключевым фактором риска ТВВ у пациентов с ЦП служит выраженная ПГ, характеризующаяся анамнезом кровотечений/вмешательств на ВРВ пищевода и/или желудка, расширением ВВ ( $>13,4$  мм в диаметре) и увеличением селезенки ( $>17,1$  см по длиннику) по данным УЗИ и развитием хронического системного воспаления низкой степени активности (увеличение НЛИ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Независимо от класса ЦП по Child-Pugh, при наличии клинически выраженной ПГ (ВРВ пищевода, желудка, и/или асцит) при обнаружении по данным УЗИ длинника селезенки  $> 17,1$  см и диаметра ВВ  $> 13,4$  см целесообразно исключать ТВВ.
2. При обнаружении у пациента с ЦП и клинически выраженной ПГ ТВВ и/или содержания тромбоцитов  $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$  целесообразно исключать ГЦР, по показаниям – другие злокачественные опухоли, МПЗ.
3. Наличие ГЦР ассоциировано с окклюзивным характером ТВВ и более частым вовлечением в тромбоз других венозных систем: печеночных вен и нижней полой вены.
4. Показатели общего анализа крови (тромбоциты) и коагулограммы (АЧТВ, МНО, фибриноген) неприменимы для оценки риска ТВВ у пациентов с ЦП и клинически выраженной ПГ.



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АЛТ – аланинтрансаминаза  
АСТ – аспаргаттрансаминаза  
АФП – альфа-фетопротеин  
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время  
ВБВ – верхняя брыжеечная вена  
ВВ – воротная вена  
ВРВ – варикозное расширение вен  
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза  
ГБ – гипертоническая болезнь  
ГЦР – гепатоцеллюлярный рак  
ДИ – доверительный интервал  
ЖКБ – желчнокаменная болезнь  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИСВ – индекс системного воспаления  
КТВВ – кавернозная трансформация воротной вены  
ЛПС – липополисахариды  
МНО – международное нормализованное отношение  
МПЗ – миелопролиферативные заболевания  
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография  
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени  
НЛИ – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс  
НМГ – низкомолекулярные гепарины  
НФГ – нефракционированные гепарины  
ПОАК – прямые оральные антикоагулянты  
ПЭ – печеночная энцефалопатия  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
ОТП – ортотопическая трансплантация печени

ОШ – отношение шансов

ПГ – портальная гипертензия

СБП – спонтанный бактериальный перитонит

СВ – селезеночная вена

СД2 – сахарный диабет второго типа

ТВВ – тромбоз воротной вены

ТЛИ – тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс

ТПО – тромбopoэтин

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЦП – цирроз печени

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭЛ – эндоскопическое лигирование

ЩФ – щелочная фосфатаза

ACLF (Acute on Chronic Liver Disease) – острая печеночная недостаточность на фоне хронической

ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains, member 13) – дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондин-1-подобными доменами, элемент 13

ADMA (asymmetric dimethylarginine) – асимметричный диметиларгинин

AUC (area under curve) – площадь под кривой

IL-6 (interleukin-6) – интерлейкин-6

NO – оксид азота

ROC-кривая (receiver operating characteristic) – график, позволяющий оценить качество модели бинарной логистической регрессии

TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) – трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Дизайн научных исследований в медицине / Н. М. Буланов, О. Б. Блюсс, Д. Б. Мунблит [и др.] // Сеченовский вестник. – 2021. – Т. 12. – № 1. – С. 4-17.
2. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, М. С. Жаркова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2021. – Т. 31. – № 6. – С. 56-102.
3. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом печени / В. Д. Луньков, М. В. Маевская, Е. К. Цветаева [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29. – № 1. – С. 47-61.
4. Причины отсутствия тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени и тромбозом воротной вены: исследование «случай – контроль» / М. Ю. Надинская, Х. Б. Кодзоева, К. А. Гуляева [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2023. – Т. 51. – № 4. – С. 207-217.
5. Роль синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления в патогенезе гемодинамических изменений у больных циррозом печени / Р. В. Масленников, А. А. Дрига, К. В. Ивашкин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27. – № 3. – С. 45-56.
6. Факторы риска, ассоциированные с тромбозом воротной вены, у больных циррозом печени: исследование случай-контроль / М. Ю. Надинская, Х. Б. Кодзоева, К. А. Ульянова [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – № 2. – С. 73-81.
7. Факторы риска, ассоциированные с тромбозом воротной вены, у больных циррозом печени: исследование случай-контроль / М. Ю. Надинская, Х.

Б. Кодзоева, К. А. Ульянова [и др.] // Материалы XXIV Ежегодного Международного Конгресса «Гепатология сегодня» (29-31 марта 2019 г., Москва, Россия) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2019. – Т. 29 – №2. – С. 45.

8. Факторы риска билиопатии, ассоциированной с кавернозной трансформацией воротной вены: первое исследование в РФ / М. Ю. Надинская, Д. А. Стрелкова, Х. Б. Кодзоева [и др.] // Материалы XXIII Ежегодного Международного Конгресса «Гепатология сегодня» (23-25 марта 2018 г., Москва, Россия) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2018. – Т. 28 – №2. – С. 43.

9. Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени разных классов по Child-Pugh / М. Ю. Надинская, Х. Б. Кодзоева, К. А. Гуляева [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2023. – Т. 33. – № 2. – С. 45-59.

10. Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени разных классов по Child-Pugh / Х. Б. Кодзоева, М. Ю. Надинская, К. А. Гуляева [и др.] // Материалы XXVII Ежегодного Международного Конгресса «Гепатология сегодня» (17-18 марта 2023 г., Москва, Россия) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2023. – Т. 33. – №2 – С. 34.

11. Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени: случай-контроль / К. А. Ульянова, Х. Б. Кодзоева, С. И. Рогачева [и др.] // Сборник тезисов XII Международной (XXI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. – 2018. – С. 70-71.

12. Флетчер, Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. / Э. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер // 3-е изд. М.: Медиа Сфера, 1998. – 347 с.

13. A practical nomogram based on systemic inflammatory markers for predicting portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis / Y. Xing, Z. Tian, Y. Jiang [et al.] // Annals of medicine. – 2022. – Vol. 54. – № 1. – P. 302-309.

14. A prediction model for successful anticoagulation in cirrhotic portal vein

thrombosis / K. I. Rodriguez-Castro, A. Vitale, M. Fadin [et al.] // *European journal of gastroenterology & hepatology*. – 2019. – Vol. 31. – № 1. – P. 34-42.

15. Abbitt, P. L. Portal vein thrombosis: imaging features and associated etiologies / P. L. Abbitt // *Current problems in diagnostic radiology*. – 1992. – Vol. 21. – № 4. – P. 117-147.

16. ACG Clinical Guideline: Disorders of the Hepatic and Mesenteric Circulation / D. A. Simonetto, A. K. Singal, G. Garcia-Tsao [et al.] // *The American journal of gastroenterology*. – 2020. – Vol. 115. – № 1. – P. 18-40.

17. ADAMTS-13/von Willebrand factor ratio: A prognostic biomarker for portal vein thrombosis in compensated cirrhosis. A prospective observational study / M. Sacco, M. Tardugno, S. Lancellotti [et al.] // *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. – 2022. – Vol. 54. – № 12. – P. 1672-1680.

