

На правах рукописи



Кодзоева Хава Багаудиновна

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

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

Надинская Мария Юрьевна

Официальные оппоненты:

Бессонова Елена Николаевна – доктор медицинских наук, Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», гастроэнтерологическое отделение, заведующая отделением

Осипенко Марина Федоровна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики внутренних болезней, заведующий кафедрой

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «20» мая 2024 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Тромбоз воротной вены (ТВВ) у пациентов с циррозом печени (ЦП) является частым и прогнозируемым событием, а также служит неблагоприятным прогностическим фактором (Xian J., 2021).

Заболеваемость ТВВ среди пациентов с ЦП по данным последнего крупного мета-анализа J. Pan и соавт. составляет 10,42%, распространенность – 13,92%. В целом, распространенность и заболеваемость ТВВ имеет прямую корреляцию с тяжестью заболевания печени по шкале Child-Pugh, значимо увеличиваясь от класса А к классу В/С, именно принадлежность к классам считается ключевым фактором риска ТВВ (Pan J., 2022).

Балльная система оценки Child-Pugh (Child-Pugh-Turcotte) включает в себя два клинических показателя – асцит, печеночная энцефалопатия (ПЭ) – и три лабораторных – альбумин, общий билирубин и протромбин (Child C. G., 1964). Совокупность этих параметров позволяет одновременно оценить функциональное состояние печени и портальную гипертензию (ПГ), что делает эту простую в оценке систему незаменимой при прогнозировании осложнений ЦП (Tsoris A., 2023).

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 (Pan J., 2022).

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 класс В/С могут быть обусловлены ухудшением функционального состояния печени и/или усилением ПГ. Исследований, посвященных изучению вопроса, какой из этих факторов вносит более значимый вклад в развитие ТВВ у больных ЦП разных классов по Child-Pugh, найти не удалось. Также остается не решенным вопрос о других факторах риска: степени ВРВ и тромбоцитопении, которые могут влиять 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 ТВВ 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 ТВВ среди большой когорты госпитализированных пациентов с ЦП и отдельно по классам А и В/С по Child-Pugh;
2. Проведена отдельная оценка факторов риска ТВВ у пациентов ЦП класса А и В/С и построены отдельные предиктивные модели;
3. Определены доступные для рутинной клинической практики факторы риска ТВВ для различных классов ЦП по Child-Pugh;
4. Выявлены факторы, ассоциированные с отсутствием тромбоцитопении у пациентов с ЦП и ТВВ.

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

Полученные результаты подтверждают, что стандартные тесты диагностики гемостаза: содержание в периферической крови тромбоцитов, показатели коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение

(МНО), концентрация фибриногена) – не применимы для прогнозирования риска ТВВ у пациентов с классами А и В/С по Child-Pugh.

В исследовании показано, что наличие не инвазирующего ВВ гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) ассоциировано с окклюзивным характером ТВВ 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 ТВВ, особенно при отсутствии тромбоцитопении.

Методология и методы исследования

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

Положения, выносимые на защиту

1. Частота ТВВ среди госпитализированных пациентов в профильное гепатологическое отделение увеличивается в 2,5 раза от класса А (4,1%) к классу 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 ТВВ.

3. Обнаружение ТВВ 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 шифру научной специальности: 3.1.30 – Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки). Гастроэнтерология – область медицинской науки, занимающаяся 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 конференциях: APASL-AASLD (г. Нью-Дели, 2018 г.), Международная Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых (г. Москва, 2018 г.), IMSSC (г. Стамбул, 2018 г.), Ежегодный Международный Конгресс «Гепатология сегодня» (г. Москва, 2019, 2023 гг.). Работа обсуждена на межклиническом заседании апробационной комиссии кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 17 ноября 2023 года (протокол № 12).

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.

Внедрение результатов работы в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертационного исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского университета (Акт о внедрении результатов № 234/1Р от 15.03.2023), а также в учебный процесс кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), читаемой ординаторам и слушателям программ

дополнительного профессионального образования по специальности 3.1.30 - Гастроэнтерология и диетология (Акт о внедрении результатов № 137/В12 от 16.03.2023).

Публикации

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).

Объем и структура диссертации

Материалы диссертации изложены на 133 страницах машинописного текста. Работа включает: введение, 4 главы, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений. Библиографический указатель содержит 226 источников литературы, в том числе 12 российских и 214 зарубежных изданий. Диссертация иллюстрирована 12 таблицами и 12 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование «случай-контроль», одобренное Локальным этическим Комитетом Сеченовского Университета: протокол заседания №31-20 от 11.11.2020. Для проведения исследования создана электронная база данных пациентов с диагнозом «цирроз печени», установленного на основании клинико-лабораторного и инструментального обследований, морфологического исследования печени, наблюдавшихся в отделении гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко с 01.01.2006 по 31.12.2021.

Критерии включения: 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.

Критерии не включения: наличие в анамнезе ГЦР, состояние после ортотопической трансплантации печени, беременность.

Критерии исключения: впервые выявленный ГЦР с опухолевой инвазией ВВ по критериям A-VENA.

Определение «Случай»: пациент с ЦП и впервые установленным диагнозом ТВВ на основании ручного просмотра протоколов мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости с контрастированием. Критериями диагноза ТВВ служили: наличие тромба в просвете ствола и/или долевых ветвей ВВ или кавернозная трансформация ВВ.

