

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



Гуляева Ксения Александровна

**Частота и факторы риска печеночной энцефалопатии типа В у пациентов с
нецирротическим неопухолевым тромбозом воротной вены**

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

Надинская Мария Юрьевна

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕЦИРРОТИЧЕСКИМ НЕОПУХОЛЕВЫМ ТРОМБОЗОМ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ	14
1.1. Эпидемиология	14
1.2. Классификация.....	19
1.3. Патогенез	21
1.3.1. Системные и церебральные механизмы.....	21
1.3.2. Ось кишечник–печень–мозг	26
1.4. Факторы риска	28
1.5. Клиническая картина и прогноз.....	32
1.6. Диагностика	33
1.6.1. Диагностика явной печеночной энцефалопатии	33
1.6.2. Диагностика скрытой печеночной энцефалопатии.....	34
1.6.2.1. Бланковые психометрические тесты	35
1.6.2.2. Критическая частота слияния мельканий	36
1.6.2.3. Компьютерные психометрические тесты.....	37
1.7. Лечение	38
1.7.1. Выявление и коррекция провоцирующих факторов	38
1.7.2. Диетические мероприятия	39
1.7.3. Медикаментозная терапия	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	44
2.1. Дизайн исследования по изучению частоты и факторов риска печеночной энцефалопатии типа В.....	44
2.1.1. Набор пациентов в исследование.....	44
2.1.2. Диагностика печеночной энцефалопатии типа В.....	46
2.1.3. Оцениваемые показатели	47

2.2. Дизайн исследования по сравнению частоты печеночной энцефалопатии, уровня аммиака и состава кишечной микробиоты у пациентов с различными типами портальной гипертензии.....	50
2.2.1. Набор пациентов в исследование.....	50
2.2.2. Подготовка образцов и секвенирование гена 16S рРНК бактерий.....	52
2.2.3. Оцениваемые показатели	54
2.3. Статистический анализ данных.....	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	57
3.1. Частота и факторы риска печеночной энцефалопатии типа В.....	57
3.1.1. Частота печеночной энцефалопатии типа В	57
3.1.2. Сравнение подгрупп с наличием и отсутствием печеночной энцефалопатии типа В по клиническим, лабораторным и инструментальным данным	58
3.1.3. Концентрация аммиака в подгруппах с наличием и отсутствием печеночной энцефалопатии типа В.....	65
3.1.4. Модели печеночной энцефалопатии типа В	67
3.2. Сравнение частоты печеночной энцефалопатии, уровня аммиака и состава кишечной микробиоты у пациентов с различными типами портальной гипертензии	76
3.2.1. Основные демографические параметры во всех исследованных группах ...	76
3.2.2. Клинические, лабораторные и инструментальные параметры в группах с портальной гипертензией.....	78
3.2.3. Разнообразие кишечной микробиоты в группах с портальной гипертензией и в контроле.....	84
3.2.4. Состав кишечной микробиоты в группах с портальной гипертензией и в контроле.....	86
3.2.5. Сравнение состава кишечной микробиоты на уровне таксонов в группах с портальной гипертензией и в контроле.....	93
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	113
ВЫВОДЫ	115

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	120

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Печёночная энцефалопатия (ПЭ) представляет собой спектр потенциально обратимых нейropsychических расстройств, формирующихся на фоне печёночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови [4, 103, 129] и существенно ухудшающих качество жизни, а также прогноз пациентов [131]. Соотношение вклада этих двух механизмов лежит в основе современной классификации ПЭ, согласно которой выделяют типы А, В и С [4, 103, 129]. Общим патогенетическим итогом этих процессов является формирование гипераммониемии, рассматриваемой как ключевой фактор развития ПЭ.

По выраженности клинических проявлений ПЭ разделяют на две формы: скрытую (минимальная и I степени) и явную ПЭ (II–IV степень) [4, 103, 129].

Накоплен значительный массив эпидемиологических данных по ПЭ типов А и С: при острой печёночной недостаточности летальность достигает 20–25% [23, 259]; а у пациентов с циррозом печени (ЦП) явная ПЭ развивается у 30–40% больных на различных этапах заболевания [77, 202]. Для этого типа ПЭ также определены провоцирующие факторы, такие как желудочно-кишечные кровотечения из варикозно-расширенных вен (ВРВ) пищевода / желудка, эктопические вариксы, инфекции, передозировка диуретиков, электролитный дисбаланс, запор [129], саркопения [155].

Скрытая форма ПЭ типа С относится к числу наиболее распространённых осложнений и диагностируется, по данным различных исследований, у 20–80% пациентов [4, 193].

В отличие от этого, ПЭ типа В (син. шунтовая) остаётся наименее изученной формой. Так, в рекомендациях Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases) и Европейской ассоциации по изучению печени (EASL, European Association for the Study of the Liver) подчёркивается отсутствие надёжных данных о её

распространённости [104, 129]. По данным единичных зарубежных исследований у пациентов с нецирротическим неопухолевым тромбозом воротной вены (ТВВ) частота явной ПЭ составляет 0–7%, частота скрытой от 7–60% [59, 130]. Аналогичных исследований по Российской Федерации не проводилось.

Основными факторами риска шунтовой энцефалопатии рассматриваются большие спонтанные или наложенные оперативно портосистемные шунты. Аналогичная зависимость выявлена и у пациентов с циррозом: частота и тяжесть ПЭ возрастают после наложения портокавальных анастомозов [262] и трансъюгулярного внутрипечёночного портосистемного шунтирования (TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt) [124] и коррелируют с диаметром шунта, тогда как его редукция или эндоваскулярное закрытие ассоциированы с регрессом неврологических нарушений и клиническим улучшением [93, 134, 144]. Опубликованы лишь единичные исследования, посвящённые сравнению роли портосистемного шунтирования как ключевого патогенетического фактора развития ПЭ типов В и С [130, 174, 181].

Диагностика явной ПЭ всех типов основана на клинической оценке симптомов с использованием шкалы West–Haven [103, 129]. Скрытая ПЭ, напротив, не имеет явных клинических проявлений и требует применения специальных психометрических тестов или оценки критической частоты слияния мельканий (КЧСМ) [103, 127]. Однако для них до настоящего времени не разработаны «золотой стандарт» и унифицированные референтные значения. В отсутствие отдельных рекомендаций по ПЭ типа В для её выявления используются те же диагностические подходы, что и при ПЭ у пациентов с циррозом.

Кишечная микробиота является ключевым источником аммиака и бактериальных эндотоксинов, участвующих в формировании гипераммониемии и системного воспаления. В последние годы выдвигается гипотеза о том, что именно портальная гипертензия (ПГ) за счёт нарушения моторной и барьерной функций кишечника, может играть самостоятельную роль в формировании дисбиоза. Однако вопрос о сходстве микробиотических изменений при различных формах

ПГ, в том числе при нецирротическом неопухоловом ТВВ, остаётся открытым и требует дальнейшего изучения.

Таким образом, отсутствие достоверных эпидемиологических и патогенетических данных о шунтовой энцефалопатии, дефицит сравнительных исследований ПЭ типов В и С, а также нерешённый вопрос роли кишечной микробиоты при различных формах ПГ приводят к отсутствию обоснованных подходов к ранней диагностике, стратификации риска и профилактике ПЭ у данной категории больных. Это существенно ограничивает возможности клинической практики и обуславливает высокую научную и практическую актуальность настоящего диссертационного исследования.

Степень разработанности темы исследования

Шунтовая энцефалопатия остается наименее изученной формой ПЭ. Это зафиксировано в гайдлайнах по ПЭ AASLD и EASL [103, 129, 158], где подчёркивается отсутствие достоверных данных о её распространённости, факторах риска, клинических характеристиках и прогностическом значении, что свидетельствует о низкой степени разработанности данной проблемы.

В Российской Федерации частота и факторы риска шунтовой энцефалопатии у пациентов с нецирротическим неопухоловым ТВВ ранее не изучались.

Роль гипераммониемии хорошо изучена при ПЭ типа С, тогда как её вклад в развитие ПЭ типа В остаётся клинически недоказанным. При сохранённой функции печени ведущим механизмом считается портосистемное шунтирование, однако неизвестно, приводит ли оно к формированию гипераммониемии, сопоставимой по выраженности с таковой при ЦП.

Несмотря на изученность дисбиоза при ПЭ на фоне цирроза, роль ПГ при сохранённой функции печени в формировании нарушений микробиоты остаётся неясной, что ограничивает понимание механизмов шунтовой энцефалопатии и обосновывает необходимость целенаправленных исследований в этой области.

Цель и задачи исследования

Целью научно-квалификационной работы является определение частоты и факторов риска шунтовой ПЭ у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ.

Задачи исследования:

1. Оценить частоту шунтовой ПЭ у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ и сравнить ее с частотой ПЭ у пациентов с циррозом.
2. Определить факторы риска развития шунтовой ПЭ у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ.
3. Оценить концентрацию аммиака у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ и сравнить ее с таковой у пациентов с циррозом.
4. Оценить состав кишечной микробиоты у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ и сравнить его с таковым у пациентов с циррозом.

Научная новизна

1. Впервые в Российской Федерации оценена частота шунтовой ПЭ у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ и выполнено её сравнение с частотой ПЭ у пациентов с циррозом.
2. Впервые в Российской Федерации изучены факторы риска шунтовой ПЭ у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ и построены предиктивные модели.
3. Впервые в Российской Федерации определена концентрация аммиака у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ и выполнено ее сравнение с концентрацией аммиака у пациентов с ЦП.
4. Впервые проведено исследование состава кишечной микробиоты и выполнен сравнительный анализ у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ и циррозом.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты расширяют представления о частоте скрытых когнитивных нарушений у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТБВ, которая сопоставима с таковой у пациентов с циррозом, что определяет необходимость проведения дополнительного психометрического тестирования этих пациентов для выявления указанных нарушений.

Установленные факторы риска развития шунтовой ПЭ – наличие ВРВ желудка и портосистемных шунтов, увеличение длинника селезенки, а также показатели биохимического анализа крови (концентрация мочевины, натрия и билирубина) могут использоваться для прогнозирования развития ПЭ у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТБВ.

Исследование концентрации аммиака у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТБВ показало его значимую прогностическую ценность в отношении развития шунтовой энцефалопатии. Установлено, что наличие гипераммониемии ассоциировано с 15-кратным увеличением вероятности выявления энцефалопатии, что позволяет рассматривать определение уровня аммиака как доступный и патогенетически обоснованный инструмент стратификации риска и выбора гипоаммониемической терапии у данной категории пациентов.

Изучение кишечной микробиоты при различных формах ПГ, выявившее увеличение относительной представленности бактерий типа *Proteobacteria* и класса *Bacilli* и снижение доли бактерий класса *Clostridia*, а также метанобразующих архей типа *Euryarchaeota* как у пациентов с подпечёночной, так и с внутripечёночной ПГ, расширяет представления о самостоятельной роли ПГ в формировании дисбиотических изменений и обосновывает целесообразность коррекции кишечной микробиоты при лечении энцефалопатии у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТБВ, аналогично пациентам с циррозом.

Методология и методы исследования

Методологической основой послужил статистический анализ результатов поперечного (одномоментного) исследования.

Личный вклад автора

Автором лично выполнен обзор зарубежной и отечественной литературы по изучаемой проблеме, автор принимала участие в подготовке публикаций по теме исследования и результатов интеллектуальной деятельности, а также двух баз данных, автором доложены результаты исследования на российских и зарубежных конференциях.

Автор участвовала в сборе данных, физикальном обследовании пациентов, проведении психометрических бланковых тестов (тест цифра-символ (ТЦС), тест связи чисел (ТСЧ)) и измерении аммиака капиллярной крови у пациентов, создании базы данных пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ, выборе дизайна исследования, обеспечении методологии исследования в соответствии с выбранным дизайном. Автором осуществлялось ведение электронной базы в Excel (Microsoft, США), выбирались методы статистической обработки данных исходя из параметров распределения, проводилась интерпретация полученных результатов и критический сравнительный анализ с результатами аналогичных работ.

Положения, выносимые на защиту

1. Скрытая шунтовая энцефалопатия является клинически значимым осложнением нецирротического неопухолевого ТВВ, встречаясь с частотой, сопоставимой с таковой при ЦП, что свидетельствует о значимости портосистемного шунтирования в развитии энцефалопатии независимо от генеза ПГ.

2. Ключевыми предикторами развития шунтовой энцефалопатии у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ являются наличие крупных (≥ 10 мм) портосистемных шунтов и гипераммониемия с точкой разделения 88 мкмоль/л.

3. Гипераммониемия является универсальным и ведущим патогенетическим звеном развития энцефалопатии типов В и С, что подтверждается сопоставимыми концентрациями аммиака у пациентов с различными типами ПЭ и значительным (в 15 раз) увеличением вероятности выявления энцефалопатии при её наличии.

4. Подпечёночная ПГ при нецирротическом неопухолевом ТВВ сопровождается дисбиотическими изменениями кишечной микробиоты, сходными с таковыми при ЦП, что поддерживает гипотезу о самостоятельном вкладе ПГ в формирование дисбиоза.

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, 3, 4, 6, 7, 11, 21.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность представленных результатов обеспечена достаточным объёмом выборок пациентов, строгим соответствием дизайна исследования, поставленным цели и задачам, применением современных валидированных методов диагностики ПЭ и оценки кишечной микробиоты, а также контролем

первичной медицинской документации. Статистическая обработка данных выполнена с применением современных методов анализа. Применённые методы научного анализа адекватны поставленным задачам, а сформулированные выводы и практические рекомендации логически вытекают из полученных результатов и подтверждают их научную обоснованность.

Основные результаты работы отражены в печати.

Материалы диссертации были доложены на следующих конференциях: XXVII Ежегодный Международный Конгресс «Гепатология сегодня» (г. Москва, 17-18 марта 2023 г.), The 34th Annual Meeting of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (г. Пекин, 26-30 марта 2025г.), XXX Юбилейный Международный Конгресс «Гепатология сегодня» (г. Москва, 20-21 марта 2026 г.).

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).

Апробация диссертационной работы состоялась 11.03.2026 года на заседании 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).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 18 работ, в том числе 5 научных статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, Springer, 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных, 2 свидетельства о государственной регистрации программы для электронных вычислительных машин, 9 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 6 в сборниках зарубежных конференций).

Структура и объем диссертации

Материалы диссертации изложены на 150 страницах машинописного текста. Работа включает в себя введение, 4 главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, содержащий 275 источников литературы, в том числе 18 российских и 257 зарубежных изданий. Диссертация иллюстрирована 9 таблицами и 23 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕЦИРРОТИЧЕСКИМ НЕОПУХОЛЕВЫМ ТРОМБОЗОМ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

1.1. Эпидемиология

ПЭ – комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений от субклинических до комы, возникающих в результате печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови [4, 103, 129], которые значительно снижают качество жизни пациентов и ассоциированы с неблагоприятным прогнозом [131].

ПЭ несет значительную социально-экономическую нагрузку: ежегодно в США она становится причиной госпитализации около 23 тыс. человек, при этом большинство пациентов относятся к трудоспособному населению; средняя стоимость пребывания в стационаре составляет от 46 до 63 тыс. долларов США [151]. Данные по эпидемиологии и анализу затрат на лечение ПЭ в Российской Федерации / опубликованных на русском языке найти не удалось.

В США анализ 166 192 пациентов с циррозом в период с 2008 по 2014 гг. показал, что у 29,3% больных ПЭ развилась в течение периода наблюдения (медиана 5,25 года), при этом инцидентная заболеваемость составила 11,6 случая на 100 пациенто-лет [148]. Эти результаты сопоставимы с данными метаанализа, включавшего около 1200 пациентов с циррозом, в котором у 22% больных в течение периода наблюдения развился по крайней мере один эпизод ПЭ (кумулятивная частота), тогда как средняя частота возникновения эпизодов составила 0,47 на пациента в год [237].

Распространенность явной ПЭ хорошо изучена для типов А и С: при острой печеночной недостаточности явная ПЭ тип А становится причиной летального исхода в 20–25% случаев [23, 259]; у пациентов с ЦП распространенность явной ПЭ тип С составляет 30–40% на разных этапах течения заболевания [77, 202].

Распространенность скрытой ПЭ хорошо изучена для типа С: она развивается приблизительно у 20–80% пациентов с ЦП [4, 69, 110, 193, 201, 252] и характеризуется легкими когнитивными нарушениями, дефицитом внимания, снижением скорости зрительно-моторной координации, что, в частности, ассоциировано с повышенным риском дорожно-транспортных происшествий [5, 193]. Кроме того, скрытая ПЭ рассматривается как значимый прогностический фактор развития явной формы [38] и ассоциирована с повышением риска общей смертности [81].

В китайском исследовании с участием 336 пациентов с циррозом распространенность скрытой ПЭ составила 35,8% [180]. В Мексике распространенность ПЭ у пациентов с ЦП составила 52% (18,6% – скрытая и 33,3% – явная формы) [166]. Схожие данные получены в Индии: по данным исследования О. Goyal и соавт. [110] общая распространенность скрытой ПЭ составила 17,5%. При впервые диагностированном циррозе явная ПЭ выявляется у 10–20% пациентов [55]. При декомпенсированном ЦП этот показатель возрастает до 16–21% [129].

В исследованиях, оценивавших частоту ПЭ до и после TIPS, её распространенность составила 6,1% до и 15,6% через 6–15 месяцев после вмешательства [196]. В других работах общая частота ПЭ после TIPS варьировала от 10 до 50% [129]. В целом 30–40% пациентов с циррозом переносят хотя бы один эпизод явной ПЭ в течение заболевания [202].

Согласно метаанализу Х.Н. Lv и соавт. [199], включавшему 101 исследование, распространенность скрытой ПЭ у пациентов с ЦП во всем мире составила 40,9% (95% доверительный интервал (ДИ): 38,3–43,5).

Ряд исследований показал, что риск развития ПЭ тесно связан с выраженностью печёночной недостаточности и степенью портосистемного шунтирования [129]. Вследствие этого в различных клинических когортах распространенность ПЭ существенно варьирует и составляет от 5 до 25% в зависимости от этиологии цирроза и наличия осложнений [129, 252].

Существенные различия также выявлены при анализе 1- и 10-летней кумулятивной заболеваемости. Так, в крупном когортном исследовании, включившем 1317 пациентов с ЦП в Швеции, установлено, что как однолетняя, так и десятилетняя кумулятивная заболеваемость ПЭ достоверно различалась в зависимости от этиологии цирроза [54]. В период наблюдения с 2001 по 2010 гг. совокупная кумулятивная заболеваемость ПЭ составила 33%. При этом однолетняя кумулятивная заболеваемость варьировала от 0 до 21%, а десятилетняя - от 7 до 42%. Наибольший риск развития ПЭ был отмечен у пациентов с алкогольной этиологией цирроза [54].

Развитие ПЭ ассоциировано с низкой выживаемостью пациентов с ЦП [126, 210], причём повышенный риск смертности отмечается не только при явной, но и при скрытой форме [55, 73, 180, 275]. В проспективном исследовании, в котором приняли участие 117 пациентов с ЦП, наличие скрытой ПЭ (критическая частота мерцания < 39 Гц) было независимым предиктором смертности (отношение рисков (ОР) 4,36; 95% ДИ: 1,67–11,37) [172].

По данным К.Р. Patidar и соавт. [68], которые наблюдали за 170 пациентами с ЦП в течение в среднем $13,0 \pm 14,6$ месяцев, кумулятивная частота летальных исходов или необходимости трансплантации печени через 1, 2, 3 и 4 года составила соответственно 2,6%, 10,1%, 22,5% и 22,5% у пациентов без скрытой ПЭ и 17,6%, 20,4%, 54,3% и 75,6% – у пациентов со скрытой ПЭ. Вероятность выживания после первого эпизода ПЭ составляет 42% через 1 год и 23% через 5 лет [210]. У пациентов с алкогольным циррозом и явной ПЭ 1- и 5-летняя выживаемость не превышает 36% и 15% соответственно [55].

Тип В ПЭ, который возникает у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТБВ, наименее изучен, его распространённость точно не определена, что зафиксировано в гайдлайнах AASLD и EASL [103, 129, 158].

Анализ зарубежных публикаций, большинство из которых выполнено в странах Восточного региона, демонстрирует сопоставимые тенденции в распространённости ПЭ у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТБВ. Так, по данным исследований, частота развития явной шунтовой ПЭ варьирует в

пределах 0–7% [58, 140, 203, 204], тогда как распространённость скрытой формы значительно выше и колеблется от 7 до 60% [59, 130]. Аналогичных исследований по Российской Федерации / опубликованных на русском языке найти не удалось.

Результаты опубликованных метаанализов подтверждают значительную вариабельность показателей распространённости ПЭ у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ, что отражает гетерогенность данной клинической популяции и отсутствие унифицированных диагностических подходов. В метаанализе S. Giri и соавт. [204] показана выраженная неоднородность данных различных исследований, при этом при расчёте сводной распространённости скрытой ПЭ установлено, что около трети пациентов с ТВВ (32,9%) имеют признаки скрытой ПЭ в анамнезе, независимо от возрастной группы. Напротив, частота явной шунтовой ПЭ оказалась крайне низкой и составила лишь 1,2% случаев. Сходные выводы представлены в более позднем метаанализе I.C. Lucas и соавт. [203], где общая распространённость ПЭ типа В составила 12% (95% ДИ: 6–24) при высокой гетерогенности между исследованиями ($I^2 = 83\%$, $p < 0,01$). При отдельной оценке форм ПЭ установлено, что сводная распространённость скрытой ПЭ достигает 21% (95% ДИ: 11–38; $I^2 = 73\%$, $p < 0,01$), тогда как явная ПЭ выявляется лишь у 4% пациентов (95% ДИ: 1–15; $I^2 = 83\%$, $p < 0,01$). Выраженная гетерогенность показателей в обеих работах во многом обусловлена различиями в диагностических критериях и применяемых методах выявления ПЭ. Во включённых исследованиях использовались как классические бланковые психометрические тесты, так и компьютеризированные и портативные методики, включая тест Струпа, тест ингибиторного контроля, SCAN-тест, а также нейрофизиологические методы – прежде всего определение КЧСМ [203, 204]. Различия в чувствительности этих методов, а также влияние уровня образования и когнитивных резервов пациентов существенно затрудняют сопоставление результатов и могут приводить как к гипер-, так и к гиподиагностике скрытой ПЭ.

Следует подчеркнуть, что в естественном течении заболевания формирование спонтанных портосистемных коллатералей при нецирротическом

ТБВ происходит постепенно, тогда как при выполнении TIPS создаётся искусственный высокопоточный портосистемный шунт, что принципиально меняет патофизиологические условия и существенно повышает риск развития ПЭ типа В. В этой связи распространённость ПЭ после TIPS у данной категории пациентов значительно превышает показатели, наблюдаемые при нецирротическом ТБВ без вмешательства.

Частота ПЭ типа В после TIPS, по разным данным, колеблется от 18 до 45%, при этом рефрактерная ПЭ развивается у 3–8% больных [220]. В ретроспективном исследовании, в котором приняли участие 191 пациент, 30-дневная кумулятивная частота ПЭ после TIPS составила 42%; при этом I, II, III и IV степени тяжести наблюдались у 46%, 29%, 18% и 7% пациентов соответственно [53]. В течение двух лет после выполнения TIPS распространённость ПЭ возрастает до 20–55% [60, 125, 147].

Важное значение имеет и диаметр созданного шунта. Так, F. Scheris и соавт. [265] показали, что через год после TIPS ПЭ развивалась у 27% пациентов при диаметре шунта 6–7 мм и у 54% – при диаметре 8 мм и более.

Дополнительным подтверждением ведущей роли портосистемного шунтирования в развитии ПЭ служат данные о значимых различиях в её частоте в зависимости от клинических показаний к выполнению TIPS. Так, в исследовании P. Peter и соавт. [125] частота ПЭ после TIPS у пациентов с рецидивирующими кровотечениями из ВРВ пищевода достигала 42,8%, тогда как среди больных с гепаторенальным синдромом суммарная распространённость ПЭ после вмешательства составила 49%.

Таким образом, при нецирротическом неопухоловом ТБВ энцефалопатия, особенно в скрытой форме, остаётся существенно недооценённым и клинически значимым осложнением. Отсутствие унифицированных диагностических критериев, ограниченное количество исследований, а также практически полное отсутствие данных для российской популяции не позволяют объективно оценить её истинную распространённость.

1.2. Классификация

Современные классификации ПЭ основаны на патогенетических механизмах, клинической выраженности и характере течения заболевания. Ключевым принципом патогенетического деления ПЭ является относительный вклад двух фундаментальных процессов – портосистемного шунтирования крови и снижения детоксикационной функции печени. Именно соотношение этих механизмов лежит в основе выделения трёх типов ПЭ [4, 103, 129]:

- тип А (Acute, острый) развивается при острой, подострой и фульминантной печеночно-клеточной недостаточности, вызванной любым этиологическим фактором;
- тип В (Bypass, шунтовой) обусловлен в основном портосистемным шунтированием крови при отсутствии выраженной печёночно-клеточной недостаточности. У детей наиболее часто такая форма развивается при наличии врожденных портосистемных шунтов. У взрослых основной причиной ПЭ типа В является нецирротический неопухолевый ТВВ с формированием спонтанных портосистемных коллатералей, а также оперативное наложение искусственных портосистемных шунтов для лечения ПГ у этих пациентов;
- тип С (Cirrhosis, цирроз) – развивается в результате совместного действия обоих факторов – печеночно-клеточной недостаточности и портосистемного шунтирования крови.

По классификации West–Haven ПЭ подразделяется на минимальную и ПЭ I–IV степени [129]. По выраженности клинических проявлений согласно классификации Международного общества по изучению печеночной энцефалопатии и азотистого обмена (International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism, ISHEN) ПЭ разделяют на две формы: скрытую (минимальная и I степень) и явную ПЭ (II–IV степени) (Рисунок 1) [4, 103, 129].

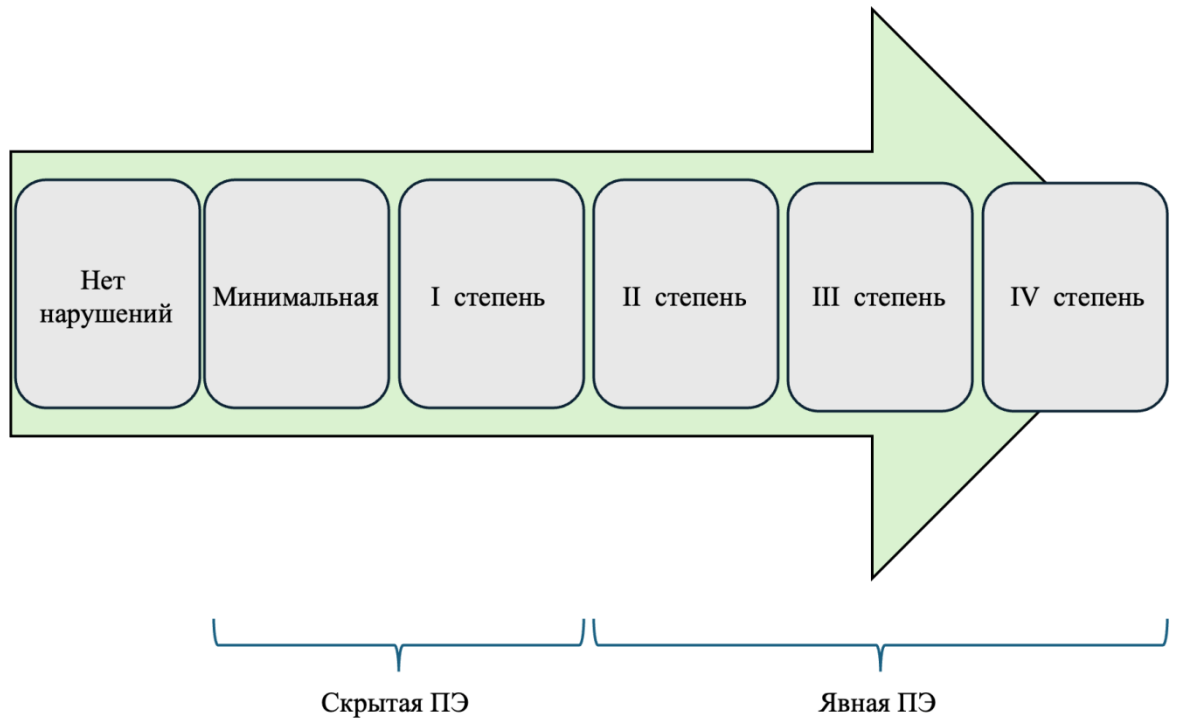


Рисунок 1 – Классификация печеночной энцефалопатии по выраженности клинических проявлений

По продолжительности ПЭ подразделяется на:

- эпизодическую;
- рецидивирующую (приступы ПЭ, которые происходят с интервалом в 6 месяцев или менее);
- персистирующую (обозначает паттерн изменений в поведении, которые присутствуют всегда и перемежаются с рецидивами явной ПЭ).

Такое деление имеет принципиальное значение для оценки прогноза и определения необходимости вторичной профилактики. Временной интервал имеет значение, поскольку риск будущих приступов явной ПЭ выше у пациентов, перенесших два приступа ($\approx 40\%$), чем у тех, у кого был только один приступ ПЭ ($\approx 25\%$) за предыдущие 6 месяцев [225, 238]. Более того, последние подвержены более высокому риску, чем те, у кого ранее не было приступов ПЭ (9–35% за 5 лет) [238]. Следует отметить, что интервал в 6 месяцев был определен произвольно, поскольку ни одно исследование не доказало, что он является оптимальным [29]. В любом случае, определение длительности ПЭ имеет фундаментальное значение, поскольку вторичная профилактика обязательна для пациентов, у которых ранее

были приступы ПЭ, и в настоящее время в соответствии с консенсусом предлагаются различные рекомендации в зависимости от частоты рецидивов [129].

В соответствии с наличием провоцирующих факторов выделяют:

- спонтанную ПЭ (развивается в отсутствие какого-либо доказанного провоцирующего фактора)
- спровоцированную ПЭ (развивается из-за провоцирующего фактора).

Это деление отражает наличие или отсутствие устранимого триггера и имеет ключевое значение для тактики ведения пациента.

1.3. Патогенез

1.3.1. Системные и церебральные механизмы

Представленная классификация отражает клиническое многообразие ПЭ и подчёркивает ключевую роль соотношения портосистемного шунтирования и детоксикационной функции печени в её развитии. Однако для понимания механизмов формирования как скрытых, так и явных форм ПЭ, особенно у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТБВВ, необходим детальный анализ патогенетических процессов, лежащих в основе поражения центральной нервной системы. В связи с этим далее будут рассмотрены основные системные и нейробиологические механизмы развития ПЭ с акцентом на различия между типами С и В.

В качестве ключевого патогенетического фактора ПЭ рассматривается приобретенная гипераммониемия (Рисунок 2). Основным источником аммиака является кишечник, где он образуется как конечный продукт переваривания белков, дезаминирования аминокислот и активности бактериальной уреазы. В норме аммиак поступает по системе воротной вены (ВВ) в печень и обезвреживается в цикле образования мочевины. Кроме того, он вовлечён в ряд биохимических реакций, включая амидирование глутамата и дезаминирование глутамина под действием глутаминсинтетазы и глутаминазы соответственно,

которые протекают в различных органах, прежде всего в головном мозге, скелетных мышцах и почках. При циррозе гипераммониемия формируется вследствие сочетанного воздействия двух механизмов – снижения гепатоцеллюлярной способности к утилизации аммиака и формирования портосистемных коллатералей, обеспечивающих обход детоксикационной функции печени [152]. Напротив, при ПЭ типа В, развивающейся у пациентов без выраженной печёночно-клеточной недостаточности, ведущим и зачастую единственным механизмом гипераммониемии является массивное портосистемное шунтирование крови.

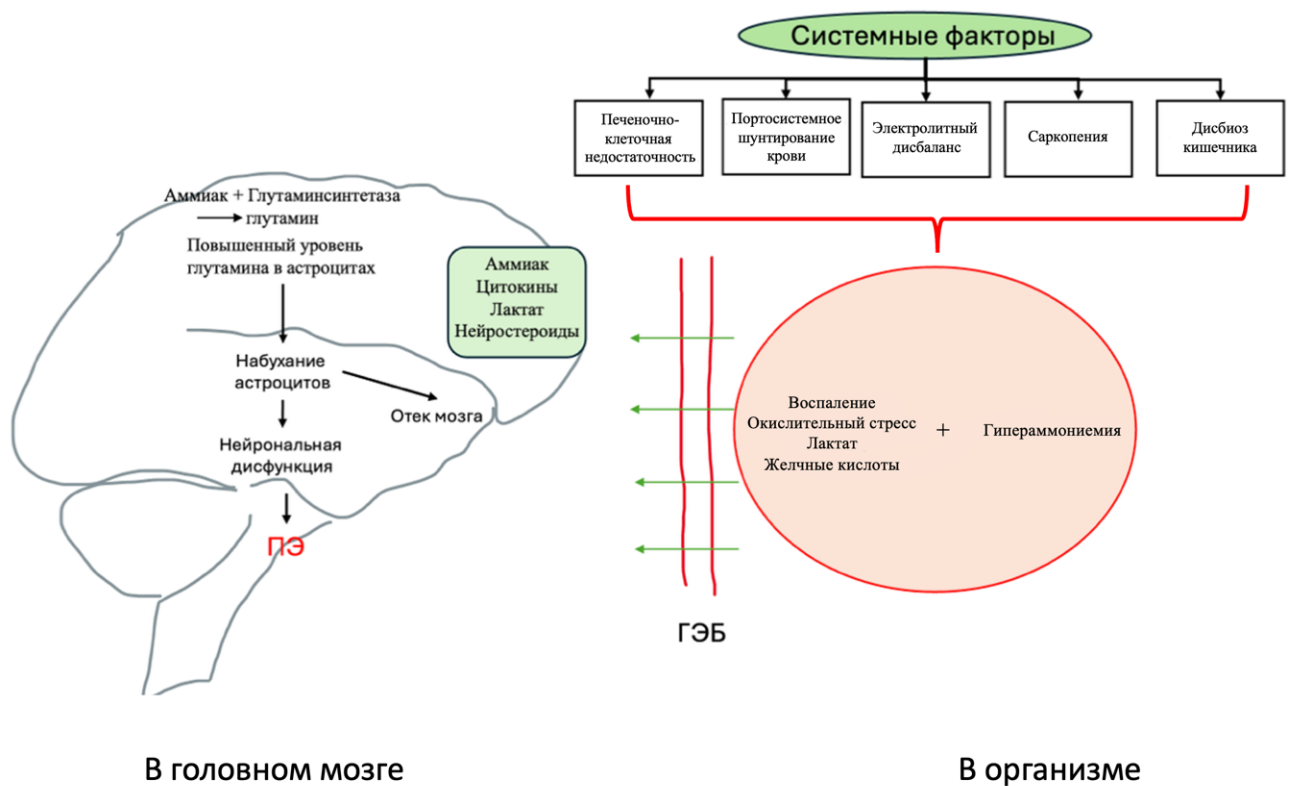


Рисунок 2 – Патогенез печеночной энцефалопатии

В водных растворах аммиак присутствует в виде растворенного газа (NH_3) и иона (NH_4^+). NH_3 свободно диффундирует через плазматические мембраны, тогда как NH_4^+ транспортируется в клетки с участием аквапоринов, переносчиков аммиака, калиевых каналов и котранспортеров. Аммиак реализует своё токсическое действие посредством нескольких механизмов, включая развитие клеточного отёка, индукцию воспаления и окислительного стресса,

митохондриальную дисфункцию, нарушение клеточной биоэнергетики, а также изменения внутриклеточного рН и мембранного потенциала [46]. Прямая корреляция между концентрацией аммиака в крови и тяжестью ПЭ не установлена, однако наличие ПЭ практически несовместимо с нормальным уровнем аммиака. Отсутствие линейной зависимости, вероятно, отражает индивидуальные различия чувствительности пациентов к гипераммониемии. Токсическое действие аммиака затрагивает не только центральную нервную систему, но и печень, иммунную систему и скелетные мышцы [28, 136]. При высоких концентрациях аммиак проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), где в астроцитах под действием глутаминсинтетазы превращается в глутамин. Накопление глутамина, обладающего выраженной осмотической активностью, приводит к развитию цитотоксического отёка мозга (Рисунок 2) [230]. Морфологически гипераммониемия сопровождается увеличением размеров астроцитов и их бледностью вследствие уменьшения содержания хроматина – формированием астроцитов Альцгеймера II типа, являющихся морфологическим маркёром гипераммониемии.

Аналогичные морфологические изменения выявлены в клетках Мюллера сетчатки глаза [186]: эти клетки, как и астроциты экспрессируют глутаминсинтетазу [186] и участвуют в детоксикации аммиака путём образования глутамина.

Отёк астроцитов сопровождается нарушением их метаболических и регуляторных функций, что приводит к разобщению астроцитарно-нейронального взаимодействия, изменению клеточного энергетического обмена и расстройству нейротрансмиссии [153]. Ключевыми механизмами этих процессов считаются внутриклеточное накопление глутамина и лактата на фоне гипераммониемии [149, 230]. Повышение концентрации лактата в ткани мозга при ПЭ отражает ухудшение энергетического статуса нейронов, вероятно обусловленное снижением эффективности окислительного метаболизма [189].

Данные метаболомного анализа свидетельствуют о том, что метаболиты, ассоциированные с энергетическим обменом, значительно повышены в

спинномозговой жидкости пациентов с ПЭ, но не в плазме крови, что указывает на автономный характер церебральных метаболических нарушений [51]. Эти изменения, по-видимому, являются следствием нарушений транспорта и утилизации лактата и в итоге приводят к энергетическому истощению нейронов [120, 149].