18. Advanced Cirrhosis Combined with Portal Vein Thrombosis: A Randomized Trial of TIPS versus Endoscopic Band Ligation Plus Propranolol for the Prevention of Recurrent Esophageal Variceal Bleeding / X. Luo, Z. Wang, J. Tsao [et al.] // *Radiology*. – 2015. – Vol. 276. – № 1. – P. 286-293.

19. Anemia in cirrhosis: An underestimated entity / M. Manrai, S. Dawra, S. Srivastava [et al.] // *World journal of clinical cases*. – 2022. – Vol. 10. – № 3. – P. 777-789.

20. Anticoagulant Treatment for Splanchnic Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis / E. Valeriani, M. Di Nisio, N. Riva [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2021. – Vol. 121. – № 7. – P. 867-876.

21. Anticoagulation and Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for the Management of Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis: A Prospective Observational Study. / Y. Lv, W. Bai, K. Li [et al.] // *The American journal of gastroenterology*. – 2021. – Vol. 116. – № 7. – P. 1447-1464.

22. Anticoagulation Favors Thrombus Recanalization and Survival in Patients With Liver Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis: Results of a Meta-Analysis / L. Wang, X. Guo, X. Xu [et al.] // *Advances in Therapy*. – 2021. – Vol. 38. – № 1. – P. 495-520.

23. Anticoagulation improves survival in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis: The IMPORTANTAL competing-risk meta-analysis / A. Guerrero, L. del Campo, F. Piscaglia [et al.] // *Journal of hepatology*. – 2023. – Vol. 79. – № 1. – P. 69-78.
24. Anticoagulation in the cirrhotic patient / L. Turco, E. de Raucourt, D. C. Valla, E. Villa // *JHEP reports : innovation in hepatology*. – 2019. – Vol. 1. – № 3. – P. 227-239.
25. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome: role in portal vein thrombosis in patients with and without liver cirrhosis / L. Amitrano, P. R. J. Ames, M. A. Guardascione [et al.] // *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2011. – Vol. 17. – № 4. – P. 367-370.
26. Antithrombin III for portal vein thrombosis in patients with liver disease: A randomized, double-blind, controlled trial / H. Hidaka, S. Kokubu, T. Sato [et al.] // *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. – 2018. – Vol. 48. – № 3. – P. E107-E116.
27. Antithrombotic treatment with direct-acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis / A. De Gottardi, J. Trebicka, C. Klinger [et al.] // *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. – 2017. – Vol. 37. – № 5. – P. 694-699.
28. Application of the platelet count/spleen diameter ratio to rule out the presence of oesophageal varices in patients with cirrhosis: a validation study based on follow-up / E. G. Giannini, F. Botta, P. Borro [et al.] // *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. – 2005. – Vol. 37. – № 10. – P. 779-785.
29. Association between low-grade disseminated intravascular coagulation and endotoxemia in patients with liver cirrhosis / F. Violi, D. Ferro, S. Basili [et al.] // *Gastroenterology*. – 1995. – Vol. 109. – № 2. – P. 531-539.
30. Association between portal vein thrombosis and survival of liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of observational studies / X. Qi, J. Dai, J. Jia [et al.] // *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*. – 2015. – Vol. 24. –

№ 1. – P. 51-59.

31. Associations of coagulation factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis / X. Qi, W. Ren, V. De Stefano, D. Fan // *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. – 2014. – Vol. 12. – № 11. – P. 1801-1812.e7.

32. Balfour, G. W. Case of Enlarged Spleen Complicated with Ascites, Both Depending upon Varicose Dilatation and Thrombosis of the Portal Vein / G. W. Balfour, T. G. Stewart // *Edinburgh medical journal*. – 1869. – Vol. 14. – № 7. – P. 589-598.

33. Ballard, H. S. Hematological complications of alcoholism / H. S. Ballard // *Alcoholism, clinical and experimental research*. – 1989. – Vol. 13. – № 5. – P. 706-720.

34. Bashour, F. N. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease / F. N. Bashour, C. J. Teran, K. D. Mullen // *The American journal of gastroenterology*. – 2000. – Vol. 95. – № 10. – P. 2936-2939.

35. Blood thrombopoietin levels in clonal thrombocytosis and reactive thrombocytosis / J. C. Wang, C. Chen, A. D. Novetsky [et al.] // *American Journal of Medicine*. – 1998. – Vol. 104. – № 5. – P. 451-455.

36. Botkin. Krankheitsgeschichte eines Falles einer Pfortaderthrombose / Botkin // *Virchows Archiv*. – 1867. – Vol. 30. – № 3-4. – P. 449-457.

37. Cancer-Associated Thrombosis in Cirrhotic Patients with Hepatocellular Carcinoma / A. Zanetto, E. Campello, L. Spiezia [et al.] // *Cancers*. – 2018. – Vol. 10. – № 11.

38. Cancer and liver cirrhosis: implications on prognosis and management / M. Pinter, M. Trauner, M. Peck-Radosavljevic, W. Sieghart // *ESMO open*. – 2016. – Vol. 1. – № 2.

39. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study / F. Nery, S. Chevret, B. Condat [et al.] // *Hepatology*. – 2015. – Vol. 61. – № 2. – P. 660-667.

40. Cavernous transformation of the portal vein: patterns of intrahepatic and

splanchnic collateral circulation detected with Doppler sonography / A. M. De Gaetano, M. Lafortune, H. Patriquin [et al.] // *AJR. American journal of roentgenology*. – 1995. – Vol. 165. – № 5. – P. 1151-1155.

41. Child, C. G. Surgery and portal hypertension / C. G. Child, J. G. Turcotte // *Major problems in clinical surgery*. – 1964. – Vol. 1. – P. 1–85.

42. Clinical outcomes of transcatheter selective superior mesenteric artery urokinase infusion therapy vs transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis and acute portal vein thrombosis / T. T. Jiang, X. P. Luo, J. M. Sun, J. Gao // *World Journal of Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 23. – № 41. – P. 7470.

43. Comparison of Fondaparinux and Low-Molecular-Weight Heparin in the Treatment of Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis / M. Senzolo, S. Piano, S. Shalaby [et al.] // *The American journal of medicine*. – 2021. – Vol. 134. – № 10. – P. 1278-1285.e2.

44. Comparison of Non-Tumoral Portal Vein Thrombosis Management in Cirrhotic Patients: TIPS Versus Anticoagulation Versus No Treatment / C. Zhan, V. Prabhu, S. K. Kang [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2021. – Vol. 10. – № 11.

45. Comparison of Systemic Thrombolysis Versus Indirect Thrombolysis via the Superior Mesenteric Artery in Patients with Acute Portal Vein Thrombosis / K. Liu, W. D. Li, X. L. Du [et al.] // *Annals of vascular surgery*. – 2017. – Vol. 39. – P. 264-269.

46. Concepts and Controversies in Haemostasis and Thrombosis Associated with Liver Disease: Proceedings of the 7th International Coagulation in Liver Disease Conference / N. M. Intagliata, C. K. Argo, J. G. Stine [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2018. – Vol. 118. – № 8. – P. 1491-1506.

47. Condat, B. Nonmalignant portal vein thrombosis in adults / B. Condat, D. Valla // *Nature clinical practice. Gastroenterology & hepatology*. – 2006. – Vol. 3. – № 9. – P. 505-515.