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

Схема исследования факторов риска ТВВ в общей популяции пациентов с ЦП представлена на Рисунке 1. К группе «Случай» было отнесено 94 пациента с ТВВ: 52 мужчин и 42 женщины в возрасте от 28 до 80 лет. 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.

Дизайн исследования подгрупп пациентов с наличием и отсутствием тромбоцитопении в общей популяции пациентов с ЦП представлен на Рисунке 2. Дополнительными критериями не включения служили состояния, сопровождающиеся реактивным тромбоцитозом: острый алкогольный гепатит; наличие в анамнезе: злокачественных солидных новообразований, МПЗ, гемолитической анемии, спленэктомии; наличие за 3 мес. до исследования: хирургических вмешательств, переливаний компонентов крови, указаний на применение препаратов тромбопоэтина, эритропоэтина, кортикостероидов, рибавирина, вакцинации/перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19).



Рисунок 1 – Поток-диаграмма исследования по изучению факторов риска тромбоза воротной вены в общей популяции пациентов с циррозом печени

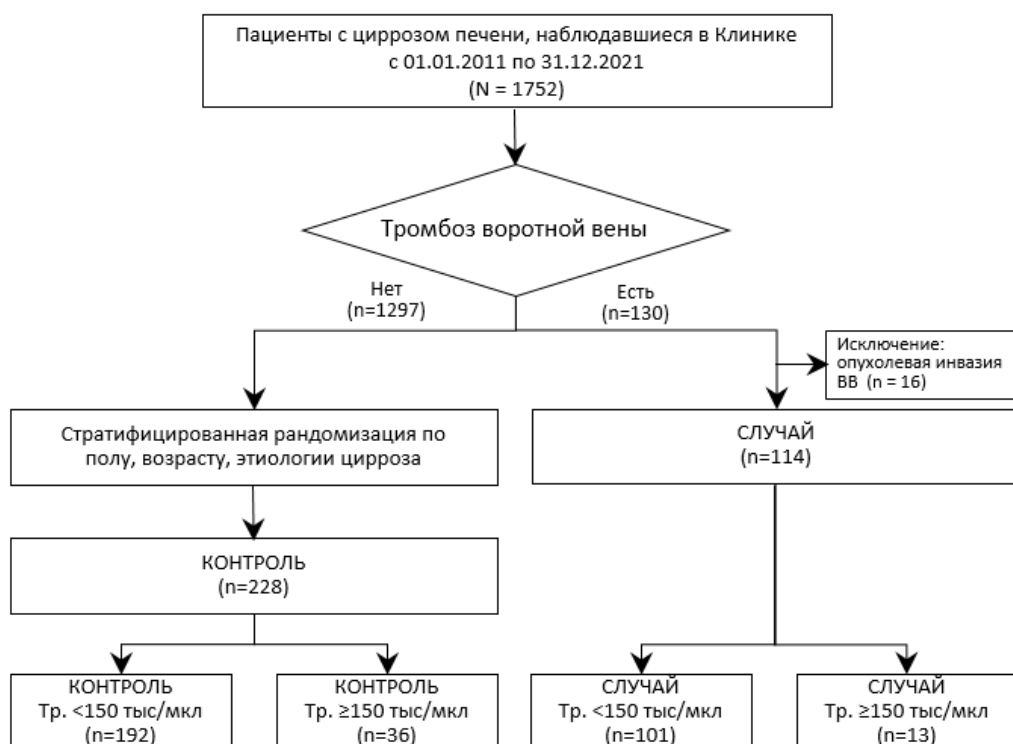


Рисунок 2 – Поток-диаграмма включения пациентов в исследование подгрупп пациентов с наличием и отсутствием тромбоцитопении

Всего в группу «Случай» включено 114 пациентов: 59 мужчин и 55 женщин, медиана возраста составила 59 лет. Пациенты без признаков ТВВ (n=1297) вошли в контрольную базу данных, из которой с помощью стратифицированной рандомизации по полу, возрасту и этиологии ЦП и отношения «Случай»:«Контроль» 1:2 отобрано 228 пациентов без ТВВ (Рисунок 2). 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).

Дизайн исследования факторов риска у пациентов с циррозом печени класса А и В/С по Child-Pugh представлен на рисунке 3. 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. В класс В/С был включен 101 пациент: 60 мужчин и 41 женщина, медиана возраста – 59 (51; 65) лет. Из базы данных контролей 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.

