

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026

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

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

Надинская Мария Юрьевна

Официальные оппоненты:

Райхельсон Карина Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Медицинский институт, научно-клинический и образовательный центр гастроэнтерологии и гепатологии, профессор центра

Винницкая Елена Владимировна – доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», главный научный сотрудник

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

Защита диссертации состоится «19» октября 2026 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская д. 19

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

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) представляет собой спектр потенциально обратимых нейropsychических расстройств, формирующихся на фоне печёночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови (Ивашкин В. Т., 2021) и существенно ухудшающих качество жизни, а также прогноз пациентов (Lima L. S. D., 2019). Соотношение вклада этих двух механизмов лежит в основе современной классификации ПЭ, согласно которой выделяют типы А, В и С (Vilstrup Н., 2014). 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) (Ивашкин В. Т., 2021).

Накоплен значительный массив эпидемиологических данных по ПЭ типов А и С: при острой печёночной недостаточности летальность достигает 20–25% (Jefferson В., 2020); а у пациентов с циррозом печени (ЦП) явная ПЭ развивается у 30–40% больных на различных этапах заболевания (Dharel N., 2015). 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, саркопения (Chang. K. V., 2019).

Скрытая форма ПЭ типа С относится к числу наиболее распространённых осложнений и диагностируется, по данным различных исследований, у 20–80% пациентов (Peck-Radosavljevic M., 2017).

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 (Vilstrup Н., 2014). 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% (Gioia S., 2021). 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 (Jiang Q., 2008) и трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (Riggio O., 2012) и коррелируют с диаметром шунта, тогда как

его редукция или эндоваскулярное закрытие ассоциированы с регрессом неврологических нарушений и клиническим улучшением (An J., 2014). Опубликованы лишь единичные исследования, посвящённые сравнению роли портосистемного шунтирования как ключевого патогенетического фактора развития ПЭ типов В и С (Nicoletti V., 2016).

Диагностика явной ПЭ всех типов основана на клинической оценке симптомов с использованием шкалы West–Haven (Vilstrup H., 2014). Скрытая ПЭ, напротив, не имеет явных клинических проявлений и требует применения специальных психометрических тестов или проведения оценки критической частоты слияния мельканий. Однако для них до настоящего времени не разработаны «золотой стандарт» и унифицированные референсные 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 (Vilstrup H., 2014), 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 не доказанным. 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 ТБВ.

Задачи исследования:

1. Оценить частоту шунтовой ПЭ у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТБВ и сравнить ее с частотой ПЭ у пациентов с циррозом.
2. Определить факторы риска развития шунтовой ПЭ у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТБВ.
3. Оценить концентрацию аммиака у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТБВ и сравнить ее с таковой у пациентов с циррозом.
4. Оценить состав кишечной микробиоты у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТБВ 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 ТБВ 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 ТБВ и построены предиктивные модели.
3. Впервые в Российской Федерации определена концентрация аммиака у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТБВ 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 ТБВ 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 ТВВ.

Исследование концентрации аммиака у пациентов с нецирротическим неопухолевым ТВВ 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 ТВВ, 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 деления 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 неопухоловом 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 2025

г.), 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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 ТБВ. Во второй части выполнено сравнительное исследование пациентов с нецирротическим неопухолевым ТБВ и пациентов с внутрипечёночной формой ПГ (циррозом с и без ТБВ) по частоте ПЭ, уровню аммиака в крови, а также изучен состав кишечной микробиоты.

Для оценки распространенности и определения факторов риска ПЭ типа В проведено поперечное (одномоментное) исследование (Рисунок 1) со сплошным набором пациентов, наблюдавшихся в отделении гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы №2 Сеченовского Университета 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: возраст 18 лет и старше; подписанное информированное добровольное согласие; наличие следующих признаков ТВВ по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости с цветовым доплеровским картированием вен портальной системы и компьютерной томографии органов брюшной полости с контрастированием, проведенным в течение трех месяцев до включения в исследование - тромб в просвете воротной вены (ВВ) и/или долевых ветвей ВВ и/или кавернозная трансформация воротной вены (КТВВ).

Всего критериям включения соответствовали 120 пациентов, которые на основании анамнеза, клиничко-лабораторных данных и результатов инструментальных методов исследования были разделены на две группы: с ЦП и ТВВ – «ЦП_ТВВ» (n=61) и без признаков цирроза – «ТВВ» (n=59).