48. Consensus for management of portal vein thrombosis in liver cirrhosis (2020, Shanghai) / W. F. Xie, J. Y. Wang, Y. L. Liu [et al.] // *Journal of digestive diseases*. – 2021. – Vol. 22. – № 4. – P. 176-186.

49. Covered TIPS versus endoscopic band ligation plus propranolol for the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: a



randomised controlled trial / Y. Lv, X. Qi, C. He [et al.] // *Gut*. – 2018. – Vol. 67. – № 12. – P. 2156-2168.

50. Current knowledge in pathophysiology and management of Budd-Chiari syndrome and non-cirrhotic non-tumoral splanchnic vein thrombosis / V. Hernández-Gea, A. De Gottardi, F. W. G. Leebeek [et al.] // *Journal of hepatology*. – 2019. – Vol. 71. – № 1. – P. 175-199.

51. D'Amico, G. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators / G. D'Amico, R. De Franchis // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. – 2003. – Vol. 38. – № 3. – P. 599-612.

52. Das, R. Anatomy of Portal Vein System / R. Das, J. Chambers, A. Arora // *Portal Vein Thrombosis*. – Singapore : Springer Singapore, 2021. – P. 1-22.

53. De-novo portal vein thrombosis in liver cirrhosis: risk factors and correlation with the Model for End-stage Liver Disease scoring system. / A. Abdel-Razik, N. Mousa, R. Elhelaly, A. Tawfik // *European journal of gastroenterology & hepatology*. – 2015. – Vol. 27. – № 5. – P. 585-592.

54. De novo Portal Vein Thrombosis in Virus-Related Cirrhosis: Predictive Factors and Long-Term Outcomes / H. Maruyama, H. Okugawa, M. Takahashi, O. Yokosuka // *American Journal of Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 108. – № 4. – P. 568-574.

55. Decompensation in Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease May Occur at Lower Hepatic Venous Pressure Gradient Levels Than in Patients With Viral Disease / O. Bassegoda, P. Olivas, L. Turco [et al.] // *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. – 2022. – Vol. 20. – № 10. – P. 2276-2286.e6.

56. Decreased portal vein velocity is predictive of the development of portal vein thrombosis: A matched case-control study / J. G. Stine, J. Wang, P. M. Shah [et al.] // *Liver International*. – 2018. – Vol. 38. – № 1. – P. 94-101.

57. DeLeeuw, P. Pre-transplant portal vein thrombosis in non-alcoholic fatty liver disease patients-pathogenesis, risk factors, and implications on management / P. DeLeeuw, U. Agbim // *Translational Gastroenterology and Hepatology*. – 2022. – Vol. 7.

– P. 27

58. Diagnosis and Management of Hepatic Encephalopathy / M. Rudler, N. Weiss, C. Bouzbib, D. Thabut // *Clinics in liver disease*. – 2021. – Vol. 25. – № 2. – P. 393-417.

59. Direct oral anticoagulant administration in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: What is the evidence? / M. Biolato, M. Paratore, L. Di Gialleonardo [et al.] // *World journal of hepatology*. – 2022. – Vol. 14. – № 4. – P. 682-695.

60. Direct oral anticoagulants and advanced liver disease: A systematic review and meta-analysis / D. Menichelli, V. Ronca, A. Di Rocco [et al.] // *European journal of clinical investigation*. – 2021. – Vol. 51. – № 3.

61. Direct Oral Anticoagulants in Cirrhosis Patients Pose Similar Risks of Bleeding When Compared to Traditional Anticoagulation / N. M. Intagliata, Z. H. Henry, H. Maitland [et al.] // *Digestive diseases and sciences*. – 2016. – Vol. 61. – № 6. – P. 1721-1727.

62. Distinguishing Tumor From Bland Portal Vein Thrombus in Liver Transplant Candidates With Hepatocellular Carcinoma: the A-VENA Criteria / C. B. Sherman, S. Behr, J. L. Dodge [et al.] // *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. – 2019. – Vol. 25. – № 2. – P. 207-216.

63. Dual-energy CT with iodine quantification in distinguishing between bland and neoplastic portal vein thrombosis in patients with hepatocellular carcinoma / G. Ascenti, C. Sofia, S. Mazziotti [et al.] // *Clinical radiology*. – 2016. – Vol. 71. – № 9. – P. 938.e1-938.e9.

64. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. Vol. 64 / J. C. Garcia-Pagán, E. Buscarini, H. L. A. Janssen [et al.]. – 2016. – Vol. 64. – № 1. – P. 179-202.

65. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis / E. Villa, M. Bianchini, A. Blasi [et al.] // *Journal of hepatology*. – 2022. – Vol. 76. – № 5. – P. 1151-1184.

66. Effect of portal vein thrombosis on the prognosis of patients with cirrhosis

without a liver transplant / J. Xian, Y. Tang, H. Shao [et al.] // *Medicine*. – 2021. – Vol. 100. – № 16. – P. e25439.

67. Effects of Anticoagulants in Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-analysis / L. Loffredo, D. Pastori, A. Farcomeni, F. Violi // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 153. – № 2. – P. 480-487.e1.

68. Efficacy and safety of anticoagulation in more advanced portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis / H. Chen, L. Liu, X. Qi [et al.] // *European journal of gastroenterology & hepatology*. – 2016. – Vol. 28. – № 1. – P. 82-89.

69. Efficacy and safety of anticoagulation in non-malignant portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis / T. Artaza, M. Lopes, M. Romero [et al.] // *Gastroenterologia y hepatologia*. – 2018. – Vol. 41. – № 10. – P. 611-617.

70. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis / M. G. Delgado, S. Seijo, I. Yepes [et al.] // *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. – 2012. – Vol. 10. – № 7. – P. 776-783.

71. Efficacy and safety of anticoagulation therapy with different doses of enoxaparin for portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatitis B / S. B. Cui, R. H. Shu, S. P. Yan [et al.] // *European journal of gastroenterology & hepatology*. – 2015. – Vol. 27. – № 8. – P. 914-919.

72. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonist for portal vein thrombosis in cirrhosis: A systematic review and meta-analysis / J. H. Koh, Z. H. Liew, G. K. Ng [et al.] // *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. – 2022. – Vol. 54. – № 1. – P. 56-62.

73. Endothelial Damage of the Portal Vein is Associated with Heparin-Like Effect in Advanced Stages of Cirrhosis / S. Shalaby, P. Simioni, E. Campello [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2020. – Vol. 120. – № 8. – P. 1173-1181.

74. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis / E. Villa, C. Cammà, M. Marietta [et al.] // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 143. – № 5. – P. 1253-1260.e4.