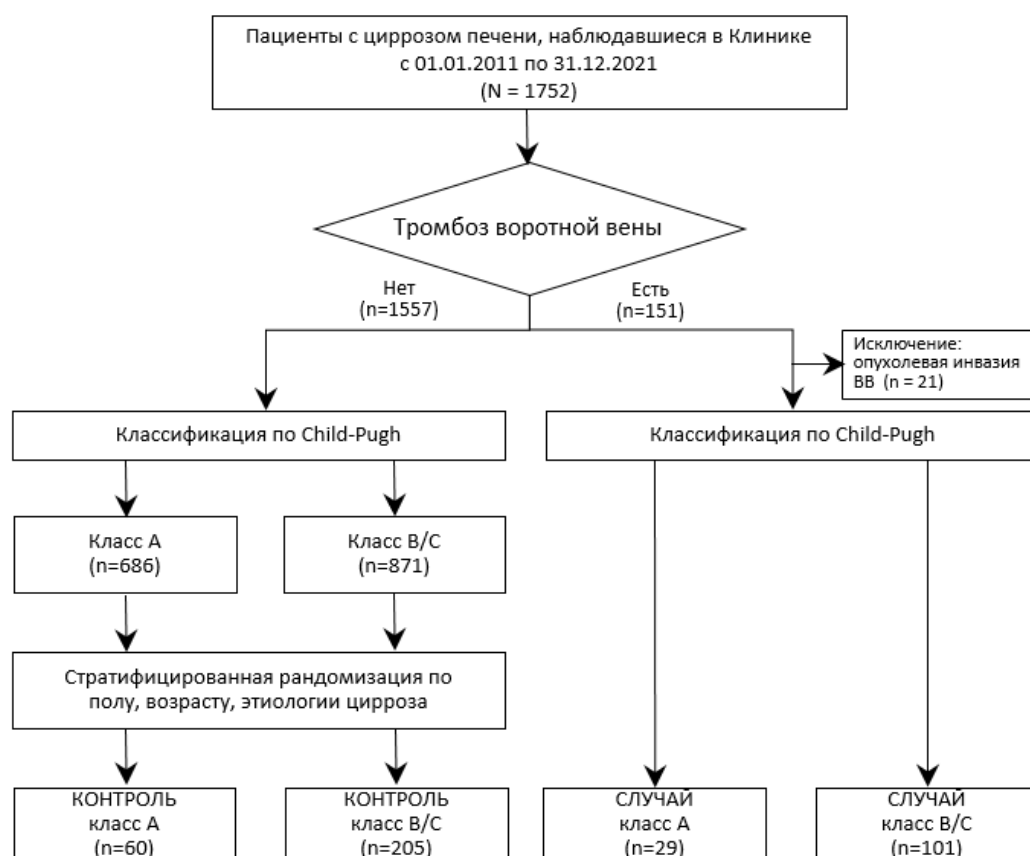


Рисунок 3 – Поточковая диаграмма исследования по изучению факторов риска тромбоза воротной вены у пациентов с классами А и В/С по Child-Pugh

Изучена частота ТВВ, определены особенности симптомов дебюта, длительность и тяжесть ПГ, параметры клинического, биохимического анализов крови, коагулограммы, индексы воспаления: нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ = нейтрофилы/лимфоциты), тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (ТЛИ = тромбоциты/лимфоциты), индекс системного воспаления (ИСВ = тромбоциты × нейтрофилы/лимфоциты). Оценены сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет второго типа (СД2), гипертоническая болезнь (ГБ), желчнокаменная болезнь (ЖКБ).

В качестве локальных факторов, ассоциированных с ТВВ, рассматривались: обострение воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), инфекция *Clostridium difficile*, спонтанный бактериальный перитонит, 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.

Для проверки статистических гипотез применялся U-критерий Манна–Уитни, критерий хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера. Вычислены отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ). С помощью графика ROC-кривой (receiver operating characteristic) выбраны наилучшие точки разделения для количественных предикторов. Построены модели 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, точность. Выбирались модели с наилучшими показателями качества, оцененного по area under curve (AUC). 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).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Факторы риска тромбоза воротной вены в общей популяции пациентов с циррозом печени

Среди всех пациентов с ЦП частота ТВВ составила 6,2% (95% ДИ 5,0–7,5%) и не различалась у мужчин и женщин. 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 верхнюю брыжеечную вену (ВБВ) и/или СВ.

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» ($p=0,013$ и $p=0,036$, соответственно).

Длительность течения ПГ в группе «Случай» почти в два раза превышала аналогичный показатель в группе «Контроль» (15,5 (5; 45) мес. и 8 (0; 29) мес., соответственно). ОШ для наличия кровотечения из ВРВ пищевода и желудка составило 1,9 (95% ДИ 1,1-3,4) (Рисунок 4). По числу рецидивов кровотечений группы не различались.