Дополнительным фактором прогрессирования ПЭ рассматривается дисфункция глимфатической системы, обеспечивающей выведение метаболитов из ткани мозга, что способствует накоплению нейротоксических веществ [142]. Кроме того, при аутопсии тканей головного мозга пациентов с циррозом выявлено повышение концентрации нейростероидов, усиливающих ГАМКергическую нейротрансмиссию за счёт положительной аллостерической модуляции ГАМК-рецепторного комплекса [48].

Наряду с универсальной ролью гипераммониемии, для ПЭ типа С традиционно описан ряд дополнительных патогенетических факторов, связанных преимущественно с печёчно-клеточной недостаточностью и нарушением билиарной экскреции. К ним относят изменения метаболизма желчных кислот, накопление нейротоксичных металлов, электролитные расстройства, а также выраженное системное воспаление, ассоциированное с бактериальной транслокацией и окислительным стрессом.

Желчные кислоты, являющиеся продуктами метаболизма холестерина и синтезируемые в печени при участии ферментов цитохрома P450, в норме подвергаются энтерогепатической циркуляции. При терминальных стадиях заболеваний печени их концентрация в системном кровотоке повышается вследствие нарушения этого процесса. Экспериментальные исследования показали присутствие желчных кислот в тканях головного мозга крыс с ПЭ, индуцированной перевязкой желчных протоков [43], что сопровождалось развитием нейровоспалительных изменений [42].

Металлы также играют значимую роль в патогенезе ПЭ, выступая кофакторами ряда ферментативных реакций. Марганец является необходимым кофактором глутаминсинтетазы, участвующей в обезвреживании аммиака. В

норме марганец экскретируется с желчью, однако при терминальной стадии заболеваний печени его выведение нарушается, что приводит к накоплению металла преимущественно в базальных ганглиях. Считается, что это может объяснять развитие характерных психомоторных нарушений при ПЭ [170, 231], хотя причины избирательного накопления марганца в отдельных структурах головного мозга и точные механизмы его нейротоксического действия остаются недостаточно изученными. Цинк, в свою очередь, является кофактором антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы; у пациентов с ПЭ нередко выявляется дефицит цинка [240], а назначение его пероральных добавок ассоциировано с улучшением нейрокогнитивных функций [57].

У пациентов с ЦП часто развивается гипонатриемия разведения, которая может модифицировать другие патогенетические механизмы ПЭ, в частности усилить осмотические эффекты аммиака. Установлена линейная зависимость между снижением концентрации натрия в плазме крови и риском развития ПЭ в широком диапазоне значений [239]. Коррекция гипонатриемии у пациентов с циррозом без клинических проявлений ПЭ сопровождается улучшением когнитивной обработки информации [145]. Хотя терапия антагонистами рецепторов вазопрессина не приводит к снижению частоты ПЭ, применение сатаваптана ассоциировалось с улучшением когнитивных функций и качества жизни пациентов [65, 237].

Согласно метаанализу А. Sepehrinezhad и соавт. [66], включившему 22 исследования (2683 участника), уровни натрия в крови у больных с циррозом и ПЭ были статистически значимо ниже по сравнению с пациентами с циррозом без ПЭ ($p < 0,00001$). Даже при снижении концентрации натрия в пределах референтных значений данный показатель следует тщательно мониторировать у пациентов с ЦП в связи с риском развития ПЭ [66].

Помимо метаболических и электролитных нарушений, существенную роль в патогенезе ПЭ играет системное воспаление, тесно связанное с бактериальной транслокацией из кишечника [36]. Повышенная проницаемость кишечного барьера и нарушения портального кровотока приводят к поступлению бактериальных

продуктов и эндотоксинов в системный кровоток, что сопровождается активацией врождённого иммунного ответа, усилением продукции провоспалительных цитокинов, нарушением проницаемости ГЭБ и развитием нейровоспаления.

Окислительный стресс, являющийся системным феноменом и часто наблюдаемый у пациентов с ЦП, дополнительно усугубляет дисфункцию ГЭБ, поскольку активные формы кислорода и азота обладают высокой реакционной способностью по отношению к липидам, белкам и ДНК [86]. Показано, что гипераммониемия сопровождается дисфункцией нейтрофилов и повышенным образованием активных форм кислорода, что усиливает системное воспаление и потенцирует нейротоксическое действие аммиака [47, 150].

Взаимодействие гипераммониемии и воспалительных медиаторов рассматривается как ключевой механизм, потенцирующий повреждение центральной нервной системы. Эти данные подчёркивают значимость оси «кишечник–печень–мозг» как интегративной системы, объединяющей метаболические, иммунные и нейрональные механизмы формирования ПЭ, что и обуславливает необходимость её отдельного рассмотрения.

1.3.2. Ось кишечник–печень–мозг

Кишечный микробиом оказывает существенное влияние на функцию головного мозга у пациентов с ПЭ, что подтверждается клинической эффективностью препаратов, направленных на коррекцию кишечной микрофлоры [74, 129].

В последние годы показана значимая роль нарушений состава кишечной микробиоты (кишечного дисбиоза) в прогрессировании цирроза [74]. ЦП ассоциируется с увеличением представленности потенциально патогенных факультативных анаэробов - семейств Streptococcaceae, Enterobacteriaceae, Enterococcaceae, представителей класса Bacilli и типа Proteobacteria, способных проникать через кишечную стенку в асцитическую жидкость, печень и системный кровоток (бактериальная транслокация) и продуцировать эндотоксины, а также со

снижением количества защитных бактерий (*Faecalibacterium*, *Ruminococcaceae*, *Clostridia*), синтезирующих короткоцепочечные жирные кислоты и поддерживающих целостность кишечного барьера [183]. Эти изменения способствуют прогрессированию повреждения печени и ПГ, ухудшая краткосрочный и долгосрочный прогноз цирроза. Данный комплекс взаимодействий традиционно обозначают как ось «кишечник–печень–мозг».

Продуцируемые микробиотой токсины, включая аммиак и провоспалительные цитокины, поступают в системный кровоток и потенцируют развитие ПЭ, формируя патогенетическую основу оси «кишечник–печень–мозг» [248].

Кишечная микробиота модулирует функцию нервной системы также через энтеральную нервную систему, которая регулирует моторику, секрецию и кровоток в желудочно-кишечном тракте. Экспериментальные исследования на стерильных животных показали, что колонизация кишечника микроорганизмами влияет на синтез серотонина и других нейромедиаторов, а также на развитие нейронов энтеральной нервной системы [118, 208].

Взаимодействие по оси «кишечник–печень–мозг» осуществляется не только гуморальным, но и нейрональным путём, прежде всего через блуждающий нерв. Его стимуляция приводит к снижению продукции фактора некроза опухоли посредством высвобождения ацетилхолина и активации $\alpha 7$ -никотиновых ацетилхолиновых рецепторов макрофагов [266]. Напротив, пересечение печёночных ветвей блуждающего нерва усиливает провоспалительный ответ в печени и кишечнике [133].

Афферентные сигналы от печени (питательные вещества, бактериальные продукты и токсины, транспортируемые из кишечника через ВВ, передаются в ядро одиночного пути через узловатый ганглий. Афферентные волокна блуждающего нерва, в свою очередь, регулируют иммунный ответ в кишечнике, включая дифференцировку регуляторных Т-клеток за счёт активации м-холинорецепторов антигенпредставляющих клеток и синтеза ретиноевой кислоты [216, 250].

Нарушение этих механизмов способствует формированию кишечного воспаления и усугубляет течение ПЭ.

Несмотря на убедительные данные о роли дисбиоза при циррозе, механизмы его формирования остаются недостаточно изученными. Основные клинические проявления цирроза представлены двумя синдромами – ПГ и снижением функции печени, вклад каждого из которых в развитие нарушений кишечной микробиоты до конца не определён. В последние годы выдвигается гипотеза о том, что именно ПГ, за счёт нарушения моторной и барьерной функций кишечника, может играть самостоятельную роль в формировании дисбиоза. Однако вопрос о сходстве микробиотических изменений при различных формах ПГ, в том числе при нецирротическом неопухоловом ТВВ остаётся открытым и требует дальнейшего изучения.

1.4. Факторы риска

Для ПЭ типа С описан широкий спектр провоцирующих факторов, включающих желудочно-кишечные кровотечения из ВРВ пищевода и желудка, эктопические вариксы, инфекции, передозировку диуретиков, электролитные нарушения, запоры [129] и саркопению [155]. Наличие явной ПЭ у пациентов с циррозом свидетельствует о декомпенсированной стадии заболевания [128], при этом большинство эпизодов как первичной, так и рецидивирующей ПЭ развивается под воздействием нескольких триггеров одновременно [129, 271, 272].

Наиболее распространенными провоцирующими факторами при эпизодической ПЭ являются инфекции, включая спонтанный бактериальный перитонит, инфекции мочевыводящих путей, дыхательных путей, кожи и сепсис [30, 166].

В дополнение к уже определенным факторам риска, в нескольких исследованиях были выявлены дополнительные факторы, которые могут привести к развитию или рецидиву ПЭ: наличие в анамнезе скрытой и явной ПЭ, сопутствующие заболевания (эпилепсия, сахарный диабет второго типа (СД2)),

гипонатриемия, повышенный уровень креатинина, билирубина, снижение концентрации альбумина, а также применение седативных препаратов и проведение анестезии [20, 22, 78, 79, 96, 139, 148, 155, 166, 173, 182, 229].

Скрытая ПЭ у пациентов с ЦП рассматривается как один из ключевых предикторов развития явной формы [176]. В проспективных исследованиях показано, что её наличие увеличивает риск развития явной ПЭ в 1,8–3,7 раза [20, 176, 212, 252]. Аналогично, ПЭ в анамнезе является независимым фактором риска рецидива [20, 96, 139, 212, 238]: каждый предшествующий эпизод увеличивает вероятность последующего развития ПЭ примерно на 20–25% [182, 212, 238].

Сопутствующие состояния, независимо повышающие риск явной ПЭ, включают саркопению, СД2 и эпилепсию. У пациентов с СД2 риск первого эпизода явной ПЭ выше в 1,4–1,9 раза [78, 79], а наличие эпилепсии ассоциировано с повышением риска тяжёлых форм ПЭ (II–IV степени) в 3,8 раза (ОР 3,83; 95% ДИ: 1,65–8,87) [96]. Саркопения в последние годы рассматривается как один из ключевых сопутствующих факторов ПЭ: у пациентов с циррозом и саркопенией шансы развития ПЭ возрастают более чем в 2 раза (ОШ 2,05; 95% ДИ: 1,28–3,29) [35]. Метаанализ 6 обсервационных исследований показал, что суммарные шансы наличия ПЭ у больных с саркопенией в 2,74 раза выше (95% ДИ: 1,87–4,01) по сравнению с пациентами без саркопии [155]. У пациентов с нецирротическим ТВВ саркопения встречается с сопоставимой частотой, что и при циррозе и оказывает клиническое влияние на исходы у таких больных, хотя влияние на развитие ПЭ непосредственно не было окончательно установлено [200, 234].

Дополнительным провоцирующим фактором является запор, поскольку замедление кишечного транзита усиливает продукцию и абсорбцию аммиака за счёт активности глутаминазы в тонком кишечнике, что способствует прогрессированию гипераммониемии [129].

Среди лабораторных факторов риска развития ПЭ типа С особое значение имеют нарушения водно-электролитного баланса и показатели функции печени и почек. Гипонатриемия рассматривается как один из наиболее значимых предикторов ПЭ типа С и нередко развивается на фоне кровотечений из ВРВ,

электролитных нарушений и дегидратации [4, 129, 167]. В проспективном исследовании наличие гипонатриемии (концентрация натрия в сыворотке крови < 130 мэкв/л) сопровождалось увеличением риска развития ПЭ в 10,7 раза (95% ДИ: 4,39–26,03), тогда как в ретроспективном анализе данный риск возрастал в 1,35 раза (95% ДИ: 1,04–1,75) по сравнению с пациентами без гипонатриемии [139, 229]. Считается, что снижение натрия способствует осмотическому перемещению воды в клетки головного мозга с формированием отёка астроцитов, что повышает уязвимость мозга к нейротоксическому действию аммиака и усугубляет нарушения нейротрансмиссии даже при умеренных сдвигах натрия [40, 121, 202].

Повышение уровней билирубина и креатинина, а также снижение концентрации альбумина независимо ассоциированы с увеличением риска ПЭ [20, 22, 78, 96, 139, 166, 229]. Так, в четырёх наблюдательных исследованиях (n = 1213) показано, что более высокие уровни креатинина достоверно увеличивают риск ПЭ [78, 139, 166, 229]. Повышение билирубина на 1 мг/дл сопровождалось ростом риска ПЭ на 7% [22], а наличие гипербилирубинемии ассоциировалось с более высокой частотой ПЭ в двух когортных исследованиях [139, 229]. При этом в публикациях, посвящённых шунтовой ПЭ, связь уровня билирубина с риском её развития не описана. По данным двух крупных когортных исследований (n = 2289) показано, что увеличение концентрации альбумина на 1 мг/дл снижает риск ПЭ на 46–53% [22, 212]. Кроме того, обсуждается прогностическая ценность индекса, основанного на соотношении альбумина и билирубина, при оценке риска ПЭ [192, 195]. Эти показатели также входят в состав шкал Child–Pugh и MELD (Model for End-Stage Liver Disease, модель для оценки терминальной стадии заболевания печени), что подчёркивает их клиническую значимость для стратификации тяжести цирроза.

Дополнительно в литературе обсуждается роль экзогенных факторов как триггеров ПЭ у пациентов с циррозом, включая приём седативных препаратов (например, бензодиазепинов) [41], которые ассоциированы с повышением риска энцефалопатии и ухудшением когнитивных функций у данной категории больных. Аналогично, в обзоре по ПЭ отмечается, что анестезия и седация могут

способствовать декомпенсации и манифестации ПЭ в клинических ситуациях, требующих хирургических вмешательств или интенсивной терапии [160].

В литературе в качестве основных факторов риска развития ПЭ типа В у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ рассматриваются большие спонтанные или наложенные оперативно портосистемные шунты, что подтверждено рядом зарубежных исследований [31, 34, 130, 171].

Наибольшая частота ПЭ описана после формирования мезентерикокавадных анастомозов, что связывают с прямым сбросом значительного объема крови из верхней брыжеечной вены (ВБВ), дренирующей кишечник, непосредственно в систему нижней полой вены. В отличие от этого, дистальные спленоренальные анастомозы, обеспечивающие преимущественный отток крови из селезеночной вены (СВ), ассоциированы с более низким риском ПЭ, поскольку при их наличии сохраняется портальный приток крови к печени из мезентериального бассейна [21, 85]. Среди спонтанных портосистемных коллатералей у пациентов с нецирротическим ТВВ наиболее часто описываются спленоренальные и гастроренальные анастомозы, тогда как спленогастральные встречаются значительно реже [64].

Согласно данным опубликованных исследований, установка TIPS сопровождается высоким риском развития ПЭ как у больных с нецирротическим, так и с цирротическим ТВВ. В метаанализе 11 исследований показано, что у больных с ПЭ в анамнезе риск развития ПЭ после TIPS был более чем в 3 раза выше по сравнению с пациентами без ПЭ (ОШ 3,07; 95% ДИ: 1,75–5,40) [198]. Аналогичные данные получены в ретроспективных и проспективных исследованиях, где наличие как явной, так и скрытой ПЭ до шунтирования ассоциировалось с увеличением риска ПЭ после TIPS в 1,5–3,2 раза [60, 213].

Прогностическое значение имеет и степень снижения портального давления: чрезмерное уменьшение градиента венозного давления в печени после TIPS ассоциировано с более высокой частотой ПЭ в послеоперационном периоде, что подтверждено в клинических исследованиях и метаанализах [56, 124, 129, 198, 215, 228].

Среди спонтанных портосистемных анастомозов у пациентов с ЦП наиболее часто выявляются спленоренальные шунты, наличие которых ассоциировано с повышенным риском развития ПЭ [34]. Установлено также, что диаметр спонтанных портосистемных шунтов увеличивается по мере прогрессирования печёночно-клеточной недостаточности [34]. Крупные портосистемные шунты ассоциированы с формированием тяжёлых и персистирующих форм ПЭ, плохо поддающихся медикаментозной терапии, тогда как их эндоваскулярное закрытие может приводить к клиническому улучшению [93, 144, 171].

Следует отметить, что сравнительные исследования, анализирующие выраженность шунтирования как ведущего патогенетического фактора развития ПЭ при типах В и С, в настоящее время крайне ограничены и представлены лишь единичными публикациями [130, 181, 174].

Ключевым патогенетическим звеном шунтовой ПЭ является гипераммониемия. Исторически роль аммиака в формировании неврологических нарушений была впервые продемонстрирована ещё в конце XIX века на модели портокавального анастомоза у животных (фистула Экка), где отмечалось накопление аммонийных солей в биологических жидкостях [83, 184].

Данные о значимости аммиака при шунтовой ПЭ представлены лишь в отдельных зарубежных работах. Показано, что у пациентов с нецирротическим ТВВ концентрация аммиака выше при наличии скрытой ПЭ и спонтанных портосистемных шунтов, по сравнению с пациентами без ПЭ [171, 174]. Это подчёркивает диагностическую ценность определения уровня аммиака в данной клинической группе. Дополнительно обсуждается роль усиленной кишечной продукции аммиака при сохранённой функции печени [152].

1.5. Клиническая картина и прогноз

При минимальной ПЭ явных клинических симптомов не наблюдается.

Оценка тяжести нейропсихических нарушений проводится по шкале West–Haven и включает четыре степени – от лёгких когнитивных расстройств до

коматозного состояния [4, 129]. Клиническая картина ПЭ характеризуется сочетанием изменений уровня сознания, интеллектуальной деятельности, поведения и нейромышечной регуляции.

Ведущим критерием стадирования ПЭ является состояние сознания, тогда как остальные проявления рассматриваются как дополнительные.

На I стадии ПЭ наблюдаются нарушения циркадного ритма со сменой дневной сонливости и ночной бессонницы, повышенная тревожность, снижение концентрации внимания и трудности при выполнении простых арифметических операций.

Для II стадии характерно усиление сонливости вплоть до летаргии, часто в сочетании с неадекватными формами поведения.

III стадия проявляется выраженной дезориентацией во времени и пространстве, нарастанием спутанности сознания и развитием ступора при сохранении реакции на внешние раздражители.

На IV стадии формируется коматозное состояние с отсутствием сознания и болевой чувствительности.

Эти стадии могут последовательно сменять друг друга, причём клинические проявления, возникшие на ранних этапах, как правило, сохраняются и по мере прогрессирования заболевания.

1.6. Диагностика

1.6.1. Диагностика явной печеночной энцефалопатии

Диагностика явной ПЭ всех типов основывается на клинической оценке и градации степени тяжести в соответствии с критериями West–Haven [103, 129]. В большинстве случаев явная ПЭ представляет собой диагноз исключения. В ряде клинических ситуаций, особенно при отсутствии очевидных провоцирующих факторов, диагностика может быть затруднена. Так, у пациентов с алкогольной зависимостью требуется дифференциальная диагностика между ПЭ и алкогольным

абстинентным синдромом. В подобных случаях клинический ответ на терапию, направленную на снижение уровня аммиака, может служить дополнительным диагностическим критерием: положительный эффект от лечения свидетельствует в пользу ПЭ.

Однако использование терапевтического ответа в качестве диагностического теста требует осторожности, поскольку отсрочка адекватного лечения при длительности эпизода ПЭ более 48 часов ассоциируется с увеличением летальности [88].

1.6.2. Диагностика скрытой печеночной энцефалопатии

Диагностика скрытой ПЭ проводится при отсутствии клинических признаков West–Haven I–IV, представляет значительные трудности и требует применения специальных методов исследования. Золотого стандарта диагностики скрытой ПЭ не разработано: ни один из предложенных методов не учитывает сложность и неоднородность, характерные для когнитивных нарушений при скрытой ПЭ; более того, для таких методов исследования не разработаны референтные значения [214, 223, 232].

Скрытая ПЭ часто остаётся нераспознанной по следующим причинам:

- при рутинном неврологическом осмотре выраженные отклонения, как правило, отсутствуют, что требует применения специальных нейропсихологических и/или нейрофизиологических тестов [176];
- изменения преимущественно затрагивают психомоторную скорость, внимание и исполнительные функции, тогда как речевая функция обычно сохраняется [176];
- некоторые тесты отнимают много времени, дороги и требуют специализированного оборудования и обученного персонала [176, 267];
- отсутствуют унифицированные референтные значения, скорректированные по возрасту и уровню образования [267];

- не существует единого метода, позволяющего охватить все аспекты когнитивных нарушений при ПЭ, поскольку различные тесты оценивают разные функции головного мозга [223].

Для диагностики скрытой ПЭ применяются психометрические тесты (бланковые и/или с использованием стационарных / портативных устройств) и электрофизиологические (электроэнцефалограмма), а также оценка КЧСМ.

Электрофизиологические методы требуют сложной аппаратуры и экспертной интерпретации и в целом обладают меньшей чувствительностью по сравнению с психометрическими тестами [70], в связи с чем их целесообразно использовать у пациентов с сомнительными результатами скрининга [254].

Наиболее рациональной стратегией диагностики скрытой ПЭ считается поэтапный подход, включающий первичный скрининг с использованием быстрых и высокочувствительных компьютерных психометрических тестов с последующим подтверждением диагноза с помощью психометрических бланковых тестов – психометрической шкалы оценки выраженности ПЭ (psychometric hepatic encephalopathy score, PHES) [25].

1.6.2.1. Бланковые психометрические тесты

PHES представляет собой батарею тестов с использованием бумаги и карандаша, разработанных и валидированных специально для пациентов с ПЭ [176]. В ее состав входят: ТСЧ части А и В, тест серийного нанесения точек, тест обведения линий и ТЦС. Среднее время выполнения шкалы составляет около 15 минут.

Суммарный балл PHES рассчитывается как сумма результатов всех субтестов с коррекцией на возраст и уровень образования пациента [223]. Значение $PHES \leq -4$ стандартных отклонения расценивается как наличие скрытой ПЭ [267]. Методика позволяет оценить скорость психомоторных реакций, переключение внимания, зрительное восприятие, зрительно-пространственную ориентацию, зрительно-моторную координацию, концентрацию и кратковременную память [176].

RNES рекомендован в качестве эталонного инструмента диагностики скрытой ПЭ, поскольку охватывает широкий спектр когнитивных нарушений, является недорогим и удобным для клинического применения [223, 267]. Кроме того, показана его прогностическая ценность в отношении риска развития явной ПЭ и показателей выживаемости [176].

К ограничениям метода относятся низкая чувствительность к самым ранним когнитивным изменениям, зависимость результатов от возраста и уровня образования, а также эффект обучения при повторном тестировании [25, 128].

1.6.2.2. Критическая частота слияния мельканий

КЧСМ – это психофизиологический метод, основанный на определении минимальной частоты световых стимулов, при которой прерывистое мерцание воспринимается как непрерывный свет. В ходе исследования пациенту предъявляются световые импульсы с постепенно уменьшающейся частотой, обычно начиная с 60 Гц. После этапа обучения тест выполняется 8–9 раз с расчётом среднего значения; пороговым считается уровень 38–39 Гц, а общее время обследования составляет около 10 минут [69].

Метод основан на предположении, что глиопатия сетчатки, развивающаяся вследствие отёка астроцитов, отражает аналогичные процессы в центральной нервной системе при ПЭ. Таким образом, КЧСМ рассматривается не только как показатель функции зрительного анализатора, но и как маркер функционального состояния коры головного мозга [70].

КЧСМ отличается простотой выполнения, хорошей воспроизводимостью и независимостью от уровня образования, владения языком и речевых навыков, а также практически не подвержен эффекту обучения [70, 146]. Показано, что снижение КЧСМ коррелирует с выраженностью когнитивных и психомоторных нарушений, а также обладает прогностической ценностью в отношении развития явной ПЭ и смертности у пациентов с циррозом [146, 223].

В то же время на результаты теста могут оказывать влияние технические параметры исследования (цвет и яркость стимулов, расстояние до источника света и угол предъявления светового стимула), а также этиология цирроза, поскольку при алкогольной болезни печени регистрируются более низкие значения КЧСМ [176, 274]. Наконец, для проведения этого теста требуется сохраненное бинокулярное зрение, отсутствие дальтонизма и специальное оборудование [223].

1.6.2.3. Компьютерные психометрические тесты

Тест Струпа (Stroop test) – это метод, включающий два этапа – конгруэнтный («выключенный») и неконгруэнтный («включённый»). На конгруэнтном этапе пациент видит нейтральный стимул и должен как можно быстрее выбрать цвет, соответствующий отображаемому объекту. При ошибке задание повторяется до выполнения пяти правильных попыток подряд. На неконгруэнтном этапе предъявляются диссонирующие стимулы (например, слово «красный», написанное синим цветом), и испытуемый должен указать именно цвет шрифта, игнорируя смысл слова. Тест продолжается до получения пяти правильных ответов подряд. Автоматически регистрируются общее время выполнения и количество попыток, необходимых для достижения пяти корректных ответов на каждом этапе.

Тест Струпа оценивает функцию передней системы внимания, в том числе тормозный контроль, исполнительные функции, психомоторную скорость и когнитивную гибкость [254].

Он отличается простотой выполнения и интерпретации, обладает высокой чувствительностью при скрининге скрытой ПЭ и способен прогнозировать развитие явной ПЭ [25]. Ограничениями являются зависимость результатов от возраста, уровня образования и навыков работы со смартфоном или планшетом [254].

Для расширенной оценки когнитивных нарушений тест Струпа рекомендуется дополнять методами, направленными на исследование рабочей

памяти и устойчивости внимания, в частности SCAN-тестом. В ходе этого теста на экране компьютера последовательно и в случайном порядке предъявляются 72 упорядоченные пары чисел в течение 3 секунд. Пациент должен нажать соответствующую клавишу, если обнаруживает общий элемент в представленной паре. По завершении фиксируются среднее время реакции и процент ошибок, а итоговый показатель рассчитывается как время реакции с учётом количества допущенных ошибок. Продолжительность теста составляет около 15–20 минут.

SCAN-тест позволяет оценить рабочую память, бдительность и внимание и обладает прогностической ценностью в отношении годовой выживаемости [25].

В связи с отсутствием специфических клинических рекомендаций по диагностике ПЭ типа В в настоящее время для её выявления применяются те же психометрические и нейрофизиологические подходы, что и у пациентов с ПЭ на фоне ЦП.

1.7. Лечение

Целями терапии ПЭ являются быстрое купирование эпизода, сокращение его продолжительности и тяжести, профилактика рецидивов и повторных госпитализаций, а также минимизация негативного влияния заболевания на качество жизни, социальное и профессиональное функционирование пациентов и их окружение. Современный комплексный подход к лечению ПЭ включает:

1. Выявление и коррекция провоцирующих событий.
2. Диетические мероприятия.
3. Медикаментозная терапия.

1.7.1. Выявление и коррекция провоцирующих факторов

Разрешающие факторы выявляются у большинства пациентов с циррозом и ПЭ. Во многих случаях для купирования эпизода достаточно устранить триггеры заболевания, включая остановку желудочно-кишечного кровотечения, коррекцию

анемии, лечение инфекций, нормализацию водно-электролитных нарушений и отмену потенциально неблагоприятных лекарственных препаратов.

1.7.2. Диетические мероприятия

Нутритивная поддержка при ПЭ должна одновременно решать две задачи: ограничивать кишечное образование аммиака и предотвращать энергетический дефицит. Для этого рацион должен обеспечивать поступление не менее 35–40 ккал/кг идеальной массы тела в сутки (в среднем 1800–2500 ккал) [2, 4, 129], что позволяет снизить выраженность катаболических процессов и уменьшить накопление нейротоксических азотистых метаболитов.

В период выраженной энцефалопатии допустимо кратковременное снижение белковой нагрузки до 20–30 г в сутки с последующим поэтапным восстановлением рациона (прибавляя около 10 г каждые трое суток) до физиологического уровня 1,2–1,5 г/кг массы тела [2, 4, 129]. Продолжительное исключение белка признано нецелесообразным, поскольку оно приводит к деградации мышечной ткани и усилению эндогенного азотистого обмена, что усугубляет течение ПЭ [4, 129].

Рекомендуется дробное питание с обязательным вечерним перекусом для предотвращения ночного распада собственных белков. Источники белка животного происхождения желателен частично заменять молочными и растительными [4, 129].

При формировании белковой непереносимости, проявляющейся клиническим ухудшением и ухудшением результатов психометрических тестов после приёма белковой пищи, показано включение в терапию пероральных препаратов аминокислот с разветвлёнными боковыми цепями (ВСАА) [129]. Парентеральное питание у больных с ПЭ не демонстрирует преимуществ перед энтеральным и применяется лишь при отсутствии возможности самостоятельного питания.

1.7.3. Медикаментозная терапия

Фармакотерапию ПЭ условно подразделяют на средства, направленные на снижение гипераммониемии, и препараты с иными механизмами действия. К первой группе относятся препараты, стимулирующие обезвреживание аммиака (L-орнитин-L-аспартат), и препараты, уменьшающие образование аммиака в кишке (невсасывающиеся дисахариды и антибиотики).

Невсасывающиеся дисахариды. Лактулоза рекомендуется в качестве терапии первой линии при ПЭ. Препарат ускоряет кишечный транзит и подкисляет просвет толстой кишки, что приводит к снижению бактериальной продукции аммиака, усилению его выведения с калом и уменьшению всасывания в системный кровоток [19, 92, 162]. Лактулоза является наиболее изученным средством при ПЭ и достоверно улучшает клиническое течение явной ПЭ, а также показатели выживаемости по сравнению с плацебо или отсутствием лечения [109].

В Кокрановском систематическом обзоре, включившем 38 рандомизированных клинических исследований с участием 1828 пациентов, показано, что нерассасывающиеся дисахариды по сравнению с плацебо или отсутствием лечения снижают смертность (RR 0,59; 95% ДИ 0,40–0,87), уменьшают риск развития ПЭ (RR 0,58; 95% ДИ 0,50–0,69) и частоту серьёзных осложнений цирроза, включая печёночную недостаточность, гепаторенальный синдром и кровотечения из ВРВ (RR 0,47; 95% ДИ 0,36–0,60) [109]. Основные нежелательные явления – диарея, метеоризм и тошнота; при выраженной диарее возможно ухудшение электролитного баланса и усугубление ПЭ. Терапию обычно начинают с 15–20 мл каждые 12 часов с титрацией дозы до достижения 2–3 мягких стулов в сутки [2]. Препарат может вводиться через желудочный/назогастральный зонд или в виде клизм [2].

Антибиотики. Рифаксимин относится к плохо всасывающимся пероральным антибиотикам широкого спектра действия, активным в отношении грамположительных, грамотрицательных, аэробных и анаэробных кишечных микроорганизмов. Механизм его действия связан с ингибированием бактериальной

ДНК-зависимой РНК-полимеразы путём связывания с β -субъединицей фермента, что приводит к подавлению синтеза бактериальной РНК. Препарат оказывает гипоаммониемическое действие за счет модификации кишечного микробиома [249, 256]. Препарат характеризуется минимальной системной абсорбцией (менее 4%), что обеспечивает высокий профиль безопасности и низкий риск формирования антибиотикорезистентности [87, 178, 224].

Рекомендуемая суточная доза составляет 1100–1200 мг; коррекция дозы не требуется при нарушении функции печени или почек. Наиболее убедительные доказательства его эффективности получены при использовании в комбинации с лактулозой для профилактики рецидивов ПЭ [225]. Комбинированная терапия рифаксимин и лактулозой повышает клиническую эффективность, уменьшает длительность госпитализации и снижает летальность у пациентов с ПЭ по сравнению с монотерапией лактулозой [2, 107, 269].

Рандомизированные клинические исследования показали, что рифаксимин сопоставим по эффективности с нерассасывающимися дисахаридами и другими пероральными антибиотиками в лечении эпизодической ПЭ [2], при этом обладает более благоприятным профилем безопасности [62, 63, 226, 227]. Кроме того, рифаксимин и лактулоза показали сходную эффективность при ПЭ II–III степени [154].

L-орнитин-L-аспартат (LOLA). Препарат представляет собой стабильную соль L-орнитина и L-аспартата, которая легко диссоциирует на составляющие ее аминокислоты [161]. Гипоаммониемическое действие препарата обеспечивается несколькими синергичными механизмами. Орнитин усиливает уреагенез, активируя карбамоилфосфатсинтетазу в перипортальных гепатоцитах, тогда как аспартат и α -кетоглутарат стимулируют связывание аммиака в глутамин в печени, мышцах и ЦНС [2]. Дополнительно оба компонента выступают субстратами орнитинового цикла, поддерживая метаболическую детоксикацию аммиака [161]. Выпускается в двух лекарственных формах: для внутривенного введения и для перорального приема.

Эффективность LOLA при манифестной ПЭ (эпизодическое или хроническое течение, II–IV стадии по шкале West–Haven) подтверждена результатами метаанализа [169]. Показано, что применение препарата в дозах 9–18 г внутрь или 20 г внутривенно в течение 3–14 дней превосходит плацебо или отсутствие терапии по способности уменьшать выраженность клинических проявлений ПЭ, снижать летальность, а также ускорять и усиливать снижение уровней аммиака как натощак, так и после приёма пищи. При этом профиль безопасности LOLA сопоставим с контролем: частота и характер нежелательных явлений достоверно не отличались. В сравнительных исследованиях с другими гипоаммониемическими средствами LOLA демонстрировал либо эквивалентную эффективность [91], либо преимущества в отношении клинического ответа, снижения концентрации аммиака и переносимости терапии [91, 247].

У пациентов с тяжёлой манифестной ПЭ (стадии III–IV) допустимо применение тройной гипоаммониемической терапии. Показано, что включение LOLA в течение 5 суток в стандартную схему, состоящую из лактулозы и рифаксимины, по сравнению с добавлением плацебо приводит к более быстрому регрессу симптомов, большему клиническому улучшению и снижению показателя 28-дневной смертности [2, 168].

На сегодняшний день отсутствуют достоверные доказательства, позволяющие рекомендовать какой-либо гипоаммониемический препарат в режиме монотерапии для первичной профилактики манифестной ПЭ после установки TIPS. Предполагается, что наибольшую перспективу в этой клинической ситуации может иметь сочетанное применение нескольких средств [61, 207].

К другим препаратам относятся пробиотики и ВСАА.

Из-за очень низкого общего качества опубликованных исследований нет доказательств использования пробиотиков по сравнению с лактулозой [103]. Однако, более поздний метаанализ, включающий 14 РКИ и 1132 пациента, показал, что пробиотики снижают уровни аммиака и эндотоксина в сыворотке крови, улучшают течение скрытой ПЭ и предотвращают развитие явной [123].

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN) [97], Индийской национальной ассоциации по изучению печени (Indian National Association for Study of the Liver) [187], а также Российского общества по изучению печени (РОПИП) и Российской гастроэнтерологической ассоциации [2, 4], пациентам с выраженными стадиями ЦП целесообразно назначать длительный приём пероральных добавок ВСАА в дозе около 0,25 г/кг массы тела в сутки. Такая стратегия направлена на уменьшение частоты декомпенсации заболевания и повышение показателей качества жизни [2]. Результаты последних метаанализов свидетельствуют, что ВСАА способствуют увеличению мышечной массы, однако их влияние на мышечную силу остаётся недоказанным [89, 90].

Таким образом, несмотря на накопленные данные о патогенезе и клинических проявлениях ПЭ, шунтовая ПЭ у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ остается недостаточно изученной. В частности, отсутствуют систематизированные данные о ее частоте и факторах риска в данной когорте пациентов. Ограничены сведения о роли гипераммониемии, а также о характеристиках кишечной микробиоты и их взаимосвязи с развитием ПЭ. Кроме того, практически не представлены данные сравнительного анализа указанных параметров с аналогичными показателями у пациентов с внутripечёночной формой ПГ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели и решения задач исследование было структурировано на две части. В первой части оценены частота и факторы риска ПЭ типа В у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ. Во второй части выполнено сравнительное исследование пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ и пациентов с внутripечёночной формой ПГ (циррозом с и без ТВВ) по частоте ПЭ, уровню аммиака в крови, а также изучен состав кишечной микробиоты.

2.1. Дизайн исследования по изучению частоты и факторов риска печеночной энцефалопатии типа В

2.1.1. Набор пациентов в исследование

Для оценки распространенности и определения факторов риска ПЭ типа В проведено поперечное (одномоментное) исследование (Рисунок 3) со сплошным набором пациентов из числа обратившихся за амбулаторной помощью или находившихся в отделении гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы №2 Сеченовского Университета (далее – Клиника) с 24.10.2022 г. по 24.12.2024 г. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией (версия 2013 года) и было одобрено локальным комитетом по этике Сеченовского университета (протокол № 20–22 заседания от 20.10.2022).

Критерии включения:

1. Возраст 18 лет и старше.
2. Подписанное информированное добровольное согласие.

3. Наличие следующих признаков ТВВ по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости с цветовым доплеровским картированием (ЦДК) вен портальной системы и компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости с контрастированием, проведенных в течение трех месяцев до включения в исследование:

- тромб в просвете ВВ и/или долевых ветвей ВВ
и/или
- кавернозная трансформация воротной вены (КТВВ) [39, 104, 158].

Всего за время проведения исследования 120 пациентов соответствовали критериям включения.

На основании анамнеза, объективного исследования, лабораторных данных, визуальных методов исследования органов брюшной полости – УЗИ, КТ, магнитно-резонансной томографии, морфологического исследования печени, эластографии печени [4] все пациенты с ТВВ были разделены на две группы: с циррозом и ТВВ – группа «ЦП_ТВВ» (n=61) [9, 11], и отсутствием признаков ЦП – группа «ТВВ» (n=59) [8, 10].