Критерии невключения (I): опухолевый ТВВ; злокачественные солидные опухоли; декомпенсированные соматические заболевания: сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем, почек; системные заболевания соединительной ткани; психические / неврологические заболевания; перенесенные за 6 недель до исследования острые инфекционные заболевания, острые кишечные инфекции; прием в течение 6 недель до исследования психоактивных веществ, которые могли повлиять на результаты психометрического тестирования (алкоголь, снотворные препараты, седативные средства, антидепрессанты) или гипоаммиемических препаратов (лактозула, лактитол, орнитин, рифаксимин); беременность.

Критерии невключения отмечены у 30 пациентов, из них у 15 пациентов в группе «ТВВ». Таким образом, в анализ частоты и факторов риска ПЭ типа В включено 44 пациента из группы «ТВВ», у которых оценивали наличие признаков явной ПЭ согласно критериям West Haven (Рисунок 1). Для выявления скрытой ПЭ использовали психометрические тесты: ТСЧ и ТЦС). Диагноз скрытой ПЭ устанавливался, если оба теста имели отклонение от референсных значений.

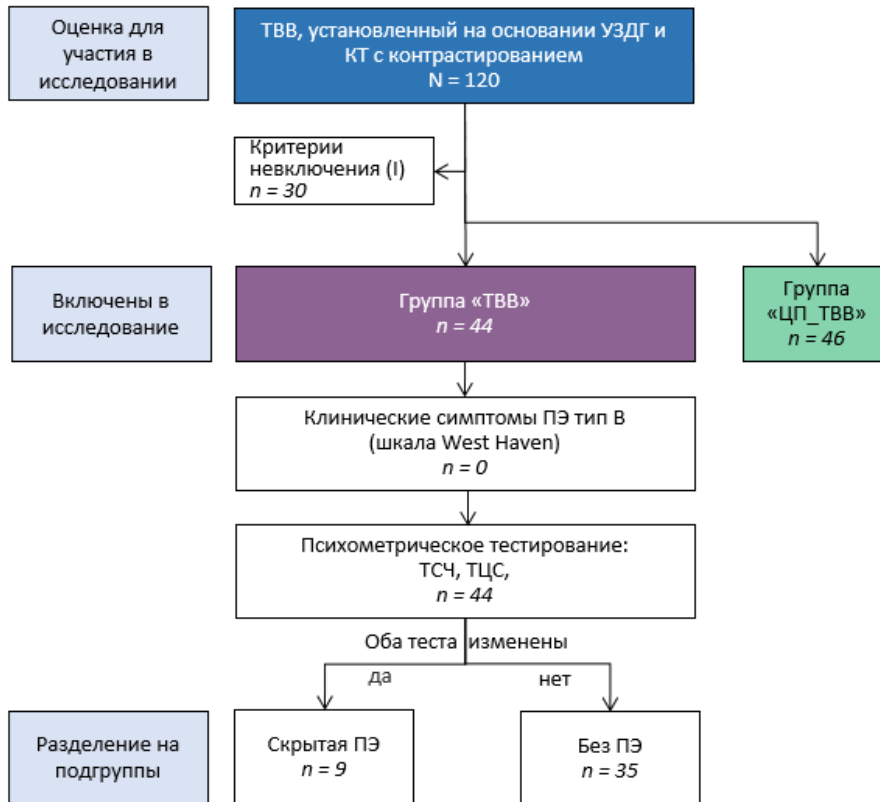


Рисунок 1 – Поточковая диаграмма включения пациентов в исследование по изучению частоты и факторов риска печеночной энцефалопатии типа В у пациентов с нецирротическим неопухолевым тромбозом воротной вены

Для сравнения частоты ПЭ, уровня аммиака и состава кишечной микробиоты у пациентов с различными типами ПГ проведено поперечное исследование с включением четырех групп: пациенты с нецирротическим ТБВ (n=25), цирротическим ТБВ (n=15), циррозом без ТБВ (n=29) и группа контроля (n=22) (Рисунок 2).

Для минимизации влияния внешних факторов на состав кишечной микробиоты использовался критерий невключения (II): применение в течение 6 недель до исследования пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков, антибиотиков.