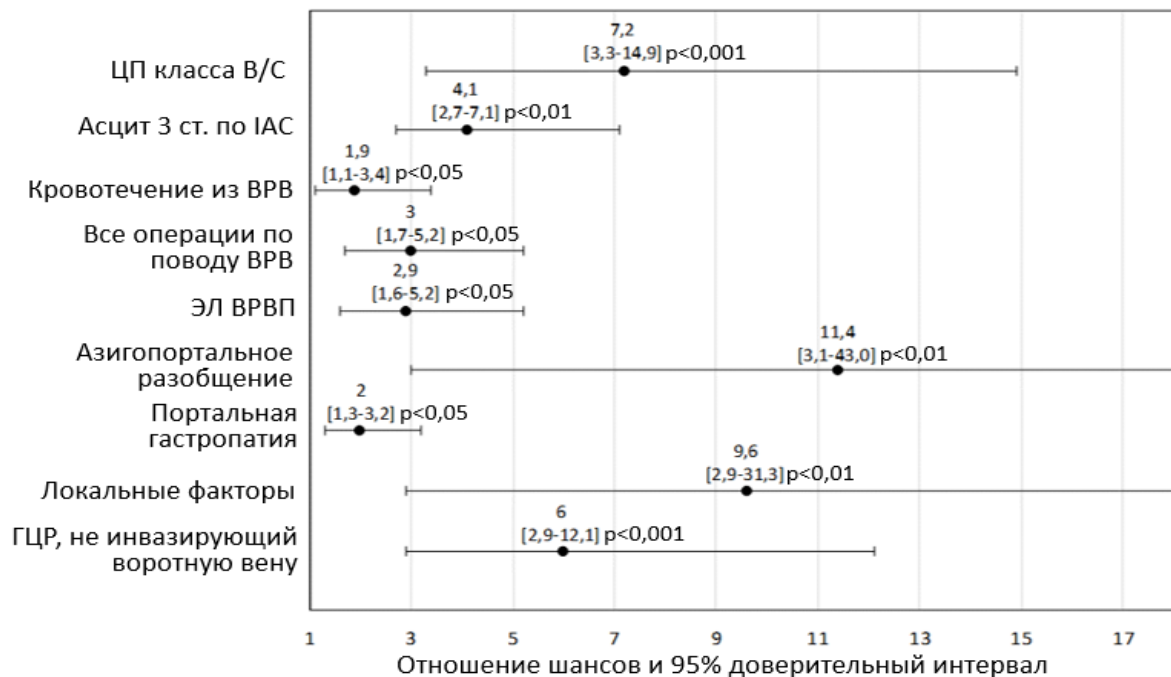


Рисунок 4 – Отношение шансов и 95% доверительные интервалы (ДИ) для изученных факторов риска тромбоза воротной вены в общей популяции пациентов с циррозом печени

Оперативные пособия по поводу кровотечений из ВРВ пищевода и желудка или их угрозы – эндоскопическое лигирование (ЭЛ) и гастротомия с прошиванием ВРВ пищевода и желудка (азигопортальное разобщение) – статистически значимо чаще выполнялись пациентам с ТВВ ($p<0,001$ и $p<0,00001$, соответственно). 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 4). Пациентам с ТВВ чаще требовались повторные сеансы ЭЛ для достижения эрадикации или снижения степени ВРВ пищевода.

Доля пациентов с резистентным асцитом, ВРВ пищевода 3 ст., наличием ВРВ желудка и портальной гипертензионной гастропатии была статистически значимо больше в группе «Случай». 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 4). Другие показатели ПГ: диаметр ВВ и длинник селезенки – были также больше у пациентов с ТВВ.

В группе «Случай» были статистически выше значения MELD и MELD-Na, а классу В/С по Child-Pugh соответствовало подавляющее большинство пациентов: 90,4% и 54,6%, соответственно. ОШ для класса В/С по Child-Pugh составило 7,2 (95% ДИ 3,3-14,9), что подтверждает значимость тяжелого ЦП как независимого «большого» фактора риска (Рисунок 4). 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 больных с ТВВ. Снижение синтетической функции печени, оцененное по уровню альбумина, было более выраженным в группе «Случай». Показатели АЧТВ, фибриногена не различались между группами; МНО было статистически значимо выше у больных с ТВВ ($p=0,001$). По уровню общего белка, глюкозы, креатинина, мочевины, калия, частоте, тяжести и длительности СД2, ГБ, ИБС группы не различались.

У пациентов с ТВВ статистически значимо чаще встречался впервые диагностированный ГЦР, не инвазирующий ВВ: 21 (22,3%) и 15 (4,6%), соответственно, $p=0,00001$. Шансы наличия этой опухоли были в шесть раз выше, чем у пациентов без тромбоза (рисунок 4). 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%), $p=0,038$).

В группе с ТВВ у двух пациентов имелись указания на обострение язвенного колита, еще у одного диагностирован энтероколит, вызванный инфекцией *Clostridium difficile*; в контрольной группе только у одного наблюдалось обострение язвенного колита ($p=0,012$). Спонтанный бактериальный перитонит был диагностирован у четырех пациентов в группе «Случай» и у трех в группе «Контроль» ($p=0,027$). Шансы наличия хотя бы одного локального фактора были в 9,6 раз выше в группе «Случай», чем у лиц контрольной группы (Рисунок 4).

Факторы, включенные в лучшие шесть моделей логистической регрессии, представлены в Таблице 1. Для всех моделей показатель специфичности составил 94-99%, при этом отмечалась значительная вариабельность чувствительности с ее максимальным значением 55,1% (95% ДИ 43,4-66,4%) для модели №1, включавшей в себя ЦП класса В/С по Child-Pugh, степень тяжести ПГ и локальные факторы. Самое высокое значение AUC также было получено для модели №1: 0,871 (95% ДИ 0,826-0,916) (Рисунок 5).