Критерии невключения (I):

1. Опухолевый ТВВ (n=7).
2. Злокачественные солидные опухоли (n=3).
3. Декомпенсированные соматические заболевания: сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем, почек (n=4).
4. Системные заболевания соединительной ткани (n=0).
5. Психические / неврологические заболевания (n=0).
6. Перенесенные за 6 недель до исследования острые инфекционные заболевания, включая ОРВИ, COVID-19, острые кишечные инфекции (n=4).
7. Прием в течение 6 недель до исследования психоактивных веществ, которые могли повлиять на результаты психометрического тестирования: алкоголь, снотворные препараты, седативные средства, антидепрессанты (n=7).
8. Прием в течение 6 недель до исследования гипоаммониемических препаратов (лактuloза, лактитол, орнитин, рифаксимин) (n=5).

9. Беременность (n=0).

Критерии невключения отмечены у 30 пациентов, из них у 15 пациентов в группе «ТВВ». Таким образом, в анализ факторов риска ПЭ типа В включены 44 пациента с нецирротическим неопухолевым ТВВ (Рисунок 3).

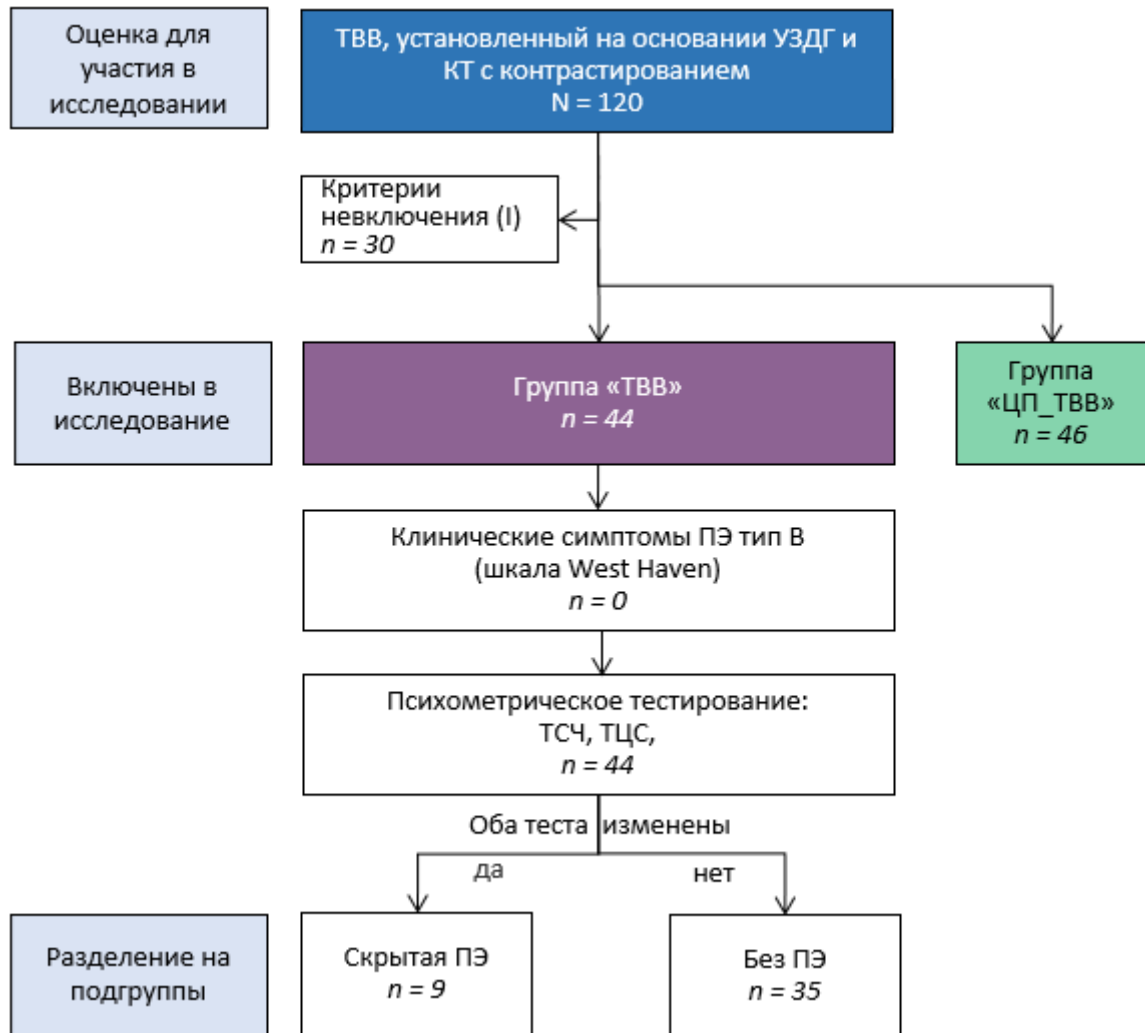


Рисунок 3 – Поточковая диаграмма включения пациентов в исследование по изучению частоты и факторов риска печеночной энцефалопатии типа В у пациентов с нецирротическим неопухолевым тромбозом воротной вены

2.1.2. Диагностика печеночной энцефалопатии типа В

Все 44 пациента из группы «ТВВ» были исследованы на наличие признаков явной ПЭ. Диагностика основывалась на клинических симптомах согласно критериям West–Haven [4, 103, 129].

Далее проведена оценка всех включенных пациентов на наличие скрытой ПЭ. Оценивалась скорость познавательной деятельности с помощью бланковых психометрических тестов: ТСЧ и ТЦС.

Для проведения ТСЧ использовали четыре варианта теста одинаковой сложности, чтобы избежать “эффекта заучивания” при повторных тестированиях. На листе в кружочках нарисованы числа от “1” до “25”. Задача испытуемого - соединить их линиями в прямой последовательности, начиная с “1” и заканчивая “25”. Испытуемый выполнял сначала тренировочный, а затем основной тесты. Тест оценивался по времени (секунды), затраченному на его выполнение. За референтные значения принималось время выполнения теста: 30 сек и менее у лиц моложе 50 лет и 40 сек и более у лиц старше 50 лет [132, 143, 242].

Для проведения ТЦС применялся один вариант теста, где цифрам от “1” до “9” были присвоены определенные символы (в верхней части теста находился ключ: под каждой клеткой с цифрой была клетка с определенным символом). В задании под клетками с цифрами были пустые клетки. Задача испытуемого – заполнить как можно больше клеток символами согласно ключу. На выполнение теста давалось 90 секунд. Тест оценивался по числу клеток с правильно заполненными символами. За референтные значения принималось число заполненных ячеек: 40 и более у лиц моложе 50 лет и 32 и более у лиц старше 50 лет [143, 221, 242].

Диагноз скрытой ПЭ устанавливался, если оба теста (ТСЧ, ТЦС) имели отклонение от референтных значений (Рисунок 3). У всех пациентов со скрытой ПЭ исключены первичные неврологические заболевания, которые могли быть причиной изменения скорости реакции и скорости познавательной деятельности.

2.1.3. Оцениваемые показатели

В подгруппах со скрытой и без скрытой ПЭ оценены демографические признаки (пол, возраст), индекс массы тела. Изучены факторы риска ТВВ: протромботические заболевания и состояния – миелопролиферативные

заболевания (МПЗ), мутация фактора свертывания *F2 G20210A (rs1799963)*, Лейденская мутация фактора свертывания *F5 (rs6025)*, дефицит антитромбина, протеинов С и S, антифосфолипидный синдром (АФС); локальные факторы, которые могли действовать в неонатальном периоде (омфалит, катетеризация пупочной вены, сепсис) и в более позднем возрасте – воспалительные заболевания и операции на органах брюшной полости.

На основании классификации S.K. Sarin и соавт., 2016г. [261] оценена характеристика ТВВ: локализация тромбоза (ствол ВВ, только долевые ветви ВВ, ствол и долевые ветви ВВ), протяженность тромбоза (распространенность на ВВВ и/или СВ), а также наличие КТВВ.

В подгруппах изучена длительность ПГ: время от первого проявления клинически значимой ПГ до включения в исследование и тяжесть клинически значимой ПГ: наличие и степень выраженности ВРВ, частота эпизодов варикозных кровотечений, вмешательства по поводу ВРВ пищевода и/или желудка (эндоскопическое лигирование (ЭЛ), прошивание вен, наложение портосистемного анастомоза), выраженность портосистемных коллатералей, асцита, длинник селезенки по УЗИ [39, 45, 158].

Оценка степени ВРВ пищевода и желудка проводилась по данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). Использована классификация на основании диаметра вен: до 3 мм – I степень, от 3 до 5 мм – II степень, > 5 мм – III степень [4, 205].

Тяжесть асцита оценивалась по классификации Международного клуба по изучению асцита (International Ascites Club, IAC) [4, 102, 113]: 1-я степень – жидкость в брюшной полости определяется только по данным УЗИ; 2-я степень проявляется симметричным увеличением живота; 3-я степень представляет собой напряженный асцит.

Выраженность портосистемных коллатералей (оперативно наложенных и/или спонтанных) оценивалась по данным КТ брюшной полости с контрастированием, Коллатерали с диаметром 10 мм и более относились к большим шунтам.

Частота сопутствующих заболеваний: ишемической болезни сердца (ИБС), СД2, артериальной гипертензии (АГ), бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, желчнокаменной болезни (ЖКБ), мочекаменной болезни (МКБ), хронической болезни почек (ХБП) изучена на основании анамнестических и клинико-лабораторных данных.

Лабораторные параметры изучались путем исследования периферической крови. Исследование проводилось натощак путем забора крови из локтевой вены.

Оценены показатели общего анализа крови – концентрация гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов; биохимического анализа крови – активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), концентрация билирубина, общего белка, альбумина, креатинина, мочевины, натрия и калия; коагулограммы – протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген.

Для выявления мутации генов свертывающей системы *F2* (rs1799963) и *F5* (rs6025) использовали полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в реальном времени.

Дефицит естественных антикоагулянтов исследовали с помощью хромогенного (кинетического) колориметрического метода измерения активности [27, 217, 218]: дефицит протеина С устанавливался при значении ниже 70% [84], дефицит протеина S - ниже 60% [219], дефицит антитромбина - ниже 80%.

Изучена концентрация гомоцистеина, гипергомоцистеинемия устанавливалась при концентрации гомоцистеина выше 12 мкмоль/л [112]. На основании критериев Российской ассоциации ревматологов и Европейского альянса ревматологических ассоциаций АФС устанавливался при наличии одного клинического (ТВВ) и одного серологического критерия (наличие антител к кардиолипину (IgG, IgM), к β 2 гликопротеину (IgG, IgM) и/или наличие волчаночного антикоагулянта двукратно с интервалом 12 недель [101, 260].

Исследована мутация *V617F* в гене *JAK2* (rs77375493), все пациенты с наличием мутации консультированы гематологом, у всех на основании исследования костного мозга подтверждено МПЗ.

Концентрация аммиака измерена в капиллярной крови, взятой из мочки уха. Для исследования использовался аппарат Blood Ammonia Meter, PocketChem™ BA TA-4130 и тест полоски AMMONIA TEST KIT II, производитель ARKRAY, Inc. (Япония). Исследование проводилось в соответствии с инструкцией, прилагаемой компанией-производителем к аппарату и тест полоскам: PocketChem BA PA-4130 Operating Manual Doc. No. OM-32877 Rev. 1 01/05.

Концентрация аммиака измерялась натощак, в день сдачи крови исключалось курение, за 5 дней до процедуры исключался прием алкоголя. За верхнюю границу референтных значений принималась концентрация аммиака 54 мкмоль/л [2].

2.2. Дизайн исследования по сравнению частоты печеночной энцефалопатии, уровня аммиака и состава кишечной микробиоты у пациентов с различными типами портальной гипертензии

2.2.1. Набор пациентов в исследование

Для сравнения частоты ПЭ, уровня аммиака и состава кишечной микробиоты у пациентов с различными типами ПГ проведено поперечное (одномоментное) исследование.

Для исследования использовались выделенные выше группы пациентов с нецирротическим ТВВ (подпечёночная ПГ) и цирротическим ТВВ (внутрипечёночная и подпечёночная ПГ).

Для устранения возможного влияния внешних факторов на состав кишечной микробиоты использовался критерий невключения (II):

1. Применение в течение 6 недель до исследования пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков, антибиотиков.

Данный критерий был отмечен у 16 пациентов в группе ТВВ и у 29 пациентов в группе ЦП_ТВВ (Рисунок 4).

В исследование кишечной микробиоты включены еще две группы: пациенты с ЦП без ТВВ – группа «ЦП» (внутрипечёночная ПГ) и группа без ПГ – «Контроль».

Отбор в группу пациентов с циррозом осуществлялся в соответствии со следующими критериями включения:

1. Возраст 18 лет и старше.
2. Подписанное информированное добровольное согласие.
3. Наличие установленного ЦП на основании анамнеза, объективного исследования, лабораторных данных, морфологического исследования и эластографии печени [4].
4. Проходимая ВВ по данным КТ с контрастированием.

Всего оценено 104 пациента с циррозом, из них критериям не включения (I) соответствовало 43 пациента и критерию не включения (II) 31 пациент. В группу пациентов с циррозом без ТВВ включено 30 пациентов (Рисунок 4).

В группу Контроля по кишечной микробиоте включались клинически здоровые индивидуумы, пришедшие в клинику на профилактический осмотр.

Критерии включения в группу контроля по микробиоте:

1. Возраст 18 лет и старше.
2. Подписанное информированное добровольное согласие.

Исходно для включения в группу контроля оценен 41 человек. Критерии не включения (I) выявлены у 15 и критерий не включения (II) – у 4 из них. В группу Контроля по микробиоте включено 22 человека.

Всего в четырех группах для анализа кишечной микробиоты секвенировано 97 образцов, из них шесть имели низкую глубину последовательности (менее 4 000 вариантов последовательности ампликонов (ASV, amplicon sequence variant) на образец). Пациенты с низкой ASV были исключены из итогового анализа: три пациента из группы «ТВВ», два пациента из группы «ЦП_ТВВ» и один из группы «ЦП» (Рисунок 4).

В общей сложности в анализ включен 91 пациент: 25 с нецирротическим ТВВ, 15 – с цирротическим ТВВ, 29 – с циррозом без ТВВ и 22 человека в группе Контроль (Рисунок 4).

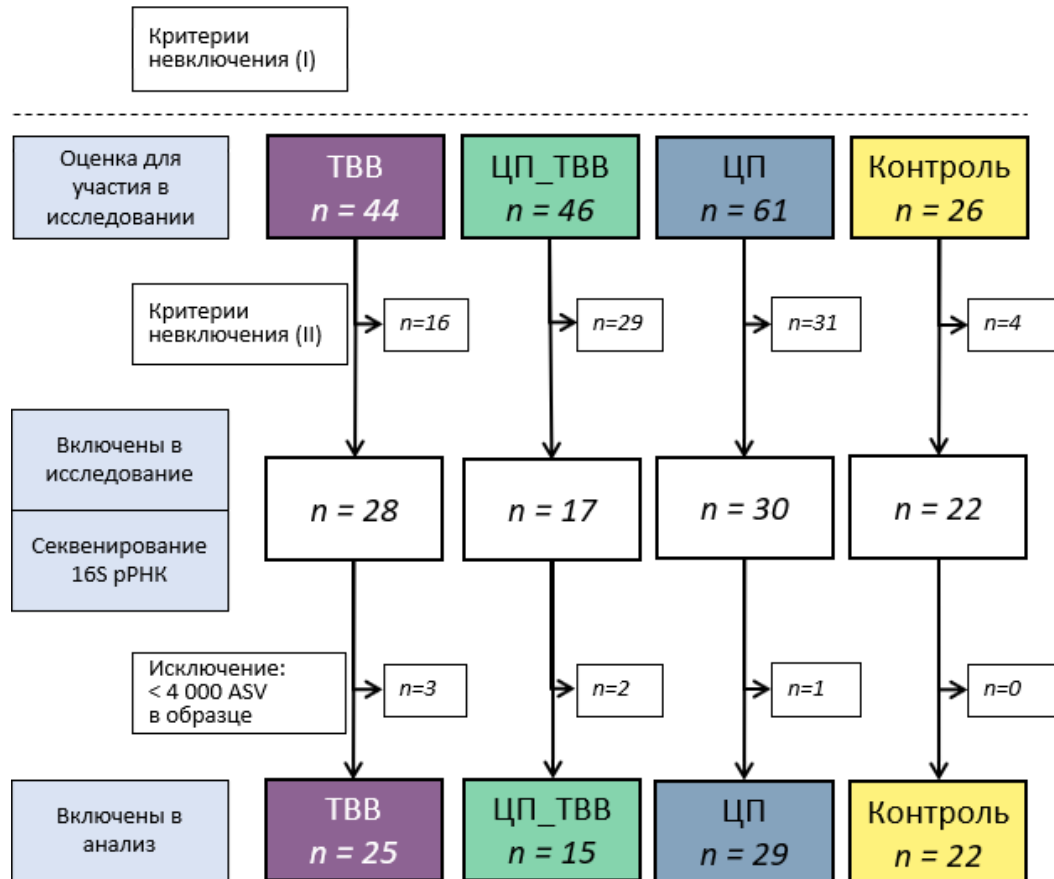


Рисунок 4 – Поточковая диаграмма включения пациентов в исследование по сравнению частоты печеночной энцефалопатии, уровня аммиака и состава кишечной микробиоты у пациентов с различными типами портальной гипертензии

2.2.2. Подготовка образцов и секвенирование гена 16S рНК бактерий

Образцы кала для определения последовательности гена 16S рНК в кишечной микробиоте были взяты утром в стерильный контейнер для кала 76x20 мм (артикул: 80.734.311, производитель: SARSTEDT AG & CO. KG) и до проведения секвенирования хранились в холодильнике при температуре -80 °С.

ДНК выделяли с помощью набора MagPure Stale DNA LQ (Magen) в соответствии с инструкциями производителя. Для определения концентрации ДНК

использовали набор Queen dsDNA HS (Lumiprobe) и флюорометр Fluo-200 (AllSheng).

Библиотеки ДНК были получены с помощью ПЦР-амплификации с использованием геноспецифичного прямого праймера 515f 5'Phos-GTGYCAGCMGCCGCGGTAA [191] и обратного праймера 5'Phos-GGACTACNVGGGTWTCTAAT [177] для областей V4 16S рРНК. Продукты ПЦР на 290 п.н. были амплифицированы с помощью набора для ПЦР Tersus Plus (Evrogen). Режим термоциклирования составлял 95°C – 3 мин, 30 повторных циклов: 95°C – 30 с, 50 °C–30 с, 72 °C–60 с, затем 72 °C–5 мин.

Качество продуктов анализировали с помощью электрофореза в 1,5%-ном агарозном геле и очищали с помощью VAHNTS DNA Clean Beads (Vazyme) в соответствии с инструкциями производителя. Реакции лигирования с помощью адаптера включали 100 нг ампликона 290 п.о., 1 мкл 10-кратного лигазного буфера, 0,5 мкл ДНК-лигазы T4 (Genterra), 0,5 мкл индексного адаптера (набор РНК-адаптеров VAHNTS 8 для MGI, Vazyme), 10 мкл воды. Инкубацию реакционных смесей проводили при температуре 16°C с 22.00 до 06.00. Продукты реакции лигирования очищали с помощью VAHNTS DNA Clean Beads (Вазим) в соответствии с инструкциями производителя.

Для реакции амплификации библиотеки использовали набор ДНК-полимеразы Phanta Max Super-Fidelity (Vazyme), праймерами были Ad153_PCR2_2 (TGTGAGCCAAGGAGTTG) и Ad153_PCR2_1 (5' PHOS-GAACG ACATGGCTACGA).

Качество подготовленных библиотек анализировали на анализаторе капиллярного электрофореза Qsep100 (Bioprtic) с использованием стандартного набора картриджей (Bioprtic). Для измерения концентрации ДНК использовали набор для анализа днк Queen dsDNA HS (Lumiprobe) и флюорометр Fluo-200 (AllSheng). Библиотека одноцепочечной кольцевой ДНК для секвенаторов MGI из продуктов ПЦР была изготовлена компанией MGIEasy Circularization Kit (MGI) в соответствии с инструкциями производителя.

Для подготовки ДНК к секвенированию использовался высокопроизводительный набор для секвенирования (MGI). Образцы были секвенированы с использованием платформы DNBSEQ-G50 (MGI) в соответствии с протоколом производителя с парными считываниями и длиной считывания 150 п.н.

2.2.3. Оцениваемые показатели

Во всех четырех группах изучены демографические данные: пол, возраст, приверженность «западной» или «восточной диете». Диета относилась к западному типу, если в ней преобладали хлеб, макаронные изделия, картофель и красное мясо. Восточным типом считалась диета с преобладанием риса, овощей, бобовых, орехов, рыбы и морепродуктов. Пациентов просили самостоятельно определить, каких из этих диет они придерживались в течение последнего года.

В трех группах пациентов с ПГ диагностика ПЭ проводилась по методике, описанной в п. 2.1.2., оценка клинических, лабораторных, инструментальных показателей по методике, описанной в п. 2.1.3. Дополнительно в группах «ЦП» и «ЦП_ТБВ» изучена этиология цирроза и тяжесть цирроза по Child-Pugh, у пациентов с цирротическим и нецирротическим ТБВ оценена его локализация и протяженность [261].

Биоинформатический анализ микробиома проводили с использованием программного обеспечения QIIME 2 v.2023.9.2 (Quantitative Insights Into Microbial Ecology 2) [222]. Необработанные парные считывания были отфильтрованы по качеству, обрезаны, объединены и преобразованы в ASV с использованием плагина DADA2 (Divisive Amplicon Denoising Algorithm 2) [72]. Таксономическое определение ASV было выполнено с использованием предварительно подготовленного наивного байесовского классификатора, реализованного в плагине q2-feature-classifier [188] с таксономическими весами, специфичными для человеческого стула [243]. Классификатор был обучен на последовательностях Greengenes 13_8 с 99%-ной операционной таксономической единицей, обрезанных

до области 515 F/806R. Затем были отфильтрованы ASV с неопределенным типом аннотации. Также были удалены ASV, которые присутствовали менее чем в 3 образцах и имели общую частоту менее 10. Для анализа альфа- и бета-разнообразия все образцы были разрезаны до одинаковой глубины секвенирования (5500 последовательностей на образец).

2.3. Статистический анализ данных

Пропуски данных обнаружены для нескольких изученных параметров (АЛТ, ЩФ, ГГТ, креатинин, общий белок, альбумин) и составили от 1% до 3,2%. Пропущенные данные были заполнены средним в группах.

Нормальность распределения количественных признаков оценена с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка и Крамера-фон Мизеса. Значения количественных переменных 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.

Сравнение непрерывных переменных между двумя группами проводилось с использованием критерия Манна-Уитни. Сравнения между несколькими группами проводились с использованием теста Крускала-Уоллиса и апостериорного теста Данна. Сравнения качественных переменных между несколькими группами проводились с помощью критерия хи-квадрат. Для сравнения качественных переменных между двумя группами также применялся точный критерий Фишера.

С помощью графика, позволяющего оценить качество модели бинарной логистической регрессии – ROC-кривой (receiver operating characteristic), выбраны наилучшие точки разделения для количественных предикторов.

Ассоциация между ПЭ и изучаемыми признаками проведена путем построения моделей логистической регрессии с пошаговым включением и исключением предикторов. Выбирались модели с наилучшими показателями качества, оцененного по площади под ROC-кривой (AUC, area under the curve).

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. Сравнение кривых для моделей проводили по индексу Юдена.

Индекс разнообразия Шеннона, индекс несходства Брэя-Кертиса, кривые разрежения для альфа- и бета-индексов разнообразия рассчитаны с помощью плагина q2-diversity для QIIME 2. Сравнение групп по альфа-разнообразию проводили с помощью теста Крускала-Уоллиса, по бета-разнообразию с использованием непараметрических методов – перестановочного многомерного дисперсионного анализа (permutational multivariate analysis of variance, PERMANOVA) [32] и перестановочного анализа многомерных дисперсий (permutational analyses of multivariate dispersions (PERMDISP).

Визуализация бета-разнообразия осуществлялась с помощью графиков анализа главных координат (principal coordinates analysis, PCoA) в пакете qiime2r на языке R. Таксоны, которые были по-разному распространены в разных группах пациентов, были идентифицированы с помощью программы LEfSe (Linear discriminant analysis Effect Size) (v.1.1.01) [116] на основе линейного дискриминантного анализа (linear discriminant analysis, LDA), а также онлайн-ресурса <http://www.bic.ac.cn/BIC/#/> [141].

Гистограммы показателей LDA, полученных с помощью анализа LEfSe, отражают различия в относительном содержании таксонов между сравниваемыми группами.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ: IBM SPSS v.23.0 (SPSS: An IBM Company, США), STATISTICA 10 (TIBCO Software, USA), StatPlus: mac version 8 (the AnalystSoft Inc., USA), Microsoft® Excel: mac version 16.96.1 (25042021) © 2025 (Microsoft Corporation).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Частота и факторы риска печеночной энцефалопатии типа В

3.1.1. Частота печеночной энцефалопатии типа В

Признаки явной ПЭ не выявлены ни у кого из обследованных пациентов в группе «ТВВ». Время выполнения ТСЧ и число правильно заполненных ячеек в ТЦС были изменены у 9 (20,5%) пациентов – у них диагностирована скрытая ПЭ. Оставшиеся 35 (79,5%) пациентов не имели признаков скрытой ПЭ по результатам психометрического тестирования.

Обе группы статистически значимо различались по результатам ПМТ. Медиана ТСЧ в подгруппе без ПЭ составила 26,7 сек, а в подгруппе со скрытой ПЭ была на 27% больше ($p = 0,001$). Пациенты без ПЭ в среднем правильно заполняли 50 ячеек в ТЦС, в подгруппе со скрытой ПЭ на 62% ячеек меньше (Таблица 1). Изменение обоих тестов свидетельствовали о замедлении познавательной деятельности в группе со скрытой ПЭ.

Таблица 1 – Показатели психометрического тестирования у пациентов в подгруппах с наличием и отсутствием скрытой печеночной энцефалопатии типа В

Переменная	Скрытая ПЭ n = 9	Без ПЭ n = 35	Значение p
ТСЧ, время, сек.	33,9 (33,1; 39,6)	26,7 (21,1; 30)	<0,001
ТЦС, число правильно заполненных ячеек	31 (30; 34)	50 (44; 58)	<0,001

Таким образом, частота скрытой шунтовой ПЭ среди пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ составила 20,5%, при этом случаев явной ПЭ не выявлено.

3.1.2. Сравнение подгрупп с наличием и отсутствием печеночной энцефалопатии типа В по клиническим, лабораторным и инструментальным данным

Подгруппы со скрытой ПЭ и без ПЭ статистически значимо не различались по соотношению мужчины / женщины и возрасту на момент исследования. Большинство пациентов имели индекс массы тела в пределах референтных значений. Сопутствующие заболевания – АГ и СД2 встречались редко в изученных подгруппах: АГ у 9–22%, СД2 у 0–9%, ЖКБ у 11%, еще реже встречались МКБ (у 6–11%) и ХБП (у 6–11%), различий между группами с и без скрытой энцефалопатии не выявлено (Таблица 2). ИБС в изученных группах не установлено.

Выявлены следующие этиологические факторы ТВВ в общей группе пациентов: факторы, действовавшие в неонатальном периоде (омфалит, катетеризация пупочной вены, сепсис) по данным анамнеза и медицинской документации определены у 14 (32%) пациентов, истинная полицитемия *JAK2* (rs77375493) положительная – у 6 (14%), мутация G20210A в гене *F2* – у 2 (5%) пациентов, дефицит антитромбина III и протеина C, S у 4 (9%) пациентов. По данным генетического тестирования мутация *F5* (rs6025) не выявлена ни у одного пациента в обеих группах. На основании критериев Российской ассоциации ревматологов и Европейского альянса ревматологических ассоциаций АФС на момент исследования исключен у всех пациентов; на момент манифестации ПГ у 14 пациентов проведены исследования, исключавшие АФС. Другие этиологические факторы ТВВ обнаружены у 5 (11%) пациентов, среди них: вакцин-индуцированная иммунная тромбоцитопения – у одной [264], прием комбинированных оральных контрацептивов у двух пациенток, острый панкреатит – у двух пациентов. У 13 (30%) пациентов причину ТВВ установить не удалось. Среди изученных подгрупп различий по этиологическим факторам ТВВ не установлено (Таблица 2).

У большинства пациентов (89–94%) тромбоз локализовался в стволе ВВ и приводил к развитию КТВВ. У каждого третьего пациента тромбоз распространяясь на ветви ВВ; в 6–11% случаев тромбоз локализовался только в долевых ветвях ВВ. У каждого третьего пациента в группе со скрытой ПЭ и у каждого второго пациента в группе без ПЭ тромбоз распространялся на ВВВ и/или СВ (Таблица 2).

Пациенты с наличием скрытой ПЭ и без ПЭ не различались по возрасту дебюта ТВВ. У большинства пациентов в обеих подгруппах длительность подпечёночной ПГ составляла от 7 до 10 лет, ее основными проявлениями служили: ВРВ пищевода и ВРВ желудка у 63–67% и 29–44%, соответственно (Таблица 2).

Таблица 2 – Основные характеристики пациентов в подгруппах с наличием и отсутствием скрытой печеночной энцефалопатии типа В

Переменная	Скрытая ПЭ n = 9	Без ПЭ n = 35	Значение p
Демографические данные			
Мужчины / Женщины, n (%)	5 (56) / 4 (44)	11 (31) / 24 (69)	0,180
Возраст, годы	39 (31; 43)	48 (37; 53)	0,298
Индекс массы тела, кг/м ²	26,7 (24,7; 27)	25,1 (23,4; 26,8)	0,370
Сопутствующие заболевания			
АГ, n (%)	2 (22)	3 (9)	0,250
СД2, n (%)	0 (0)	3 (9)	0,363
ЖКБ, n (%)	1 (11)	4 (11)	0,979
Факторы риска ТВВ			
Омфалит, катетеризация пупочной вены, сепсис в раннем неонатальном периоде, n (%)	2 (22)	12 (34)	0,489
МПЗ (Jak-2 +), n (%)	2 (22)	4 (11)	0,401
Мутация фактора II G20210A, n (%)	1 (11)	1 (3)	0,290

Продолжение Таблицы 2

Переменная	Скрытая ПЭ n = 9	Без ПЭ n = 35	Значение p
Дефицит антикоагулянтов (антитромбина, протеинов С и S), n (%)	0 (0)	4 (11)	0,288
Другое, n (%)	0 (0)	5 (14)	0,229
Локализация ТВВ			
Ствол, n (%)	5 (56)	20 (57)	0,932
Только долевые, n (%)	1 (11)	2 (6)	0,567
Ствол и долевые, n (%)	3 (33)	13 (37)	0,833
КТВВ, n (%)	8 (89)	29 (83)	0,660
Протяженность тромбоза			
Распространение тромбоза на ВБВ, n (%)	0 (0)	5 (14)	0,229
Распространение тромбоза на СВ, n (%)	1 (11)	4 (11)	0,979
Распространение тромбоза на ВБВ и СВ, n (%)	2 (22)	11 (31)	0,590
Возраст дебюта ТВВ, годы	24 (2; 40)	30 (9; 41)	0,423
Длительность ПГ, мес	120 (48; 300)	84 (24; 306)	0,651
Тяжесть ПГ			
ВРВ пищевода, n (%)	6 (67)	22 (63)	0,833
ВРВ пищевода (2–3 ст.), n (%)	4 (44)	11 (31)	0,464
ВРВ желудка, n (%)	4 (44)	10 (29)	0,362
Кровотечение из ВРВ пищевода и/или желудка, n (%)	3 (33)	16 (46)	0,504
Все операции по поводу ВРВ пищевода и/или желудка, n (%)	4 (44)	24 (69)	0,180
ЭЛ ВРВ пищевода, n (%)	2 (22)	12 (34)	0,490
Наложенные оперативно портосистемные шунты, n (%)	4 (44)	14 (40)	0,809

Продолжение Таблицы 2

Переменная	Скрытая ПЭ n = 9	Без ПЭ n = 35	Значение p
Спонтанные или наложенные оперативно портосистемные шунты ≥ 10 мм в диаметре, n (%)	9 (100)	16 (46)	0,004
Наложённый спленоренальный анастомоз, n (%)	2 (22)	3 (9)	0,250
Наложённый мезентерикокавальный анастомоз, n (%)	1 (11)	10 (29)	0,281
TIPS, n (%)	1 (11)	1 (3)	0,290
Спонтанный спленоренальный, n (%)	3 (33)	2 (6)	0,020
Спонтанный спленогастральный, n (%)	2 (22)	0 (0)	0,005
Асцит 1 степени по IAC, n (%)	2 (22)	8 (23)	0,968
Селезенка, длинник по УЗИ, см	16 (15,3; 18,1)	15,2 (12,4; 18) ^a	0,182
Лабораторные параметры			
Гемоглобин, г/л	130 (121; 145)	129 (108; 136)	0,337
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,5 (4,1; 4,8)	4,3 (4; 4,8)	0,484
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	4,4 (4,1; 5,1)	4,9 (3,5; 6,2)	0,816
Нейтрофилы, $\times 10^9/л$	2,8 (2,3; 3,5)	2,6 (1,8; 3,7)	0,419
Лимфоциты, $\times 10^9/л$	1,1 (0,9; 1,4)	1,5 (0,75; 1,8)	0,210
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	106 (67; 149)	173 (84; 266)	0,154
Общий белок, г/л	70 (69; 72)	69 (66; 73)	0,850
Альбумин, г/л	42 (39; 43)	39 (37; 43)	0,549
Билирубин общий, мкмоль/л	26,3 (21,4; 28,1)	18,2 (14,3; 27,8)	0,083
Билирубин прямой, мкмоль/л	6,1 (4,1; 6,9)	4,5 (3,4; 6,8)	0,344
Билирубин непрямой, мкмоль/л	20 (16; 21,1)	13,6 (9,8; 20,2)	0,035
АЛТ, Ед/л	21 (19; 27)	24 (16; 36)	0,873
АСТ, Ед/л	42 (39; 43)	39 (37; 43)	0,415

Продолжение Таблицы 2

Переменная	Скрытая ПЭ n = 9	Без ПЭ n = 35	Значение p
ЩФ, Ед/л	65 (58; 98)	82 (62; 117)	0,109
ГГТ, Ед/л	29 (21; 59)	29 (17; 44)	0,747
Мочевина, ммоль/л	4,8 (4,3; 6,6)	4 (3,5; 4,5)	0,046
Креатинин, мкмоль/л	74 (66; 95)	69 (58; 82)	0,281
Na, ммоль/л	139,7 (138,8; 140)	141,2 (140; 142,2)	0,037
K, ммоль/л	4,3 (4,2; 4,6)	4,2 (4; 4,5)	0,474
Фибриноген, г/л	2,3 (1,8; 2,7)	2,6 (2,2; 3,0)	0,281
ПВ, сек	13,7 (13,7; 15,9)	13,5 (11,6; 14,9)	0,269
АЧТВ, отношение	1,09 (1,07; 1,16)	1,17 (1,03; 1,21)	0,596
Прием препаратов			
Низкомолекулярные гепарины, n (%)	1 (11)	4 (11)	0,979
Оральные антикоагулянты, n (%)	2 (22)	11 (31)	0,590
Неселективные бета-адреноблокаторы, n (%)	4 (44)	11 (31)	0,463
Примечание: ^a Четырем пациентам выполнена спленэктомия, n = 31			

Подгруппы не различались по степени ВРВ пищевода и частоте варикозных кровотечений из ВРВ пищевода и/или желудка, которые наблюдались у 33–46% пациентов.

Вмешательства на ВРВ проводились каждому второму пациенту в подгруппах: ЭЛ, прошивание вен и/или наложение портосистемных анастомозов, различий между подгруппами по частоте всех вмешательств не выявлено ($p = 0,180$). В подгруппе со скрытой ПЭ оперативное наложение портосистемного анастомоза выполнено 4 (44%) пациентам: установлено два спленоренальных (22%), один мезентерикокавальный (11%) и один трансъюгулярный внутрипечёночный шунт (11%); в подгруппе без ПЭ анастомозы наложены 14 (40%) пациентам: десять мезентерикокавальных (29%), три спленоренальных (9%) и один трансъюгулярный внутрипечёночный (3%). Различий по частоте наложения анастомозов между группами не выявлено ($p = 0,809$).

Вместе с этим установлены статистически значимые различия по частоте больших (≥ 10 мм в диаметре) портосистемных анастомозов (оперативно наложенных и/или спонтанных): в подгруппе со скрытой ПЭ они наблюдались у всех девяти (100%) пациентов, в подгруппе без ПЭ – у 16 (46%). Среди больших спонтанных анастомозов в подгруппе с шунтовой ПЭ статистически значимо чаще выявлялись спленоренальные (три (33%) vs. два (6%) в подгруппе без ПЭ; $p = 0,020$), спленогастральные анастомозы выявлялись только в подгруппе с шунтовой ПЭ – два случая (22%), $p = 0,005$.

Еще одним проявлением подпечёночной ПГ служил асцит, который выявлен у 22–23% пациентов. Свободная жидкость в брюшной полости обнаруживалась только по данным УЗИ, что соответствовало 1 ст. по IAS, различий по частоте минимального асцита между подгруппами не выявлено.

Увеличение размеров селезенки, как проявление подпечёночной ПГ, отмечено у всех пациентов. По поводу ПГ и выраженной цитопении четверем (11%) пациентам в подгруппе без ПЭ проводилась спленэктомия. Пациенты в обеих подгруппах не различались по степени выраженности спленомегалии: медиана длинника селезенки по УЗИ составила 15,2–16 см.

В общем анализе крови статистически значимых различий между подгруппами не выявлено. Концентрация гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов находились в пределах референтных значений. Изменения в обеих группах касались только концентрации тромбоцитов: у 40 % пациентов в обеих группах выявлялась тромбоцитопения легкой или умеренной степени выраженности.