Отбор в группу пациентов с циррозом осуществлялся в соответствии со следующими критериями включения: возраст 18 лет и старше; подписанное информированное добровольное согласие; наличие установленного ЦП на основании анамнеза, объективного исследования, лабораторных данных, морфологического исследования и эластографии печени; проходимость ВВ по данным компьютерной томографии с контрастированием. В группу Контроля по кишечной микробиоте включались клинически здоровые добровольцы в возрасте 18 лет и старше, подписавшие информированное добровольное согласие.

Образцы кала подвергались секвенированию гена 16S рРНК с последующим биоинформатическим анализом в QIIME 2. Всего секвенировано 97 образцов; после исключения

шести образцов с низкой глубиной секвенирования (<4000 вариантов последовательности ампликонов (ASV, amplicon sequence variant) на образец) в итоговый анализ включен 91 образец.

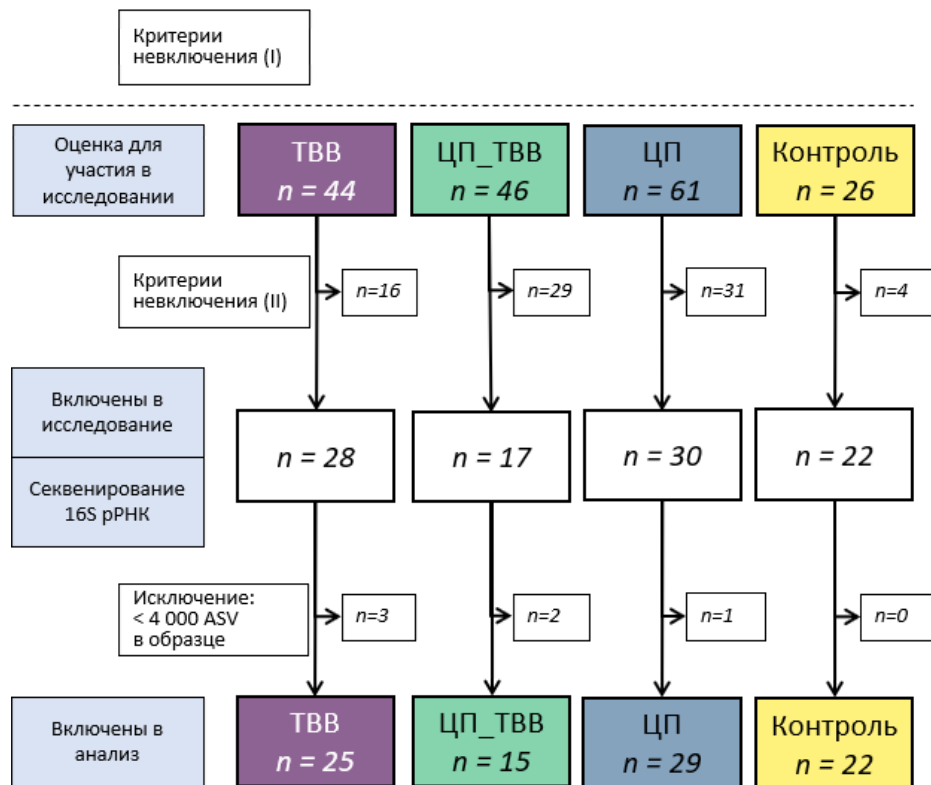


Рисунок 2 – Поточная диаграмма включения пациентов в исследование по сравнению частоты печеночной энцефалопатии, уровня аммиака и состава кишечной микробиоты у пациентов с различными типами портальной гипертензии

Оценены демографические признаки, индекс массы тела, факторы риска ТВВ, характеристика ТВВ (локализация, протяженность, наличие КТВВ), длительность и тяжесть ПГ, показатели клинического, биохимического анализов крови, коагулограммы, а также концентрация аммиака капиллярной крови, взятой из мочки уха. Изучена частота сопутствующих заболеваний. Дополнительно в группах «ЦП» и «ЦП_ТВВ» изучена этиология и тяжесть цирроза по Child-Pugh. Оценен состав кишечной микробиоты.