75. Epidemiology of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis / J. Pan, L. Wang, F. Gao [et al.] // *European journal of internal medicine*. – 2022. – Vol. 104. – P. 21-32.
76. Evaluation of Coagulation, Fibrinolysis and Endothelial Biomarkers in Cirrhotic Patients With or Without Portal Venous Thrombosis / W. Ren, J. Zhang, Y. Chen [et al.] // *Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2020. – Vol. 26. – P. 1076029620982666.
77. Factor VIII/protein C ratio independently predicts liver-related events but does not indicate a hypercoagulable state in ACLD / B. Scheiner, L. Balcar, R. J. Nussbaumer [et al.] // *Journal of hepatology*. – 2022. – Vol. 76. – № 5. – P. 1090-1099.
78. Factor VIII as a potential player in cancer pathophysiology / G. E. Walker, S. Merlin, D. Zanolini [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. – 2022. – Vol. 20. – № 3. – P. 648-660.
79. Fondaparinux for the treatment of patients with acute heparin-induced thrombocytopenia / B. Lobo, C. Finch, A. Howard, S. Minhas // *Thrombosis and haemostasis*. – 2008. – Vol. 99. – № 1. – P. 208-214.
80. Fukui, H. Changes of Intestinal Functions in Liver Cirrhosis / H. Fukui, R. Wiest // *Inflammatory intestinal diseases*. – 2016. – Vol. 1. – № 1. – P. 24-40.
81. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis / G. P. Aithal, N. Palaniyappan, L. China [et al.] // *Gut*. – 2021. – Vol. 70. – № 1. – P. 9-29.
82. Gut-derived endotoxin stimulates factor VIII secretion from endothelial cells. Implications for hypercoagulability in cirrhosis / R. Carnevale, V. Raparelli, C. Nocella [et al.] // *Journal of hepatology*. – 2017. – Vol. 67. – № 5. – P. 950-956.
83. Gut-liver axis in cirrhosis: Are hemodynamic changes a missing link? / R. Maslennikov, V. Ivashkin, I. Efremova [et al.] // *World journal of clinical cases*. – 2021. – Vol. 9. – № 31. – P. 9320-9332.
84. Gut dysbiosis, endotoxemia and clotting activation: A dangerous trio for portal vein thrombosis in cirrhosis / F. Violi, P. Pignatelli, V. Castellani [et al.] // *Blood reviews*. – 2023. – Vol. 57.

85. Haemostatic alterations in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma: laboratory evidence and clinical implications / A. Zanetto, E. Campello, F. Pelizzaro [et al.] // *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver.* – 2022. – Vol. 42. – № 6. – P. 1229-1240.
86. Haselager, E. M. Rebound thrombocytosis after alcohol abuse: a possible factor in the pathogenesis of thromboembolic disease / E. M. Haselager, J. Vreeken // *Lancet (London, England).* – 1977. – Vol. 1. – № 8015. – P. 774-775.
87. Hisada, Y. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis / Y. Hisada, N. Mackman // *Blood.* – 2017. – Vol. 130. – № 13. – P. 1499-1506.
88. Hypercoagulability in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Causes and Consequences / A. Tripodi, R. Lombardi, M. Primignani [et al.] // *Biomedicines.* – 2022. – Vol. 10. – № 2. – P. 249.
89. Impact of anticoagulation on upper-gastrointestinal bleeding in cirrhosis. A retrospective multicenter study / F. Cerini, J. M. Gonzalez, F. Torres [et al.] // *Hepatology (Baltimore, Md.).* – 2015. – Vol. 62. – № 2. – P. 575-583.
90. Impact of untreated portal vein thrombosis on pre and post liver transplant outcomes in cirrhosis / B. V. John, R. Konjeti, A. Aggarwal [et al.] // *Annals of Hepatology.* – 2013. – Vol. 12. – № 6. – P. 952-958.
91. Incidence, predictive factors and clinical significance of development of portal vein thrombosis in cirrhosis: A prospective study / C. Noronha Ferreira, R. T. Marinho, H. Cortez-Pinto [et al.] // *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver.* – 2019. – Vol. 39. – № 8. – P. 1459-1467.
92. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis / A. A. Qamar, N. D. Grace, R. J. Groszmann [et al.] // *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association.* – 2009. – Vol. 7. – № 6. – P. 689-695.
93. Increased anticoagulant response to low-molecular-weight heparin in plasma from patients with advanced cirrhosis / M. Senzolo, K. I. Rodriguez-Castro, V.

Rossetto [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* – 2012. – Vol. 10. – № 9. – P. 1823-1829.

94. Increased plasma prothrombin concentration in cirrhotic patients with portal vein thrombosis and prothrombin G20210A mutation / L. Amitrano, M. A. Guardascione, P. R. J. Ames [et al.] // *Thrombosis and haemostasis.* – 2006. – Vol. 95. – № 2. – P. 221-223.

95. Increased platelet aggregation in patients with decompensated cirrhosis indicates higher risk of further decompensation and death / A. Zanetto, E. Campello, C. Bulato [et al.] // *Journal of hepatology.* – 2022. – Vol. 77. – № 3. – P. 660-669.

96. Increased platelet ratio in patients with decompensated cirrhosis indicates a higher risk of portal vein thrombosis / A. Zanetto, E. Campello, P. Burra [et al.] // *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver.* – 2023. – Vol. 43. – № 1. – P. 155-159.

97. Increased risk for malignant neoplasms among patients with cirrhosis / E. Kalaitzakis, S. A. Gunnarsdottir, A. Josefsson, E. Björnsson // *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association.* – 2011. – Vol. 9. – № 2. – P. 168-174.

98. Increased risk of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis / J. G. Stine, N. L. Shah, C. K. Argo [et al.] // *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society.* – 2015. – Vol. 21. – № 8. – P. 1016-1021.

99. Inherited thrombophilia and portal vein thrombosis in cirrhosis: A systematic review and meta-analysis / S. D. Ma, J. Wang, D. Bezinover [et al.] // *Research and practice in thrombosis and haemostasis.* – 2019. – Vol. 3. – № 4. – P. 658-667.

100. Inherited thrombophilic abnormalities and risk of portal vein thrombosis. a meta-analysis / F. Dentali, M. Galli, M. Gianni, W. Ageno // *Thrombosis and haemostasis.* – 2008. – Vol. 99. – № 4. – P. 675-682.

101. Intagliata N. M. Diagnosis, Development, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients With and Without Cirrhosis / N. M. Intagliata, S. H. Caldwell, A.

Tripodi // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 156. – № 6. – P. 1582-1599.e1

102. Interleukin-4 Counteracts Pyrogen-Induced Downregulation of Thrombomodulin in Cultured Human Vascular Endothelial Cells / S. Kapiotis, J. Besemer, D. Bevec [et al.] // *Blood*. – 1991. – Vol. 78. – № 2. – P. 410-415.

103. Iron and platelets: A subtle, under-recognized relationship / E. Brissot, M. B. Troadec, O. Loréal, P. Brissot // *American journal of hematology*. – 2021. – Vol. 96. – № 8. – P. 1008-1016.

104. Iron deficiency alters megakaryopoiesis and platelet phenotype independent of thrombopoietin / R. Evstatiev, A. Bukaty, K. Jimenez [et al.] // *American journal of hematology*. – 2014. – Vol. 89. – № 5. – P. 524-529.

105. Iwakiri, Y. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis / Y. Iwakiri, R. J. Groszmann // *Journal of hepatology*. – 2007. – Vol. 46. – № 5. – P. 927-934.

106. JAK2 exon 12 mutations were not found in liver transplant recipients with or without pretransplant portal vein thrombosis / R. Ayala, I. Rapado, S. Grande [et al.] // *European journal of gastroenterology & hepatology*. – 2014. – Vol. 26. – № 3. – P. 362-363.