Все пациенты в обеих подгруппах имели сохранные показатели синтетической функции печени: показатели общего белка, альбумина, фибриногена, ПВ и АЧТВ находились в пределах референтных значений. Аналогичные данные получены для АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, общего и прямого билирубина, креатинина и калия.

Подгруппы статистически значимо различались по концентрации непрямого билирубина, который был выше в группе со скрытой ПЭ ($p = 0,001$).

Концентрация мочевины и натрия находилась в обеих подгруппах в пределах референтных значений. Вместе с этим получены статистически значимые различия между подгруппами: в подгруппе со скрытой ПЭ концентрация мочевины была выше ($p = 0,046$), концентрации натрия ниже ($p = 0,037$) чем в подгруппе без ПЭ.

На момент исследования примерно треть пациентов в обеих подгруппах получала антикоагулянты: низкомолекулярные гепарины или прямые оральные антикоагулянты. Частота приема препаратов для снижения портального давления была одинаковой в подгруппах: неселективные β -аденоблокаторы применялись у 31–44% в обеих подгруппах.

Для всех изученных основных характеристик, представленных в таблице 2, построены ROC-кривые. Самое высокое значение AUC отмечено для больших (≥ 10 мм в диаметре) портосистемных анастомозов (оперативно наложенных и/или спонтанных) (0,788), для непрямого билирубина и мочевины AUC составила 0,71 и 0,707, соответственно, для длинника селезенки 0,646.

Ни у одного из параметров AUC не достигла порогового значения 0,8 (Рисунок 5, представлены параметры, для которых AUC превысила значение 0,5).

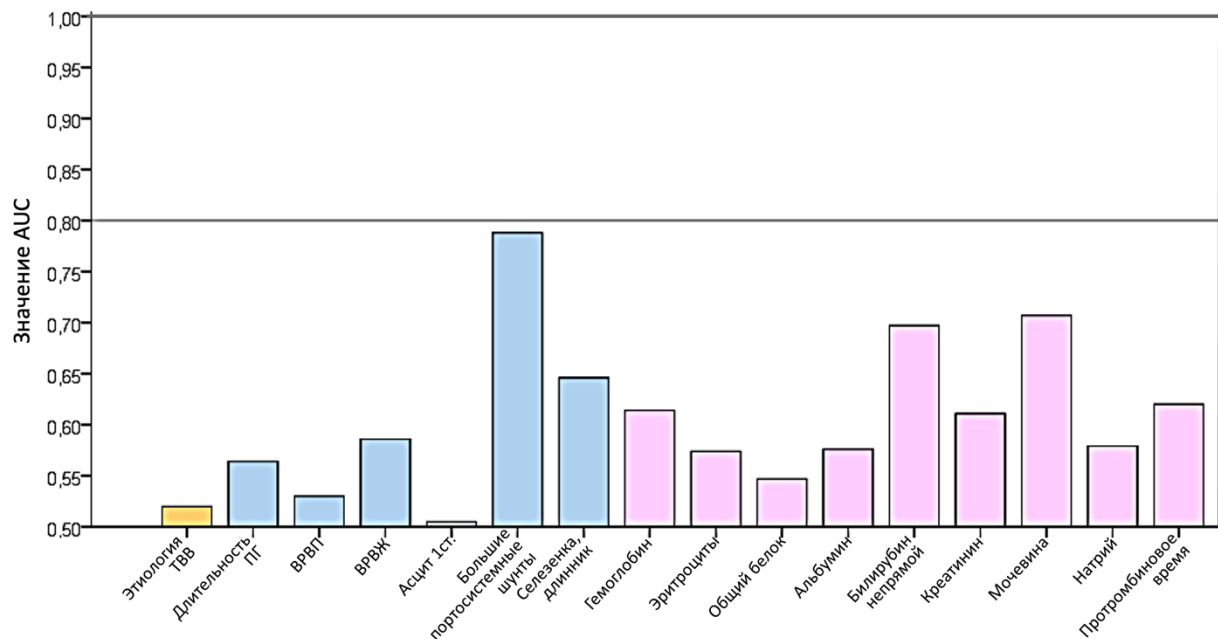


Рисунок 5 – Гистограмма значений площади под ROC-кривой для изученных параметров

Итак, по данным однофакторного анализа, скрытая ПЭ типа В у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ ассоциировалась преимущественно с наличием крупных (≥ 10 мм) портосистемных шунтов, особенно спонтанных спленоренальных и спленогастральных анастомозов. Кроме того, для данной группы пациентов характерны более высокие значения непрямого билирубина и мочевины, а также более низкий уровень натрия сыворотки крови. Вместе с тем ни один из выявленных параметров в отдельности не обладает достаточной диагностической или прогностической значимостью для надежной идентификации шунтовой ПЭ.

3.1.3. Концентрация аммиака в подгруппах с наличием и отсутствием печеночной энцефалопатии типа В

Дополнительно к биохимическим параметрам исследовалась концентрация аммиака в капиллярной крови. Медиана концентрации аммиака у пациентов со скрытой ПЭ превышала верхнюю границу референтных значений в 2,1 раза, без ПЭ в 1,4 раза. Гипераммониемия выявлялась у 8 (89%) пациентов со скрытой ПЭ, у пациентов без энцефалопатии в 2,5 раза реже ($p = 0,004$) (Таблица 3).

Таблица 3 – Концентрация аммиака в подгруппах с наличием и отсутствием скрытой печеночной энцефалопатии типа В

Переменная	Скрытая ПЭ n = 9	Без ПЭ n = 35	Значение p
Аммиак капиллярной крови, мкмоль/л	116 (90; 132)	74 (41; 102)	0,019
Гипераммониемия (> 54 мкмоль/л), n (%)	8 (89)	12 (34)	0,004

Для концентрации аммиака построена ROC-кривая: чувствительность составила 88,9%, специфичность – 65,7%, AUC – 0,756 (95% ДИ: 0,611–0,900). ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность регрессионной

модели при прогнозировании ПЭ по концентрации аммиака представлена на Рисунке 6.

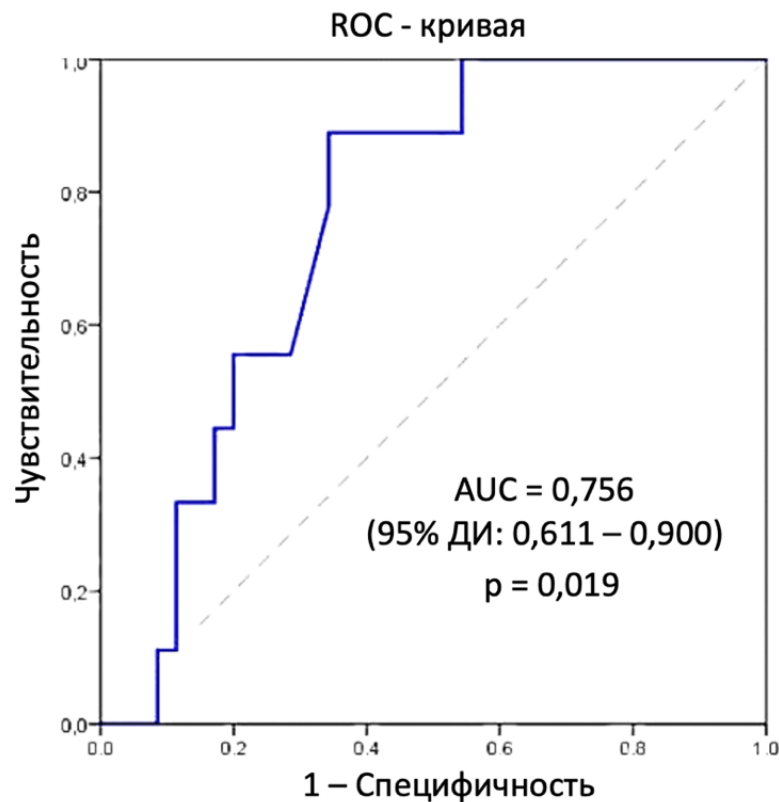


Рисунок 6 – ROC-кривая прогнозирования печеночной энцефалопатии по концентрации аммиака

Рассчитана точка разделения по концентрации аммиака, она составила – 88 мкмоль/л. При наличии гипераммониемии, превышающей эту точку разделения, скрытая ПЭ выявлялась в 15 раз чаще: ОШ 15,3 (95% ДИ 1,7–137,4; $p = 0,015$).

Наиболее значимым фактором, который влиял на концентрации аммиака, служила степень портосистемного шунтирования (Рисунок 7). Медиана концентрации аммиака при наличии больших портосистемных шунтов была в 2,5 раза больше, чем при отсутствии шунтов 43 (32; 74) и 103 (81; 130) мкмоль/л, соответственно, $p < 0,01$.

Отсюда следует, что гипераммониемия является значимым фактором, ассоциированным с развитием скрытой ПЭ типа В, однако ее диагностическая ценность как изолированного маркера остается ограниченной. Полученные данные свидетельствуют о том, что ведущую роль в формировании гипераммониемии

играет выраженность портосистемного шунтирования, что подчеркивает ключевое значение шунтов в патогенезе шунтовой ПЭ.

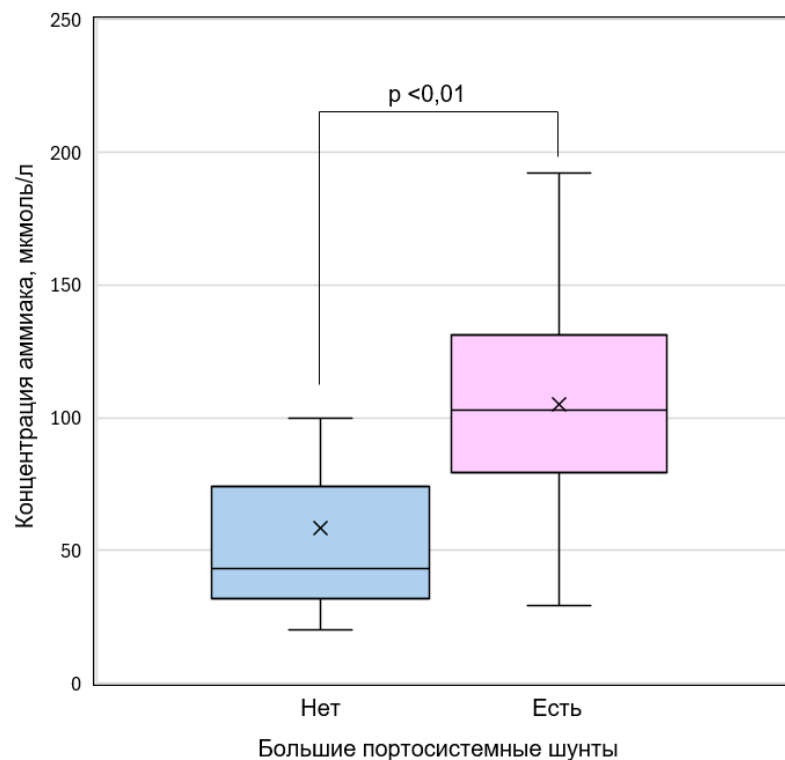


Рисунок 7 – Концентрации аммиака в зависимости от наличия и отсутствия больших портосистемных шунтов

3.1.4. Модели печеночной энцефалопатии типа В

Для построения моделей логистической регрессии подавились все параметры, изученные на предыдущих этапах анализа.

Факторы, включенные в лучшие три модели логистической регрессии, представлены в Таблице 4. Наибольшие значения коэффициента регрессии β установлены для больших оперативно наложенных и/или спонтанных портосистемных анастомозов, которые вошли во все три модели. Чувствительность для всех трех моделей составила 66,7%.

Максимальная точность – 90,5% и специфичность 97,0% достигнута для модели №2, включавшей в себя большие портосистемные анастомозы, спленомегалию, мочевины, непрямого билирубин, натрий и аммиак капиллярной крови.

Для моделей №1 и 3 точность и специфичность были ниже: 88,6% и 94,3%, соответственно. В модель № 3 включены ВРВ желудка, мочевины, в модель № 1 дополнительно к этим параметрам - аммиак капиллярной крови.

Таблица 4 – Модели логистической регрессии, построенные на исход – наличие скрытой печеночной энцефалопатии у пациентов с нецирротическим неопухолевым тромбозом воротной вены

Фактор	Номера моделей		
	1	2	3
	Значения коэффициента регрессии β		
Спонтанные или наложенные оперативно портосистемные шунты ≥ 10 мм в диаметре	25,283	23,167	25,125
Селезенка, длинник по УЗИ, см		0,146	
ВРВ желудка	4,281		3,550
Аммиак капиллярной крови, мкмоль/л	0,020	0,013	
Мочевина, ммоль/л	1,508	0,770	1,355
Билирубин непрямой, мкмоль/л		0,016	
Na, ммоль/л		-0,512	
Показатель	Характеристики модели		
Индекс Юдена	0,61	0,64	0,61
Точность, %	88,6	90,5	88,6
Чувствительность, %	66,7	66,7	66,7
Специфичность, %	94,3	97,0	94,3
AUC	0,971	0,968	0,967
95% ДИ AUC	0,929–1,000	0,918–1,000	0,919–1,000

AUC для этих трех моделей составила 0,96–0,97, что соответствовало очень хорошему качеству моделей (Рисунок 8).

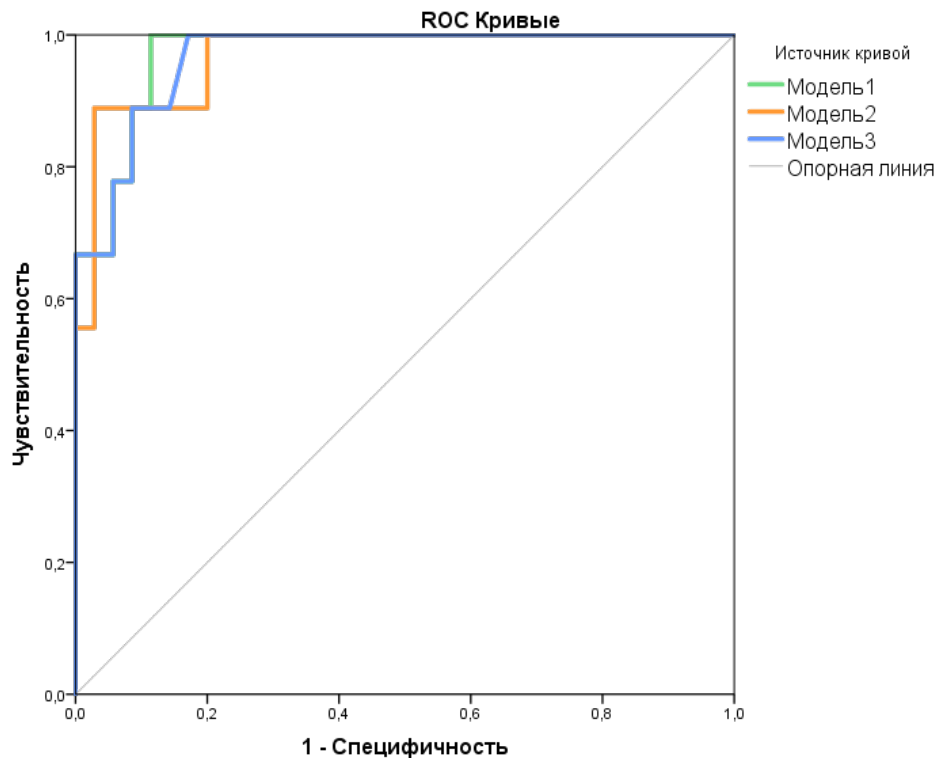


Рисунок 8 – ROC-кривые для полученных моделей логистической регрессии, построенных на исход – наличие скрытой печеночной энцефалопатии у пациентов с нецирротическим неопухолевым тромбозом воротной вены

Клинический пример 1.

Пациент Р., 35 лет, госпитализирован в Клинику 25.10.2023 по поводу жалоб на слабость, снижение работоспособности.

Из анамнеза известно, что в неонатальном периоде (1988 г.) перенес омфалит и пупочный сепсис, после которых сохранялась спленомегалия. В возрасте 10 лет (1998 г.) по поводу абдоминального дискомфорта впервые проведена ЭГДС: выявлено ВРВ пищевода 2 степени. По данным ультразвуковой доплерографии ВВ обнаружена ее кавернозная трансформация. Все печеночные функциональные тесты находились в пределах референтных значений. Скрининг маркеры вирусных гепатитов В и С отрицательные, исключена болезнь Вильсона-Коновалова, наследственный гемохроматоз, недостаточность альфа-1-антитрипсина. Установлен диагноз «подпечёночная портальная гипертензия, КТВВ в результате омфалита и пупочного сепсиса». Проводилось лечение бета-адреноблокаторами для профилактики варикозных кровотечений.

В возрасте 28 лет (2016 г.) отмечено нарастание степени ПГ: ВРВ пищевода прогрессировали до 3 степени, появились ВРВ желудка 3 степени с угрозой кровотечения, спленомегалия (172×65 мм). Из всех печеночных функциональных тестов обнаружено повышение общего билирубина за счет непрямой фракции. Генетический тест на синдром Жильбера отрицательный. Жесткость печени по данным транзистентной эластометрии составила 5,1 кПа, F0 по METAVIR.

Выполнена операция мезентерикокавального шунтирования бок в бок. Во время операции проведена краевая биопсия печени. По данным морфологического исследования печени – структура печеночных долек сохранна, признаков некроза и воспалительной активности не выявлено.

Исследованы этиологические факторы ТБВ: мутации в генах факторов свертывания *F2* и *F5*, дефицит антитромбина, протеинов С и S не выявлен. На основании двукратного исследования с интервалом 12 недель антител к кардиолипину (IgG, IgM), к $\beta 2$ гликопротеину (IgG, IgM), волчаночного антикоагулянта исключен АФС. Скрининг на МПЗ показал отсутствие соматической мутации в гене *JAK2 V617F*.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, оценка сознания по шкале комы Глазго – 15 баллов. По шкале West–Haven признаков явной ПЭ нет. Рост 170 см, вес 75 кг, ИМТ 25,9 кг/м². Температура тела 36,6°С. Видимые слизистые и склеры субиктеричные. Частота дыхательных движений 17 в минуту, пульс = частота сердечных сокращений = 70 ударов в минуту, артериальное давление 110 и 70 мм рт. ст. На коже живота послеоперационный рубец по срединной линии, живот не увеличен, мягкий при пальпации, свободной жидкости не определяется. Печень не пальпируется, нижний полюс селезенки пальпируется на 3 см ниже края левой реберной дуги.

Лабораторно-инструментальное исследование:

Показатели клинического анализа крови в пределах референтных значений: гемоглобин 163 г/л, эритроциты $5,2 \times 10^9$ /л, тромбоциты 157×10^9 /л, лейкоциты $4,1 \times 10^9$ /л, лимфоциты $1,5 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $2,1 \times 10^9$ /л.

Показатели биохимического анализа крови в пределах референтных значений: общий белок 69 г/л, альбумин 42 г/л, АЛТ 10 Ед/л, АСТ 19 Ед/л, ЩФ 90 (30–120) Ед/л, ГГТ 42 (N до 73) Ед/л, глюкоза 4,7 ммоль/л, калий 3,8 ммоль/л, натрий 139,2 ммоль/л, креатинин 66 мкмоль/л (44–115), мочевины 6,7 ммоль/л. Отмечено повышение общего билирубина до 38,2 мкмоль/л за счет непрямой фракции – 31,5 мкмоль/л.

Коагулограмма: ПВ 15,9 сек (9,4–12,5), АЧТВ, выраженное отношением АЧТВ пациента / АЧТВ контроль составило 1,24 (0,75–1,25), международное нормализованное отношение 1,18 (0,8–1,2), тромбиновое время 13,6 сек (10,3–16,6), фибриноген 2,6 г/л (1,8–4).

Аммиак капиллярной крови натощак 90 мкмоль/л (N до 54).

ЭГДС: ВРВ желудка 2 типа 2 степени (5–6 мм), без угрозы кровотечения.

УЗИ органов брюшной полости: Печень не увеличена, печеночные вены не расширены, диаметром 7 мм, проходимы. ВВ с анэхогенным просветом, ЦДК кровотоков не определяется – тромбоз, КТВВ. СВ - до 10 мм, при ЦДК проходима. Спленомегалия (селезенка 145x57мм). Свободная жидкость в брюшной полости и полости малого таза не определяется. Мезентерикокавальный анастомоз функционирует, диаметр 12 мм.

КТ-исследование брюшной полости с контрастированием: Печень в размерах не изменена, структура паренхимы печени однородная, денситометрическая плотность не снижена. На уровне ворот печени КТВВ. КТ-признаки подпечёночной ПГ: выраженное варикозное расширение гастроэзофагеальных (до 14 мм в диаметре), спленоренальных и мезентериальных, парапанкреатических венозных сплетений. Мезентерикокавальный анастомоз диаметром 15 мм, без признаков тромбоза.

Клинический диагноз: «хронический тромбоз воротной вены (КТВВ). Подпечёночная портальная гипертензия, ВРВ желудка 2 типа 2 степени, спленомегалия. Операция наложения мезентерикокавального анастомоза в 2016г».

Вероятность скрытой ПЭ (р), согласно полученным моделям, составила:
в модели 1:

$$p = \frac{1}{1+e^{-(-35,802+1*25,283+1*4,281+90*0,02+6,7*1,508)}} = 1$$

в модели 2:

$$p = \frac{1}{1+e^{-(-41,018+1*23,167+14,5*0,146+90*0,013+6,7*0,77+31,5*0,016-139,2*0,512)}} = 0,87$$

в модели 3:

$$p = \frac{1}{1+e^{-(-32,651+1*25,125+1*3,55+6,7*1,355)}} = 0,99$$

Выполнено психометрическое тестирование: ТСЧ - 39,4 сек (что выше нормы, которая составила 30 сек и менее для лиц моложе 50 лет), ТЦС - 30 правильных символов (что ниже нормы, которая составила 40 ячеек и более для лиц моложе 50 лет). Таким образом, оба теста имели отклонения от референтных значений, что позволило диагностировать замедление познавательной деятельности. Проведена консультация невролога: первичных неврологических причин замедления скорости познавательной деятельности не выявлено. Установлен диагноз скрытой шунтовой ПЭ.

Вывод: на основании моделей №1, №2 и №3 удалось предсказать наличие скрытой ПЭ типа В с вероятностью 87–100%. Диагноз шунтовой ПЭ подтвержден результатами психометрического тестирования.

Клинический пример 2.

Пациентка Е., 35 лет госпитализирована в Клинику 10.09.2023 по поводу жалоб на ощущение распирания и тяжести в эпигастрии после еды, слабость, снижение работоспособности.

В возрасте 7 лет (1995 г.) впервые появилась рвота кровью, диагностировано кровотечение из ВРВ пищевода. Печеночные функциональные тесты находились в пределах референтных значений, обнаружена спленомегалия, тромбоцитопения (тромбоциты $53 \times 10^9/\text{л}$). Были исключены этиологические факторы цирроза: скрининг маркеры вирусных гепатитов В и С отрицательные, болезнь Вильсона-

Коновалова исключена на основании нормальных показателей церулоплазмина плазмы крови и отсутствия колеи Кайзера-Флейшера.

Установлен диагноз «подпечёночной портальной гипертензии в результате ТВВ, наложен мезентерикокавальный анастомоз конец в бок», произведена спленэктомия, краевая биопсия печени: дольковое и трабекулярное строение печени сохранено, портальные тракты не расширены, гепатоциты обычного вида без капельной и жировой дистрофии.

В дальнейшем проходила ежегодные обследования по поводу ПГ, по данным ЭГДС: ВРВ пищевода и желудка 1 степени.

В 2021 году в рамках подготовки к беременности исследованы мутации в генах факторов свертывания *F2*, *F5*, соматическая мутация в гене *JAK2*: мутаций не выявлено. На основании двукратно исследованных (с интервалом 12 недель) антител к кардиолипину (IgA, IgM IgG), к b2-гликопротеину (IgA, IgM, IgG) и волчаночного антикоагулянта исключен АФС. Исследована активность естественных антикоагулянтов: протеин С – 82%; выявлена недостаточность протеина S (активность составила 45%) и антитромбина III (активность составила 66%), умеренная гипергомоцистеинемия (гомоцистеин 14,8 мкмоль/л).

В 2021г. самостоятельно наступила беременность, преждевременные роды на 33 неделе (родоразрешение через естественные родовые пути), осложнений не наблюдалось. Во время беременности получала низкомолекулярный гепарин – эноксапарин 40 мг 1 раз/сут. На фоне антикоагулянтов отмечались десневые и носовые кровотечения, ставился диагноз железодефицитной анемии, по поводу которой получала препараты железа. После беременности отмечает усиление меноррагий.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, оценка сознания по шкале комы Глазго – 15 баллов. По шкале West–Haven признаков явной ПЭ нет. Рост 173 см, вес 60 кг, ИМТ 20,0 кг/м². Температура тела 36,4°С. Видимые слизистые бледные, склеры с голубоватым оттенком. Частота дыхательных движений 17 в минуту, пульс = частота сердечных сокращений = 82 ударов в минуту, артериальное давление 108 и 73 мм рт. ст. На коже живота

послеоперационный рубец по срединной линии, живот не увеличен, мягкий при пальпации, свободной жидкости не определяется, печень не пальпируется, селезенка удалена.

Лабораторно-инструментальное исследование:

В клиническом анализе крови: умеренная гипохромная анемия - гемоглобин 108 г/л, эритроциты $4,0 \times 10^9$ /л, цветовой показатель (ЦП) 0,81; тромбоциты 293×10^9 /л, лейкоциты $6,5 \times 10^9$ /л, лимфоциты $2,0 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $3,8 \times 10^9$ /л.

Показатели биохимического анализа крови в пределах референтных значений: общий белок 73 г/л, альбумин 37 г/л, АЛТ 30 ед/л, АСТ 24 ед/л, ЩФ 67 (30-120) ед/л, ГГТ 38 (до 73) ед/л, глюкоза 4,9 ммоль/л, калий 4,3 ммоль/л, натрий 139,0 ммоль/л, креатинин 49 мкмоль/л, мочевина 2,1 ммоль/л, общий билирубин 9 мкмоль/л, прямой билирубин 3,8 мкмоль/л, непрямой билирубин 5,2 мкмоль/л. Феррокинетики: сывороточное железо снижено до 3,4 (9-30,4) мкмоль/л, трансферрин 1,68 (2-3,6) г/л, ферритин 16 (10-120) мкг/л.

Коагулограмма: ПВ 11,6 сек (9,4–12,5), АЧТВ отношение 1,12 (0,75–1,25), международное нормализованное отношение 1,07 (0,8–1,2), тромбиновое время 18 сек (10,3–16,6), фибриноген 2,9 г/л (1,8–4).

Аммиак капиллярной крови натошак 76 (N до 54) мкмоль/л.

ЭГДС: ВРВ пищевода 1 степени, ВРВ желудка 1 степени, портальная гипертензионная гастропатия лёгкой степени.

УЗИ органов брюшной полости: Печень нормальных размеров, диаметр печеночных вены неизменен. Вены портальной системы: главная - в проекции ствола и долевых ветвей мелкие венозные коллатерали; СВ не лоцируется, ВБВ имеет диаметр 0,8 см, проходима, непосредственно зона анастомоза с нижней полой веной не видна. Селезенка удалена.

Эластометрия печени: показатель жесткости 4,5 кПа, F0 по METAVIR.

КТ-исследование брюшной полости с контрастированием: Печень в размерах не увеличена, структура паренхимы не изменена. ВВ имеет извитой ход и коллатеральные сосуды. Отмечается группа извитых коллатеральных венозных сосудов, имеющие связь с частью СВ, ВВ и нижней полой веной.

Мезентерикокавальный анастомоз диаметром 13 мм без признаков тромбоза. Селезёнка удалена.

Клинический диагноз: «хронический тромбоз воротной вены (КТВВ). Подпечёночная портальная гипертензия, ВРВ пищевода 1 ст., ВРВ желудка 1 ст., портальная гипертензионная гастропатия легкой степени. Операция наложения мезентерикокавального анастомоза в 1995 г.». Железодефицитная анемия на фоне меноррагий.

Вероятность ПЭ (p), согласно полученным моделям, составила:

в модели 1:

$$p = \frac{1}{1+e^{-(-35,802+1*25,283+1*4,281+76*0,02+2,1*1,508)}} = 0,17$$

в модели 2:

$$p = \frac{1}{1+e^{-(41,018+1*23,167+0*0,146+76*0,013+2,1*0,77+5,2*0,016-139*0,512)}} = 0,01$$

в модели 3:

$$p = \frac{1}{1+e^{-(-32,651+1*25,125+1*3,55+2,1*1,355)}} = 0,24$$

Выполнено психометрическое тестирование: ТСЧ - 15,6 сек (что соответствует референтным значениям для данной возрастной группы - 30 сек и менее для лиц моложе 50 лет), ТЦС - 58 правильных символов (что соответствует возрастной норме - 40 ячеек и более для лиц моложе 50 лет). Таким образом, оба теста находились в пределах референтных значений, что позволило исключить развитие скрытой шунтовой ПЭ.

Вывод: на основании моделей №1, №2 и №3 вероятность скрытой шунтовой ПЭ оценена как очень низкая (10–24%). Диагноз шунтовой ПЭ не подтвержден результатами психометрического тестирования.

3.2. Сравнение частоты печеночной энцефалопатии, уровня аммиака и состава кишечной микробиоты у пациентов с различными типами портальной гипертензии¹

3.2.1. Основные демографические параметры во всех исследованных группах

Между группами с разными типами ПГ: подпечёночной (пациенты с нецирротическим неопухолевым ТВВ, отобранные из первой части исследования), и внутripечёночной, представленной двумя группами - цирроз печени без тромбоза и цирроз печени с ТВВ, а также контрольной группой не было выявлено различий по демографическим данным (пол, возраст), индексу массы тела и приверженности Западной или Восточной диете (Таблица 5).

Таблица 5 – Демографические характеристики пациентов в группах с портальной гипертензией и в контроле

Показатель	Портальная гипертензия			Контроль (n=22)	Значение p
	ТВВ (n=25)	ЦП_ТВВ (n=15)	ЦП (n=29)		
Возраст, годы	46 (37; 53)	47 (43; 51)	47 (43; 61)	43 (32; 49)	0,231
Пол:					
мужчины, n (%)	13 (52)	7 (46,7)	15 (51,7)	13 (59,1)	0,939
женщины, n (%)	12 (48)	8 (53,3)	14 (48,3)	9 (40,9)	0,939
Индекс массы тела, кг/м ²	26,3 (23,3; 27,8)	29,4 (25,9; 32,4)	26,4 (24,7; 29,1)	26,1 (24,5; 30,6)	0,141
Диета:					
западный тип, n (%)	19 (76)	13 (87)	26 (90)	19 (86)	0,375
восточный тип, n (%)	6 (24)	2 (13)	3 (10)	3 (14)	0,375

¹ Работа выполнена в соавторстве, по материалам главы опубликована оригинальная статья: Gut microbiota analysis in cirrhosis and non-cirrhotic portal hypertension suggests that portal hypertension can be main factor of cirrhosis-specific dysbiosis / **K. Gulyaeva**, M. Nadinskaia, R. Maslennikov, Y. Aleshina, I. Goptar, A. Lukashev, E. Poluektova, V. Ivashkin // Scientific Reports : electronic journal. – 2025. – Vol. 15. – No. 1. – P. 8394. – DOI: 10.1038/s41598-025-92618-0.

Этиология в группах цирроза не различалась в зависимости от наличия или отсутствия ТВВ (Таблица 6). Наиболее частой причиной ЦП служило злоупотребление алкоголем (25%), неалкогольная жировая болезнь печени (25%) и вирус гепатита С (21%). У 11% пациентов цирроз развился в результате прогрессирования первичного билиарного холангита, еще у 11% причиной цирроза служили: аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона, наследственный гемохроматоз, у 7% причиной цирроза являлся вирус гепатита В.

Тяжесть цирроза различалась между группами с наличием и отсутствием ТВВ: подавляющее большинство пациентов в группе «ЦП_ТВВ» относились к классам В/С по Child-Pugh: 12 (80%) vs. 14 (48%) в группе «ЦП» ($p = 0,043$).

Таблица 6 – Этиология и тяжесть цирроза у пациентов с наличием и отсутствием тромбоза воротной вены

Переменная	ЦП, все пациенты (n=44)	ЦП_ТВВ (n=15)	ЦП (n=29)	Значение p
Этиология ЦП				
Алкогольная, n (%)	11 (25)	3 (20)	8 (27)	0,582
Неалкогольная жировая болезнь печени, n (%)	11 (25)	4 (26)	7 (24)	0,855
Вирус гепатита С, n (%)	9 (21)	5 (33)	4 (14)	0,128
Вирус гепатита В, n (%)	3 (7)	1 (7)	2 (7)	0,978
Первичный билиарный холангит, n (%)	5 (11)	1 (7)	4 (14)	0,481
Другая, n (%)	5 (11)	1 (7)	4 (14)	0,481
Тяжесть ЦП				
Child-Pugh, класс А, n (%)	18 (41)	3 (20)	15 (52)	0,043
Child-Pugh, классов В/С, n (%)	26 (59)	12 (80)	14 (48)	

Таким образом, во вторую часть исследования, посвященного изучению кишечной микробиоты, были включены группы пациентов с различными типами

ПГ (подпечёночной и внутripечёночной), сопоставимые по основным демографическим характеристикам, индексу массы тела и типу питания, что минимизирует влияние указанных факторов на состав кишечной микробиоты. Этиологическая структура ЦП также не различалась в группах с наличием и отсутствием ТВВ. Вместе с тем установлено, что пациенты из групп с внутripечёночной ПГ характеризовались большей тяжестью заболевания по шкале Child–Pugh, что следует учитывать при интерпретации полученных результатов.

3.2.2. Клинические, лабораторные и инструментальные параметры в группах с портальной гипертензией

Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто выявлялась АГ (у 16–20%), СД2 (у 12–27%) и ЖКБ (у 10–20%). МКБ и ХБП выявлялась у одного-двух пациентов в каждой группе, что составило 4–7%, различий по частоте этих заболеваний между группами с ПГ не установлено (Таблица 7). ИБС встречалась от 13% до 14% и только в группах с циррозом («ЦП_ТВВ» и «ЦП»), других сопутствующих заболеваний в группах не установлено.

Медиана длительности ПГ у пациентов в группах «ТВВ» и «ЦП_ТВВ» составляла 8 лет и 5 лет и 3 мес, соответственно и была больше, чем у пациентов в группе ЦП (2 года и 2 месяца).

Основным проявлением ПГ во всех группах являлось ВРВ пищевода, которое диагностировано у 76% пациентов в группе с подпечёночной ПГ, и от 83% до 93% пациентов в группах с внутripечёночной ПГ (различия между группами не значимы). Группы не различались по степени ВРВ пищевода, частоте ВРВ желудка и частоте варикозных кровотечений, которые наблюдались у 35–44% пациентов ($p = 0,773$). Частота применения неселективных бета-адреноблокаторов в изученных группах не различалась: эти препараты принимали 52–80% пациентов. Вмешательства на ВРВ проводились у 55–67% пациентов: ЭЛ, прошивание вен и/или наложение портосистемных анастомозов, различий между группами по частоте вмешательств не выявлено ($p = 0,792$).

В группе «ТВВ» статистически значимо чаще накладывались анастомозы по сравнению с группой «ЦП» - девять (36%) vs. два (7%) ($p = 0,009$); различий по сравнению с группой «ЦП_ТВВ» ($p = 0,286$) не установлено. Группы с разными видами ПГ («ТВВ», «ЦП_ТВВ» и «ЦП») не отличались по частоте установленных спленоренальных анастомозов (два (8%) vs. один (7%) vs. два (7%), соответственно; $p = 0,984$), и по частоте ТПС, которые были установлены у одного (4%) пациента в группе с нецирротическим неопухолевым ТВВ и у одного (7%) пациента с ЦП и ТВВ ($p = 0,422$). В группе «ТВВ» статистически значимо чаще накладывались мезентерикокавальные анастомозы по сравнению с группой «ЦП» - шесть (24%) vs. 0 (0%) ($p = 0,006$); различий по сравнению с группой «ЦП_ТВВ» не выявлено ($p = 0,163$). Все пациенты с циррозом и оперативно наложенными анастомозами относились к классу А по Child-Pugh.

Выраженность портосистемного шунтирования крови, оцененная по частоте больших (≥ 10 мм в диаметре) портосистемных анастомозов (спонтанных и/или наложенных оперативно) не различалась у пациентов трех групп с разными видами ПГ ($p = 0,424$): в группе «ТВВ» они наблюдались у 15 (60%) пациентов, в группе «ЦП_ТВВ» – у 12 (80%), в группе «ЦП» – у 19 (66%). Среди больших спонтанных анастомозов в группе с подпечёночной ПГ («ТВВ») по сравнению с группами с внутripечёночной ПГ («ЦП_ТВВ» и «ЦП») статистически значимо реже выявлялись спленоренальные анастомозы – 4 (16%) vs. 7 (47%) vs. 13 (45%) ($p = 0,048$). Различий в частоте выявления спонтанных спленогастральных анастомозов не выявлено (два (8%) vs. два (13%) vs. четыре (14%); $p = 0,781$).

Еще одно проявление ПГ - асцит - выявлялся в 2,5–3 раза реже в группе «ТВВ», чем в группах «ЦП_ТВВ» и «ЦП»: пять (20%) vs. девять (60%) vs. 15 (52%), соответственно ($p = 0,018$). При этом в группе «ТВВ» наблюдался только минимальный асцит. Умеренный и тяжелый асцит диагностирован от 35% до 53% в группах с внутripечёночной ПГ («ЦП_ТВВ» и «ЦП»), в этих же группах пациенты чаще принимали петлевые диуретики – в 35–47% случаев.