Статистический анализ выполняли с использованием критериев Манна–Уитни, Крускала–Уоллиса и апостериорного теста Данна, критерия хи-квадрат и точного критерия Фишера. Для оценки диагностической значимости количественных показателей использовали ROC-анализ (receiver operating characteristic). Факторы, ассоциированные с развитием ПЭ, определяли с помощью логистической регрессии. Анализ альфа- и бета-разнообразия кишечной микробиоты проводили с использованием теста Крускала–Уоллиса, PERMANOVA (permutational multivariate analysis of variance, перестановочный многомерный дисперсионный анализ) и PERMDISP (permutational analyses of multivariate dispersions, перестановочный анализ многомерных дисперсий). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическую обработку данных выполняли в программе IBM SPSS v.23.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота и факторы риска печеночной энцефалопатии типа В

В группе «ТВВ» признаков явной ПЭ не выявлено. По результатам психометрического тестирования у 9 (20,5%) пациентов диагностирована скрытая ПЭ, у 35 (79,5%) – её признаки отсутствовали. Подгруппы статистически значимо различались по результатам психометрического тестирования: медиана ТСЧ у пациентов со скрытой ПЭ была на 27% выше ($p=0,001$), а число правильно заполненных ячеек в ТЦС – на 62% ниже по сравнению с пациентами без ПЭ ($p=0,001$), что отражает замедление когнитивных процессов.

В общей группе пациентов выявлены следующие этиологические факторы ТВВ: факторы неонатального периода (омфалит, катетеризация пупочной вены, сепсис) у 14 (32%) пациентов, истинная полицитемия *JAK2* (rs77375493) у шести (14%), мутация *G20210A* гена *F2* у двух (5%), дефицит антитромбина III и протеинов C, S у четырех (9%). Мутация *F5* (rs6025) не выявлена, антифосфолипидный синдром исключен у всех пациентов. Другие факторы ТВВ выявлены у пяти (11%) пациентов (вакцин-индуцированная иммунная тромбоцитопения, прием комбинированных оральных контрацептивов, острый панкреатит), у 13 (30%) пациентов причина ТВВ не установлена. Между подгруппами различий по этиологическим факторам ТВВ не выявлено.

Подгруппы со скрытой ПЭ и без ПЭ не различались по возрасту дебюта ТВВ. Длительность подпеченочной ПГ составляла 7–10 лет, основными её проявлениями были ВРВ пищевода и желудка (63–67% и 28–44%, соответственно). 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: эндоскопическое лигирование, прошивание вен и/или наложение портосистемных анастомозов, различий между подгруппами по частоте всех вмешательств не выявлено ($p=0,180$).

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%).

Еще одним проявлением подпеченочной ПГ служил асцит, который выявлен у 22–23% пациентов. Свободная жидкость в брюшной полости обнаруживалась только по данным УЗИ, что соответствовало I ст. по IAC, различий по частоте минимального асцита между подгруппами не выявлено ($p=0,968$).

Увеличение размеров селезенки, как проявление подпеченочной 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 референсных значений. Изменения в обеих группах касались только числа тромбоцитов: у 40 % пациентов в обеих группах выявлялась тромбоцитопения легкой или умеренной степени выраженности. Все пациенты в обеих подгруппах имели сохраненные показатели синтетической функции печени: показатели общего белка, альбумина, фибриногена, протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени находились в пределах референсных значений. Аналогичные данные получены для аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (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 референсных 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.

Для всех изученных основных характеристик, построены ROC-кривые. Самое высокое значение AUC (area under curve, площадь под кривой) 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.

Медиана концентрации аммиака у пациентов со скрытой ПЭ превышала верхнюю границу референсных значений в 2,1 раза, без ПЭ в 1,4 раза. Гипераммониемия выявлялась у восьми (89%) пациентов со скрытой ПЭ, у пациентов без энцефалопатии в 2,5 раза реже ($p=0,004$) (Таблица 1).

Таблица 1 – Концентрация аммиака в подгруппах с наличием и отсутствием скрытой печеночной энцефалопатии тип 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% доверительный интервал (ДИ) 0,611–0,900) и рассчитана точка разделения, она составила 88 мкмоль/л. При концентрации аммиака выше данного порога скрытая ПЭ выявлялась в 15 раз чаще: отношение шансов 15,3 (95% ДИ 1,7–137,4; $p=0,015$). Наиболее значимым фактором, влияющим на уровень аммиака, являлась степень портосистемного шунтирования: при наличии крупных портосистемных шунтов медиана концентрации аммиака была в 2,5 раза выше по сравнению с пациентами без шунтов – 103 (81; 130) и 43 (32; 74) мкмоль/л соответственно ($p<0,01$).