107. Jha, R. C. Portal Vein Thrombosis: Imaging the Spectrum of Disease With an Emphasis on MRI Features / R. C. Jha, S. S. Khera, A. D. Kalaria // *AJR. American journal of roentgenology*. – 2018. – Vol. 211. – № 1. – P. 14-24.

108. Rodríguez-Castro, K. I. Optimal length of anticoagulant therapy in cirrhotic patients with portal vein thrombosis / Rodríguez-Castro K. I., Senzolo M., Sartori M. T. // *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. – 2012. – Vol. 10. – № 7. – P. 820-821.

109. Lin, R. J. Paraneoplastic thrombocytosis: the secrets of tumor self-promotion / R. J. Lin, V. Afshar-Kharghan, A. I. Schafer // *Blood*. – 2014. – Vol. 124. – № 2. – P. 184-187.

110. Lipopolysaccharide as trigger of platelet aggregation via eicosanoid overproduction / C. Nocella, R. Carnevale, S. Bartimoccia [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2017. – Vol. 117. – № 8. – P. 1558-1570.

111. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER):

an open-label randomised trial / P. Caraceni, O. Riggio, P. Angeli [et al.] // *Lancet* (London, England). – 2018. – Vol. 391. – № 10138. – P. 2417-2429.

112. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cirrhosis / L. P. Bechmann, M. Sichau, M. Wichert [et al.] // *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. – 2011. – Vol. 31. – № 1. – P. 75-82.

113. Management of nonneoplastic portal vein thrombosis in the setting of liver transplantation: a systematic review / K. I. Rodríguez-Castro, R. J. Porte, E. Nadal [et al.] // *Transplantation*. – 2012. – Vol. 94. – № 11. – P. 1145-1153.

114. Management of thrombocytopenia due to liver cirrhosis: a review / H. Hayashi, T. Beppu, K. Shirabe [et al.] // *World journal of gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20. – № 10. – P. 2595-2605.

115. Mazzarelli, C. Harmful and Beneficial Effects of Anticoagulants in Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis / C. Mazzarelli, M. Vangeli, A. Airoidi // *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. – 2019. – Vol. 17. – № 4. – P. 797-798.

116. Megakaryocyte growth and development factor. Analyses of in vitro effects on human megakaryopoiesis and endogenous serum levels during chemotherapy-induced thrombocytopenia / J. L. Nichol, M. M. Hokom, A. Hornkohl [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 1995. – Vol. 95. – № 6. – P. 2973-2978.

117. Metabolic Disorders and Risk of Portal Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. Li, Q. Wang, M. Yang, X. Sun // *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 33. – № 7. – P. 541-553.

118. Midodrine and albumin for prevention of complications in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. A randomized placebo-controlled trial / E. Solà, C. Solé, M. Simón-Talero [et al.] // *Journal of hepatology*. – 2018. – Vol. 69. – № 6. – P. 1250-1259.

119. Mikhailidis, D. P. Effect of Human Plasma Proteins on Stabilisation of Platelet Anti-Aggregatory Activity of Prostacyclin / D. P. Mikhailidis, A. M. Mikhailidis,



P. Dandona // *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*. – 1982. – Vol. 19. – № 4. – P. 241-244.

120. Mookerjee, R. P. ADMA and hepatic endothelial dysfunction in cirrhosis--the DDAH isoform is the key / R. P. Mookerjee, V. Balasubramanian, G. Mehta // *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*. – 2012. – Vol. 32. – № 7. – P. 1186.

121. Mookerjee, R. P. The puzzle of endothelial nitric oxide synthase dysfunction in portal hypertension: The missing piece? / R. P. Mookerjee, B. Vairappan, R. Jalan // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. – 2007. – Vol. 46. – № 3. – P. 943-946.

122. Mortality and Hepatic Decompensation in Patients With Cirrhosis and Atrial Fibrillation Treated With Anticoagulation / M. Serper, E. M. Weinberg, J. B. Cohen [et al.] // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. – 2021. – Vol. 73. – № 1. – P. 219-232.

123. Mortality in liver transplant recipients with portal vein thrombosis - an updated meta-analysis / A. Zanetto, K. I. Rodriguez-Kastro, G. Germani [et al.] // *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation*. – 2018. – Vol. 31. – № 12. – P. 1318-1329. –

124. MTHFR C677T mutations in liver cirrhosis with and without portal vein thrombosis / L. Pasta, C. Marrone, M. D'amico [et al.] // *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*. – 2006. – Vol. 26. – № 2. – P. 269-270.

125. Natural Course of Extrahepatic Nonmalignant Partial Portal Vein Thrombosis in Patients with Cirrhosis / A. Luca, S. Caruso, M. Milazzo [et al.] // *Radiology*. – 2012. – Vol. 265. – № 1. – P. 124-132.

126. New Insights into the Pathogenesis, Risk Factors, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients with Cirrhosis / O. Nicoară-Farcău, G. Soy, M. Magaz [et al.] // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2020. – Vol. 46. – № 06. – P. 673-681.

127. Nomogram for Predicting Portal Vein Thrombosis in Cirrhotic Patients: A Retrospective Cohort Study. / J. Ding, F. Zhao, Y. Miao [et al.] // *Journal of personalized medicine*. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 103.

128. Nonmalignant portal vein thrombi in patients with cirrhosis consist of

intimal fibrosis with or without a fibrin-rich thrombus / E. G. Driever, F. A. von Meijenfeldt, J. Adelmeijer [et al.] // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. – 2022. – Vol. 75. – № 4. – P. 898-911.

129. Nonselective beta-blockers and the risk of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis: results of a prospective longitudinal study / F. Nery, S. Correia, C. Macedo [et al.] // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2019. – Vol. 49. – № 5. – P. 582-588.

130. Nonselective  $\beta$ -Blockers May Progress the Thrombosis of Portal Venous System in Cirrhotic Patients: A Retrospective Observational Study / X. Xu, S. Xu, M. Primignani [et al.] // *Advances in therapy*. – 2020. – Vol. 37. – № 4. – P. 1452-1463.

131. Nontumoral portal vein thrombosis in patients awaiting liver transplantation / H. Chen, F. Turon, V. Hernández-Gea [et al.] // *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. – 2016. – Vol. 22. – № 3. – P. 352-365.

132. North American Practice-Based Recommendations for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts in Portal Hypertension / J. R. Boike, B. G. Thornburg, S. K. Asrani [et al.] // *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. – 2022. – Vol. 20. – № 8. – P. 1636-1662.e36.

133. Qi, X. Effect of antithrombin, protein C and protein S on portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a meta-analysis / X. Qi, H. Chen, G. Han // *The American journal of the medical sciences*. – 2013. – Vol. 346. – № 1. – P. 38-44.

134. Pasta, L. PAI-1 4G-4G, MTHFR 677TT, V Leiden 506Q, and Prothrombin 20210A in Splanchnic Vein Thrombosis: Analysis of Individual Patient Data From Three Prospective Studies / L. Pasta, F. Pasta, M. D'Amico // *Journal of clinical and experimental hepatology*. – 2016. – Vol. 6. – № 1. – P. 10-14.

135. Peck-Radosavljevic, M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. / M. Peck-Radosavljevic // *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*. – 2017. – Vol. 37. – № 6. – P. 778-793.

136. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-

invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis / E. Giannini, F. Botta, P. Borro [et al.] // *Gut*. – 2003. – Vol. 52. – № 8. – P. 1200-1205.