В группе «ТВВ» спленомегалия выявлялась у 20 (87%) из 23 пациентов (двум пациентам проведена спленэктомия по поводу ПГ и выраженной цитопении). В

группах с внутрипечёночной ПГ («ЦП_ТВВ» и «ЦП») спленомегалия отмечена у всех пациентов, спленэктомия не проводилась. Пациенты в трех группах ПГ не различались по степени выраженности спленомегалии ($p = 0,349$): медиана длинника селезенки по УЗИ составила 15,9–18 см.

Частота ПЭ различалась в зависимости от вида ПГ: в группе «ТВВ» она встречалась в 24% случаев и только в скрытой форме, в группах с циррозом общая частота ПЭ диагностирована у 66–67% пациентов ($p=0,004$), у половины из них в клинически выраженной форме.

Таблица 7 – Основные характеристики пациентов в группах с портальной гипертензией

Переменная	ТВВ (n=25)	ЦП_ТВВ (n=15)	ЦП (n=29)	Значение p			
				все группы	ТВВ vs. ЦП_ТВВ	ТВВ vs. ЦП	ЦП_ТВВ vs. ЦП
Сопутствующие заболевания							
АГ, n (%)	4 (16)	3 (20)	5 (17)	0,949	0,533	0,598	0,562
СД2, n (%)	3 (12)	4 (27)	4 (14)	0,433	0,224	0,586	0,257
ЖКБ, n (%)	3 (12)	3 (20)	3 (10)	0,654	0,493	0,847	0,377
Длительность ПГ, мес	96 (33; 306)	63 (48; 100)	26 (2; 96)	0,016	0,817	0,001	0,002
Тяжесть ПГ							
ВРВ пищевода, n (%)	19 (76)	14 (93)	24 (83)	0,376	0,163	0,539	0,333
ВРВ пищевода (2–3 ст.), n (%)	9 (36)	10 (67)	14 (48)	0,171	0,061	0,364	0,246
ВРВ желудка, n (%)	9 (36)	5 (33)	9 (31)	0,929	0,865	0,700	0,877
Кровотечение из ВРВ пищевода и/или желудка, n (%)	11 (44)	6 (40)	10 (35)	0,773	0,805	0,475	0,719
Все операции по поводу ВРВ пищевода и/или желудка, n (%)	16 (64)	10 (67)	16 (55)	0,792	0,865	0,511	0,463
ЭЛ ВРВ пищевода, n (%)	8 (32)	9 (60)	13 (45)	0,221	0,083	0,335	0,341
Наложённые оперативно портосистемные шунты, n (%)	9 (36)	3 (20)	2 (7)	0,030	0,286	0,009	0,195
Спонтанные или наложенные оперативно портосистемные шунты ≥ 10 мм в диаметре, n (%)	15 (60)	12 (80)	19 (66)	0,424	0,192	0,676	0,319
Наложённый спленоренальный анастомоз, n (%)	2 (8)	1 (7)	2 (7)	0,984	0,877	0,878	0,978
Наложённый мезентерикокавальный анастомоз, n (%)	6 (24)	1 (7)	0 (0)	0,013	0,163	0,006	0,160
TIPS, n (%)	1 (4)	1 (7)	0 (0)	0,422	0,708	0,277	0,160
Спонтанный спленоренальный, n (%)	4 (16)	7 (47)	13 (45)	0,048	0,036	0,023	0,908

Продолжение Таблицы 7

Переменная	ТВВ (n=25)	ЦП ТВВ (n=15)	ЦП (n=29)	Значение p			
				все группы	ТВВ vs. ЦП ТВВ	ТВВ vs. ЦП	ЦП ТВВ vs. ЦП
Спонтанный спленогастральный, n (%)	2 (8)	2 (13)	4 (14)	0,781	0,587	0,500	0,967
Асцит, n (%)	5 (20)	9 (60)	15 (52)	0,018	0,011	0,017	0,602
Асцит 1 степени по IAC, n (%)	5 (20)	1 (7)	5 (17)	0,521	0,253	0,795	0,333
Асцит 2–3 степени по IAC, n (%)	0 (0)	8 (53)	10 (35)	<0,001	<0,001	0,002	0,229
Селезенка, длинник по УЗИ, см	15,8 (14,5; 18,3) ^a	18 (15,2; 19,2)	17,4 (14,4; 19,3)	0,349	0,234	0,197	0,920
ПЭ, n (%)	6 (24)	10 (67)	19 (66)	0,004	0,008	0,003	0,940
явная, n (%)	0 (0)	5 (33)	10 (35)	0,005	0,003	0,002	0,940
скрытая, n (%)	6 (24)	5 (33)	9 (31)	0,780	0,523	0,565	0,877
Лабораторные параметры							
Гемоглобин, г/л	130 (105; 135)	115 (109; 127)	126 (105; 138)	0,624	0,332	0,651	0,542
Эритроциты, × 10 ¹² /л	4,4 (4,0; 4,8)	4,0 (3,6; 4,4)	4,2 (3,6; 4,7)	0,196	0,087	0,314	0,373
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	4,7 (3,4; 5,6)	3,6 (2,9; 4,3)	4,0 (3,1; 4,9)	0,068	0,021	0,249	0,166
Нейтрофилы, × 10 ⁹ /л	2,7 (2,3; 3,5)	2,2 (1,9; 2,7)	2,5 (2; 2,9)	0,276	0,128	0,255	0,559
Лимфоциты, × 10 ⁹ /л	1,1 (0,7; 1,6)	1 (0,8; 1,4)	1,2 (0,8; 2,0)	0,758	0,831	0,588	0,494
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	124 (81; 163)	60 (50; 84)	75 (47; 122)	0,003	<0,001	0,006	0,114
Общий белок, г/л	69 (65; 72)	70 (66; 74)	69 (64; 77)	0,580	0,362	0,276	0,335
Альбумин, г/л	40 (37; 43)	33 (30; 36)	35 (31; 39)	0,004	0,003	0,008	0,449
Билирубин общий, мкмоль/л	21,5 (18,9; 24,6)	28,5 (26,1; 42,1)	26,3 (23,1; 54,2)	0,001	0,005	<0,001	0,974
Билирубин прямой, мкмоль/л	5,2 (3,1; 5,9)	8,5 (5,5; 9,6)	7,9 (5,3; 9,8)	<0,001	<0,001	<0,001	0,761
Билирубин непрямой, мкмоль/л	15,7 (11,3; 20,1)	19,3 (16,2; 22,3)	18,9 (15,7; 22,5)	0,022	0,008	0,01	0,891
АЛТ, Ед/л	23 (17; 33)	44 (31; 49)	51 (20; 47)	0,040	0,012	0,007	0,158
АСТ, Ед/л	40 (37; 41)	48 (41; 53)	56 (30; 69)	0,036	0,009	0,011	0,696
ЩФ, Ед/л	73 (59; 103)	111 (61; 158)	105 (75; 150)	0,015	<0,001	0,014	0,646
ГГТ, Ед/л	29 (17; 57)	54 (34; 97)	61 (38; 102)	<0,001	<0,001	<0,001	0,986
Мочевина, ммоль/л	4,3 (3,6; 5)	4,5 (3,8; 4,7)	4,9 (4,3; 6)	0,076	0,809	0,069	0,084
Креатинин, мкмоль/л	71 (58; 86)	74 (69; 83)	72 (62; 97)	0,471	0,237	0,389	0,637
Na, ммоль/л	140,3 (139; 141,8)	139,2 (138,6; 141,4)	140 (138,9; 141,7)	0,451	0,228	0,382	0,625
K, ммоль/л	4,2 (4,1; 4,5)	4,6 (4,2; 4,8)	4,5 (4,3 (4,7)	0,125	0,118	0,061	0,999
Фибриноген, г/л	2,4 (2; 3)	2,2 (1,9; 2,7)	2,3 (2; 2,6)	0,239	0,179	0,128	0,943
ПВ, сек	13,6 (11,9; 15,2)	16,9 (14,8; 18,3)	16,7 (15,1; 17,8)	0,034	0,013	0,009	0,336
АЧТВ, отношение	1,17 (1,04; 1,2)	1,5 (1,34; 1,54)	1,47 (1,3; 1,52)	0,011	0,006	0,007	0,359
Аммиак капиллярной крови, мкмоль/л	83 (47; 118)	102 (63; 154)	95 (51; 139)	0,217	0,102	0,566	0,328
Гипераммониемия, n (%)	14 (56)	14 (93)	25 (86)	0,008	0,013	0,014	0,481
Прием препаратов							
Низкомолекулярные гепарины, n (%)	3 (12)	2 (13)	0 (0)	0,140	0,902	0,055	0,045
Оральные антикоагулянты, n (%)	8 (32)	5 (33)	0 (0)	0,003	0,931	<0,001	<0,001
Неселективные бета-адреноблокаторы, n (%) ^b	13 (52)	12 (80)	19 (66)	0,198	0,074	0,314	0,319
Петлевые диуретики, n (%)	0 (0)	7 (47)	10 (35)	0,002	<0,001	0,002	0,432

Примечание: ^a двум пациентам выполнена спленэктомия, n = 23. ^b Все указанные пациенты получали карведилол в средней суточной дозе 12,5 мг без существенных различий в этой дозе между группами (p = 0,155).

В общем анализе крови статистически значимые различия между группами выявлены для концентрации тромбоцитов: медиана в группе «ТВВ» составила $124 \times 10^9/\text{л}$, что соответствовало тромбоцитопении легкой степени, в группах «ЦП_ТВВ» и «ЦП» наблюдается выраженная тромбоцитопения.

Концентрация гемоглобина, эритроцитов, нейтрофилов и лимфоцитов статистически значимо не различались между изученными группами. Концентрация лейкоцитов в группе «ЦП_ТВВ» была ниже, чем у пациентов в группе «ТВВ».

В группе «ТВВ» по сравнению с пациентами с циррозом функция печени была сохранена, что выражалось в отсутствии гипоальбуминемии и гипербилирубинемии. Аналогичные данные получены для параметров коагулограммы: ПВ и АЧТВ были статистически значимо выше в группах с циррозом, в группе «ТВВ» находились в пределах референтных значений.

Группы с разными видами ПГ статистически значимо различались по активности печеночных ферментов: в группах с циррозом АЛТ, АСТ, ГГТ и ЩФ, были выше, чем у пациентов с «ТВВ».

Группы не различались по концентрации общего белка, концентрации мочевины, креатинина, натрия, калия и фибриногена.

Медиана концентрации аммиака была повышена во всех группах, самое высокое значение медианы концентрации аммиака отмечено у пациентов в группе «ЦП_ТВВ», оно превышало аналогичный показатель у пациентов в группе «ТВВ» на 29 мкмоль/л , однако статистически значимых различий между исследованными группами не установлено ($p = 0,217$). Гипераммониемия наблюдалась у большинства пациентов (86–93%) в группах с циррозом и у 56% пациентов в группе «ТВВ»: различия статистически значимы.

Пациенты в группах «ТВВ» и «ЦП_ТВВ» принимали антикоагулянты с одинаковой частотой: низкомолекулярные гепарины в 12–13% случаев, оральные антикоагулянты в 32–33% случаев (Таблица 7).

Итак, при различных типах ПГ выявляются сходные клинические проявления, обусловленные самим синдромом ПГ, однако принципиальные

различия связаны с наличием или отсутствием печеночной недостаточности. Несмотря на сохранную функцию печени при подпечёночной портальной гипертензии, частота скрытой шунтовой энцефалопатии у пациентов с нецирротическим ТВВ сопоставима с таковой у пациентов с ЦП. В то же время одного портосистемного шунтирования недостаточно для развития клинически выраженной (явной) ПЭ, что подтверждается ее более высокой частотой и тяжестью при ЦП. При этом статистически значимых различий по уровню аммиака между группами не выявлено, что подчеркивает его универсальную роль в патогенезе ПЭ независимо от ее типа.

Среди групп с ТВВ у большинства пациентов тромбоз локализовался в стволе ВВ (88–93%): при этом тромбоз только ствола ВВ наблюдался в 52-60% случаев, тромбоз как ствола, так и долевых ветвей ВВ – в 33–36% случаев, в 7–12% случаев тромбоз локализовался только в долевых ветвях ВВ. У пациентов с нецирротическим ТВВ в четыре раза чаще чем у пациентов с ЦП вследствие тромбоза развивалась КТВВ. У каждого второго пациента как из группы с нецирротическим, так и из группы с цирротическим ТВВ тромб распространялся на ВБВ и/или СВ (Таблица 8).

Таблица 8 – Характеристика тромбоза воротной вены у пациентов с цирротическим и нецирротическим тромбозом

Переменная	ТВВ (n=25)	ЦП_ТВВ (n=15)	Значение p
Локализация			
Ствол, n (%)	13 (52)	9 (60)	0,623
Только долевые, n (%)	3 (12)	1 (7)	0,587
Ствол и долевые, n (%)	9 (36)	5 (33)	0,865
КТВВ, n (%)	21 (84)	3 (20)	<0,001
Протяженность тромбоза			
Распространение тромбоза на ВБВ, n (%)	3 (12)	5 (33)	0,103
Распространение тромбоза на СВ, n (%)	3 (12)	1 (7)	0,587
Распространение тромбоза на ВБВ и СВ, n (%)	9 (36)	3 (20)	0,286

Следовательно, ТВВ в большинстве случаев локализуется в ее стволе, нередко с распространением на ветви и мезентериально-селезеночный сегмент, при этом при нецирротическом ТВВ значительно чаще формируется КТВВ.

3.2.3. Разнообразие кишечной микробиоты в группах с портальной гипертензией и в контроле

Для количественного изучения таксономического богатства кишечной микробиоты (альфа-разнообразие) у каждого индивида использован индекс Шеннона, отражающий богатство видов и равномерность распределения различных видов микроорганизмов.

В группе с подпечёночной ПГ («ТВВ») медиана индекса Шеннона составила 9,65, в группах с внутривенной ПГ («ЦП_ТВВ» и «ЦП») – 9,55–9,75 и в группе Контроля – 9,6, что соответствует высокому уровню биоразнообразия внутри образцов. Различий между тремя группами с ПГ и группой контроля не выявлено ($p = 0,710$; Рисунок 9).

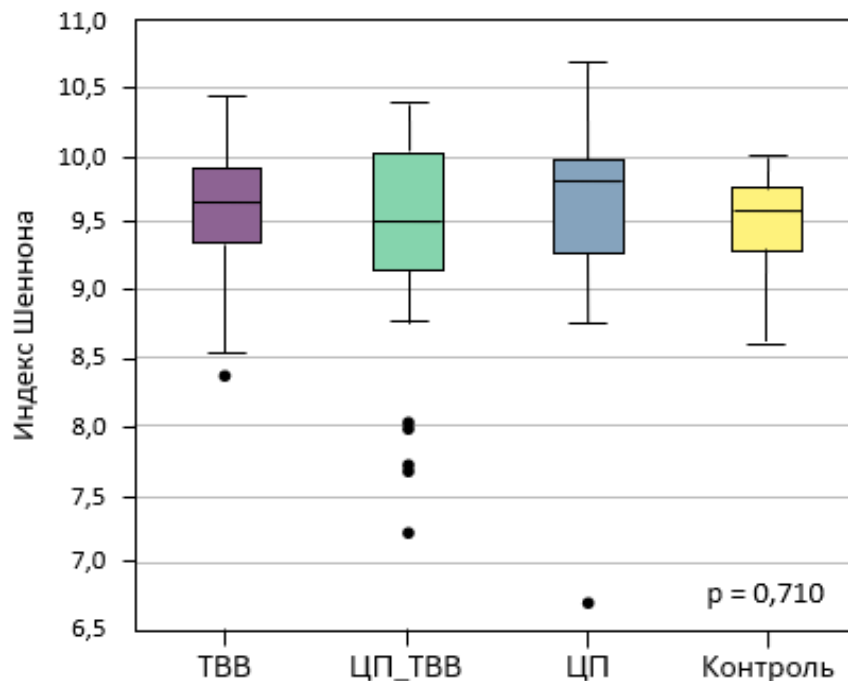


Рисунок 9 – Альфа-разнообразие кишечной микробиоты (индекс Шеннона) у пациентов в изученных группах с различными типами портальной гипертензии и в группе контроля

Различие в видовом разнообразии кишечной микробиоты между отдельными индивидами (бета-разнообразие) изучено с помощью РСоА и критерия Брэ-Кертиса (Рисунок 10, Таблица 9).

Таблица 9 – Значимость (р-значение) различий бета-разнообразия по критерию Брэ-Кертиса в изученных группах

	Группы, проанализированные вместе			
	Группы с портальной гипертензией и Контроль		Только группы с портальной гипертензией	
	PERMANOVA	PERMDISP	PERMANOVA	PERMDISP
ТВВ vs. Контроль	0,006	0,006		
ЦП ТВВ vs. Контроль	0,006	0,006		
ЦП vs. Контроль	0,006	0,006		
ТВВ vs. ЦП	1	1	1	1
ТВВ vs. ЦП ТВВ	1	1	1	1
ЦП ТВВ vs. ЦП	1	1	1	1

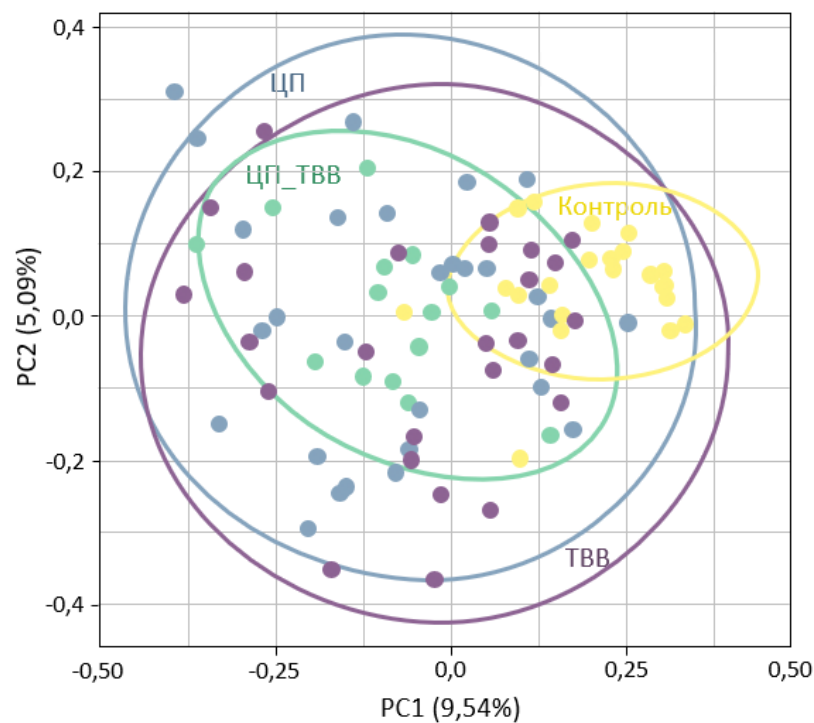


Рисунок 10 – Бета-разнообразие, изученное методом главных координат, в группах с различными типами портальной гипертензии по сравнению с группой контроля

На первую главную компоненту (principal component, PC1) приходилось 9,54%, на вторую (PC2) – 5,09% от общей дисперсии, данные существенно отклонялись от плоскости, проведенной через PC1 и PC2.

Сравнение по PERMANOVA и PERMDISP, показало, что все группы с ПГ имели более высокие абсолютные значения PC1 и PC2, чем в группе Контроля, что отражало большее бета-разнообразие. При этом не было выявлено различий в бета-разнообразии кишечной микробиоты между группами с различными типами ПГ как при сравнении включая группу контроля, так и без нее (Таблица 9).

Отсюда следует, что показатели альфа-разнообразия кишечной микробиоты, отражающие внутригрупповое разнообразие, не различались между исследуемыми группами, тогда как бета-разнообразие, характеризующее межгрупповые различия, было статистически значимо выше у пациентов с ПГ по сравнению с контрольной группой.

3.2.4. Состав кишечной микробиоты в группах с портальной гипертензией и в контроле

Состав кишечной микробиоты представлен в виде гистограмм, на которых указаны тип (phylum, p), класс (class, c), семейство (family, f) и род (genus, g), тех бактерий, количество которых по модулю LDA score (log10) превышает значение 2.

Сравнение всех пациентов с ПГ с группой Контроля показало, что кишечная микробиота пациентов с ПГ характеризуется более высокой относительной представленностью бактерий типа Proteobacteria, класса Gammaproteobacteria, семейства Enterobacteriaceae, рода *Escherichia*, а также бактерий класса Bacilli, включая семейства Enterococcaceae (род *Enterococcus*) и Streptococcaceae (род *Streptococcus*), рода *Veillonella* и семейства Erysipelotrichaceae.

В то же время в группе всех пациентов с ПГ отмечено более низкое относительное количество бактерий типа Firmicutes, класса Clostridia, включая семейство Ruminococcaceae (роды *Faecalibacterium* и *Gemmiger*), а также рода

Roseburia и *Catenibacterium*. Кроме того, выявлено уменьшение доли представителей типа Euryarchaeota, класса Methanobacteria, семейства Methanobacteriaceae, рода *Methanobrevibacter*, а также бактерий из семейства Porphyromonadaceae и рода *Parabacteroides*, которые относятся к типу Bacteroidota (Рисунок 11).

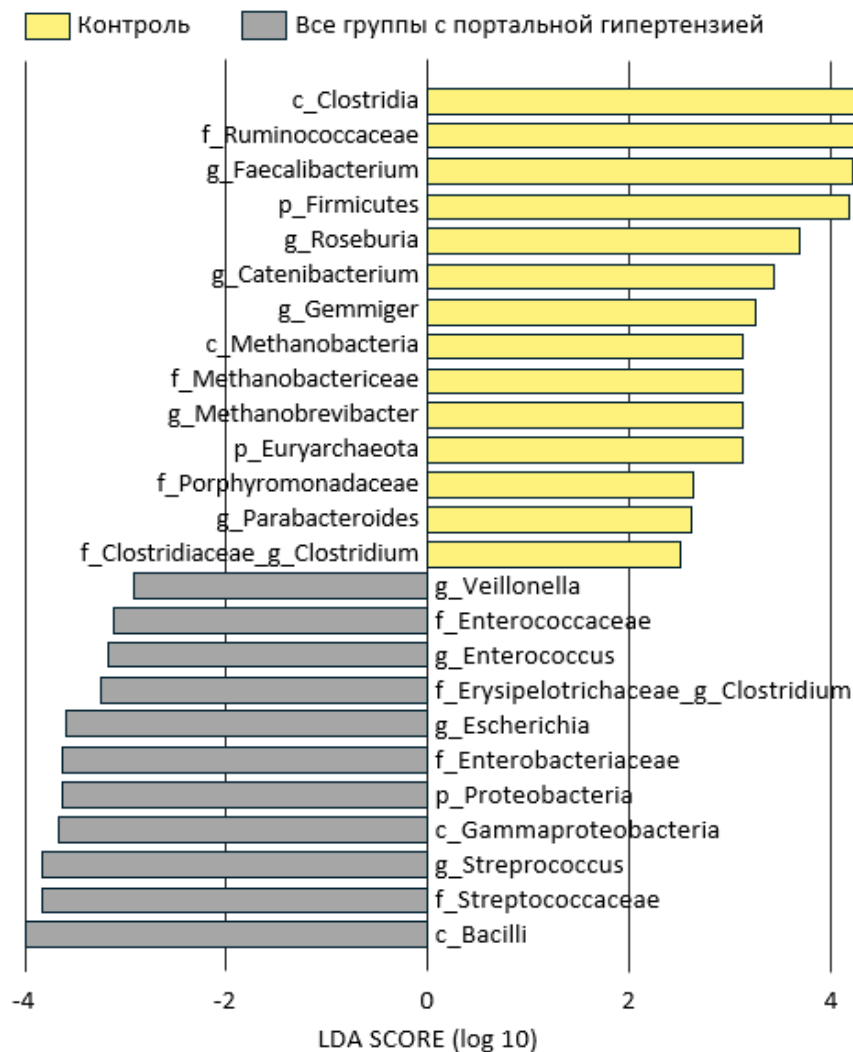


Рисунок 11 – Гистограмма показателей LDA, отражающая количество таксонов в микробиоте кишечника всех пациентов с портальной гипертензией и в группе Контроля

При сравнении пациентов с внутрипечёночной ПГ (группы «ЦП_ТВВ» и «ЦП») с Контролем обнаружены сходные изменения в составе кишечной микробиоты (Рисунки 12, 13).

Группа пациентов «ЦП_ТВВ» отличалась от Контроля более высоким относительным количеством бактерий типа Proteobacteria, класса

Gammaproteobacteria и класса Bacilli, включая семейства Enterococcaceae (род *Enterococcus*) и Streptococcaceae (род *Streptococcus*), семейства Erysipelotrichaceae и родов *Veillonella* и *Clostridium*. Одновременно в данной группе отмечалось снижение доли бактерий типа Firmicutes, класса Clostridia, семейства Ruminococcaceae, рода *Faecalibacterium*, *SMB53* и *Dialister*. Кроме того, выявлено уменьшение доли представителей типа Euryarchaeota, класса Methanobacteria, семейства Methanobacteriaceae, рода *Methanobrevibacter*; представителей семейства Porphyromonadaceae и рода *Parabacteroides*, относящихся к типу Bacteroidota; рода *Collinsella*, относящегося к типу Actinobacteria, а также представителей типа Tenericutes, класса Mollicutes (Рисунок 12).

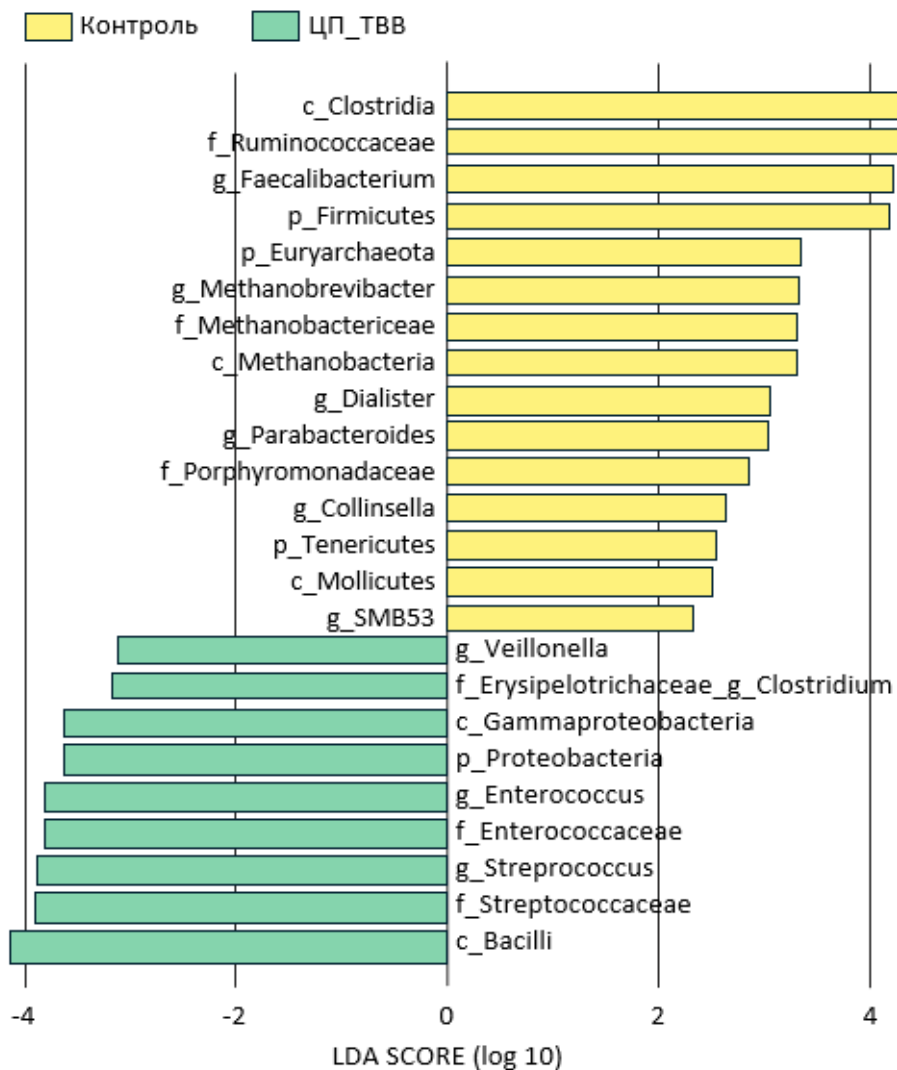


Рисунок 12 – Гистограмма показателей LDA, отражающая количество таксонов в микробиоте кишечника пациентов с циррозом печени и тромбозом воротной вены и в группе Контроля

Пациенты с ЦП без ТВВ отличались от Контроля более высокой относительной представленностью бактерий типа Proteobacteria, класса Gammaproteobacteria, семейства Enterobacteriaceae, рода *Escherichia*; класса Bacilli, включая семейства Enterococcaceae (род *Enterococcus*), Streptococcaceae (роды *Streptococcus* и *Lactococcus*), Lactobacillaceae (род *Weisella*) и Leuconostocaceae, а также рода *Veillonella*. Одновременно в данной группе отмечалось снижение доли бактерий типа Firmicutes, класса Clostridia, семейства Ruminococcaceae, родов *Faecalibacterium*, *Roseburia* и *Catenibacterium*, а также типа Euryarchaeota, класса Methanobacteria, семейства Methanobacteriaceae, рода *Methanobrevibacter* (Рисунок 13).

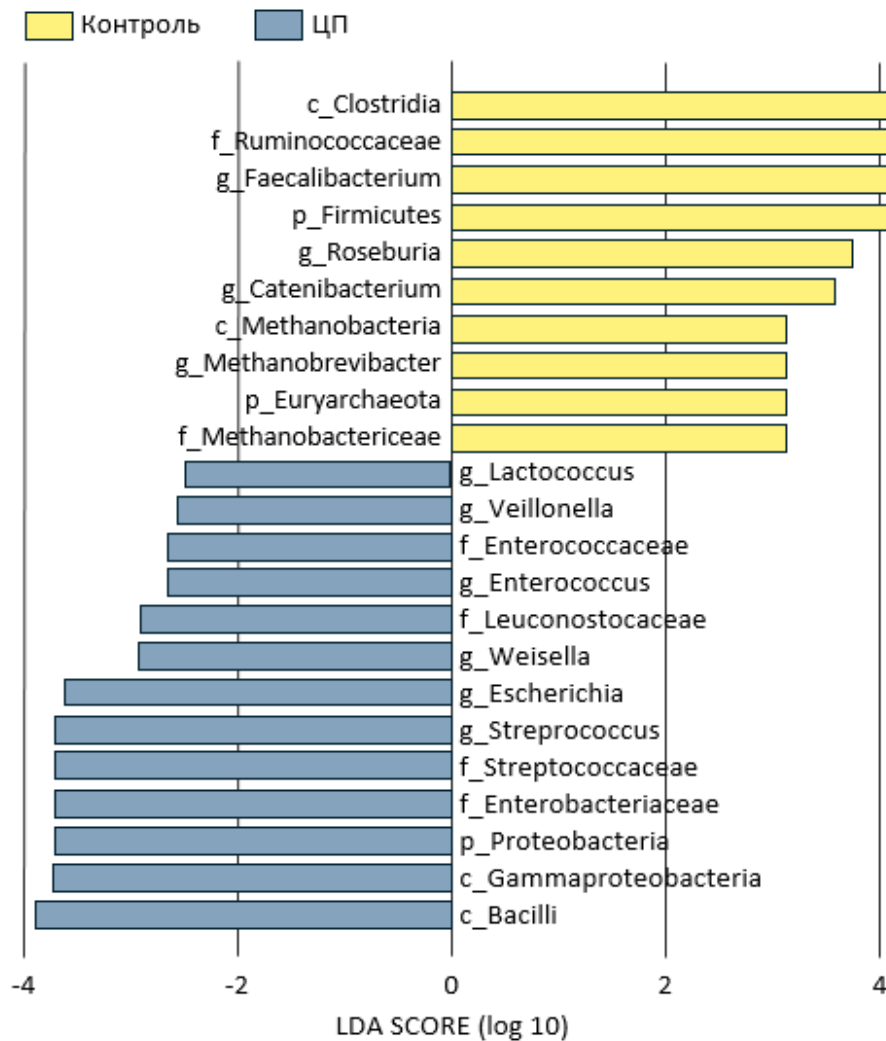


Рисунок 13 – Гистограмма показателей LDA, отражающая количество таксонов в микробиоте кишечника пациентов с циррозом печени без тромбоза воротной вены и в группе Контроля

При сравнении группы с подпечёночной ПГ с Контролем выявились следующие различия: обнаружено более высокое относительное количество бактерий типа Actinobacteria, класса Actinobacteria, семейства Bifidobacteriaceae, рода *Bifidobacterium*; типа Proteobacteria, класса Gammaproteobacteria, семейства Enterobacteriaceae, рода *Escherichia*; класса Bacilli, включая семейства Enterococcaceae (род *Enterococcus*) и Streptococcaceae (род *Streptococcus*), род *Veillonella*. Одновременно в данной группе отмечалось снижение доли бактерий типа Firmicutes, класса Clostridia, включая семейства Ruminococcaceae (роды *Faecalibacterium* и *Gemmiger*) и роды *Roseburia* и *Catenibacterium*; типа Euryarchaeota, класса Methanobacteria, семейства Methanobacteriaceae, рода *Methanobrevibacter*; семейства Porphyromonadaceae и рода *Parabacteroides*, относящихся к типу Bacteroidota (Рисунок 14).

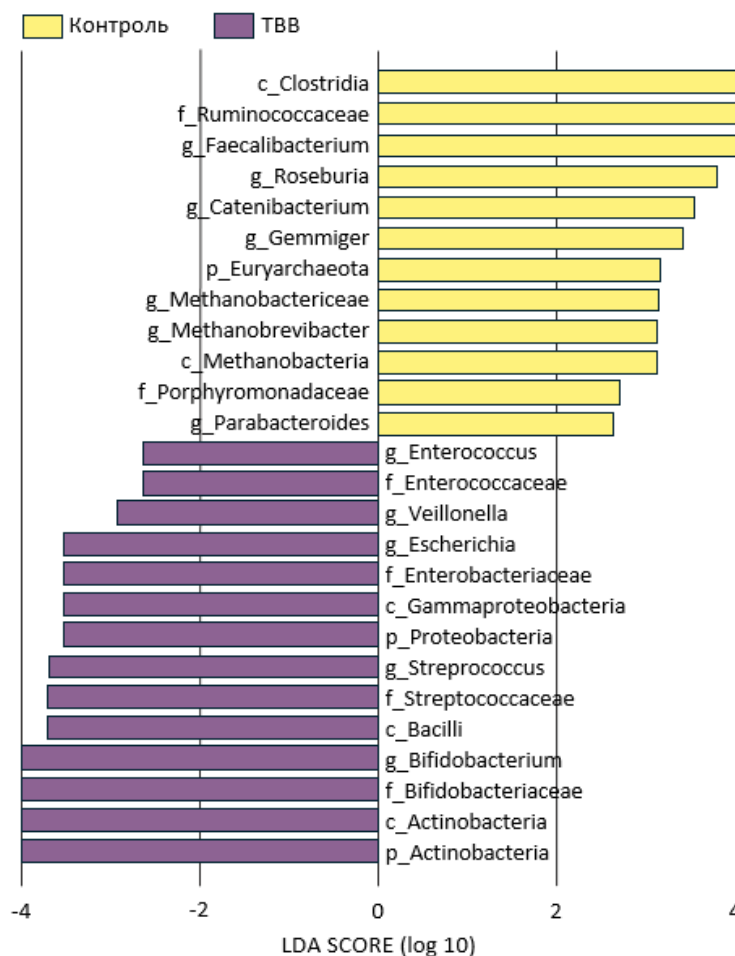


Рисунок 14 – Гистограмма показателей LDA, отражающая количество таксонов в микробиоте кишечника пациентов с нецирротическим тромбозом воротной вены и в группе Контроля

При этом, у пациентов с нецирротическим ТБВ, а также у пациентов с ЦП, по сравнению со здоровыми лицами, отмечалось повышение относительной представленности бактерий типа Proteobacteria, класса Gammaproteobacteria, семейства Enterobacteriaceae, рода *Escherichia*; класса Bacilli, включая семейства Enterococcaceae (род *Enterococcus*) и Streptococcaceae (род *Streptococcus*), рода *Veillonella*. Одновременно в данной группе отмечалось снижение доли бактерий типа Firmicutes, класса Clostridia, включая семейства Ruminococcaceae (род *Faecalibacterium*) и рода *Roseburia*; а также представителей типа Euryarchaeota, класса Methanobacteria, семейства Methanobacteriaceae, рода *Methanobrevibacter*. С другой стороны, у них было более высокое относительное содержание бактерий типа Actinobacteria, класса Actinobacteria, семейства Bifidobacteriaceae, рода *Bifidobacterium* и более низкое содержание бактерий рода *Gemmiger* и *Catenibacterium*, по сравнению со здоровыми людьми, чего не наблюдалось в группах с ЦП (Рисунок 14).

У пациентов с нецирротическим ТБВ, по сравнению с пациентами с ЦП без ТБВ, в микробиоте кишечника отмечалось повышение относительной представленности бактерий типа Actinobacteria, класса Actinobacteria, семейства Bifidobacteriaceae, рода *Bifidobacterium* и снижение относительной представленности бактерий семейства Leuconostocaceae, рода *Weissella* и *Lactococcus*; а также семейства Porphyromonadaceae и рода *Parabacteroides* (Рисунок 15).

При сравнении пациентов с цирротическим и нецирротическим ТБВ в группе «ТБВ» обнаружено повышение относительной представленности бактерий типа Actinobacteria, класса Actinobacteria, семейства Bifidobacteriaceae, рода *Bifidobacterium*; класса Coriobacteriia, семейства Coriobacteriaceae, рода *Collinsella* и снижение относительной представленности бактерий рода *Coprobacillus* (Рисунок 16).