Для построения моделей логистической регрессии подавались все параметры, изученные на предыдущих этапах анализа. Факторы, включенные в лучшие три модели логистической регрессии, представлены в Таблице 2. 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%) достигнуты для модели №2, включавшей в себя большие портосистемные анастомозы, спленомегалию, мочевины, непрямого билирубина, натрия и аммиак капиллярной крови. AUC для этих трех моделей составила 0,96–0,97, что соответствовало очень хорошему качеству моделей (Рисунок 3).

Таблица 2 – 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, n (%)	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

Продолжение Таблицы 2

Фактор	Номера моделей		
	1	2	3
	Значения коэффициента регрессии β		
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

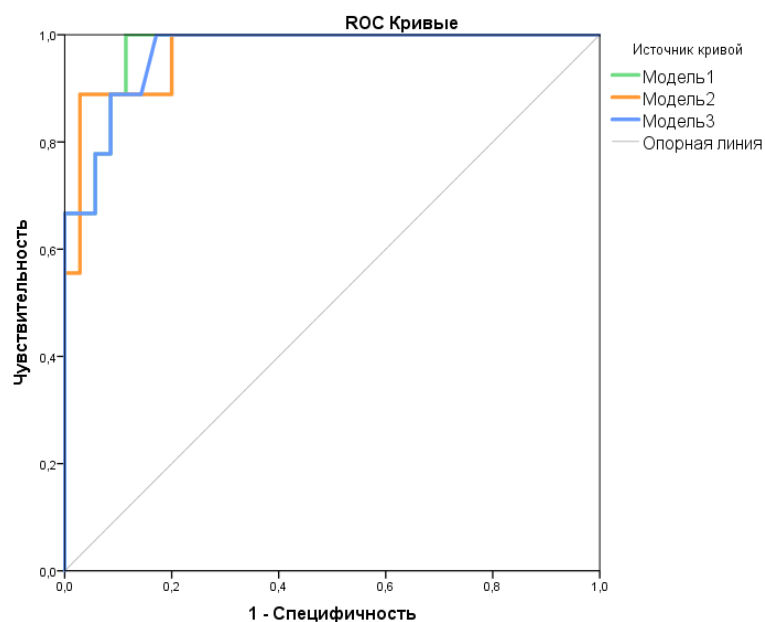


Рисунок 3 – ROC-кривые для полученных моделей логистической регрессии, построенных на исход – наличие скрытой печеночной энцефалопатии у пациентов с нецирротическим неопухолевым тромбозом воротной вены

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

Между группами с ПГ и контрольной группой не было выявлено различий по демографическим данным (пол, возраст), индексу массы тела и приверженности Западной или Восточной диете. Этиология в группах цирроза не различалась в зависимости от наличия или отсутствия ТВВ. 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» ($p=0,043$).

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, выявленное у 76% пациентов с подпеченочной ПГ и у 83–93% пациентов с внутripеченочной ПГ (различия незначимы). Группы также не различались по степени ВРВ пищевода, частоте ВРВ желудка и частоте варикозных кровотечений ($p=0,773$). Частота применения неселективных β -адреноблокаторов (52–80%; $p=0,198$) и вмешательств на ВРВ (55–67%) между группами не различалась ($p=0,792$).

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. 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 ($p=0,424$).

Асцит выявлялся значительно реже в группе «ТВВ», чем в группах «ЦП_ТВВ» и «ЦП» (20% vs. 60% vs. 52%; $p=0,018$), при этом у пациентов с подпеченочной ПГ наблюдался только минимальный асцит. В группах с внутripеченочной ПГ умеренный и тяжелый асцит диагностирован у 35–53% пациентов, которые также чаще принимали петлевые диуретики (35–47%).

В группе «ТВВ» спленомегалия выявлялась у 20 (87%) из 23 пациентов (двум выполнена спленэктомия), тогда как в группах «ЦП_ТВВ» и «ЦП» она отмечалась у всех пациентов. При этом группы не различались по степени 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.