Таблица 1 – Модели логистической регрессии, построенных на исход – тромбоз воротной вены в общей популяции пациентов с циррозом печени

| Номера моделей | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|----------------------------|---|-------|-------|-------|-------|-------|
| Фактор | Значения коэффициента регрессии β | | | | | |
| Child-Pugh класса В-С | 1,85 | 2,43 | | 1,75 | 1,74 | |
| Асцит, градация по IAC | 0,46 | | 0,73 | 0,53 | 0,51 | 0,78 |
| ГЦР, не инвазирующий ВВ | 2,13 | 2,29 | 2,03 | | 2,05 | |
| ЭЛ, число процедур | 0,77 | 0,84 | 0,67 | 0,73 | 0,79 | 0,61 |
| Азигопортальное разобщение | 2,73 | 2,38 | 3,07 | 2,82 | 2,69 | 3,19 |
| ПГ гастропатия | 0,79 | 0,81 | 0,84 | 0,77 | 0,68 | 0,82 |
| ВВ, диаметр | 0,20 | 0,19 | 0,22 | 0,21 | 0,21 | 0,23 |
| Локальные факторы | 2,08 | 2,42 | 1,94 | 1,84 | | 1,72 |
| Показатель | Характеристики модели | | | | | |
| Точность, % | 85,8 | 83,2 | 85,3 | 83,8 | 84,4 | 83,6 |
| Чувствительность, % | 55,1 | 47,4 | 48,7 | 46,2 | 50 | 44,9 |
| Специфичность, % | 95,0 | 93,9 | 95,9 | 95,0 | 94,6 | 94,8 |
| AUC | 0,871 | 0,854 | 0,847 | 0,847 | 0,861 | 0,822 |

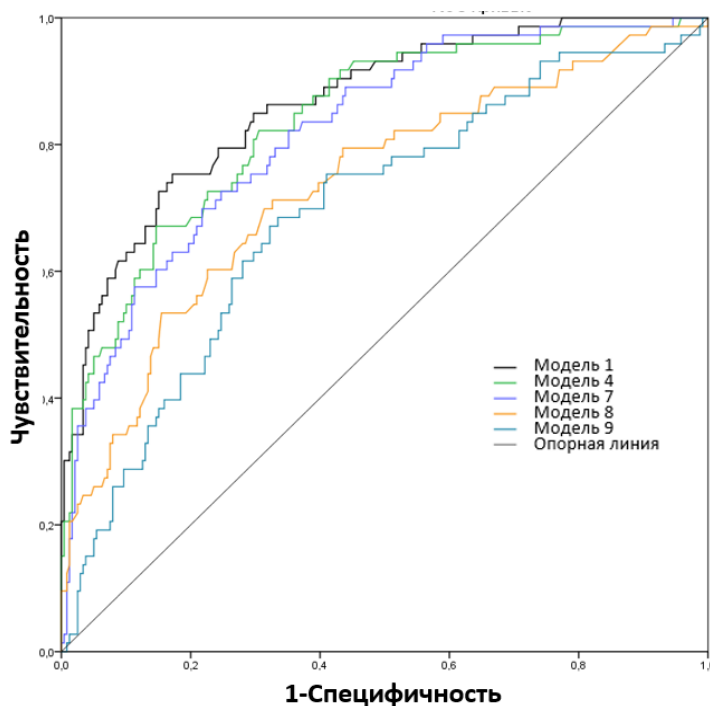


Рисунок 5 – ROC кривые для полученных моделей логистической регрессии, построенных на исход – тромбоз воротной вены в общей популяции пациентов с циррозом печени

Исследование подгрупп пациентов с наличием и отсутствием тромбоцитопении в общей популяции пациентов с циррозом печени

В подгруппах пациентов с содержанием тромбоцитов 150×10^9 /л и более медиана тромбоцитов не различалась и составила 203 и 223 у пациентов с и без ТВВ, соответственно. Частота алкогольной этиологии цирроза, 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.

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. МПЗ (маскированная форма) установлено у одной пациентки с ТВВ и тромбоцитопенией. Механизм рак-ассоциированного тромбоза при ГЦР и других злокачественных опухолях связывают с продукцией опухолью тканевого фактора, тромбоцитозом, системным воспалением, увеличением в крови внеклеточных микровезикул и нейтрофильных внеклеточных ловушек.

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, у пациентов с ТВВ чаще наблюдались впервые выявленные злокачественные опухоли, включая ГЦР, был больше длинник селезенки и диаметр ВВ.

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 часто ассоциирован с различными типами рака в результате гиперпродукции клетками опухоли тромбопоэтических факторов, в частности ТПО и ИЛ-6, активирующих мегакариоциты и их предшественники.

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 2). 90,4% (95% ДИ 83,4–95,1%); AUC 0,873 (95% ДИ 0,743–1,0) (Рисунок 6). В лучшую модель логистической регрессии в группе «Контроль» включены такие предикторы, как содержание

нейтрофилов и длинник селезенки (Таблица 2). Точность модели составила 86,4% (95% ДИ 81,3–90,6%); AUC 0,855 (95% ДИ 0,791–0,918) (Рисунок 6).