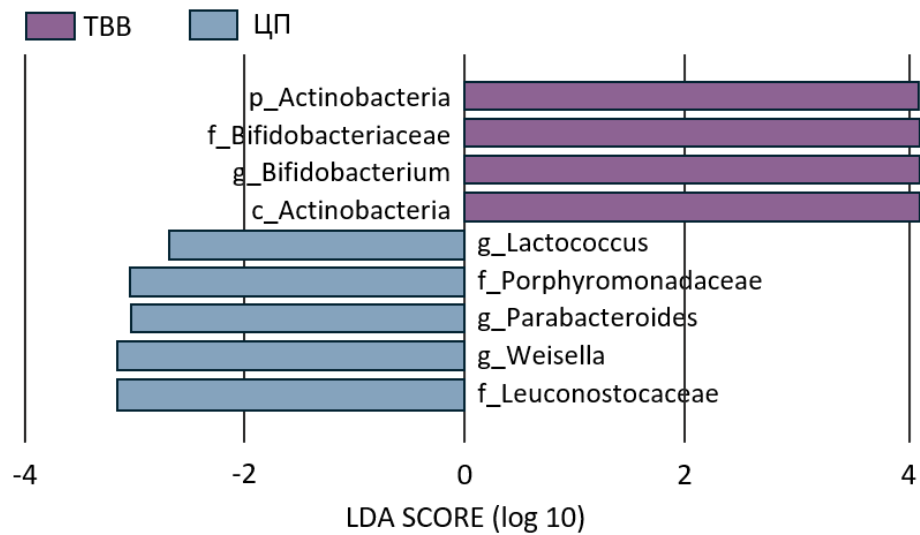


Рисунок 15 – Гистограмма показателей LDA, отражающая количество таксонов в микробиоте кишечника пациентов с нецирротическим тромбозом воротной вены и в группе цирроза печени без тромбоза

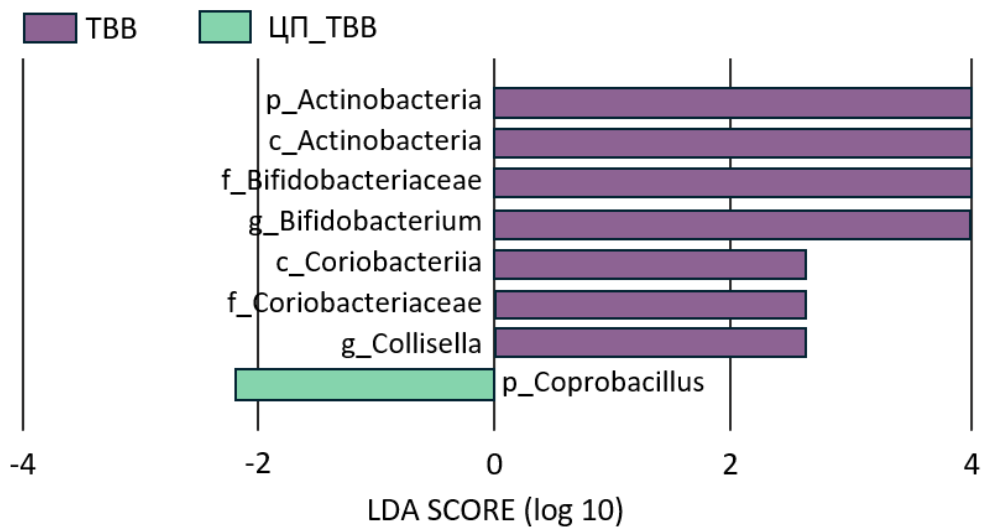


Рисунок 16 – Гистограмма показателей LDA, отражающая количество таксонов в микробиоте кишечника пациентов с нецирротическим и цирротическим тромбозом воротной вены

У пациентов с ЦП без ТБВ, по сравнению с пациентами с ЦП и ТБВ, в составе кишечной микробиоты отмечалось повышение относительной представленности семейства *Leuconostocaceae* и рода *Weissella*, относящихся к типу Firmicutes (Рисунок 17).

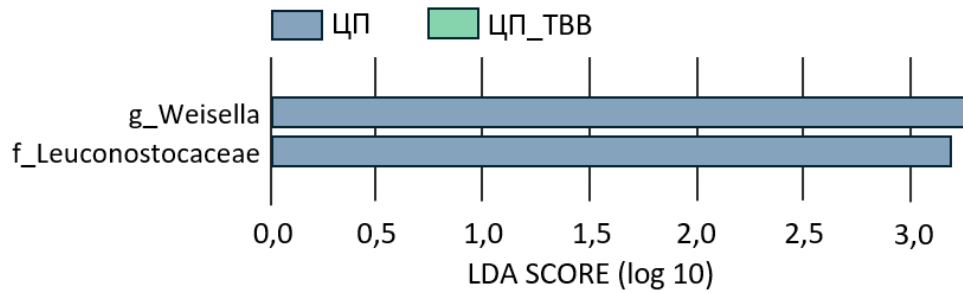
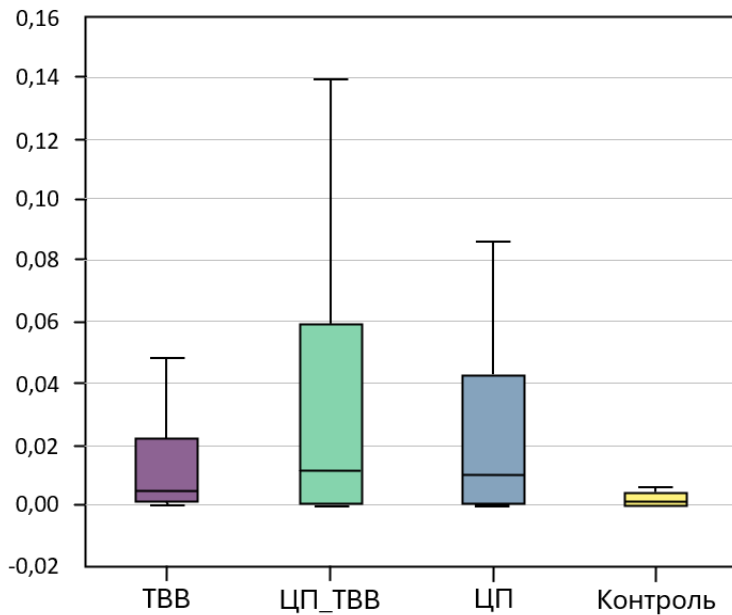


Рисунок 17 – Гистограмма показателей LDA, отражающая количество таксонов в микробиоте кишечника пациентов с циррозом печени с и без тромбоза воротной вены

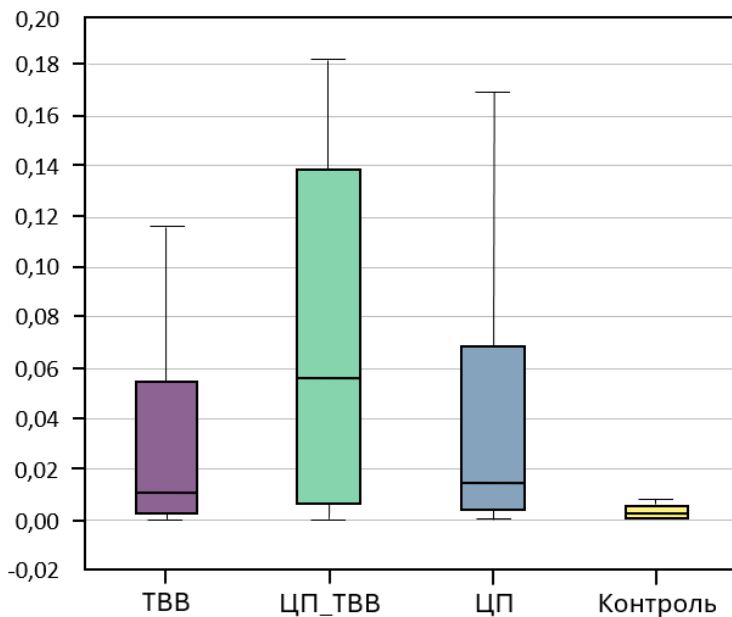
3.2.5. Сравнение состава кишечной микробиоты на уровне таксонов в группах с портальной гипертензией и в контроле

При попарном сравнении всех четырех групп на уровне основных таксонов, содержание бактерий типа *Proteobacteria* и класса *Bacilli* было статистически значимо увеличено во всех группах с ПГ по сравнению с Контролем. Для бактерий типа *Proteobacteria* значения p составили 0,033, 0,052 и 0,018 для групп «ТВВ», «ЦП_ТВВ» и «ЦП» при сравнении с контролем, соответственно (значение $p = 0,052$ близко к принятому уровню значимости) (Рисунок 18). Для бактерий класса *Bacilli* при сравнении ТВВ vs. Контроль $p = 0,001$, для ЦП_ТВВ vs. Контроль $p < 0,001$, для ЦП vs. Контроль $p < 0,001$ (Рисунок 19). При этом различий между группами с различными типами ПГ (ТВВ vs. ЦП_ТВВ, ТВВ vs. ЦП и ЦП_ТВВ vs. ЦП) по содержанию бактерий типа *Proteobacteria* и класса *Bacilli* не выявлено (Рисунок 18, 19).



Группы	Значение p
ТВВ vs. Контроль	0,033
ЦП ТВВ vs. Контроль	0,052
ЦП vs. Контроль	0,018
ТВВ vs. ЦП ТВВ	0,675
ТВВ vs. ЦП	0,590
ЦП ТВВ vs. ЦП	0,980

Рисунок 18 – Содержание Proteobacteria в исследованных группах

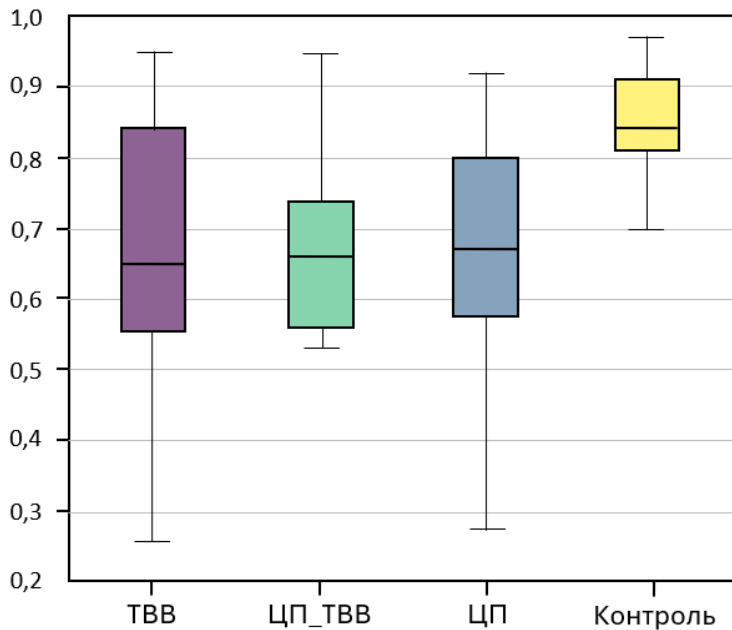


Группы	Значение p
ТВВ vs. Контроль	0,001
ЦП ТВВ vs. Контроль	<0,001
ЦП vs. Контроль	<0,001
ТВВ vs. ЦП ТВВ	0,069
ТВВ vs. ЦП	0,263
ЦП ТВВ vs. ЦП	0,235

Рисунок 19 – Содержание Bacilli в исследованных группах

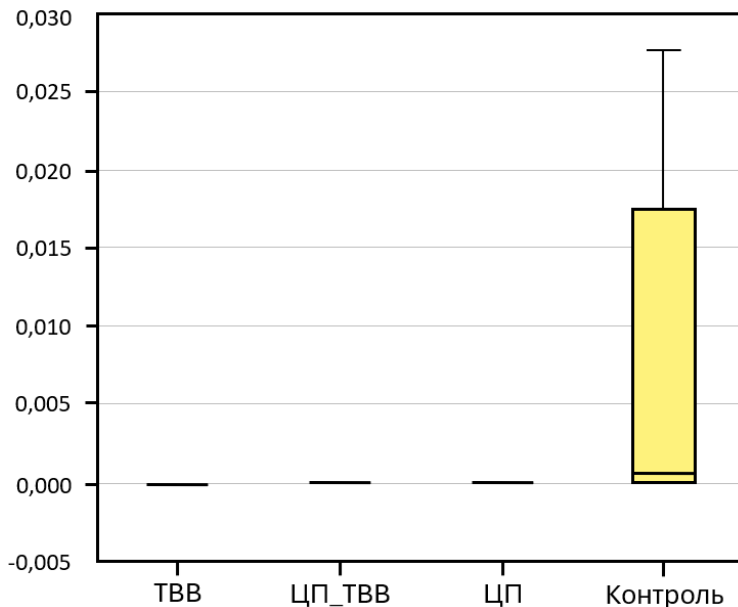
Относительная численность бактерий из класса Clostridia и бактерий типа Euryarchaeota была снижена во всех группах с ПГ по сравнению с контролем. Для бактерий из класса Clostridia значения p составили 0,01 при сравнении ТВВ с контролем, < 0,001 при сравнении групп с внутрипечёночной ПГ («ЦП_ТВВ» и «ЦП») с контролем (Рисунок 20). Для бактерий типа Euryarchaeota при сравнении ТВВ vs. Контроль $p = 0,045$, для ЦП_ТВВ vs. Контроль $p = 0,006$, для ЦП vs.

Контроль $p = 0,001$ (Рисунок 21). Существенных различий между группами с различными типами ПГ не выявлено (Рисунок 20, 21).



Группы	Значение p
ТВВ vs. Контроль	0,010
ЦП ТВВ vs. Контроль	<0,001
ЦП vs. Контроль	<0,001
ТВВ vs. ЦП ТВВ	0,823
ТВВ vs. ЦП	0,590
ЦП ТВВ vs. ЦП	0,862

Рисунок 20 – Содержание Clostridia в исследованных группах

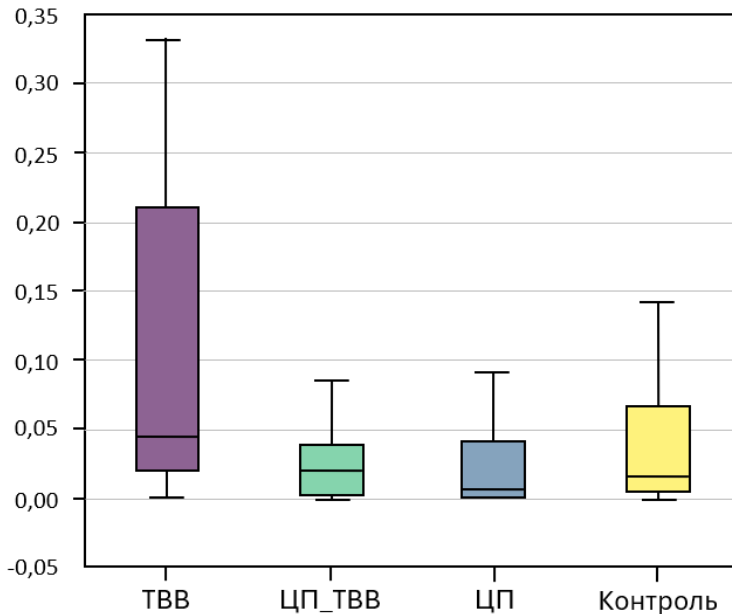


Группы	Значение p
ТВВ vs. Контроль	0,045
ЦП ТВВ vs. Контроль	0,006
ЦП vs. Контроль	0,001
ТВВ vs. ЦП ТВВ	0,152
ТВВ vs. ЦП	0,149
ЦП ТВВ vs. ЦП	0,655

Рисунок 21 – Содержание Euryarchaeota в исследованных группах

Относительная численность бактерий типа Actinobacteria была увеличена только в группе «ТВВ» ($p=0,008$), в то время как в обеих группах с циррозом она статистически значимо не отличалась от контрольной (Рисунок 22). Более того,

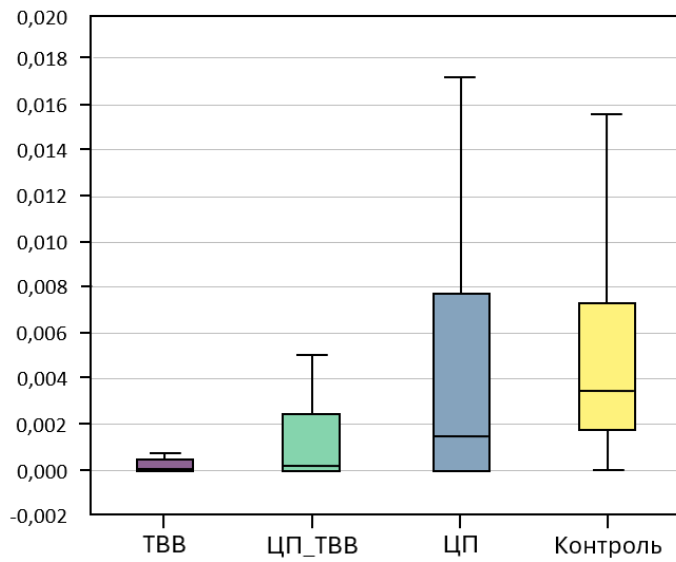
относительная представленность этих бактерий в группе «ТВВ» было выше, чем у пациентов с внутриспечёночной ПГ ($p < 0,001$ при сравнении с пациентами с циррозом без ТВВ, $p=0,010$ при сравнении с пациентами с циррозом и ТВВ) (Рисунок 22).



Группы	Значение p
ТВВ vs. Контроль	0,008
ЦП ТВВ vs. Контроль	0,816
ЦП vs. Контроль	0,255
ТВВ vs. ЦП ТВВ	0,010
ТВВ vs. ЦП	<0,001
ЦП ТВВ vs. ЦП	0,492

Рисунок 22 – Содержание Actinobacteria в исследованных группах

Относительная представленность бактерий из семейства Porphyromonadaceae была значительно снижена в группах с ТВВ (как цирротического так и нецирротического генеза) по сравнению с Контролем ($p < 0,001$ в группе с нецирротическим неопухолевым ТВВ и $p=0,003$ в группе пациентов с циррозом и ТВВ), в то время как у пациентов с ЦП без ТВВ она статистически значимо не отличалась от контрольной группы ($p = 0,089$; Рисунок 23).



Группы	Значение p
ТВВ vs. Контроль	<0,001
ЦП ТВВ vs. Контроль	0,003
ЦП vs. Контроль	0,089
ТВВ vs. ЦП ТВВ	0,435
ТВВ vs. ЦП	0,015
ЦП ТВВ vs. ЦП	0,131

Рисунок 23 – Содержание Porphyromonadaceae в исследованных группах

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В первую часть исследования, посвященную оценке частоты и факторов риска ПЭ типа В, включены 44 пациента с нецирротическим неопухолевым ТВВ, относящимся к редким (орфанным) заболеваниям. У всех пациентов основным проявлением ТВВ служила подпечёночная ПГ.

Во второй части исследования проведено сравнение частоты ПЭ, уровня аммиака и состава кишечной микробиоты при различных типах ПГ. Для этого дополнительно к группе пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ (подпечёночная ПГ) были включены пациенты с внутripечёночной ПГ: с циррозом и наличием или без ТВВ. Учитывая ограниченные возможности проведения секвенирования образцов, в эту часть исследования включено 25 пациентов из общей когорты с нецирротическим неопухолевым ТВВ, в группы сравнения - 29 пациентов с ЦП, 15 пациентов с ЦП и ТВВ и 22 человека в контрольную группу.

У 31 (71%) пациента в общей когорте удалось установить следующие факторы риска развития нецирротического неопухолевого ТВВ: у 14 (32%) случаев выявлялись факторы, действовавшие в неонатальном периоде (омфалит, катетеризация пупочной вены, сепсис), у 6 (14%) - *JAK2* положительная истинная полицитемия, у 2 (5%) - мутация G20210A в гене *F2* [6], у 4 (9%) - дефицит антитромбина III и протеина C, S, в 5 (11%) случаях установленные другие этиологические факторы, такие как вакцин-индуцированная иммунная тромбоцитопения, прием комбинированных оральных контрацептивов, острый панкреатит. Мутация гена *F5* (rs6025), АФС не выявлены ни у одного нашего пациента. У 13 (29%) случаев причину ТВВ установить не удалось [6].

Эти данные согласуются с большими международными исследованиями по изучению этиологических факторов нецирротического ТВВ. Так, неонатальные факторы выявляются в 3–26% случаев, *JAK2* положительные МПЗ – в 16–53%, мутация в гене фактора *F2* (rs77375493) – у 1–40% пациентов, Лейденская мутация в гене *F5* выявляется от 3 до 32% случаев [12, 108, 206, 253], дефицит антитромбина III и протеина C, S – в 1–30%, частота приема оральных контрацептивов варьирует

от 7 до 44% [1, 24, 105, 158, 263, 270]. В 25–30% случаев ТВВ установить его причину не удастся [24].

Такая высокая гетерогенность связана с такими факторами, как возрастной состав когорты: в исследованиях с преобладанием молодых пациентов крайне высока доля неонатальных причин [26, 99, 100, 106, 137]; в исследованиях с преобладанием пациентов старшего возраста будет резко выше доля JAK2-положительных МПЗ [24, 82, 179].

В нашем исследовании не было пациентов с Лейденской мутацией. По данным популяционных исследований Лейденская мутация встречается у 5–10% населения Европы [95, 98, 111]. Отсутствие мутации в гене *F5* в нашей когорте наиболее вероятно, обусловлено небольшой численностью группы.

Основным проявлением ПГ независимо от ее типа служили ВРВ пищевода: группы не различались по частоте и степени тяжести ВРВ (ВРВ пищевода наблюдалось в 76–93% случаев, при этом у каждого второго–третьего пациента ВРВ пищевода 2–3 степени), по частоте кровотечений, которые наблюдались у 35–44% пациентов, и вмешательств на ВРВ (ЭЛ, прошивание вен, наложение портосистемного анастомоза), которые проводились у 55–67% пациентов, а также по частоте применения неселективных бета-адреноблокаторов (они применялись у каждого 2 пациента / они применялись в 52% случаев в группе «ТВВ», в 80% случаев в группе «ЦП_ТВВ» и в 66% - в группе «ЦП»). Эти результаты согласуются с данными опубликованных исследований, в которых показано, что ключевые клинические проявления ПГ развиваются с сопоставимой частотой и тяжестью вне зависимости от ее типа (подпечёночная или внутripечёночная) [80, 235]. Формирование портокавальных коллатералей является универсальным компенсаторным механизмом в ответ на повышение давления в ВВ [80, 159, 235], при этом частота применения неселективных бета-адреноблокаторов и выполнения инвазивных вмешательств на ВРВ для уменьшения риска кровотечений из ВРВ сопоставима во всех группах и составила 52–80% и 55–67%, соответственно. Эти данные согласуются с ранее опубликованными исследованиями [76, 235].

Еще одним проявлением ПГ во всех группах являлась спленомегалия и гиперспленизм. Увеличенная селезенка секвестрирует и разрушает форменные элементы крови, в первую очередь тромбоциты [138, 251, 258], однако при ЦП к гиперспленизму присоединяется второй фактор – снижение продукции тромбопоэтина (ТПО) гепатоцитами [50, 194]. Установлена связь между тяжестью ЦП и выраженностью тромбоцитопении [7, 33, 37, 244]. Характерной особенностью гиперспленизма у пациентов с подпечёночной ПГ являлась легкая степень тромбоцитопении (медиана составила $124 \times 10^9/\text{л}$), по сравнению с группами с внутripечёночной ПГ (медиана составила $60 \times 10^9/\text{л}$ для пациентов с ЦП и ТВВ и $75 \times 10^9/\text{л}$ для пациентов с ЦП без ТВВ; $p = 0,003$) и отсутствие лейкопении. Снижение концентрации лейкоцитов в группах с циррозом по сравнению с группой «ТВВ» ($3,6 \times 10^9/\text{л}$ в группах с внутripечёночной ПГ и $4,7 \times 10^9/\text{л}$ в группе с подпечёночной ПГ; $p = 0,021$) связывается с нарушением баланса факторов, стимулирующих кроветворение, с угнетением костного мозга в результате применения противовирусных препаратов и прямого токсического воздействия алкоголя у пациентов с ЦП [13, 14, 44, 122, 163].

Существенным отличием пациентов с нецирротическим ТВВ от групп с циррозом служило отсутствие асцита 2–3 ст. Только у пятой части пациентов в группе «ТВВ» наблюдался асцит 1 ст. по IAS. Эти данные отражают разницу в патогенезе подпечёночной и внутripечёночной ПГ и показывают ключевую роль сохранной функции печени в группе «ТВВ» для профилактики развития тяжелого асцита. Альбумин обеспечивает до 80% онкотического давления плазмы, что предотвращает массивный выход жидкости в межклеточное пространство и брюшную полость даже при значительном повышении портального давления [185]. Асцит у пациентов с нецирротическим ТВВ редко требует диуретической терапии [24, 64], в нашем исследовании пациенты в группе «ТВВ» не принимали калийсберегающие или петлевые диуретики, 7–10 пациентов с внутripечёночной ПГ (35–47%) принимали фуросемид или торасемид.

Отличительной особенностью группы с подпечёночной ПГ являлась большая длительность ПГ – 96 (33; 306) месяцев (медиана составила 8 лет). Это обусловлено

тем, что у части пациентов ($n=7$, 28%) ТБВ развился еще в детском возрасте, при этом пациенты доживают до среднего ожидаемого уровня продолжительности жизни, если сама причина ТБВ не ассоциирована с повышенной смертностью, и осложнения ПГ удается профилактировать [24, 164, 165]. Длительность ПГ у пациентов с ЦП различалась в зависимости от наличия ТБВ. В группе ЦП_ТБВ она составила 5 лет и 3 месяца, что на 3 года и 1 месяц больше, чем в группе без ТБВ. Это согласуется с данными исследований, в которых показано, что заболеваемость ТБВ увеличивается с длительностью анамнеза ЦП [15–17, 49, 197].

Существенным отличием группы с подпечёночной ПГ («ТБВ») по сравнению с пациентами с циррозом была сохранность белок-синтетической функции печени: отсутствовала гипоальбуминемия и гипербилирубинемия, ПВ и АЧТВ были в пределах референтных значений; также отсутствовал биохимический синдром цитолиза и холестаза. Это является ключевой патофизиологической характеристикой пациентов с нецирротическим неопухолевым ТБВ и объясняет более благоприятное течение. Данные согласуются с немногочисленными зарубежными исследованиями [24, 71, 236, 190] и нашли свое отражение в клинических рекомендациях EASL [104].

Частота ПЭ у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТБВ оценена в обеих частях нашего исследования и была сходной. Частота скрытой шунтовой ПЭ, диагностированной на основании бланковых психометрических тестов, в общей когорте ($n=44$) составила 20,5%, во второй части исследования ($n=25$) составила 24%, явная ПЭ не выявлена. Аналогичных исследований, проведенных в Российской Федерации найти, не удалось. Полученные данные согласуются с результатами зарубежных исследований, большая часть которых проведена в странах Восточного мира: частота явной шунтовой ПЭ в отдельных исследованиях составляет 0–7% [58, 140, 181], скрытой ПЭ от 7 до 60% [94, 130, 174, 211, 241].

В метаанализе, проведенном в 2023 году S. Giri и соавт. [204] показана значительная неоднородность в распространенности ПЭ в разных исследованиях, при этом при расчете общей распространенности - около трети пациентов (32,9%) с нецирротической ПГ имеют скрытую ПЭ в анамнезе независимо от возрастной

группы, явная шунтовая ПЭ встречается крайне редко - в 1,2% случаев. По данным метаанализа I.C. Lucas и соавт. от 2025 года [203] распространенность ПЭ у пациентов с нецирротической ПГ составляет 12 % (95 % ДИ: 6-24; I2 83 %, $p < 0,01$) при высокой гетерогенности, при этом общая распространенность в исследованиях, оценивающих скрытую ПЭ, составляет 21 % (95 % ДИ: 11-38; I2 73 %, $p < 0,01$), а распространенность явной ПЭ - 4 % (95 % ДИ: 1-15; I2 83 %, $p < 0,01$). Высокая гетерогенность у этой популяции пациентов может объясняться большим разнообразием выбранных диагностических критериев: бланковые психометрические тесты; психометрические тесты с использованием портативных устройств, такие как тест Струпа, тест на ингибиторный контроль, SCAN-тест, а также нейрофизиологический тест – КЧСМ [203].

Выявление скрытой шунтовой ПЭ у каждого пятого пациента в проведенном исследовании указывает на то, что, несмотря на отсутствие явных клинических симптомов, определяется изменение когнитивных функций, которое может негативно влиять на качество жизни, способность к управлению автомобилем и выполнению работы, требующей концентрации внимания по аналогии с пациентами с циррозом [143]. Это определяет необходимость активного скрининга на скрытую ПЭ у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ.

Полное отсутствие случаев явной ПЭ в нашей когорте может объясняться тем, что сохраняемая синтетическая функция печени является ключевым защитным фактором. В отличие от пациентов с ЦП, у которых ПЭ является следствием сочетанного воздействия портосистемного шунтирования и печеночно-клеточной недостаточности [4, 156], у пациентов с нецирротическим ТВВ патогенез ПЭ в первую очередь обусловлен исключительно наличием спонтанных портосистемных коллатералей, через которые аммиак и другие нейротоксины минуют печень [93, 130, 246].

Среди пациентов с внутripечёночной формой ПГ в нашем исследовании частота скрытой энцефалопатии типа С находилась в диапазоне 31–33% и не отличалась от пациентов с нецирротическим ТВВ. При этом частота явной ПЭ у пациентов с циррозом составила 33–35%. Эти данные согласуются с результатами

других исследований, в которых явная ПЭ у пациентов с циррозом диагностируется в 30–40% на разных этапах течения заболевания [77, 129, 202, 210], а скрытая ПЭ развивается у 20–80% пациентов с ЦП [4, 175, 193, 273].

В предиктивные модели, построенные на исход – наличие скрытой ПЭ у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ вошли: наличие больших (≥ 10 мм в диаметре) портосистемных шунтов (спонтанных или наложенных оперативно), ВРВ желудка, спленомегалия ($> 15,0$ см по длиннику), гипераммониемия (концентрация аммиака > 88 мкмоль/л), концентрация непрямого билирубина $> 15,3$ мкмоль/л, мочевины $> 4,2$ ммоль/л и натрия $< 140,8$ ммоль/л.

В подгруппе пациентов со скрытой шунтовой ПЭ чаще, чем без ПЭ, определялись большие (≥ 10 мм в диаметре) портосистемные анастомозы (оперативно наложенные и/или спонтанные). В зарубежных исследованиях также было показано, что наличие больших спонтанных или наложенных оперативно анастомозов является фактором риска [31, 34, 130, 171]. При проведении многофакторного анализа эта переменная вошла в три лучших модели логистической регрессии, построенной на исход – наличие шунтовой ПЭ (AUC 0,967–0,971).

В подгруппе со скрытой шунтовой ПЭ у 4 (44%) пациентов анастомозы были наложены оперативно: спленоренальный анастомоз (n=2, 22%), мезентерикокавальный (n=1, 11%), трансъюгулярный внутрипечёночный (n=1, 11%). В подгруппе без ПЭ (40% оперативно наложенных анастомозов) – чаще всего оперативно накладывали мезентерикокавальный шунт (29%), спленоренальный (9%) и трансъюгулярный внутрипечёночный (3%). Статистически значимых различий по частоте различных вариантов наложенных шунтов между группами с наличием и отсутствием скрытой ПЭ не выявлено ($p = 0,809$). Среди спонтанных анастомозов в подгруппе с шунтовой ПЭ статистически значимо чаще выявлялись спленоренальные (3 (33%) vs. 2 (6%) в подгруппе без ПЭ; $p = 0,020$), спленогастральные анастомозы выявлялись только в подгруппе с шунтовой ПЭ – 2 случая (22%), $p = 0,005$. По данным литературы чаще всего с развитием ПЭ

ассоциирован мезентерикокавальный анастомоз за счет сброса большого объема крови из ВВВ, дренирующей кишечник, сразу в нижнюю полую вену. Напротив, дистальный спленоренальный анастомоз, сбрасывающий кровь из СВ, дренирующей селезенку и частично желудок приводит к более низкой частоте ПЭ за счет сохранения перфузии печени портальной кровью из мезентериальных вен [21, 85]. Среди спонтанных анастомозов по данным исследований у пациентов с нецирротическим ТВВ, чаще всего выявляются спленоренальный и гастроренальные анастомозы, реже спленогастральные [64], что согласуется с полученными данными.

Большие портосистемные шунты служат значимым фактором риска в развитии ПЭ, дополнительно к печеночно-клеточной недостаточности и у пациентов с циррозом: наличие больших портосистемных шунтов ассоциировано с тяжелой и персистирующей формой ПЭ, плохо поддающейся медикаментозному лечению [134], которая в некоторых случаях требует закрытия шунта [93, 144, 171].

Группы с подпечёночной ПГ («ТВВ») и с внутripечёночной («ЦП_ТВВ» и «ЦП») не различались по частоте наложенных спленоренальных анастомозов (8% vs. 7%; $p = 0,984$), и по частоте TIPS (4% vs. 7%; $p = 0,422$). В группе «ТВВ» статистически значимо чаще накладывались мезентерикокавальные анастомозы по сравнению с группой «ЦП» - шесть (24%) vs. 0 (0%) ($p = 0,006$); различий по сравнению с группой «ЦП_ТВВ» не выявлено ($p = 0,163$). Все пациенты с циррозом и оперативно наложенными анастомозами относились к классу А по Child-Pugh. Среди больших спонтанных анастомозов в группе с подпечёночной ПГ по сравнению с группами с внутripечёночной ПГ статистически значимо реже выявлялись спленоренальные анастомозы – 16% vs. 45–47% ($p = 0,048$). Различий в частоте выявления спонтанных спленогастральных анастомозов не выявлено ($p = 0,781$).

По данным литературы, значительный риск развития ПЭ наблюдается после TIPS как у пациентов с нецирротическим, так и у пациентов с цирротическим ТВВ, так как формируется шунт большого диаметра (8–10мм) и создается массивный сброс чисто портальной крови в нижнюю полую вену [124, 255].

Среди спонтанных анастомозов по данным опубликованных исследований, чаще всего у пациентов с циррозом выявляются спленоренальные анастомозы, которые ассоциированы с риском развития ПЭ [34]. При этом размер спонтанного шунта увеличивается с нарастанием тяжести печеночной дисфункции [34].

Частота наличия ВРВ желудка у пациентов с ТВВ была больше в группе с шунтовой ПЭ 4 (44%) по сравнению с 10 (29%) в группе без ПЭ, однако различия не были статистически значимыми. Включение ВРВ желудка в многофакторные прогностические модели ПЭ, с одной стороны, свидетельствует о том, что этот признак служит индикатором тяжелой ПГ, ассоциированной с портосистемными шунтами. В частности, наличие ВРВ желудка может указывать на более выраженную ПГ, которая способствует развитию обширной сети спонтанных портосистемных шунтов, включая крупные (≥ 10 мм), которые, в свою очередь являются ключевым фактором риска. С другой стороны, ВРВ желудка в многофакторной модели взаимодействует с другими переменными (размер шунтов, уровень аммиака) усиливая прогностический эффект друг друга.

У пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ в группах с и без ПЭ выявлена спленомегалия, которая является общим признаком для всех пациентов с ПГ. С помощью многофакторного анализа установлена ее прогностическая ценность и определена точка разделения (cutoff) по длиннику селезенки, составляющая 15,0 см. Это подтверждает важность степени спленомегалии – как параметра тяжести ПГ при ее подпечёночном типе.

Ключевым фактором шунтовой ПЭ является гипераммониемия. Предположение о роли аммиака в развитии нервно-психических изменений у собак с наложенным портокавальным анастомозом (фистулой Экка) сделано 130 лет назад, в Императорском институте экспериментальной медицины России группой физиологов, возглавляемая И.П. Павловым и М.В. Ненцким [2]: у животных в моче отмечалось повышение концентрации аммонийных солей [83, 184]. У пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ концентрация аммиака капиллярной крови была повышенной и значимо не отличалась от пациентов с циррозом 83 (47; 118) мкмоль/л vs. 99 (57; 147) мкмоль ($p=0,217$). Полученные данные,

демонстрирующие сопоставимый уровень гипераммониемии у пациентов с подпечёночной и внутрипечёночной ПГ, указывают на то, что ведущим механизмом развития шунтовой энцефалопатии является именно объем портосистемного шунтирования, а не печеночно-клеточная недостаточность.

У пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ гипераммониемия чаще выявлялась в подгруппе с шунтовой ПЭ. Точка деления по концентрации аммиака составила 88 мкмоль/л, шансы выявления шунтовой ПЭ при наличии гипераммониемии, превышающей эту точку деления возрастают в 15 раз (ОШ 15,3 (95% ДИ 1,7–137,4; $p = 0,015$).

Установлена прямая зависимость между уровнем гипераммониемии и степенью портосистемного шунтирования. Наличие больших портосистемных шунтов ассоциировано с повышением концентрации аммиака в крови более чем в 2,5 раза (медиана 103 (81;130) мкмоль/л против 43 (32;74) мкмоль/л при отсутствии шунтов, $p < 0,01$). Полученные данные согласуются с единичными зарубежными исследованиями, в которых показана ключевая роль гипераммониемии в развитии шунтовой ПЭ и определена диагностическая ценность определения концентрации аммиака в крови у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ [171, 174]. Так, в исследовании Р. Sharma и соавт. [174] концентрация аммиака была выше у пациентов со скрытой ПЭ (83,1 мкмоль/л vs. 44,7 мкмоль/л, $p < 0,001$) по сравнению с пациентами без ПЭ, а скрытая ПЭ чаще встречалась у пациентов со спонтанными портосистемными шунтами. В недавнем исследовании В.Л. Меепа и соавт. [171] венозная концентрация аммиака была значительно выше у пациентов со скрытой ПЭ и спонтанными портосистемными шунтами (82,4 мкмоль vs. 47,1 мкмоль/л, $p = 0,001$). Дополнительным механизмом гипераммониемии может рассматриваться повышенная кишечная продукция аммиака при сохранной детоксикационной функции печени [152].