В общем анализе крови группы различались по концентрации тромбоцитов: в группе «ТВВ» медиана составила $124 \times 10^9/\text{л}$ (легкая тромбоцитопения), тогда как в группах «ЦП_ТВВ» и «ЦП» наблюдалась более выраженная тромбоцитопения. Концентрации гемоглобина, уровень эритроцитов, нейтрофилов и лимфоцитов между группами не различались; уровень лейкоцитов в группе «ЦП_ТВВ» был ниже, чем в группе «ТВВ». У пациентов в группе «ТВВ» функция печени была сохранена (отсутствовали гипоальбуминемии и гипербилирубинемии), тогда как в группах с циррозом отмечались более высокие значения протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени и активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ). По концентрации общего белка, мочевины, креатинина, натрия, калия и фибриногена группы не различались.

Медиана концентрации аммиака была повышена во всех группах и максимальна в группе «ЦП_ТВВ», превышая показатель группы «ТВВ» на 29 мкмоль/л, однако различия не достигали статистической значимости ($p=0,217$). Гипераммониемия выявлялась у большинства пациентов с циррозом (86–93%) и у 56% пациентов группы «ТВВ».

В группах с ТВВ тромбоз преимущественно локализовался в стволе ВВ (88–93%): только ствол ВВ – в 52–60% случаев, ствол и долевые ветви – в 33–36%, только долевые ветви – в 7–12%. У пациентов с нецирротическим ТВВ КТВВ развивалась в четыре раза чаще, чем при циррозе. Распространение тромбоза на верхнюю брыжеечную и/или селезеночную вены наблюдалось примерно у половины пациентов в обеих группах.

Альфа-разнообразие кишечной микробиоты, оцененное по индексу Шеннона, было сопоставимым во всех группах и соответствовало высокому уровню биоразнообразия. Группы пациентов с ПГ характеризовались несколько более высоким бета-разнообразием по сравнению с Контролем, при отсутствии различий между различными типами ПГ. Состав кишечной микробиоты представлен в виде гистограмм с указанием таксонов на уровне типа (phylum, p), класса (class, c), семейства (family, f) и рода (genus, g) бактерий со значением LDA (linear discriminant analysis, линейный дискриминантный анализ) score (\log_{10}) > 2.

Сравнение всех пациентов с ПГ с группой Контроля показало, что кишечная микробиота пациентов с ПГ характеризуется более высокой относительной представленностью бактерий родов *Streptococcus*, *Veillonella*, *Escherichia*, *Enterococcus*, семейств Streptococcaceae, Enterobacteriaceae, Enterococcaceae, классов Bacilli, Gammaproteobacteria, а также типа Proteobacteria, и более низкой представленностью родов *Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Parabacteroides*, *Gemmiger*, *Methanobrevibacter*, семейств Ruminococcaceae, Methanobacteriaceae, классов Clostridia, Methanobacteria, а также типов Firmicutes и Euryarchaeota (Рисунок 4А). При сравнении пациентов с внутриспеченочной ПГ (группы «ЦП_ТВВ» и «ЦП») с Контролем обнаружены сходные изменения в составе кишечной микробиоты (Рисунки 4В, 4С).

При сравнении группы с подпеченочной ПГ с Контролем выявились следующие различия: обнаружено более высокое относительное количество бактерий родов *Streptococcus*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Veillonella*, семейств Enterobacteriaceae, Enterococcaceae, Streptococcaceae, классов Bacilli, Gammaproteobacteria, а также типа Proteobacteria, и более низкой представленностью родов *Roseburia*, *Catenibacterium*, *Faecalibacterium*, *Gemmiger*, *Methanobrevibacter*, *Parabacteroides*, семейств Ruminococcaceae, Methanobacteriaceae, Porphyromonadaceae, классов Clostridia, Methanobacteria и типа Euryarchaeota (Рисунок 4D).