137. Platelets in chronic liver disease, from bench to bedside / P. Ramadori, T. Klag, N. P. Malek, M. Heikenwalder // *JHEP reports : innovation in hepatology*. – 2019. – Vol. 1. – № 6. – P. 448-459.

138. Politoske, D. Portal vein thrombosis following endoscopic variceal sclerotherapy. Prospective controlled comparison in patients with cirrhosis / D. Politoske, P. Ralls, J. Korula // *Digestive diseases and sciences*. – 1996. – Vol. 41. – № 1. – P. 185-190.

139. Portal Thrombosis in Cirrhosis: Role of Thrombophilic Disorders / J. I. Fortea, I. G. Carrera, Á. Puente [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2020. – Vol. 9. – № 9. – P. 1-16.

140. Portal vein recanalization-transjugularintrahepatic portosystemic shunt using the transsplenic approach to achieve transplant candidacy in patients with chronic portal vein thrombosis / A. Habib, K. Desai, R. Hickey [et al.] // *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. – 2015. – Vol. 26. – № 4. – P. 499-506.

141. Portal vein thrombosis after variceal endoscopic sclerotherapy in cirrhotic patients: role of genetic thrombophilia / L. Amitrano, V. Brancaccio, M. A. Guardascione [et al.] // *Endoscopy*. – 2002. – Vol. 34. – № 7. – P. 535-538.

142. Portal vein thrombosis and liver transplant survival benefit / M. J. Englesbe, D. E. Schaubel, S. Cai [et al.] // *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. – 2010. – Vol. 16. – № 8. – P. 999-1005.

143. Portal vein thrombosis and renal dysfunction: a national comparative study of liver transplant recipients for NAFLD versus alcoholic cirrhosis / M. Molinari, C. Fernandez-Carrillo, D. Dai [et al.] // *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. – 2021. – Vol. 34. – № 6. – P. 1105-1122.

144. Portal vein thrombosis associates with high platelet-fibrin clot strength and platelet activation in decompensated cirrhosis: A retrospective study / X. Quan, X. Ye, S.

Qian [et al.] // Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. – 2022. – Vol. 55. – №5. – P. 629-636.

145. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome / M. A. Yerdel, B. Gunson, D. Mirza [et al.] // Transplantation. – 2000. – Vol. 69. – № 9. – P. 1873-1881.

146. Portal vein thrombosis in cirrhosis: A literature review / S. Prakash, J. Bies, M. Hassan [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2023. – Vol. 10. – P. 1134801.

147. Portal Vein Thrombosis in the Setting of Cirrhosis: A Comprehensive Review / A. Odriozola, Á. Puente, A. Cuadrado [et al.] // Journal of clinical medicine. – 2022. – Vol. 11. – № 21. – P. 6435.

148. Portal Vein Thrombosis Is a Risk Factor for Poor Early Outcomes After Liver Transplantation: Analysis of Risk Factors and Outcomes for Portal Vein Thrombosis in Waitlisted Patients / M. Ghabril, S. Agarwal, M. Lacerda [et al.] // Transplantation. – 2016. – Vol. 100. – № 1. – P. 126-133.

149. Portal vein thrombosis is not associated with increased mortality among patients with cirrhosis / K. Berry, J. Taylor, I. W. Liou, G. N. Ioannou // Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. – 2015. – Vol. 13. – № 3. – P. 585-593.

150. Portal vein thrombosis risk factors in liver transplant candidates / A. C, A. G, S. S [et al.] // Hepatology forum. – 2022. – Vol. 3. – № 3. – P. 88-92.

151. Portal venous and systemic endotoxaemia in patients without liver disease and systemic endotoxaemia in patients with cirrhosis / H. Prytz, J. Holst Christensen, B. Korner, H. Liehr // Scandinavian journal of gastroenterology. – 1976. – Vol. 11. – № 8. – P. 857-863.

152. Predicting portal thrombosis in cirrhosis: A prospective study of clinical, ultrasonographic and hemostatic factors / F. Turon, E. G. Driever, A. Baiges [et al.] // Journal of hepatology. – 2021. – Vol. 75. – № 6. – P. 1367-1376.

153. Presence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis is strongly associated with low levels of ADAMTS-13: a pilot study / S. Lancellotti, M. Basso, V. Veca [et al.]

// Internal and emergency medicine. – 2016. – Vol. 11. – № 7. – P. 959-967.

154. Pretransplant Portal Vein Recanalization-Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt in Patients With Complete Obliterative Portal Vein Thrombosis / R. Salem, M. Vouche, T. Baker [et al.] // Transplantation. – 2015. – Vol. 99. – № 11. – P. 2347-2355.

155. Prevalence and Clinical Significance of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis and Acute Decompensation / Y. Zhang, B. yan Xu, X. bo Wang [et al.] // Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. – 2020. – Vol. 18. – № 11. – P. 2564-2572.e1.

156. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis / M. Senzolo, T. M. Sartori, V. Rossetto [et al.] // Liver International. – 2012. – Vol. 32. – № 6. – P. 919-927.

157. Qi, X. Effect of antithrombin, protein C and protein S on portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a meta-analysis / X. Qi, H. Chen, G. Han // The American journal of the medical sciences. – 2013. – Vol. 346. – № 1. – P. 38-44.

158. Rai, A. A. Frequency of gallstones and mean BMI in decompensated cirrhosis / A. A. Rai, A. Nazeer, N. H. Luck // The Pan African medical journal. – 2018. – Vol. 30. – P. 38-123.

159. Rifaximin improves thrombocytopenia in patients with alcoholic cirrhosis in association with reduction of endotoxaemia / G. N. Kalambokis, A. Mouzaki, M. Rodi, E. V. Tsianos // Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. – 2012. – Vol. 32. – № 3. – P. 467-475.

160. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis / L. Amitrano, M. A. Guardascione, V. Brancaccio [et al.] // Journal of hepatology. – 2004. – Vol. 40. – № 5. – P. 736-741.

161. Risk Factors for Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis Awaiting Liver Transplantation in Shiraz, Iran / K. B. Lankarani, K. Homayon, D. Motevalli [et al.] // Hepatitis monthly. – 2015. – Vol. 15. – № 12. – P. e26407.