Аммиак обезвреживается в орнитиновом цикле в печени с образованием мочевины, а также путем образования глутамина в печени, мышцах и головном мозге [135]. Концентрация мочевины у пациентов с нецирротическим ТВВ и в подгруппе с ПЭ и без ПЭ находилась в пределах референтных значений, однако в

подгруппе со скрытой ПЭ была выше, и вошла в предиктивные модели с точкой разделения 4,2 ммоль/л (AUC 0,967–0,971). В отличии от пациентов с ЦП, у которых уровень мочевины снижен из-за нарушения обезвреживающей функции печени, у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТБВ функция печени сохранена, и более высокая концентрация мочевины у пациентов с ПЭ может отражать более высокую активность орнитинового цикла [134].

В модель шунтовой ПЭ включен не прямой билирубин (AUC 0,968). Пациенты со скрытой шунтовой ПЭ имели более высокий уровень непрямого билирубина. В опубликованных работах по шунтовой ПЭ такие данные не упоминаются. Точка разделения для непрямого билирубина (cutoff) составила 15,3 мкмоль/л. Повышенный уровень непрямого билирубина можно объяснить шунтированием его из селезенки (после распада эритроцитов) в общий кровоток минуя печень по портосистемным шунтам. Еще одной причиной более высокой концентрации непрямого билирубина у пациентов с шунтовой ПЭ может служить нарушение печеночной перфузии из-за выраженных портосистемных анастомозов, которая в свою очередь может приводить к дисфункции гепатоцитов и к снижению активности УДФ-глюкуронозилтрансферазы. Билирубин как фактор риска развития ПЭ изучен и у пациентов с циррозом: в некоторых исследованиях для прогнозирования ПЭ предложено соотношение альбумин-билирубин [192, 195]. Вместе с этим уровень билирубина входит в наиболее часто используемые в клинической практике шкалы оценки тяжести цирроза (Child-Pugh, MELD). Чем выше билирубин, тем хуже функция печени и, следовательно, выше риск и тяжесть ПЭ.

У пациентов с шунтовой ПЭ получены статистически значимые более низкие значения концентрации натрия чем у пациентов без ПЭ. При этом концентрация натрия находилась в пределах референтного интервала (cutoff составила 140,8 ммоль/л). Концентрация натрия вошла в состав предиктивной модели (AUC 0,968). Гипонатриемия является одним из факторов риска ПЭ типа С, развиваясь при кровотечениях из ВРВ, нарушения электролитного баланса, обезвоживании [4, 129, 167]. Более низкий уровень натрия в сыворотке крови ассоциирован с более

высокой частотой развития ПЭ у пациентов с циррозом [40, 67, 134]. В крупном метаанализе A. Sepehrinezhad и соавт. [66], включавшем 2683 пациента, выявлено, что у пациентов с ЦП с и без ПЭ концентрация натрия в крови оставалась в пределах референтных значений, однако пациенты с ЦП и ПЭ имели более низкий уровень натрия по сравнению с пациентами с ЦП без ПЭ (135,9 ммоль/л vs. 137,7 ммоль/л; $p < 0,00001$). Гипонатриемия стимулирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, вода перемещается из внеклеточного пространства в клетки головного мозга, вызывая незначительный отек астроцитов [40, 121, 202], это состояние делает мозг более уязвимым к нейротоксическому воздействию аммиака, который является ключевым фактором в развитии ПЭ. Хотя снижение натрия в данном случае не достигает уровня гипонатриемии, даже небольшие сдвиги в сочетании с другими факторами (главным образом, накоплением осмотически активного глутамина вследствие детоксикации аммиака) могут усугублять отек астроцитов и способствовать нарушению их функции и нейротрансмиссии.

При исследовании микробиоты у пациентов с разными видами ПГ, выявлено, что все основные проявления специфического для цирроза дисбиоза кишечника (увеличение относительной представленности бактерий типа *Proteobacteria* и класса *Bacilli* и снижение доли бактерий класса *Clostridia*) также наблюдались у пациентов с подпечёчной ПГ. Это указывает на значимую роль ПГ [115], а не снижение функции печени в развитии специфичного для цирроза дисбиоза кишечника, который также определен в ранее опубликованной работе R. Maslennikov и соавт. [119].

Патогенетическая роль дисбиоза кишечника, связанного с ЦП, можно представить следующим образом. Бактерии класса *Clostridia* образуют короткоцепочечные жирные кислоты и другие компоненты, которые укрепляют кишечный барьер. Таким образом, снижение численности этих бактерий при ЦП связано с повышением проницаемости кишечного барьера. Бактерии типа *Proteobacteria* напротив образуют эндотоксин и вместе с бактериями класса *Bacilli*, являясь факультативными анаэробами, способны проникать в живые ткани

организма человека (бактериальная транслокация), что приводит к системной воспалительной реакции. Последнее способствует развитию системной вазодилатации, задержке жидкости, гипердинамическому кровообращению, усугубляющему ПГ [114, 116, 119].

Также обнаружено снижение содержания метанообразующих архей в кишечнике при обоих типах ПГ: внутрипечёночной и подпечёночной. Полученные данные ранее не публиковались и значение этих изменений в патогенезе ПГ еще предстоит определить. Согласно данным международных исследований уровень метанообразующих архей повышается при ожирении и снижается при анорексии, что может быть связано с контролем массы тела [52]. Внутрипечёночная и подпечёночная ПГ часто ассоциированы с саркопенией, уменьшением мышечной массы и общей массы тела, что может быть связано с дефицитом архей в кишечнике [233]. Количество архей, продуцирующих метан, уменьшается при воспалительных заболеваниях кишечника, что также может указывать на их защитную роль против развития повреждений кишечника [52].

Проведенное исследование также показало, что у пациентов с подпечёночной ПГ, в отличие от внутрипечёночной ПГ, уровень полезных бифидобактерий из семейства *Actinobacteria* был значительно повышен. Можно предположить это как компенсаторную реакцию, которая связана с сохранением функции печени у этих пациентов. Полученные данные ранее не публиковались.

Еще одной интересной находкой стало обнаружение снижения относительной представленности бактерий семейства *Porphyromonadaceae* в кишечной микробиоте при ТВВ, независимо от его генеза (нецирротический / цирротический), эти изменения не обнаружены при циррозе без ТВВ. Точная роль этих бактерий в кишечнике человека не установлена, но известно, что их уровень повышен в кишечнике долгожителей [245].

В качестве гипотезы, объясняющей сходные изменения состава кишечной микробиоты у пациентов с подпечёночной и внутрипечёночной ПГ можно предположить следующую: причиной дисбиоза является портальная гастропатия и энтеропатия, которые развиваются как реакции на застой венозной крови в желудке

и кишечнике. Это приводит к снижению защитной функции желудка и тонкого кишечника и замедлению перистальтики тонкого кишечника [75, 157, 257]. Бактерии, рост которых характеризует дисбиоз кишечника, характерный для ЦП, скорее всего, имеют оральное происхождение. В норме они погибают в желудке и тонком кишечнике. Однако эти защитные механизмы могут нарушаться при ПГ. Наряду с замедлением перистальтики тонкого кишечника, это может способствовать их чрезмерному росту и подавлению полезных бактерий. Для проверки этой гипотезы необходимы новые экспериментальные и клинические исследования.

Выявление нарушения состава кишечной микробиоты при ПГ может быть показанием к назначению препаратов, влияющих на кишечную микробиоту, включая пробиотики. Недавние обзоры показали положительный эффект от применения этих препаратов при ЦП [209], а также у пациентов в критическом состоянии [117].

Ограничения, направления для дальнейших исследований.

Для изучения частоты и факторов риска шунтовой ПЭ у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ выполнено поперечное исследование со сплошным набором пациентов [3]; в период 2022–2025 гг. включено 44 пациента. Учитывая низкую распространённость нецирротического неопухолевого ТВВ в общей популяции (около 0,05%) [268], данная патология относится к редким (орфанным) заболеваниям, поэтому достигнутый объём выборки ($n=44$) отражает фактически доступную когорту пациентов за период исследования и является сопоставимым с подходами, применяемыми при изучении редких нозологий.

Поперечный дизайн позволил в ограниченные сроки получить данные о распространённости шунтовой ПЭ и выявить клиничко-лабораторные факторы, ассоциированные с её наличием. Вместе с тем такой дизайн исследования предполагает выявление ассоциаций, а не установление причинно-следственных связей и не позволяет оценить динамику показателей во времени [18]. Возможное влияние систематических ошибок (в том числе селекции пациентов специализированного центра, эффекта выживаемости и различий в мотивации

участия) учитывалось при интерпретации результатов. Одним из ограничений исследования является структура выборки пациентов с циррозом по классам Child–Pugh: преобладание пациентов с классами В/С (60%) при меньшей доле класса А (40%), что отражает особенности набора пациентов преимущественно в условиях стационара. Учитывая установленную зависимость частоты ПЭ от тяжести цирроза, это могло привести к смещению оценки распространенности ПЭ и ограничивает возможность прямого сравнения с исследованиями, включающими иное распределение пациентов по классам Child–Pugh.

Для минимизации влияния потенциальных смешивающих факторов использованы чёткие критерии включения и невключения, которые могли повлиять на психические функции. Для верификации скрытой ПЭ применялся комплекс бланковых психометрических тестов (ТСЧ и ТЦС) с возрастной стратификацией нормативных значений; диагноз устанавливался только при изменении показателей обоих тестов, что повысило специфичность диагностики. С помощью методов многомерной статистики построены предиктивные модели с исключительно высокой диагностической точностью (AUC 0,967–0,971), имеющие потенциальную клиническую применимость для стратификации риска ПЭ типа В. Дополнительно проводился тщательный анализ первичной медицинской документации; в модели включались показатели с долей пропусков не более 5%, а отсутствующие значения замещались средними величинами в подгруппах с учётом возраста и пола, что позволило снизить риск смещения результатов.

В исследовании микробиоты число пациентов в отдельных группах было ограниченным, что потенциально могло снижать статистическую мощность для выявления более тонких различий в составе микробиоты, имеющих клиническое значение; это отражает объективные сложности набора пациентов с редкими формами ПГ. Кроме того, в рамках настоящей работы не проводилась оценка состояния кишечного барьера, моторики тонкой кишки и секреции антибактериальных молекул — факторов, которые могут влиять на состав микробиоты и представляют интерес для дальнейших исследований.

В качестве направлений для дальнейших исследований можно рассматривать: углубленное изучение патогенеза шунтовой ПЭ на более крупных когортах пациентов; исследование роли гипераммониемии в ассоциации с другими патогенетическими факторами (воспаление, окислительный стресс, изменения в микробиоте кишечника); проведение количественной оценки объема шунтирования и изучение его корреляции с концентрацией аммиака в крови и тяжестью когнитивных нарушений. Целесообразно проведение проспективных долгосрочных исследований для определения факторов, которые позволяют оценивать естественное течение шунтовой ПЭ и прогнозировать ее прогрессирование в явную форму, а также оценивать ее влияние на качество жизни, трудоспособность и выживаемость пациентов.

Перспективным направлением дальнейших исследований представляется изучение взаимосвязи между градиентом венозного давления в печени и составом микробиоты, а также оценка состояния кишечного барьера, перистальтики тонкой кишки и секреции антибактериальных молекул. Особый интерес представляет сравнительный анализ микробиоты в подгруппах пациентов с подпечёночной ПГ с наличием и отсутствием шунтовой ПЭ. Проведение проспективных исследований с использованием модуляторов кишечной микробиоты позволит выработать лечебные подходы коррекции дисбиоза у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТБВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе работы, установлено, что общая частота шунтовой энцефалопатии у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ составляет 24%, при этом все выявленные случаи были представлены скрытой формой. Частота скрытой энцефалопатии оказалась сопоставимой с таковой у пациентов с ЦП как с тромбозом, так и без него, тогда как отсутствие явной энцефалопатии у больных с сохранной функцией печени обусловило более низкую общую распространённость данного осложнения по сравнению с циррозом. Полученные результаты свидетельствуют о самостоятельной роли портосистемного шунтирования в развитии когнитивных нарушений независимо от наличия выраженной печёночной недостаточности.

Показано, что ведущими факторами риска развития шунтовой энцефалопатии являются наличие крупных портосистемных шунтов, гипергаммиемия, а также ряд клинико-лабораторных показателей, отражающих тяжесть ПГ и метаболические нарушения. Выявлена высокая диагностическая значимость определения уровня аммиака капиллярной крови: повышение его концентрации ассоциировано с многократным увеличением вероятности наличия энцефалопатии. Это подтверждает универсальную роль гипергаммиемии как ключевого патогенетического механизма ПЭ типов В и С.

При исследовании кишечной микробиоты установлено, что у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ формируются дисбиотические изменения, сходные с таковыми при ЦП и характеризующиеся увеличением относительной представленности условно-патогенных микроорганизмов и снижением доли таксонов, ассоциированных с метаболическим и барьерным благополучием кишечника. Полученные данные позволяют предположить, что ПГ сама по себе способна играть самостоятельную роль в формировании дисбиоза даже при сохранной функции печени.

Практическая значимость работы заключается в обосновании необходимости активного скрининга скрытой энцефалопатии у пациентов с нецирротическим

неопухолевым ТВВ с использованием психометрических методов, а также в целесообразности определения уровня аммиака для стратификации риска и выбора гипоаммониемической терапии. Выявление крупных портосистемных шунтов должно рассматриваться как важный критерий повышенного риска когнитивных нарушений и учитываться при диспансерном наблюдении данной категории больных.

Таким образом, результаты исследования расширяют представления о патогенезе ПЭ типа В и подтверждают, что у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ данное осложнение является распространённым, клинически значимым и недооценённым состоянием, требующим активного выявления и своевременной коррекции.

ВЫВОДЫ

1. Общая частота шунтовой энцефалопатии у пациентов с нецирротическим неопухолевым тромбозом воротной вены составила 24%, что статистически значимо ниже по сравнению с частотой печёночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени как без тромбоза воротной вены (66%), так и при его наличии (67%) ($p = 0,004$).

2. Шунтовая энцефалопатия в изученной группе пациентов с нецирротическим неопухолевым тромбозом воротной вены представлена исключительно скрытой формой; частота этой формы не отличалась от таковой у пациентов с циррозом печени как без тромбоза, так и при его наличии (31% и 33%, соответственно, $p = 0,780$).

3. Развитие шунтовой энцефалопатии ассоциировано с наличием больших (≥ 10 мм в диаметре) портосистемных шунтов (спонтанных или наложенных оперативно), ВРВ желудка, спленомегалии (длина селезенки $> 15,0$ см по длиннику), гипераммониемии (концентрация аммиака > 88 мкмоль/л), повышенных концентраций непрямого билирубина ($> 15,3$ мкмоль/л) и мочевины ($> 4,2$ ммоль/л) и сниженной концентрации натрия ($< 140,8$ ммоль/л). АУС для моделей логистической регрессии, включающих эти факторы, составила: 0,96–0,97.

4. Гипераммониемия является ключевым фактором развития шунтовой энцефалопатии: у пациентов с нецирротическим неопухолевым тромбозом воротной вены она выявлялась статистически значимо чаще в группе с шунтовой энцефалопатией по сравнению с пациентами без энцефалопатии - 100% vs. 60% ($p = 0,004$). Наличие гипераммониемии ассоциировалось с 15-кратным увеличением шансов выявления шунтовой энцефалопатии (ОШ 15,3; 95% ДИ 1,7–137,4; $p = 0,015$). Концентрация аммиака капиллярной крови не различалась при ПЭ типов В и С: 83 (47; 118) vs. 99 (57; 147) мкмоль/л ($p = 0,217$).

5. Подпечёночная и внутripечёночная портальная гипертензия характеризуются сходными изменениями кишечной микробиоты: в обеих группах

диагностирован дисбиоз, характеризующийся увеличением относительной представленности бактерий типа *Proteobacteria* и класса *Bacilli* и снижением доли бактерий класса *Clostridia*, а также метанобразующих архей типа *Euryarchaeota*.

6. Подпечёночная и внутripечёночная портальная гипертензия различаются повышением относительной представленности бифидобактерий типа *Actinobacteria* у пациентов с подпечёночной портальной гипертензией.

7. В кишечной микробиоте при тромбозе воротной вены независимо от его генеза (нецирротический или цирротический) обнаружено снижение относительной представленности семейства *Porphyromonadaceae* по сравнению с пациентами с циррозом без тромбоза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с нецирротическим неопухолевым тромбозом воротной вены после оперативного наложения портосистемного шунта или при обнаружении спонтанного портосистемного шунта целесообразно исключать скрытую печёночную энцефалопатию с помощью психометрических тестов.

2. Определение концентрации аммиака капиллярной крови у пациентов с нецирротическим неопухолевым тромбозом воротной вены позволяет прогнозировать наличие шунтовой энцефалопатии: наличие гипераммониемии в 15 раз повышает шансы наличия шунтовой энцефалопатии.

3. Ключевой фактор риска развития шунтовой энцефалопатии – гипераммониемия, что позволяет рекомендовать гипоаммониемическую терапию как патогенетически обоснованную.

4. Нарушение состава кишечной микробиоты у пациентов с подпечёночной портальной гипертензией сходно с изменениями у пациентов с циррозом, что позволяет рассматривать назначение препаратов, модулирующих кишечную микробиоту, аналогично применяемым при циррозе печени.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

АФС – антифосфолипидный синдром

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВВВ – верхняя брыжеечная вена

ВВ – воротная вена

ВРВ – варикозное расширение вен

ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДИ – доверительный интервал

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КТ – компьютерная томография

КТВВ – кавернозная трансформация воротной вены

КЧСМ – критическая частота слияния мельканий

МКБ – мочекаменная болезнь

МПЗ – миелопролиферативные заболевания

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ПВ – протромбиновое время

ПГ – портальная гипертензия

ПЭ – печеночная энцефалопатия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СВ – селезеночная вена

СД2 – сахарный диабет второго типа

ТВВ – тромбоз воротной вены

ТСЧ – тест связи чисел

ТЦС – тест цифра-символ

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП – хроническая болезнь почек

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЦП – цирроз печени

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭЛ – эндоскопическое лигирование

ЩФ – щелочная фосфатаза

ASV (amplicon sequence variant) – вариант последовательности ампликона

AUC (area under the curve) – площадь под кривой

BCAA (branched-chain amino acids) – аминокислоты с разветвлёнными боковыми цепями

LDA (linear discriminant analysis) – линейный дискриминантный анализ

LOLA – L-орнитин-L-аспартат

MELD (model for end-stage liver disease) – модель для оценки терминальной стадии заболевания печени

PCoA (principal coordinates analysis) – анализ главных координат

PERMANOVA (permutational multivariate analysis of variance) – перестановочный многомерный дисперсионный анализ

PERMDISP (permutational analyses of multivariate dispersions) – перестановочный анализ многомерных дисперсий

PHES (psychometric hepatic encephalopathy score) – психометрическая шкала оценки выраженности ПЭ

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Внепеченочная портальная гипертензия и тромбоз воротной вены (обзор литературы) / Е. Е. Фандеев, Е. Д. Любивый, Г. Д. Гонсалвес [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2015. – Т. 20. – № 1. – С. 45-58.
2. Диагностическое и прогностическое значение гипераммониемии у пациентов с циррозом печени, печеночной энцефалопатией и саркопенией (соглашение специалистов) / М. Ю. Надинская, М. В. Маевская, И. Г. Бакулин [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2024. – Т. 34. – № 1. – С. 85-100.
3. 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.
4. 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.
5. Павлов, Ч. С. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия / Ч. С. Павлов, И. В. Дамулин, В. Т. Ивашкин // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2016. – Т. 26. – № 1. – С. 44-53.
6. Полиморфизмы генов свертывания у пациентов с детским дебютом нецирротического тромбоза воротной вены / М. Ю. Надинская, К. А. Гуляева, Э. Трашкун [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2025. – Т. 35. – № 6. – С. 60-71.
7. 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.

8. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024623600 Российская Федерация. Клиническая, лабораторная и инструментальная характеристика пациентов с нецирротическим неопухолевым тромбозом воротной вены – база данных : № 2024623302 : заявл. 31.07.2024 : опубл. 16.08.2024 / Надинская М. Ю., Гуляева К. А., Привалов М. А., Волков Д. П., Трашкун Э. М., Дадунц Д. А., Ивашкин В. Т. // Федеральная служба по интеллектуальной собственности. – Бюллетень № 8.

9. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024625309 Российская Федерация. Клиническая, лабораторная и инструментальная характеристика пациентов с циррозом печени и тромбозом воротной вены – база данных : № 2024625078 : заявл. 08.11.2024 : опубл. 19.11.2024 / Надинская М. Ю., Кодзоева Х. Б., Гуляева К. А., Островская А. С., Ивашкин В. Т. // Федеральная служба по интеллектуальной собственности. – Бюллетень № 11.

10. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024669365 Российская Федерация. Программа по учёту пациентов с нецирротическим неопухолевым тромбозом воротной вены в Российской Федерации – программа для ЭВМ : № 2024667823 : заявл. 31.07.2024 : опубл. 16.08.2024 / Надинская М. Ю., Гуляева К. А., Привалов М. А., Волков Д. П., Трашкун Э. М., Дадунц Д. А., Ивашкин В. Т. // Федеральная служба по интеллектуальной собственности. – Бюллетень № 8.

11. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024687906 Российская Федерация. Программа по учёту пациентов с циррозом печени и тромбозом воротной вены в Российской Федерации – программа для ЭВМ : № 2024686618 : заявл. 08.11.2024 : опубл. 22.11.2024 / Надинская М. Ю., Кодзоева Х. Б., Гуляева К. А., Островская А. С., Ивашкин В. Т. // Федеральная служба по интеллектуальной собственности. – Бюллетень № 12.

12. Тромбофилия как причина внепеченочной портальной гипертензии / Е. А. Киценко, Е. Д. Любимый, Е. А. Лукина, И. Б. Коршунов // Анналы хирургической гепатологии. – 2007. – Т. 12. – № 2. – С. 26-30.

13. 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.

14. 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, колопроктологии. Приложение. – 2019. – Т. 29. – № 2 S53. – С. 45.

15. 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.

16. 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, колопроктологии. Приложение. – 2023. – Т. 32. – № 1 S61. – С. 34.

17. Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени: случай-контроль / К. А. Ульянова, Х. Б. Кодзоева, С. И. Рогачева [и др.] – Текст: непосредственный // Сборник тезисов XIII Международной (XXII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. – Москва: ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 2018. – С. 70-71.

18. 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.

19. A longitudinal systems biology analysis of lactulose withdrawal in hepatic encephalopathy / J. S. Bajaj, P. M. Gillevet, N. R. Patel [et al.] // *Metabolic Brain Disease*. – 2012. – Vol. 27. – № 2. – P. 205-215.
20. A model for predicting development of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis / O. Riggio, P. Amodio, A. Farcomeni [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2015. – Vol. 13. – № 7. – P. 1346-1352.
21. A prospective randomized trial of the selective distal splenorenal shunt / B. Langer, L. E. Rotstein, R. M. Stone [et al.] // *Surgery, Gynecology and Obstetrics*. – 1980. – Vol. 150. – № 1. – P. 45-48.
22. A risk score to predict the development of hepatic encephalopathy in a population-based cohort of patients with cirrhosis / E. B. Tapper, N. D. Parikh, N. Sengupta [et al.] // *Hepatology*. – 2018. – Vol. 68. – № 4. – P. 1498-1507.
23. Acute liver failure / W. Bernal, G. Auzinger, A. Dhawan, J. Wendon // *The Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – № 9736. – P. 190-201.
24. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study / A. Plessier, S. Darwish-Murad, M. Hernandez-Guerra [et al.] // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 51. – № 1. – P. 210-218.
25. Advances in psychometric tests for screening minimal hepatic encephalopathy: from paper-and-pencil to computer-aided assessment / M. Luo, P. Ma, L. Li, W. K. Cao // *Turkish Journal of Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 30. – № 5. – P. 398-407.
26. Aetiology and management of extrahepatic portal vein obstruction in children: King's College Hospital experience / N. Abd El-Hamid, R. M. Taylor, D. Marinello [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2008. – Vol. 47. – № 5. – P. 630-634.
27. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing / S. Middeldorp, R. Nieuwlaat, L. Baumann Kreuziger [et al.] // *Blood Advances*. – 2023. – Vol. 7. – № 22. – P. 7101-7138.
28. Ammonia toxicity: from head to toe? / S. Dasarathy, R. P. Mookerjee, V. Rackayova [et al.] // *Metabolic Brain Disease*. – 2017. – Vol. 32. – № 2. – P. 529-538.

29. Amodio, P. Current diagnosis and classification of hepatic encephalopathy / P. Amodio // *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. – 2018. – Vol. 8. – № 4. – P. 432-437.
30. Amodio, P. Hepatic encephalopathy: diagnosis and management / P. Amodio // *Liver International*. – 2018. – Vol. 38. – № 6. – P. 966-975.
31. Analysis of influencing factors on hepatic encephalopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension / M. Liu, W. T. He, D. S. Chen, D. H. Hu // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. – 2019. – Vol. 27. – № 9. – P. 673-676.
32. Anderson, M. J. A new method for non-parametric multivariate analysis of variance / M. J. Anderson // *Austral Ecology*. – 2001. – Vol. 26. – № 1. – P. 32-46.
33. 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*. – 2005. – Vol. 37. – № 10. – P. 779-785.
34. Association between portosystemic shunts and increased complications and mortality in patients with cirrhosis / M. Simón-Talero, D. Roccarina, J. Martínez [et al.] // *Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 154. – № 6. – P. 1694-1705.
35. Association between sarcopenia and hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis / K. Wijarnpreecha, M. Werlang, P. Panjawan [et al.] // *Annals of Hepatology*. – 2020. – Vol. 19. – № 3. – P. 245-250.
36. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013 / R. Jalan, J. Fernandez, R. Wiest [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2014. – Vol. 60. – № 6. – P. 1310-1324.
37. Bashour, F. N. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease / F. N. Bashour, J. C. Teran, K. D. Mullen // *American Journal of Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 95. – № 10. – P. 2936-2939.
38. Basu, P. P. Clinical and neurologic manifestation of minimal hepatic encephalopathy and overt hepatic encephalopathy / P. P. Basu, N. J. Shah // *Clinical Liver Disease*. – 2015. – Vol. 19. – № 3. – P. 461-472.

39. Baveno VII - renewing consensus in portal hypertension / R. de Franchis, J. Bosch, G. Garcia-Tsao [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2022. – Vol. 76. – № 4. – P. 959-974.
40. Bengus, A. Hyponatremia – predictor of adverse prognosis in cirrhosis / A. Bengus, R. D. Babiuc // *Journal of Medicine and Life*. – 2012. – Vol. 5. – № 2. – P. 176-178.
41. Benzodiazepines and risk for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and ascites / L. Grønbaek, H. Watson, H. Vilstrup, P. Jepsen // *United European Gastroenterology Journal*. – 2018. – Vol. 6. – № 3. – P. 407-412.
42. Bile acid-mediated sphingosine-1-phosphate receptor 2 signaling promotes neuroinflammation during hepatic encephalopathy in mice / M. McMillin, G. Frampton, S. Grant [et al.] // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. – 2017. – Vol. 11. – P. 191.
43. Bile acids content in brain of common duct ligated rats / V. Tripodi, M. Contin, M. A. Fernández, A. Lemberg // *Annals of Hepatology*. – 2012. – Vol. 11. – № 6. – P. 930-934.
44. Bone marrow assessment in liver cirrhosis patients with otherwise unexplained peripheral blood cytopenia / S. E. Koschade, L. M. Moser, A. Sokolovskiy [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12. – № 13. – P. 4373.
45. Bosch, J. The portal hypertension syndrome: etiology, classification, relevance, and animal models / J. Bosch, Y. Iwakiri // *Hepatology International*. – 2018. – Vol. 12. – № 1 Suppl. – P. 1-10.
46. Bosoi, C. R. Identifying the direct effects of ammonia on the brain / C. R. Bosoi, C. F. Rose // *Metabolic Brain Disease*. – 2009. – Vol. 24. – № 1. – P. 95-102.
47. Bosoi, C. R. Induction of systemic oxidative stress leads to brain oedema in portacaval shunted rats / C. R. Bosoi, M. Tremblay, C. F. Rose // *Liver International*. – 2014. – Vol. 34. – № 9. – P. 1322-1329.
48. Butterworth, R. F. Neurosteroids in hepatic encephalopathy: novel insights and new therapeutic opportunities / R. F. Butterworth // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2016. – Vol. 160. – P. 94-97.

49. 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.

50. Causes of peripheral cytopenia in hepatitic cirrhosis and portal hypertensive splenomegaly / Y. Lv, W. Yee Lau, H. Wu [et al.] // *Experimental Biology and Medicine* (Maywood). – 2017. – Vol. 242. – № 7. – P. 744-749.

51. Cerebrospinal fluid metabolomics highlights dysregulation of energy metabolism in overt hepatic encephalopathy / N. Weiss, P. Barbier Saint Hilaire, B. Colsch [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2016. – Vol. 65. – № 6. – P. 1120-1130.

52. Chaudhary, P. P. Methanogens in humans: potentially beneficial or harmful for health / P. P. Chaudhary, P. L. Conway, J. Schlundt // *Applied Microbiology and Biotechnology*. – 2018. – Vol. 102. – № 7. – P. 3095-3104.

53. Clearing the confusion over hepatic encephalopathy after TIPS creation: incidence, prognostic factors, and clinical outcomes / L. C. Casadaban, A. Parvinian, J. Minocha [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2015. – Vol. 60. – № 4. – P. 1059-1066.

54. Clinical course and mortality by etiology of liver cirrhosis in Sweden: a population based, long-term follow-up study of 1317 patients / E. Nilsson, H. Anderson, K. Sargenti [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2019. – Vol. 49. – № 11. – P. 1421-1430.

55. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study / P. Jepsen, P. Ott, P. K. Andersen [et al.] // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 51. – № 5. – P. 1675-1682.

56. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings / M. Casado, J. Bosch, J. C. García-Pagán [et al.] // *Gastroenterology*. – 1998. – Vol. 114. – № 6. – P. 1296-1303.

57. Clinical trial: oral zinc in hepatic encephalopathy / Y. Takuma, K. Nouse, Y. Makino [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2010. – Vol. 32. – № 9. – P. 1080-1090.

58. Clues for minimal hepatic encephalopathy in children with noncirrhotic portal hypertension / L. D'Antiga, P. Dacchille, C. Boniver [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2014. – Vol. 59. – № 6. – P. 689-694.
59. Cognitive impairment in non-cirrhotic portal hypertension: highlights on physiopathology, diagnosis and management / S. Gioia, S. Nardelli, O. Riggio [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 101.
60. Cognitive impairment predicts the occurrence of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt / S. Nardelli, S. Gioia, C. Pasquale [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 111. – № 4. – P. 523-528.
61. Comparative efficacy of treatment options for the prevention of post-TIPS hepatic encephalopathy: a systematic review and network meta-analysis / Z. Ahmed, M. Hassan, S. F. Arif [et al.] // *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. – 2023. – Vol. 32. – № 1. – P. 70-76.
62. Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial / A. Mas, J. Rodés, L. Sunyer [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2003. – Vol. 38. – № 1. – P. 51-58.
63. Comparison of rifaximin and lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy: a prospective randomized study / Y. H. Paik, K. S. Lee, K. H. Han [et al.] // *Yonsei Medical Journal*. – 2005. – Vol. 46. – № 3. – P. 399-407.
64. Consensus on extra-hepatic portal vein obstruction / S. K. Sarin, J. D. Sollano, Y. K. Chawla [et al.] // *Liver International*. – 2006. – Vol. 26. – № 5. – P. 512-519.
65. Correction of hyponatraemia improves cognition, quality of life, and brain oedema in cirrhosis / V. Ahluwalia, D. M. Heuman, G. Feldman [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2015. – Vol. 62. – № 1. – P. 75-82.
66. Correlation of ammonia and blood laboratory parameters with hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis / A. Sepehrinezhad, N. G. Moghaddam, N. Shayan, S. Sahab Negah // *PLoS One*. – 2024. – Vol. 19. – № 9. – P. e0307899.

67. Correlation of serum sodium level with severity of hepatic encephalopathy / J. Sardar, M. Asim, M. Nadeem [et al.] // *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*. – 2022. – Vol. 16. – № 1. – P. 836-838.
68. Covert hepatic encephalopathy is independently associated with poor survival and increased risk of hospitalization / K. R. Patidar, L. R. Thacker, J. B. Wade [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 109. – № 11. – P. 1757-1763.
69. Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy / P. Sharma, B. C. Sharma, V. Puri, S. K. Sarin // *Journal of Hepatology*. – 2007. – Vol. 47. – № 1. – P. 67-73.
70. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy / G. Kircheis, M. Wettstein, L. Timmermann [et al.] // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 35. – № 2. – P. 357-366.
71. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy / B. Condat, F. Pessione, S. Hillaire [et al.] // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 120. – № 2. – P. 490-497.
72. DADA2: high-resolution sample inference from Illumina amplicon data / B. J. Callahan, P. J. McMurdie, M. J. Rosen [et al.] // *Nature Methods*. – 2016. – Vol. 13. – № 7. – P. 581-583.
73. D'Amico, G. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies / G. D'Amico, G. Garcia-Tsao, L. Pagliaro // *Journal of Hepatology*. – 2006. – Vol. 44. – № 1. – P. 217-231.
74. Davis, B. C. The human gut microbiome in liver diseases / B. C. Davis, J. S. Bajaj // *Seminars in Liver Disease*. – 2017. – Vol. 37. – № 2. – P. 128-140.
75. Decompensated cirrhotics have slower intestinal transit times as compared with compensated cirrhotics and healthy controls / B. Chander Roland, G. Garcia-Tsao, M. M. Ciarleglio [et al.] // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 47. – № 10. – P. 888-893.
76. de Franchis, R. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal

hypertension / R. de Franchis, Baveno VI Faculty // *Journal of Hepatology*. – 2015. – Vol. 63. – № 3. – P. 743-752.

77. Dharel, N. Definition and nomenclature of hepatic encephalopathy / N. Dharel, J. S. Bajaj // *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. – 2015. – Vol. 5. – № 1 Suppl. – P. S37-S41.

78. Diabetes as a risk factor for hepatic encephalopathy in cirrhosis patients / P. Jepsen, H. Watson, P. K. Andersen, H. Vilstrup // *Journal of Hepatology*. – 2015. – Vol. 63. – № 5. – P. 1133-1138.

79. Diabetes mellitus is associated with hepatic encephalopathy in patients with HCV cirrhosis / S. H. Sigal, C. M. Stanca, N. Kontorinis [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 101. – № 7. – P. 1490-1496.

80. Diagnosis and management of ectopic varices in portal hypertension / T. H. Tranah, J. S. Nayagam, S. Gregory [et al.] // *Lancet Gastroenterology and Hepatology*. – 2023. – Vol. 8. – № 11. – P. 1046-1056.

81. Diagnosis and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver / R. K. Dhiman, R. Kurmi, K. K. Thumbaru [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2010. – Vol. 55. – № 8. – P. 2381-2390.

82. Diagnostic value of the JAK2 V617F mutation for latent chronic myeloproliferative disorders in patients with Budd-Chiari syndrome and/or portal vein thrombosis / S. Karaköse, N. Oruç, M. Zengin, U. S. Akarca // *Turkish Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 26. – № 1. – P. 42-48.

83. Die Eck'sche Fistel zwischen der unteren Hohlvene und der Pfortader und ihre Folgen für den Organismus / M. Hahn, O. Massen, M. Nencki, J. Pawlow // *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*. – 1893. – Vol. 32. – P. 161-210.

84. Dinarvand, P. Protein C deficiency / P. Dinarvand, K. A. Moser // *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. – 2019. – Vol. 143. – № 10. – P. 1281-1285.

85. Distal splenorenal shunt vs. portal-systemic shunt: current status of a controlled trial / H. O. Conn, R. H. Resnick, N. D. Grace [et al.] // *Hepatology*. – 1981. – Vol. 1. – № 2. – P. 151-160.

86. Dröge, W. Free radicals in the physiological control of cell function / W. Dröge // *Physiological Reviews*. – 2002. – Vol. 82. – № 1. – P. 47-95.
87. DuPont, H. L. Review article: the antimicrobial effects of rifaximin on the gut microbiota / H. L. DuPont // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2016. – Vol. 43. – № 1 Suppl. – P. 3-10.
88. Duration of the acute hepatic encephalopathy episode determines survival in cirrhotic patients / M. Ventura-Cots, I. Carmona, C. Moreno [et al.] // *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 11. – P. 1756283X17743419.
89. Effects of branched-chain amino acids on parameters evaluating sarcopenia in liver cirrhosis: systematic review and meta-analysis / A. Ismaiel, C. Bucsa, A. Farcas [et al.] // *Frontiers in Nutrition*. – 2022. – Vol. 9. – P. 749969.
90. Efficacy of branched chain amino acids supplementation in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis / G. Konstantis, C. Pourzitaki, M. Chourdakis [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 2022. – Vol. 41. – № 6. – P. 1171-1190.
91. Efficacy of oral L-ornithine-L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. Results of a randomized, lactulose-controlled study / J. L. Poo, J. Góngora, F. Sánchez-Avila [et al.] // *Annals of Hepatology*. – 2006. – Vol. 5. – № 4. – P. 281-288.
92. Efficient synthesis and activity of beneficial intestinal flora of two lactulose-derived oligosaccharides / Z. Y. Zhu, D. Cui, H. Gao [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2016. – Vol. 114. – P. 8-13.
93. Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy: a multicenter survey on safety and efficacy / W. Laleman, M. Simon-Talero, G. Maleux [et al.] // *Hepatology*. – 2013. – Vol. 57. – № 6. – P. 2448-2457.
94. Encephalopathy assessment in children with extra-hepatic portal vein obstruction with MR, psychometry, and critical flicker frequency / S. K. Yadav, A. Srivastava, A. Srivastava [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2010. – Vol. 52. – P. 348-354.