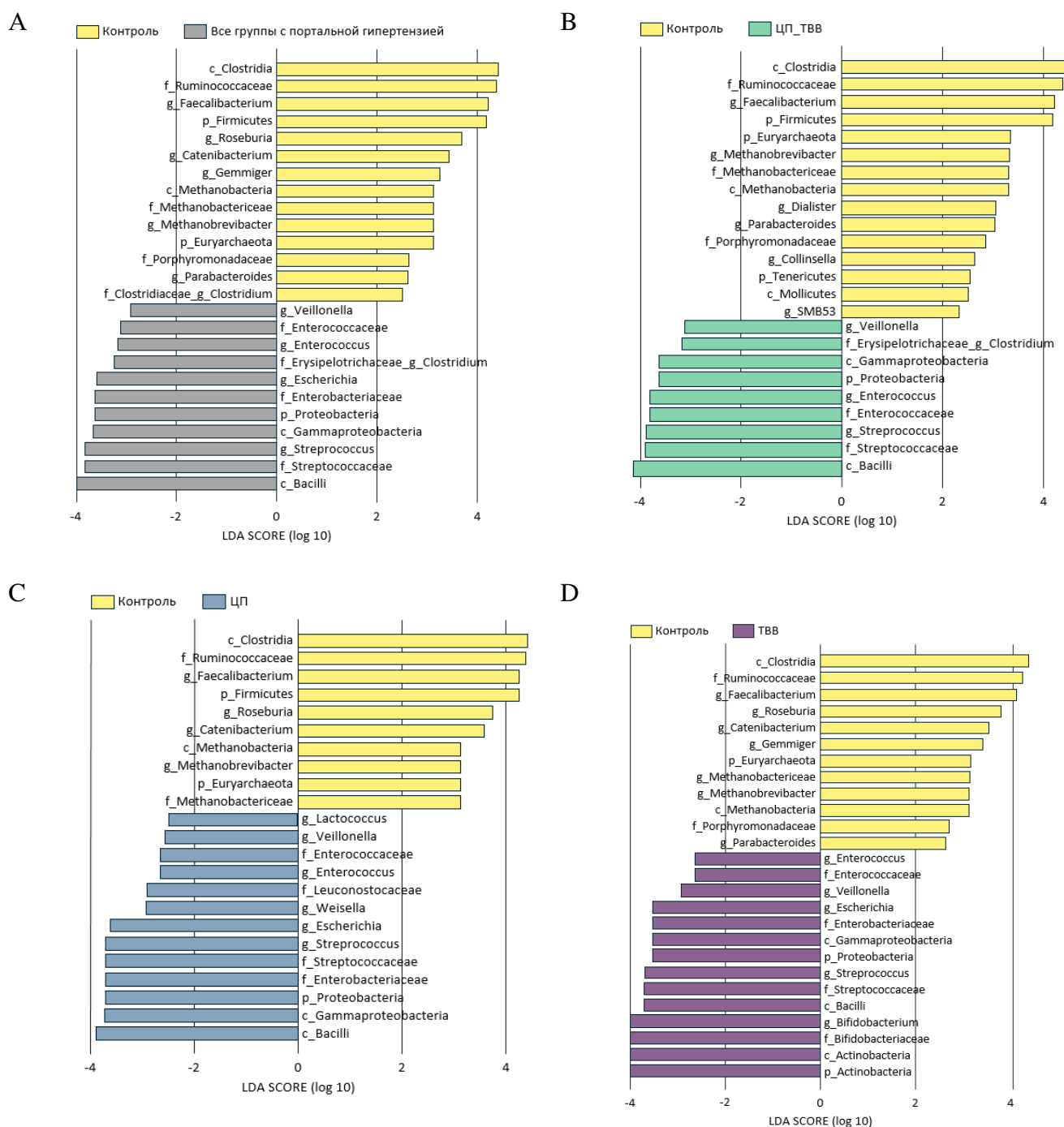


Рисунок 4 – Гистограмма показателей LDA, отражающая количество таксонов в микробиоте кишечника всех пациентов с портальной гипертензией и в группе Контроля (А); в микробиоте кишечника пациентов с циррозом печени и тромбозом воротной вены и в группе Контроля (В); в микробиоте кишечника пациентов с циррозом печени без тромбоза воротной вены и в группе Контроля (С) и в микробиоте кишечника пациентов с нецирротическим тромбозом воротной вены и в группе Контроля (D)

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, родов

Weissella и *Lactococcus*; а также семейства Porphyromonadaceae и рода *Parabacteroides* (Рисунок 5А).

При сравнении пациентов с цирротическим и нецирротическим ТВВ в группе «ТВВ» 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 5В).

У пациентов с ЦП без ТВВ, по сравнению с пациентами с ЦП и ТВВ, в составе кишечной микробиоты отмечалось повышение относительной представленности семейства Leuconostocaceae и рода *Weissella* (Рисунок 5С).