Таблица 2 – Модели логистической регрессии на исход – содержание тромбоцитов $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ для пациентов групп «Случай» и Контроль»

| Переменная | Коэффициент β | ОШ | 95% ДИ | Значение p | Вальд тест |
|-------------------------------------|---------------------|-------|-------------|--------------|------------|
| Модель для группы «Случай» | | | | | |
| Гемоглобин, г/л | -0,04 | 0,96 | 0,93-0,99 | <0,05 | 13,55 |
| Альбумин, г/л | 0,17 | 1,19 | 1,03-1,37 | <0,05 | 5,68 |
| Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | -0,23 | 1,25 | 1,06-1,45 | <0,01 | 6,76 |
| Злокачественные опухоли | 3,47 | 32,06 | 5,06-203,19 | <0,001 | 13,55 |
| Модель для группы «Контроль» | | | | | |
| Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$ | 0,35 | 1,43 | 1,24-1,64 | <0,001 | 24,08 |
| Селезенка, длинник по УЗИ, см | -0,20 | 0,82 | 0,68-0,98 | <0,05 | 4,53 |

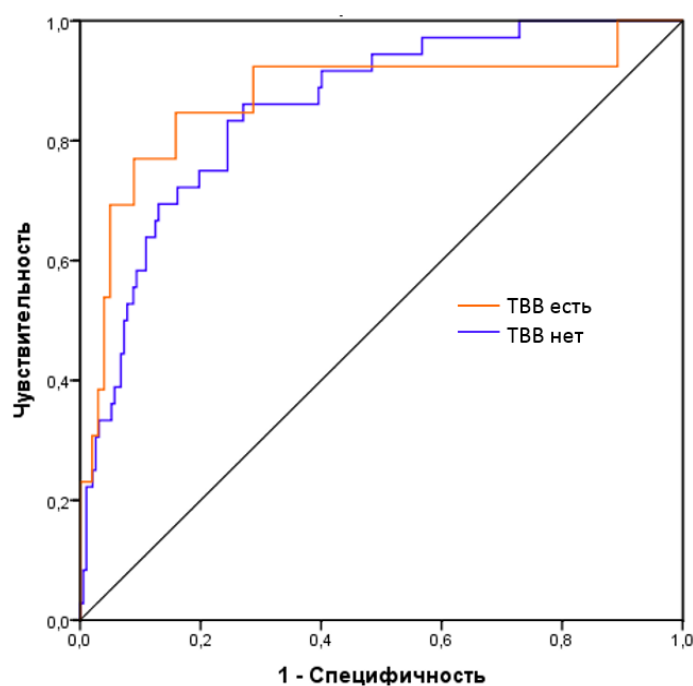


Рисунок 6 – ROC-кривые для моделей логистической регрессии на исход – содержание тромбоцитов $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ для пациентов с циррозом печени в группах «Случай» (ТБВ есть) и «Контроль» (ТБВ нет)

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

В общей базе данных пациентов с циррозом, 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 желудка наблюдалось в три раза чаще у пациентов с ТВВ (21% vs 7%, $p<0,05$), частота асцита между группами значимо не различалась: 24% в группе ТВВ и 35% без ТВВ.

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 шансы развития кровотечений из ВРВ пищевода и желудка были выше, чем в группе «Контроль» (ОШ 9,9; 95% ДИ 2,8-34,7, $p<0,001$). Вмешательства по поводу ВРВ пищевода и 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, шансы наличия этого вмешательства были выше в группе «Случай» (ОШ 11,4; 95% ДИ 3,3-39,7; $p<0,001$).

На момент исследования ПГ имела статистически значимо более выраженные проявления в группе ТВВ: доля пациентов с асцитом составила 24% vs 8% в контрольной группе, $p<0,05$, диаметр ВВ был больше в группе с ТВВ, его увеличение у пациентов с ЦП служит косвенным признаком снижения скорости кровотока. 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, ЖКБ, ИБС и СД2 значимых различий между группами не установлено.

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), $p<0,05$. 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), $p<0,05$.

Различий по уровню тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов, общего белка, альбумина, общего билирубина, МНО и фибриногена между группами не установлено. В группе «Случай» имела тенденция к более низкому абсолютному числу лимфоцитов, а также было больше значение НЛИ.

Для класса А были отобраны две модели логистической регрессии (таблица 3). 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 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 7).

Таблица 3 – Модели логистической регрессии, построенных на исход – тромбоз воротной вены у пациентов циррозом печени класса А по Child-Pugh

| Переменная | Коэффициент β | ОШ | 95% ДИ | Значение р | Вальд тест |
|---|------------------------|-------|-------------|---------------|---------------|
| Модель 1 | | | | | |
| 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 |
| Модель 2 | | | | | |
| Асцит | 2,5 | 12,12 | 1,58-92,93 | <0,05 | 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 | <0,05 | 5,93 |

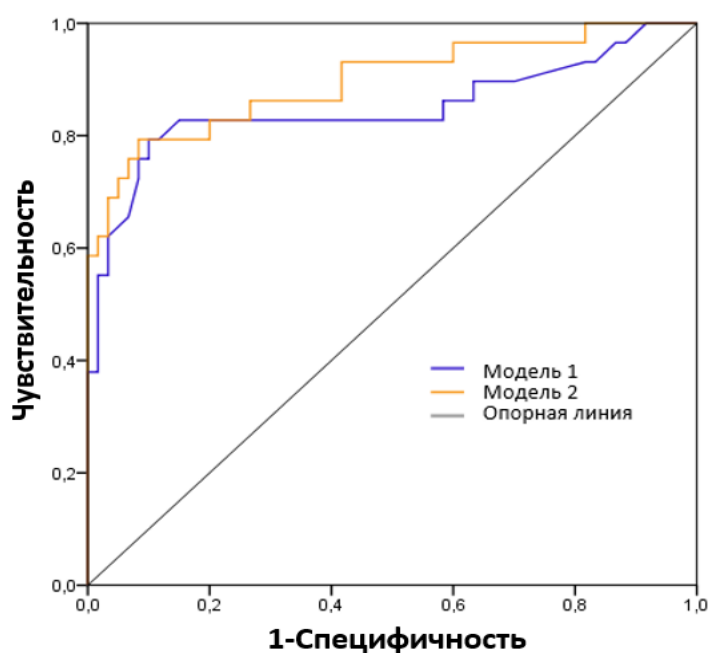


Рисунок 7 – ROC-кривые для моделей логистической регрессии на исход – тромбоз воротной вены для пациентов с циррозом печени класса А по Child-Pugh

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 классов А и В/С, распространенность ТВВ среди пациентов с классом В/С составила 10,4% (95%ДИ 8,5-12,5%). 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.