95. Epidemiology of factor V Leiden: clinical implications / V. De Stefano, P. Chiusolo, K. Paciaroni, G. Leone // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 1998. – Vol. 24. – № 4. – P. 367-379.
96. Epilepsy as a risk factor for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a cohort study / P. Jepsen, J. Christensen, K. Weissenborn [et al.] // *BMC Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 16. – № 1. – P. 77.
97. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease / M. Plauth, W. Bernal, S. Dasarathy [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 2019. – Vol. 38. – № 2. – P. 485-521.
98. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening / P. M. Ridker, J. P. Miletich, C. H. Hennekens, J. E. Buring // *JAMA*. – 1997. – Vol. 277. – № 16. – P. 1305-1307.
99. Etiology and long-term outcome of extrahepatic portal vein obstruction in children / B. Weiss, E. Shteyer, A. Vivante [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 16. – № 39. – P. 4968-4972.
100. Etiology, presenting features and outcome of children with non-cirrhotic portal vein thrombosis: a multicentre national study / A. Di Giorgio, P. De Angelis, M. Cheli [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. – 2019. – Vol. 51. – № 8. – P. 1179-1184.
101. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults / M. G. Tektonidou, L. Andreoli, M. Limper [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2019. – Vol. 78. – № 10. – P. 1296-1304.
102. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis / European Association for the Study of the Liver // *Journal of Hepatology*. – 2010. – Vol. 53. – № 3. – P. 397-417.
103. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of hepatic encephalopathy / European Association for the Study of the Liver // *Journal of Hepatology*. – 2022. – Vol. 77. – № 3. – P. 807-824.
104. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: vascular diseases of the liver / European Association for the Study of the Liver // *Journal of Hepatology*. – 2016. – Vol. 64. – № 1. – P. 179-202.

105. Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival / H. L. Janssen, A. Wijnhoud, E. B. Haagsma [et al.] // *Gut*. – 2001. – Vol. 49. – № 5. – P. 720-724.
106. Extrahepatic portal vein thrombosis in children and adolescents: influence of genetic thrombophilic disorders / A. Pietrobattista, M. Luciani, J. G. Abraldes [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 16. – № 48. – P. 6123-6127.
107. Fu, J. Combination therapy with rifaximin and lactulose in hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis / J. Fu, Y. Gao, L. Shi // *PLoS One*. – 2022. – Vol. 17. – № 4. – P. e0267647.
108. Garcia-Pagán, J. C. Extrahepatic portal vein thrombosis / J. C. Garcia-Pagán, M. Hernández-Guerra, J. Bosch // *Seminars in Liver Disease*. – 2008. – Vol. 28. – № 3. – P. 282-292.
109. Gluud, L. L. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis / L. L. Gluud, H. Vilstrup, M. Y. Morgan // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2016. – Vol. 4. – P. CD003044.
110. Goyal, O. Incidence, prevalence and natural history of minimal hepatic encephalopathy in cirrhosis / O. Goyal, S. Sidhu, H. Kishore // *Journal of Hepatology*. – 2016. – Vol. 64. – № 2. – P. S279.
111. Gregg, J. P. Prevalence of the factor V-Leiden mutation in four distinct American ethnic populations / J. P. Gregg, A. J. Yamane, W. W. Grody // *American Journal of Medical Genetics*. – 1997. – Vol. 73. – № 3. – P. 334-336.
112. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency / A. A. Morris, V. Kožich, S. Santra [et al.] // *Journal of Inherited Metabolic Disease*. – 2017. – Vol. 40. – № 1. – P. 49-74.
113. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis / G. P. Aithal, N. Palaniyappan, L. China [et al.] // *Gut*. – 2021. – Vol. 70. – No 1. – P. 9-29.
114. Gut Dysbiosis and Hemodynamic Changes as Links of the Pathogenesis of Complications of Cirrhosis / I. Efremova, R. Maslennikov, E. Poluektova [et al.] // *Microorganisms*. – 2023. – Vol. 11. – № 9. – P. 2202.

115. Gut microbiota analysis in cirrhosis and non-cirrhotic portal hypertension suggests that portal hypertension can be main factor of cirrhosis-specific dysbiosis / K. Gulyaeva, M. Nadinskaia, R. Maslennikov [et al.] // *Scientific Reports : electronic journal*. – 2025. – Vol. 15. – № 1. – P. 8394.

116. Gut microbiota and bacterial translocation in the pathogenesis of liver fibrosis / R. Maslennikov, E. Poluektova, O. Zolnikova [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24. – № 22. – P. 16502.

117. Gut microbiota and critically ill patients: immunity and its modulation via probiotics and immunonutrition / L. Abenavoli, E. Scarpellini, M. R. Paravati [et al.] // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15. – № 16. – P. 3569.

118. Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks / F. De Vadder, E. Grasset, L. Mannerås Holm [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2018. – Vol. 115. – № 25. – P. 6458-6463.

119. 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.

120. Hadjihambi, A. Novel insights into ammonia-mediated neurotoxicity pointing to potential new therapeutic strategies / A. Hadjihambi, C. F. Rose, R. Jalan // *Hepatology*. – 2014. – Vol. 60. – № 3. – P. 1101-1103.

121. Häussinger, D. Low grade cerebral edema and the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis / D. Häussinger // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 43. – № 6. – P. 1187-1190.

122. Hematological abnormalities in liver cirrhosis / O. M. Fierro-Angulo, J. A. González-Regueiro, A. Pereira-García [et al.] // *World Journal of Hepatology*. – 2024. – Vol. 16. – № 9. – P. 1229-1244.

123. Hepatic encephalopathy 2018: a clinical practice guideline by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) / S. Montagnese, F. P. Russo, P. Amodio [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. – 2019. – Vol. 51. – № 2. – P. 190-205.

124. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt / O. Riggio, S. Nardelli, F. Moscucci [et al.] // *Clinics in Liver Disease*. – 2012. – Vol. 16. – № 1. – P. 133-146.

125. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with recurrent variceal hemorrhage / P. Peter, Z. Andrej, S. P. Katarina [et al.] // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2013. – Vol. 2013. – P. 398172.

126. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease / C. A. Stewart, M. Malinchoc, W. R. Kim, P. S. Kamath // *Liver Transplantation*. – 2007. – Vol. 13. – № 10. – P. 1366-1371.

127. Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998 / P. Ferenci, A. Lockwood, K. Mullen [et al.] // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 35. – № 3. – P. 716-721.

128. Hepatic encephalopathy: diagnosis and management / L. Ridola, J. Faccioli, S. Nardelli [et al.] // *Journal of Translational Internal Medicine*. – 2020. – Vol. 8. – № 4. – P. 210-219.

129. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver / H. Vilstrup, P. Amodio, J. Bajaj [et al.] // *Hepatology*. – 2014. – Vol. 60. – № 2. – P. 715-735.

130. Hepatic encephalopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension: description, prevalence and risk factors / V. Nicoletti, S. Gioia, P. Lucatelli [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. – 2016. – Vol. 48. – № 9. – P. 1072-1077.

131. Hepatic encephalopathy: Lessons from preclinical studies / L. C. D. Lima, A. S. Miranda, R. N. Ferreira [et al.] // *World Journal of Hepatology*. – 2019. – Vol. 11. – № 2. – P. 173-185.

132. Hepatic encephalopathy: novel insights into classification, pathophysiology and therapy / C. F. Rose, P. Amodio, J. S. Bajaj [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2020. – Vol. 73. – № 6. – P. 1526-1547.

133. Hepatic vagus nerve regulates Kupffer cell activation via $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor in nonalcoholic steatohepatitis / T. Nishio, K. Taura, K. Iwaisako [et al.] // *Journal of Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 52. – № 8. – P. 965-976.
134. High prevalence of spontaneous portal-systemic shunts in persistent hepatic encephalopathy: a case-control study / O. Riggio, C. Efrati, C. Catalano [et al.] // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 42. – № 5. – P. 1158-1165.
135. Holecek, M. Evidence of a vicious cycle in glutamine synthesis and breakdown in pathogenesis of hepatic encephalopathy: therapeutic perspectives / M. Holecek // *Metabolic Brain Disease*. – 2014. – Vol. 29. – № 1. – P. 9-17.
136. Hyperammonaemia-induced skeletal muscle mitochondrial dysfunction results in cataplerosis and oxidative stress / G. Davuluri, A. Allawy, S. Thapaliya [et al.] // *Journal of Physiology*. – 2016. – Vol. 594. – № 24. – P. 7341-7360.
137. Hypercoagulation and thrombophilia in liver disease / P. G. Northup, V. Sundaram, M. B. Fallon [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2008. – Vol. 6. – № 1. – P. 2-9.
138. Hypersplenism: history and current status / Y. Lv, W. Y. Lau, Y. Li [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2016. – Vol. 12. – № 4. – P. 2377-2382.
139. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a prospective study with time-dependent analysis / M. Guevara, M. E. Baccaro, A. Torre [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 104. – № 6. – P. 1382-1389.
140. Idiopathic portal hypertension: natural history and long-term outcome / S. Siramolpiwat, S. Seijo, R. Miquel [et al.] // *Hepatology*. – 2014. – Vol. 59. – № 6. – P. 2276-2285.
141. ImageGP 2 for enhanced data visualization and reproducible analysis in biomedical research / T. Chen, Y. X. Liu, T. Chen [et al.] // *iMeta*. – 2024. – Vol. 3. – № 5. – P. e239.
142. Impaired brain glymphatic flow in experimental hepatic encephalopathy / A. Hadjihambi, I. F. Harrison, M. Costas-Rodríguez [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2019. – Vol. 70. – № 1. – P. 40-49.

143. Important unresolved questions in the management of hepatic encephalopathy: an ISHEN consensus / J. S. Bajaj, M. Lauridsen, E. B. Tapper [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 115. – № 7. – P. 989-1002.

144. Improvement in survival associated with embolisation of spontaneous portosystemic shunt in patients with recurrent hepatic encephalopathy / J. An, K. W. Kim, S. Han [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2014. – Vol. 39. – № 12. – P. 1418-1426.

145. Improvement of hyponatremia in cirrhosis is associated with improved complex information processing / H. Watson, M. Guevara, H. Vilstrup, P. Ginès // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2019. – Vol. 34. – № 11. – P. 1999-2003.

146. Improving the inhibitory control task to detect minimal hepatic encephalopathy / P. Amodio, L. Ridola, S. Schiff [et al.] // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 139. – № 2. – P. 510-518.

147. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts / O. Riggio, S. Angeloni, F. M. Salvatori [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 103. – № 11. – P. 2738-2746.

148. Incidence of and risk factors for hepatic encephalopathy in a population-based cohort of Americans with cirrhosis / E. B. Tapper, J. B. Henderson, N. D. Parikh [et al.] // *Hepatology Communications*. – 2019. – Vol. 3. – № 11. – P. 1510-1519.

149. Increased brain lactate is central to the development of brain edema in rats with chronic liver disease / C. R. Bosoi, C. Zwingmann, H. Marin [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2014. – Vol. 60. – № 3. – P. 554-560.

150. Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis / D. L. Shawcross, Y. Sharifi, J. B. Canavan [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2011. – Vol. 54. – № 4. – P. 640-649.

151. In-hospital mortality and economic burden associated with hepatic encephalopathy in the United States from 2005 to 2009 / M. Stepanova, A. Mishra, C.

Venkatesan, Z. M. Younossi // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2012. – Vol. 10. – № 9. – P. 1034-1041.

152. Interorgan ammonia metabolism in liver failure: the basis of current and future therapies / G. Wright, L. Noiret, S. W. Olde Damink, R. Jalan // *Liver International*. – 2011. – Vol. 31. – № 2. – P. 163-175.

153. Interplay between glutamatergic and GABAergic neurotransmission alterations in cognitive and motor impairment in minimal hepatic encephalopathy / M. Llansola, C. Montoliu, A. Agusti [et al.] // *Neurochemistry International*. – 2015. – Vol. 88. – P. 15-19.

154. Is rifaximin better than nonabsorbable disaccharides in hepatic encephalopathy?: a meta-analysis / J. Cheng, Y. Chen, W. Cao, G. Zuo // *Medicine (Baltimore)*. – 2021. – Vol. 100. – № 51. – P. e28232.

155. Is sarcopenia associated with hepatic encephalopathy in liver cirrhosis? A systematic review and meta-analysis / K. V. Chang, J. D. Chen, W. T. Wu [et al.] // *Journal of the Formosan Medical Association*. – 2019. – Vol. 118. – № 4. – P. 833-842.

156. Iwakiri, Y. Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy / Y. Iwakiri, J. Trebicka // *JHEP Reports*. – 2021. – Vol. 3. – № 4. – P. 100316.

157. Kalaitzakis, E. Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis / E. Kalaitzakis // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20. – № 40. – P. 14686-14695.

158. Khanna, R. Non-cirrhotic portal hypertension – diagnosis and management / R. Khanna, S. K. Sarin // *Journal of Hepatology*. – 2014. – Vol. 60. – № 2. – P. 421-441

159. Khanna, R. Noncirrhotic portal hypertension: current and emerging perspectives / R. Khanna, S. K. Sarin // *Clinical Liver Disease*. – 2019. – Vol. 23. – № 4. – P. 781-807.

160. Kiamanesh, D. Monitoring and managing hepatic disease in anaesthesia / D. Kiamanesh, J. Rumley, V. K. Moitra // *British Journal of Anaesthesia*. – 2013. – Vol. 111. – № 1 Suppl. – P. i50-i61.

161. Kircheis, G. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of L-ornithine L-aspartate (LOLA) in hepatic encephalopathy / G. Kircheis, S. Lüth // *Drugs*. – 2019. – Vol. 79. – № 1 Suppl. – P. 23-29.

162. Levitt, D. G. A model of blood-ammonia homeostasis based on a quantitative analysis of nitrogen metabolism in the multiple organs involved in the production, catabolism, and excretion of ammonia in humans / D. G. Levitt, M. D. Levitt // *Clinical and Experimental Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 11. – P. 193-215.

163. Lim, H. I. Thrombocytopenia and liver disease: pathophysiology and periprocedural management / H. I. Lim, A. Cuker // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. – 2022. – Vol. 2022. – № 1. – P. 296-302.

164. Long-term follow-up of patients with portal vein thrombosis and myeloproliferative neoplasms / J. Hoekstra, E. L. Bresser, J. H. Smalberg [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2011. – Vol. 9. – № 11. – P. 2208-2214.

165. Long-term follow-up study of adult patients with non-cirrhotic obstruction of the portal system: comparison with cirrhotic patients / C. Merkel, M. Bolognesi, S. Bellon [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 1992. – Vol. 15. – № 3. – P. 299-303.

166. Low phase angle is associated with the development of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis / A. Ruiz-Margáin, R. U. Macías-Rodríguez, J. Ampuero [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 22. – № 45. – P. 10064-10070.

167. Luo, M. Inflammation: a novel target of current therapies for hepatic encephalopathy in liver cirrhosis / M. Luo, J. Y. Guo, W. K. Cao // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 21. – № 41. – P. 11815-11824.

168. L-ornithine L-aspartate in acute treatment of severe hepatic encephalopathy: a double-blind randomized controlled trial / A. Jain, B. C. Sharma, B. Mahajan [et al.] // *Hepatology*. – 2022. – Vol. 75. – № 5. – P. 1194-1203.

169. L-Ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis / Q. Jiang, X. H. Jiang, M. H. Zheng, Y. P. Chen // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2009. – Vol. 24. – № 1. – P. 9-14.

170. Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal-systemic shunting and liver dysfunction / C. Rose, R. F. Butterworth, J. Zayed [et al.] // *Gastroenterology*. – 1999. – Vol. 117. – № 3. – P. 640-644.

171. Meena, B. L. Hepatic encephalopathy in non-cirrhotic portal hypertension / B. L. Meena, S. J. A. Narayan, S. K. Sarin // *Metabolic Brain Disease*. – 2025. – Vol. 40. – № 1. – P. 103.

172. Minimal hepatic encephalopathy and critical flicker frequency are associated with survival of patients with cirrhosis / J. Ampuero, M. Simón, C. Montoliú [et al.] // *Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 149. – № 6. – P. 1483-1489.

173. Minimal hepatic encephalopathy identifies patients at risk of faster cirrhosis progression / J. Ampuero, C. Montoliú, M. Simón-Talero [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2018. – Vol. 33. – № 3. – P. 718-725.

174. Minimal hepatic encephalopathy in patients with extrahepatic portal vein obstruction / P. Sharma, B. C. Sharma, V. Puri, S. K. Sarin // *American Journal of Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 103. – № 6. – P. 1406-1412.

175. Minimal hepatic encephalopathy is associated with falls / E. Román, J. Córdoba, M. Torrens [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 106. – № 3. – P. 476-482.

176. Minimal hepatic encephalopathy: a review / R. Nardone, A. C. Taylor, Y. Höller [et al.] // *Neuroscience Research*. – 2016. – Vol. 111. – P. 1-12.

177. Minor revision to V4 region SSU rRNA 806R gene primer greatly increases detection of SAR11 bacterioplankton / A. Apprill, S. McNally, R. Parsons, L. Weber // *Aquatic Microbial Ecology*. – 2025. – Vol. 75. – № 2. – P. 129-137.

178. Modulation of the metabiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy / J. S. Bajaj, D. M. Heuman, A. J. Sanyal [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – № 4. – P. e60042.

179. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis / J. H. Smalberg, L. R. Arends, D. C. Valla [et al.] // *Blood*. – 2012. – Vol. 120. – № 25. – P. 4921-4928.

180. Natural history of covert hepatic encephalopathy: an observational study of 366 cirrhotic patients / A. J. Wang, A. P. Peng, B. M. Li [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 23. – № 34. – P. 6321-6329.

181. Natural history of minimal hepatic encephalopathy in patients with extrahepatic portal vein obstruction / P. Sharma, B. C. Sharma, V. Puri, S. K. Sarin // *American Journal of Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 104. – № 4. – P. 885-890.

182. Natural history of patients taking rifaximin- α for recurrent hepatic encephalopathy and risk of future overt episodes and mortality: a post-hoc analysis of clinical trials data / C. A. Bannister, J. G. Orr, A. V. Reynolds [et al.] // *Clinical Therapeutics*. – 2016. – Vol. 38. – № 5. – P. 1081-1089.

183. Nava, G. M. Diversity of the autochthonous colonic microbiota / G. M. Nava, T. S. Stappenbeck // *Gut Microbes*. – 2011. – Vol. 2. – № 2. – P. 99-104.

184. Nencki, M. Ueber die Bestimmung des Ammoniaks in thierischen Flüssigkeiten und Geweben / M. Nencki, J. Zaleski // *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*. – 1895. – Vol. 36. – P. 385-394.

185. Nicholson, J. P. The role of albumin in critical illness / J. P. Nicholson, M. R. Wolmarans, G. R. Park // *British Journal of Anaesthesia*. – 2000. – Vol. 85. – № 4. – P. 599-610.

186. Norenberg, M. D. The astrocyte response in experimental portal-systemic encephalopathy: an electron microscopic study / M. D. Norenberg, L. W. Lapham // *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. – 1974. – Vol. 33. – № 3. – P. 422-435.

187. Nutrition in chronic liver disease: consensus statement of the Indian National Association for Study of the Liver / P. Puri, R. K. Dhiman, S. Taneja [et al.] // *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 97-143.

188. Optimizing taxonomic classification of marker-gene amplicon sequences with QIIME 2's q2-feature-classifier plugin / N. A. Bokulich, B. D. Kaehler, J. R. Rideout [et al.] // *Microbiome*. – 2018. – Vol. 6. – № 1. – P. 90.

189. Oxidative metabolism of astrocytes is not reduced in hepatic encephalopathy: a PET study with [(11)C]acetate in humans / P. Iversen, K. Mouridsen, M. B. Hansen [et al.] // *Frontiers in Neuroscience*. – 2014. – Vol. 8. – P. 353.

190. Pande, C. Non-cirrhotic portal fibrosis: a clinical profile of 366 patients / C. Pande, A. Kumar, S. K. Sarin // *American Journal of Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 101. – P. 191.

191. Parada, A. E. Every base matters: assessing small subunit rRNA primers for marine microbiomes with mock communities, time series and global field samples / A. E. Parada, D. M. Needham, J. A. Fuhrman // *Environmental Microbiology*. – 2016. – Vol. 18. – № 5. – P. 1403-1414.

192. Pathological significance and prognostic roles of indirect bilirubin/albumin ratio in hepatic encephalopathy / Y. Li, H. Liu, K. Chen [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 706407.

193. Patidar, K. R. Covert and overt hepatic encephalopathy: diagnosis and management / K. R. Patidar, J. S. Bajaj // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2015. – Vol. 13. – № 12. – P. 2048-2061.

194. Peck-Radosavljevic, M. Thrombocytopenia in chronic liver disease / M. Peck-Radosavljevic // *Liver International*. – 2017. – Vol. 37. – № 6. – P. 778-793.

195. Performance of albumin-bilirubin score in prediction of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients with acute variceal bleeding / R. E. Elsafty, A. A. Elsayy, A. F. Selim, A. M. Taha // *Egypt Liver Journal*. – 2021. – Vol. 11. – P. 1-7.

196. Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations / W. Nolte, J. Wiltfang, C. Schindler [et al.] // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 28. – № 5. – P. 1215-1225.

197. 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.

198. Predictors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients: a systematic review / M. Bai, X. Qi, Z. Yang [et

al.] // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2011. – Vol. 26. – № 6. – P. 943-951.

199. Prevalence and characteristics of covert/minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis / X. H. Lv, Q. Lu, K. Deng [et al.] // American Journal of Gastroenterology. – 2024. – Vol. 119. – № 4. – P. 690-699.

200. Prevalence and impact of sarcopenia in non-cirrhotic portal hypertension / B. Lattanzi, S. Gioia, S. Di Cola [et al.] // Liver International. – 2019. – Vol. 39. – № 10. – P. 1937-1942.

201. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis / A. Das, R. K. Dhiman, V. A. Saraswat [et al.] // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2001. – Vol. 16. – № 5. – P. 531-535.

202. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients / P. Amodio, F. Del Piccolo, E. Pettenò [et al.] // Journal of Hepatology. – 2001. – Vol. 35. – № 1. – P. 37-45.

203. Prevalence of hepatic encephalopathy in non-cirrhotic portal hypertension: a systematic review and meta-analysis / I. C. Lucas, E. P. Lopes, N. A. Filgueira [et al.] // Annals of Hepatology. – 2025. – Vol. 30. – № 2. – P. 101902.

204. Prevalence of hepatic encephalopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension: a systematic review and meta-analysis / S. Giri, A. Singh, S. Angadi [et al.] // Indian Journal of Gastroenterology. – 2023. – Vol. 42. – № 5. – P. 642-650.

205. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis / G. Garcia-Tsao, A. J. Sanyal, N. D. Grace [et al.] // Hepatology. – 2007. – Vol. 46. – № 3. – P. 922-938.

206. Price, D. T. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective / D. T. Price, P. M. Ridker // Annals of Internal Medicine. – 1997. – Vol. 127. – № 10. – P. 895-903.

207. Primary prevention of hepatic encephalopathy post-TIPS: a systematic review and meta-analysis / A. Liang, S. Brar, M. Almaghrabi [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2023. – Vol. 102. – № 38. – P. e35266.

208. Principi, N. Gut microbiota and central nervous system development / N. Principi, S. Esposito // *Journal of Infection*. – 2016. – Vol. 73. – № 6. – P. 536-546.
209. Probiotics in hepatology: An update / R. Maslennikov, V. Ivashkin, I. Efremova [et al.] // *World Journal of Hepatology*. – 2021. – Vol. 13. – № 9. – P. 1154-1166.
210. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis / J. Bustamante, A. Rimola, P. J. Ventura [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 1999. – Vol. 30. – № 5. – P. 890-895.
211. Pro-inflammatory cytokines are raised in extrahepatic portal venous obstruction, with minimal hepatic encephalopathy / A. Srivastava, S. K. Yadav, S. K. Yachha [et al.] // *Gastroenterology and Hepatology*. – 2011. – Vol. 26. – P. 979-986.
212. Proton pump inhibitors are associated with minimal and overt hepatic encephalopathy and increased mortality in patients with cirrhosis / S. Nardelli, S. Gioia, L. Ridola [et al.] // *Hepatology*. – 2019. – Vol. 70. – № 2. – P. 640-649.
213. Proton pump inhibitor use is associated with an increased frequency of new or worsening hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation / D. S. Lewis, T. H. Lee, M. Konanur [et al.] // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. – 2019. – Vol. 30. – № 2. – P. 163-169.
214. Quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy / L. Ridola, S. Nardelli, S. Gioia, O. Riggio // *World Journal of Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 24. – № 48. – P. 5446-5453.
215. Race and gradient difference are associated with increased risk of hepatic encephalopathy hospital admission after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement / M. W. Rowley, M. Choi, S. Chen [et al.] // *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. – 2018. – Vol. 8. – № 3. – P. 256-261.
216. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid / D. Mucida, Y. Park, G. Kim [et al.] // *Science*. – 2007. – Vol. 317. – № 5835. – P. 256-260.
217. Recommendations for clinical laboratory testing for antithrombin deficiency: communication from the SSC of the ISTH / E. M. Van Cott, C. Orlando, G.

W. Moore [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – Vol. 18. – № 1. – P. 17-22.

218. Recommendations for clinical laboratory testing for protein C deficiency, for the subcommittee on plasma coagulation inhibitors of the ISTH / P. C. Cooper, A. Pavlova, G. W. Moore [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – Vol. 18. – № 2. – P. 271-277.

219. Recommendations for clinical laboratory testing for protein S deficiency: communication from the SSC committee plasma coagulation inhibitors of the ISTH / R. A. Marlar, J. N. Gausman, H. Tsuda [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2021. – Vol. 19. – № 1. – P. 68-74.

220. Refractory hepatic encephalopathy after elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt: risk factors and outcomes with revision / M. W. Rowley, M. Choi, S. Chen [et al.] // *Cardiovascular and Interventional Radiology*. – 2018. – Vol. 41. – № 11. – P. 1765-1772.

221. Regression-based Chinese norms of number connection test A and digit symbol test for diagnosing minimal hepatic encephalopathy / P. Zhang, D. Gan, X. Chi [et al.] // *Scientific Reports*. – 2024. – Vol. 14. – № 1. – P. 4005.

222. Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2 / E. Bolyen, J. R. Rideout, M. R. Dillon [et al.] // *Nature Biotechnology*. – 2019. – Vol. 37. – № 8. – P. 852-857.

223. Ridola, L. The burden of minimal hepatic encephalopathy: from diagnosis to therapeutic strategies / L. Ridola, V. Cardinale, O. Riggio // *Annals of Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 31. – № 2. – P. 151-164.

224. Rifaximin has minor effects on bacterial composition, inflammation, and bacterial translocation in cirrhosis: a randomized trial / N. Kimer, J. S. Pedersen, J. Tavenier [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2018. – Vol. 33. – № 1. – P. 307-314.

225. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy / N. M. Bass, K. D. Mullen, A. Sanyal [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 362. – № 12. – P. 1071-1081.

226. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis / Q. Jiang, X. H. Jiang, M. H. Zheng [et al.] // *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2008. – Vol. 20. – № 11. – P. 1064-1070.

227. Rifaximin vs. conventional oral therapy for hepatic encephalopathy: a meta-analysis / K. M. Eltawil, M. Laryea, K. Peltekian, M. Molinari // *World Journal of Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 18. – № 8. – P. 767-777.

228. Risk factors for hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with hepatocellular carcinoma and portal hypertension / J. Yao, L. Zuo, G. An [et al.] // *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. – 2015. – Vol. 24. – № 3. – P. 301-307.

229. Risk factors for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and refractory ascites: relevance of serum sodium concentration / M. Guevara, M. E. Baccaro, J. Ríos [et al.] // *Liver International*. – 2010. – Vol. 30. – № 8. – P. 1137-1142.

230. Roles of glutamate and glutamine transport in ammonia neurotoxicity: state of the art and question marks / K. Dabrowska, K. Skowronska, M. Popek [et al.] // *Endocrine, Metabolic and Immune Disorders Drug Targets*. – 2018. – Vol. 18. – № 4. – P. 306-315.

231. Rovira, A. MR imaging findings in hepatic encephalopathy / A. Rovira, J. Alonso, J. Córdoba // *American Journal of Neuroradiology*. – 2008. – Vol. 29. – № 9. – P. 1612-1621.

232. Sarcopenia and cognitive impairment in liver cirrhosis: a viewpoint on the clinical impact of minimal hepatic encephalopathy / S. Nardelli, S. Gioia, J. Faccioli [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 25. – P. 5257-5265.

233. Sarcopenia in cirrhosis: Prospects for therapy targeted to gut microbiota / R. Maslennikov, A. Alieva, E. Poluektova [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2023. – Vol. 29. – № 27. – P. 4236-4251.

234. Sarcopenia modelling by portal vein ligation inducing hyperammonemia in rats / M. Nadinskaia, K. Gulyaeva, A. Sukhinin [et al.] // *PLoS One*. – 2025. – Vol. 20. – № 11. – P. e0337178.

235. Sarin, S. K. Extrahepatic portal vein obstruction / S. K. Sarin, S. R. Agarwal // *Seminars in Liver Disease*. – 2002. – Vol. 22. – № 1. – P. 43-58.
236. Sarin, S. K. Idiopathic portal hypertension / S. K. Sarin, S. R. Aggarwal // *Digestion*. – 1998. – Vol. 59. – № 4. – P. 420-423.
237. Satavaptan treatment for ascites in patients with cirrhosis: a meta-analysis of effect on hepatic encephalopathy development / H. Watson, P. Jepsen, F. Wong [et al.] // *Metabolic Brain Disease*. – 2013. – Vol. 28. – № 2. – P. 301-305.
238. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo / B. C. Sharma, P. Sharma, A. Agrawal, S. K. Sarin // *Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 137. – № 3. – P. 885-891.
239. Serum sodium as a risk factor for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and ascites / L. Bossen, P. Ginès, H. Vilstrup [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2019. – Vol. 34. – № 5. – P. 914-920.
240. Serum zinc concentrations in two cohorts of 153 healthy subjects and 100 cirrhotic patients from Mexico City / J. L. Poo, R. Rosas-Romero, F. Rodríguez [et al.] // *Digestive Diseases*. – 1995. – Vol. 13. – № 2. – P. 136-142.
241. Sharma, P. Lactulose for minimal hepatic encephalopathy in patients with extrahepatic portal vein obstruction / P. Sharma, B. C. Sharma // *Saudi Journal of Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 18. – № 3. – P. 168-172.
242. Sharma, P. Prevalence of abnormal psychometric tests and critical flicker frequency after clinical recovery of overt hepatic encephalopathy / P. Sharma, B. C. Sharma, S. K. Sarin // *Neurology India*. – 2010. – Vol. 58. – № 2. – P. 220-224.
243. Species abundance information improves sequence taxonomy classification accuracy / B. D. Kaehler, N. A. Bokulich, D. McDonald [et al.] // *Nature Communications*. – 2019. – Vol. 10. – № 1. – P. 4643.
244. 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*. – 2004. – Vol. 39. – № 6. – P. 790-796.

245. Succession Analysis of Gut Microbiota Structure of Participants from Long-Lived Families in Hechi, Guangxi, China / M. Ren, H. Li, Z. Fu, Q. Li // *Microorganisms*. – 2021. – Vol. 9. – № 12. – P. 2524.

246. Systematic review of congenital and acquired portal-systemic shunts in otherwise normal livers / T. J. Matthews, M. I. Trochsler, F. H. Bridgewater, G. J. Maddern // *British Journal of Surgery*. – 2014. – Vol. 101. – № 12. – P. 1509-1517.

247. Systematic review with network meta-analysis: the comparative effectiveness and safety of interventions in patients with overt hepatic encephalopathy / G. Q. Zhu, K. Q. Shi, S. Huang [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2015. – Vol. 41. – № 7. – P. 624-635.

248. Systemic inflammation and ammonia in hepatic encephalopathy / T. H. Tranah, G. K. Vijay, J. M. Ryan, D. L. Shawcross // *Metabolic Brain Disease*. – 2013. – Vol. 28. – № 1. – P. 1-5.

249. The link between gut microbiota and hepatic encephalopathy / S. M. Won, K. K. Oh, H. Gupta [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 16. – P. 8999.

250. The liver-brain-gut neural arc maintains the Treg cell niche in the gut / T. Teratani, Y. Mikami, N. Nakamoto [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol. 585. – № 7826. – P. 591-596.

251. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease / O. Mitchell, D. M. Feldman, M. Diakow, S. H. Sigal // *Hepatic Medicine*. – 2016. – Vol. 8. – P. 39-50.

252. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy / I. J. Hartmann, M. Groeneweg, J. C. Quero [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 95. – № 8. – P. 2029-2034.

253. The role of natural anticoagulant deficiencies and factor V Leiden in the development of idiopathic portal vein thrombosis / T. Egesel, Y. Büyükasik, S. V. Dündar [et al.] // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 30. – № 1. – P. 66-71.

254. The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy / J. S. Bajaj, L. R. Thacker, D. M. Heuman [et al.] // *Hepatology*. – 2013. – Vol. 58. – № 3. – P. 1122-1132.

255. The use of rifaximin in the prevention of overt hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled trial / C. Bureau, D. Thabut, C. Jezequel [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2021. – Vol. 174. – № 5. – P. 633-640.

256. The use of rifaximin in patients with cirrhosis / P. Caraceni, V. Vargas, E. Solà [et al.] // *Hepatology*. – 2021. – Vol. 74. – № 3. – P. 1660-1673.

257. Theocharidou, E. Gastrointestinal motility disorders and their clinical implications in cirrhosis / E. Theocharidou, A. Dhar, D. Patch // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 8270310.

258. Thrombocytopenia in chronic liver disease: physiopathology and new therapeutic strategies before invasive procedures / P. Gallo, F. Terracciani, G. Di Pasquale [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 28. – № 30. – P. 4061-4074.

259. Thrombospondin-1 exacerbates acute liver failure and hepatic encephalopathy pathology in mice by activating transforming growth factor $\beta 1$ / B. Jefferson, M. Ali, S. Grant [et al.] // *American Journal of Pathology*. – 2020. – Vol. 190. – № 2. – P. 347-357.

260. Thrombotic antiphospholipid syndrome: recurrent thromboses / T. M. Reshetnyak, F. A. Cheldieva, S. I. Glukhova [et al.] // *Doklady Biochemistry and Biophysics*. – 2025. – Vol. 522. – № 1. – P. 375-386.

261. Toward a comprehensive new classification of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis / S. K. Sarin, C. A. Philips, P. S. Kamath [et al.] // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 151. – № 4. – P. 574-577.

262. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus surgical shunting in the management of portal hypertension / L. Huang, Q. S. Yu, Q. Zhang [et al.] // *Chinese Medical Journal*. – 2015. – Vol. 128. – № 6. – P. 826-834.

263. Trebicka, J. Etiology and complications of portal vein thrombosis / J. Trebicka, C. P. Strassburg // *Viszeralmedizin*. – 2014. – Vol. 30. – № 6. – P. 375-380.

264. Triple rare thrombosis including portal vein thrombosis associated with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia after Gam-COVID-Vac vaccination / M. Privalov, K. Gulyaeva, A. Volkova [et al.] // Abstracts of the 34th Annual Meeting of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (2025) // *Hepatology International*. – 2025. – Vol. 19. – № 1 Suppl. – P. PP0693.

265. Under-dilated TIPS associate with efficacy and reduced encephalopathy in a prospective, non-randomized study of patients with cirrhosis / F. Schepis, F. Vizzutti, G. Garcia-Tsao [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2018. – Vol. 16. – № 7. – P. 1153-1162.

266. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin / L. V. Borovikova, S. Ivanova, M. Zhang [et al.] // *Nature*. – 2000. – Vol. 405. – № 6785. – P. 458-462.

267. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy / M. Romero-Gómez, J. Córdoba, R. Jover [et al.] // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 45. – № 4. – P. 879-885.

268. 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*. – 2021. – Vol. 73. – № 1. – P. 366-413.

269. Wang, Z. Combination of rifaximin and lactulose improves clinical efficacy and mortality in patients with hepatic encephalopathy / Z. Wang, P. Chu, W. Wang // *Drug Design, Development and Therapy*. – 2018. – Vol. 13. – P. 1-11.

270. Webster, G. J. Review article: portal vein thrombosis — new insights into aetiology and management / G. J. Webster, A. K. Burroughs, S. M. Riordan // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2005. – Vol. 21. – № 1. – P. 1-9.

271. Weissenborn, K. Challenges in diagnosing hepatic encephalopathy / K. Weissenborn // *Neurochemical Research*. – 2015. – Vol. 40. – № 2. – P. 265-273.

272. Weissenborn, K. Hepatic encephalopathy: definition, clinical grading and diagnostic principles / K. Weissenborn // *Drugs*. – 2019. – Vol. 79. – № 1 Suppl. – P. 5-9.

273. Weissenborn, K. Minimal hepatic encephalopathy: a permanent source of discussion / K. Weissenborn // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 35. – № 2. – P. 494-496.

274. Weissenborn, K. Psychometric tests for diagnosing minimal hepatic encephalopathy / K. Weissenborn // *Metabolic Brain Disease*. – 2013. – Vol. 28. – № 2. – P. 227-229.

275. Wong, R. J. Hepatic encephalopathy is associated with significantly increased mortality among patients awaiting liver transplantation / R. J. Wong, R. G. Gish, A. Ahmed // *Liver Transplantation*. – 2014. – Vol. 20. – № 12. – P. 1454-1461.