162. Risk factors for portal vein thrombosis or venous thromboembolism in a large cohort of hospitalized cirrhotic patients / M. Faccia, F. Santopaolo, A. Gasbarrini [et al.] // *Internal and emergency medicine*. – 2022. – Vol. 17. – № 5. – P. 1327-1334.
163. Risks and benefits of transcatheter thrombolytic therapy in patients with splanchnic venous thrombosis. / J. H. Smalberg, M. V. M. C. W. Spaander, K.-S. G. Jie [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2008. – Vol. 100. – № 6. – P. 1084-8.
164. Rodríguez-Castro K. I. Spontaneous bleeding or thrombosis in cirrhosis: What should be feared the most? / K. I. Rodríguez-Castro, A. Antonello, A. Ferrarese // *World journal of hepatology*. – 2015. – Vol. 7. – № 14. – P. 1818-1827.
165. Role of portal venous platelet activation in patients with decompensated cirrhosis and TIPS / A. Queck, R. Carnevale, F. E. Uschner [et al.] // *Gut*. – 2020. – Vol. 69. – № 8. – P. 1535-1536.
166. Safety, efficacy, and response predictors of anticoagulation for the treatment of nonmalignant portal-vein thrombosis in patients with cirrhosis: a propensity score matching analysis / J. W. h. Chung, G. H. yu. Kim, J. H. o. Lee [et al.] // *Clinical and molecular hepatology*. – 2014. – Vol. 20. – № 4. – P. 384-391.
167. Safety, efficacy and prognosis of anticoagulant therapy for portal vein thrombosis in cirrhosis: a retrospective cohort study / Z. Zhang, Y. Zhao, D. Li [et al.] // *Thrombosis Journal*. – 2023. – Vol. 21. – № 1. – P. 13.
168. Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis / L. Amitrano, M. A. Guardascione, A. Menchise [et al.] // *Journal of clinical gastroenterology*. – 2010. – Vol. 44. – № 6. – P. 448-451.
169. Safety of direct oral anticoagulants in patients with advanced liver disease / G. Semmler, K. Pomej, D. J. M. Bauer [et al.] // *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*. – 2021. – Vol. 41. – № 9. – P. 2159-2170.
170. Safety of direct oral anticoagulants in patients with mild to moderate cirrhosis: a systematic review and meta-analysis / S. A. Nisly, A. E. Mihm, C. Gillette [et al.] // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2021. – Vol. 52. – № 3. – P. 817-827.

171. Sahani, S. Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) and its Correlation with Child Turcotte Pugh (CTP) Score in Predicting Severity of Decompensated Liver Cirrhosis. / S. Sahani, D. Das // *The Journal of the Association of Physicians of India*. – 2022. – Vol. 70. – № 4. – P. 11-12.
172. Schafer, A. I. Thrombocytosis / A. I. Schafer // *The New England journal of medicine*. – 2004. – Vol. 350. – № 12. – P. 1211-1219.
173. Seminar Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension / R. De Franchis, J. Bosch, G. Garcia-tsoa, T. Reiberger. – 2022. – Vol. 76. – P. 959-974.
174. Serum Albumin Is Inversely Associated With Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis / S. Basili, R. Carnevale, C. Nocella [et al.] // *Hepatology communications*. – 2019. – Vol. 3. – № 4. – P. 504-512.
175. Serum thrombopoietin levels in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis, and its relationship with circulating thrombocyte counts. / M. Koruk, M. D. Onuk, F. Akçay, M. C. Savas // *Hepato-gastroenterology*. – 2002. – Vol. 49. – № 48. – P. 1645-8.
176. Shedding Light on the Pathogenesis of Splanchnic Vein Thrombosis / S. Camerlo, J. Ligato, G. Rosati [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2023. – Vol. 24. – № 3.
177. Short- and long-term effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal vein thrombosis in patients with cirrhosis / A. Luca, R. Miraglia, S. Caruso [et al.] // *Gut*. – 2011. – Vol. 60. – № 6. – P. 846-852.
178. Shukla, A. Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis / A. Shukla, S. Giri // *Journal of clinical and experimental hepatology*. – 2022. – Vol. 12. – № 3. – P. 965-979.
179. Shukla, A. Association of acute-on-chronic liver failure with vascular liver diseases / A. Shukla, A. Jain // *Hepatology international*. – 2019. – Vol. 13. – № 4. – P. 399-402.
180. Significance of platelet and AFP levels and liver function parameters for HCC size and survival / B. I. Carr, V. Guerra, E. G. Giannini [et al.] // *The International journal of biological markers*. – 2014. – Vol. 29. – № 3. – P. e215-e223.
181. Silczuk, A. Alcohol-induced thrombocytopenia: Current review / A.

Silczuk, B. Habrat // Alcohol (Fayetteville, N.Y.). – 2020. – Vol. 86. – P. 9-16.

182. Splanchnic vasodilation and hyperdynamic circulatory syndrome in cirrhosis / M. Bolognesi, M. Di Pascoli, A. Verardo, A. Gatta // World journal of gastroenterology. – 2014. – Vol. 20. – № 10. – P. 2555-2563.

183. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: Usefulness of screening and anticoagulation / C. Francoz, J. Belghiti, V. Vilgrain [et al.] // Gut. – 2005. – Vol. 54. – № 5. – P. 691-697.

184. Spontaneous portosystemic shunts outside the esophago-gastric region: Prevalence, clinical characteristics, and impact on mortality in cirrhotic patients: A systematic review and meta-analysis / Q. Ke, J. He, X. Huang [et al.] // European journal of internal medicine. – 2023. – Vol. 112. – P. 77-85.

185. Stoffel, R. Thrombopoietin in thrombocytopenic mice: evidence against regulation at the mRNA level and for a direct regulatory role of platelets. / R. Stoffel, A. Wiestner, R. C. Skoda // Blood. – 1996. – Vol. 87. – № 2. – P. 567-573.

186. Strong association of hepatitis C virus (HCV) infection and thrombocytopenia: implications from a survey of a community with hyperendemic HCV infection / C. S. Wang, W. J. Yao, S. T. Wang [et al.] // Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. – 2004. – Vol. 39. – № 6. – P. 790-796.

187. Sungaran, R. Localization and regulation of thrombopoietin mRNA expression in human kidney, liver, bone marrow, and spleen using in situ hybridization. / R. Sungaran, B. Markovic, B. H. Chong // Blood. – 1997. – Vol. 89. – № 1. – P. 101-107.

188. Systemic inflammation and portal vein thrombosis in cirrhotic patients with gastroesophageal varices / X. Huang, X. Fan, R. Zhang [et al.] // European journal of gastroenterology & hepatology. – 2020. – Vol. 32. – № 3. – P. 401-405.

189. Systemic thrombolysis of portal vein thrombosis in cirrhotic patients: a pilot study / A. De Santis, R. Moscatelli, C. Catalano [et al.] // Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. – 2010. – Vol. 42. – № 6. – P. 451-455.



190. The ABCD of portal vein thrombosis: a systematic approach / A. M. Minoda, R. B. F. Cadete, S. R. Teixeira [et al.] // *Radiologia brasileira*. – 2020. – Vol. 53. – № 6. – P. 424-429.
191. The clinical use of Fondaparinux: A synthetic heparin pentasaccharide / Y. Zhang, M. Zhang, L. Tan [et al.] // *Progress in molecular biology and translational science*. – 2019. – Vol. 163. – P. 41-53.
192. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs traditional anticoagulants in cirrhosis / J. Hum, J. J. Shatzel, J. H. Jou, T. G. Deloughery // *European journal of haematology*. – 2017. – Vol. 98. – № 4. – P. 393-397.
193. The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis: a multicentre study / R. Rajani, E. Björnsson, A. Bergquist [et al.] // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2010. – Vol. 32. – № 9. – P. 1154-1162.
194. The Incidence of Portal Vein Thrombosis at Liver Transplantation / T. Nonami, I. Yokoyama, S. Iwatsuki, T. E. Starzl // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. – 1992. – Vol. 16. – № 5. – P. 1195.
195. The Pathophysiology of Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis: Getting Deeper into Virchow's Triad / A. Anton, G. Campreciós, V. Pérez-Campuzano [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2022. – Vol. 11. – № 3.
196. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease / S. Sigal, O. Mitchell, D. Feldman, M. Diakow // *Hepatic medicine : evidence and research*. – 2016. – Vol. 8. – P. 39.
197. The risk factors of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis / Y. Cagin, Y. Bilgic, İ. Berber [et al.] // *Experimental and therapeutic medicine*. – 2019. – Vol. 17. – № 4.
198. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis / N. Valentin, P. Korrapati, J. Constantino [et al.] // *European journal of gastroenterology & hepatology*. – 2018. – Vol. 30. – № 10. – P. 1187-1193.
199. The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis / V. Arroyo, P. Angeli, R. Moreau [et

al.] // Journal of hepatology. – 2021. – Vol. 74. – № 3. – P. 670-685.