Асцит и кровотечение из ВРВ пищевода и желудка в дебюте ПГ наблюдались примерно у равного числа пациентов в группах «Случай» и «Контроль»: асцит с частотой около 66%, кровотечение – 11-18%. Как и в общей группе, классе А длительность ПГ была статистически значимо больше в группе «Случай» (медиана составила 17 и 9 мес., соответственно, $p<0,05$): вероятно, заболеваемость ТВВ увеличивается с длительностью анамнеза ПГ.

В группе ТВВ на протяжении заболевания шансы развития кровотечений из ВРВ пищевода и желудка были выше (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 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. Таким образом, как для пациентов с компенсированным, так и для пациентов с декомпенсированным ЦП, ключевым фактором риска служит выраженность ПГ.

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», $p=0,066$.

По частоте сопутствующих заболеваний в группе «Случай» статистически значимо чаще наблюдалась ЖКБ и ИБС, отмечалась тенденция к более высокой частоте СД2 ($p=0,097$). 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.

Локальные факторы в группе «Случай» диагностированы 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 составлял ГЦР (ОШ 4,4; 95%ДИ 2,0-9,5; $p<0,001$). 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 впервые диагностировано МПЗ – истинная полицитемия (маскированная форма).

По содержанию эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов группы не различались. В группе «Случай» отмечалось более низкое содержание лимфоцитов ($p<0,001$) и более высокий ТЛИ ($p<0,001$), НЛИ ($p<0,05$) и ИСВ ($p<0,05$). По уровню общего белка, альбумина, общего билирубина, МНО, фибриногена, различий между группами не выявлено. Повышение уровня индексов воспаления у пациентов с ТВВ может отражать наличие у них фенотипа хронического системного воспаления низкой степени активности, которое реализуется в том числе за счет повышения концентрации бактериальных эндотоксинов в ВВ, что способствует тромбообразованию.

Для класса В/С отобраны две предиктивные модели (Таблица 4).

Таблица 4 – Переменные в уравнениях логистической регрессии для класса В/С

| Переменная | Коэффициент β | ОШ | 95% ДИ | Значение p | Вальд тест |
|--|---------------------|------|------------|--------------|------------|
| Модель 1 | | | | | |
| 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 |

Продолжение Таблицы 4

| | | | | | |
|--|-----|------|-----------|--------|-------|
| Модель 2 | | | | | |
| 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 |

В обе модели вошли три одинаковые переменные: диаметр ВВ, длинник селезенки и наличие локальных факторов/злокачественных опухолей. Первая модель была дополнена переменной «все вмешательства 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 8).

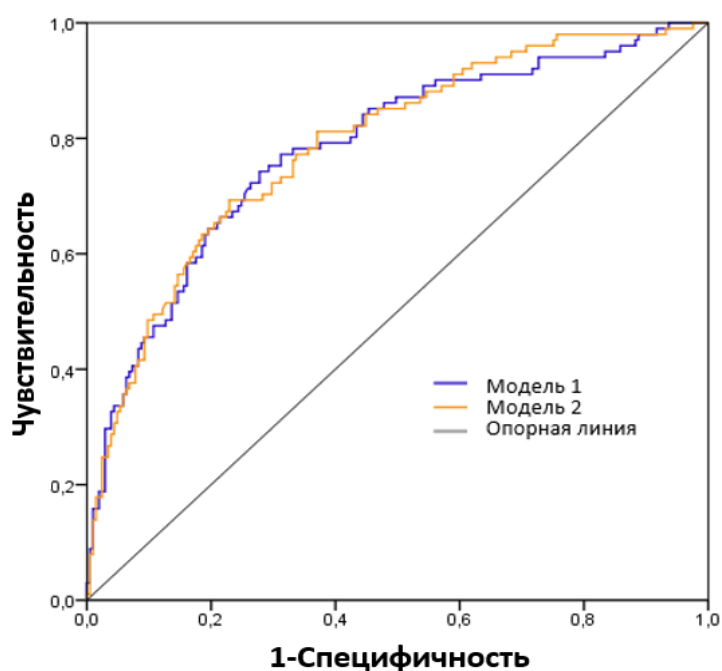


Рисунок 8 – ROC-кривые для моделей логистической регрессии на исход – тромбоз воротной вены для пациентов с циррозом печени класса В/С по Child-Pugh