200. The utility of thrombophilia testing in patients with newly diagnosed portal vein thrombosis / D. Tremblay, L. Naymagon, K. Troy [et al.] // Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis. – 2020. – Vol. 31. – № 3. – P. 213-218.

201. Thrombocytosis: a paraneoplastic syndrome in patients with hepatocellular carcinoma / S. J. Hwang, J. C. Luo, C. P. Li [et al.] // World journal of gastroenterology. – 2004. – Vol. 10. – № 17. – P. 2472-2477.

202. Thrombocytosis and abnormal liver enzymes: A trigger for investigation of underlying malignancy / L. C. Gold, I. Macpherson, J. H. Nobes [et al.] // PloS one. – 2022. – Vol. 17. – № 4. – P. e0267124.

203. Thrombocytosis is associated with worse survival in patients with hepatocellular carcinoma / P. H. Liu, C. Y. Hsu, C. W. Su [et al.] // Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. – 2020. – Vol. 40. – № 10. – P. 2522-2534.

204. Thromboelastometry hypercoagulable profiles and portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma / A. Zanetto, M. Senzolo, A. Vitale [et al.] // Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. – 2017. – Vol. 49. – № 4. – P. 440-445.

205. Thrombophilic factor analysis in cirrhotic patients with portal vein thrombosis / B. Saugel, M. Lee, S. Feichtinger [et al.] // Journal of thrombosis and thrombolysis. – 2015. – Vol. 40. – № 1. – P. 54-60.

206. Thrombopoietic cytokines in patients with iron deficiency anemia with or without thrombocytosis / H. Akan, N. Giiven, I. Aydogdu [et al.] // Acta haematologica. – 2000. – Vol. 103. – № 3. – P. 152-156.

207. Thrombopoietin induces rapid resolution of thrombocytopenia after orthotopic liver transplantation through increased platelet production. / M. Peck-Radosavljevic, M. Wichlas, J. Zacherl [et al.] // Blood. – 2000. – Vol. 95. – № 3. – P. 795-801.

208. Thrombopoietin levels in patients with primary and reactive thrombocytosis / A. Cerutti, P. Custodi, M. Duranti [et al.] // *British journal of haematology*. – 1997. – Vol. 99. – № 2. – P. 281-284.
209. Thrombopoietin production in wild-type and interleukin-6 knockout mice with acute inflammation / H. Burmester, E. M. Wolber, P. Freitag [et al.] // *Journal of interferon & cytokine research: the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*. – 2005. – Vol. 25. – № 7. – P. 407-413.
210. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development / M. A. Zocco, E. Di Stasio, R. De Cristofaro [et al.] // *Journal of hepatology*. – 2009. – Vol. 51. – № 4. – P. 682-689.
211. Toward a Comprehensive New Classification of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis / S. K. Sarin, C. A. Philips, P. S. Kamath [et al.]. – 2016. – Vol. 151. – № 4. – P. 574-577.
212. Transcatheter thrombolytic therapy for acute mesenteric and portal vein thrombosis / M. Hollingshead, C. T. Burke, M. A. Mauro [et al.] // *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR*. – 2005. – Vol. 16. – № 5. – P. 651-661.
213. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with symptomatic portal hypertension in liver cirrhosis. / G. Han, X. Qi, C. He [et al.] // *Journal of hepatology*. – 2011. – Vol. 54. – № 1. – P. 78-88.
214. Trends and In-Hospital Outcomes of Splanchnic Vein Thrombosis Associated with Gastrointestinal Malignancies: A Nationwide Analysis / S. Handa, K. Gupta, M. Sterpi [et al.] // *Gastrointestinal tumors*. – 2021. – Vol. 8. – № 2. – P. 71-80.
215. Tublin, M. E. Benign and malignant portal vein thrombosis: differentiation by CT characteristics / M. E. Tublin, G. D. Dodd, R. L. Baron // *AJR. American journal of roentgenology*. – 1997. – Vol. 168. – № 3. – P. 719-723.
216. Usefulness of conventional MRI sequences and diffusion-weighted imaging in differentiating malignant from benign portal vein thrombus in cirrhotic patients / K. Sandrasegaran, B. Tahir, K. Nutakki [et al.] // *AJR. American journal of roentgenology*. – 2013. – Vol. 201. – № 6. – P. 1211-1219.

217. Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases / P. G. Northup, J. C. Garcia-Pagan, G. Garcia-Tsao [et al.] // *Hepatology* (Baltimore, Md.). – 2021. – Vol. 73. – № 1. – P. 366-413.

218. Violi, F. Anticoagulation in patients with advanced liver disease: an open issue / F. Violi, L. Loffredo, D. Pastori // *Internal and emergency medicine*. – 2021. – Vol. 16. – № 1. – P. 61-71.

219. Von Willebrand and Factor VIII Portosystemic Circulation Gradient in Cirrhosis: Implications for Portal Vein Thrombosis / M. Praktiknjo, J. Trebicka, R. Carnevale [et al.] // *Clinical and translational gastroenterology*. – 2020. – Vol. 11. – № 2.

220. Von Willebrand factor and procoagulant imbalance predict outcome in patients with cirrhosis and thrombocytopenia / G. N. Kalambokis, A. Oikonomou, L. Christou [et al.] // *Journal of hepatology*. – 2016. – Vol. 65. – № 5. – P. 921-928.

221. Von Willebrand factor levels predict clinical outcome in patients with cirrhosis and portal hypertension / V. La Mura, J. C. Reverter, A. Flores-Arroyo [et al.] // *Gut*. – 2011. – Vol. 60. – № 8. – P. 1133-1138.

222. Wei P. Thrombopoietin factors / P. Wei // *Cancer treatment and research*. – 2011. – Vol. 157. – P. 75-93.

223. Weinberg, E. M. Direct-Acting Oral Anticoagulants (DOACs) in Cirrhosis and Cirrhosis-Associated Portal Vein Thrombosis / E. M. Weinberg, J. Palecki, K. R. Reddy // *Seminars in liver disease*. – 2019. – Vol. 39. – № 2. – P. 195-208.

224. What we should know about portal vein thrombosis in cirrhotic patients: A changing perspective / F. R. Ponziani, M. A. Zocco, M. Garcovich [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 18. – № 36. – P. 5014-5020.

225. When and why portal vein thrombosis matters in liver transplantation: a critical audit of 174 cases / T. Hibi, S. Nishida, D. M. Levi [et al.] // *Annals of surgery*. – 2014. – Vol. 259. – № 4. – P. 760-766.

226. Wolber, E. M. Interleukin-6 increases thrombopoietin production in human hepatoma cells HepG2 and Hep3B / E. M. Wolber, W. Jelkmann // *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and*