ВЫВОДЫ

1. Частота впервые выявленного неопухолевого ТБВ 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 ВБВ 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Kodzoeva Kh. B.**, Strelkova D.A, Ulyanova K.A., Rogacheva S.I., Volkova A.S., Dekhanov D.A. Nadinskaya M.Y., Ivashkin V. Risk factors of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis: the first case-control study in Russia // *Hepatology International* – 2018. – Vol. 12 – Issue Supplement_2 – S570–S571
2. Strelkova D.A, **Kodzoeva Kh. B.**, Ulyanova K.A., Rogacheva S.I., Volkova A.S., Dekhanov D.A. Nadinskaya M.Y., Ivashkin V. Risk factors for portal cavernoma cholangiopathy: the first study in Russia // *Hepatology International* – 2018. – Vol. 12 – Issue Supplement_2 – S 570–S571
3. Ульянова К.А., **Кодзоева Х.Б.**, Рогачева С.И., Волкова А.С., Деханов А.С., Надинская М.Ю. Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени: случай-контроль // Сборник тезисов XII Международной (XXI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых – 2018. – С. 70-71.
4. **Kodzoeva Kh. B.**, Ulyanova K.A., Rogacheva S.I., Volkova A.S., Dekhanov D.A. Predictive Model for non-tumoral Portal Vein Thrombosis in Patients with Liver Cirrhosis // 26th-IMSSC. Abstractbook – 2018. – S60.
5. Надинская М.Ю., Стрелкова Д.А., **Кодзоева Х.Б.**, Ульянова К.А., Рогачева С.И., Волкова А.С., Деханов А.С., Ивашкин В.Т. Факторы риска билиопатии, ассоциированной с кавернозной трансформацией воротной вены: первое исследование в РФ // Материалы XXIII Ежегодного Международного Конгресса «Гепатология сегодня», г. Москва, Россия, 23 - 25 марта 2018 г., С. 36.
6. Факторы риска, ассоциированные с тромбозом воротной вены, у больных циррозом печени: исследование случай-контроль / М.Ю. Надинская, **Х.Б. Кодзоева**, К.А. Ульянова, А.С. Волкова, С.И. Рогачева, А.С. Деханов, Д.А. Стрелкова, В.Т. Ивашкин // **Терапевтический архив.** – 2019. – Т. 51. – № 4. – С. 8–81 [Web of Science, Scopus].

7. Надинская М.Ю., **Кодзоева Х.Б.**, Ульянова К.А., Рогачева С.И., Волкова А.С., Деханов А.С., Ивашкин В.Т. Факторы риска, ассоциированные с тромбозом воротной вены, у больных циррозом печени: исследование случай-контроль // Материалы XXIV Ежегодного Международного Конгресса «Гепатология сегодня» 29-31 марта 2019 г., Москва, Россия, С. 44.
8. Надинская М.Ю., **Кодзоева Х.Б.**, Соколова М.А., Апресян С.В., Крыжановская Е.Ю., Щукина А.А., Киценко Е.А. Маскированная истинная полицитемия, манифестировавшая спланхническим венозным тромбозом во время беременности: клинический случай // **Акушерство, Гинекология и Репродукция.** – 2022. – Т. 16 – № 2. – С. 194-203 [**Scopus**].
9. Nadinskaia M.Y., Ivashkin V.T., Nekrasova T.P., Novruzbekov M.S., Zimina L.N., **Kodzoeva Kh.B.**, Strelkova D.A. Rapidly Progressive Portal Cavernoma Cholangiopathy in a Patient With Infeasible Decompressive Shunt Surgery // **ACG case reports journal** – 2023. – Vol. 10 – №7 – e00778 [**Web of Science, Scopus**].
10. Причины отсутствия тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени и тромбозом воротной вены: исследование «случай–контроль» / М.Ю. Надинская, **Х.Б. Кодзоева**, К.А. Гуляева, М.-Д.Э. Хэн, Д.И. Королева, В.Т. Ивашкин // **Альманах клинической медицины.** – 2023. – Т. 51 – № 4. – С. 207-217. [**Scopus**]
11. Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени разных классов по Child-Pugh / М.Ю. Надинская, **Х.Б. Кодзоева**, К.А. Гуляева, М.Э. Хэн, Д.И. Королева, М.А. Привалов, А.Х. Текаева, В.Р. Федоров, С.Г. Прокофьев // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** – 2023. – Т. 33 – № 2. – С. 45–59. [**Scopus**]
12. **Кодзоева Х.Б.**, Надинская М.Ю., Гуляева К.А., Хэн М.-Д.Э., Королева Д.И., Привалов М.А., Прокофьев С.Г., Текаева А.Х. Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени разных классов по Child-Pugh // Материалы XXVII Ежегодного Международного Конгресса «Гепатология сегодня» 17-18 марта 2023 г., Москва, Россия, С. 34.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВБВ – верхняя брыжеечная вена

ВВ – воротная вена

ВРВ – варикозное расширение вен

ГБ – гипертоническая болезнь

ГЦР – гепатоцеллюлярный рак

ДИ – доверительный интервал

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИСВ – индекс системного воспаления

МНО – международное нормализованное отношение

МПЗ – миелопролиферативное заболевание

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НЛИ – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс

ПЭ – печеночная энцефалопатия

ОШ – отношение шансов

ПГ – портальная гипертензия

СВ – селезеночная вена

СД2 – сахарный диабет второго типа

ТВВ – тромбоз воротной вены

ТЛИ – тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦП – цирроз печени

ЭЛ – эндоскопическое лигирование

AUC (area under curve) – площадь под кривой

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