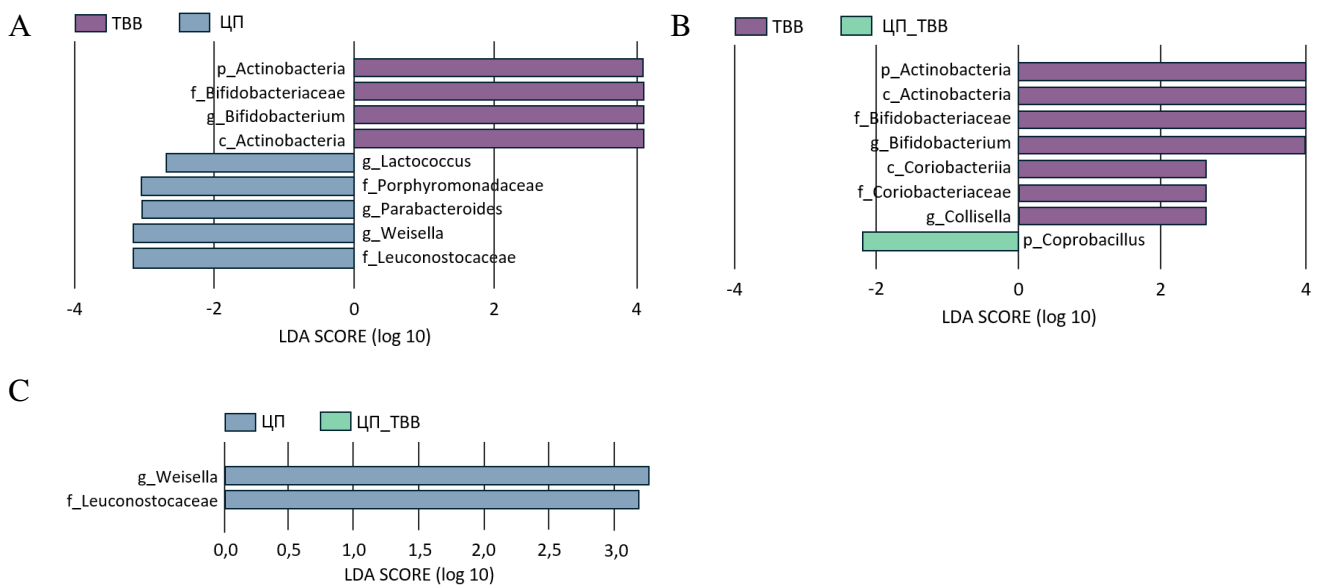


Рисунок 5 – Гистограмма показателей LDA, отражающая количество таксонов в микробиоте кишечника пациентов с нецирротическим тромбозом воротной вены и в группе цирроза печени без тромбоза (А); в микробиоте кишечника пациентов с нецирротическим и цирротическим тромбозом воротной вены (В) и в микробиоте кишечника пациентов с циррозом печени с и без тромбоза воротной вены (С)

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_TVБ» и «ЦП» при сравнении с контролем. Для бактерий класса Bacilli при сравнении ТВВ vs. Контроль p=0,001, для ЦП_TVБ vs. Контроль p<0,001, для ЦП vs. Контроль p<0,001. При этом различий между группами с различными типами ПГ не выявлено.

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 внутрипеченочной ПГ («ЦП_ТВВ» и «ЦП») с контролем. Для бактерий типа *Euryarchaeota* при сравнении ТВВ vs. Контроль $p=0,045$, для ЦП_ТВВ vs. Контроль $p=0,006$, для ЦП vs. Контроль $p=0,001$. Существенных различий между группами с различными типами ПГ не выявлено.

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

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 ($p = 0,089$).

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. Подпечёчная и внутрипечёчная 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. Подпечёчная и внутрипечёчная портальная гипертензия различаются повышением относительной представленности бифидобактерий типа *Actinobacteria* у пациентов с подпечёчной 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 печёчную 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 подпечёчной портальной гипертензией сходно с изменениями у пациентов с циррозом, что позволяет рассматривать назначение препаратов, модулирующих кишечную микробиоту, аналогично применяемым при циррозе печени.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Risk factors of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis: the first case–control study in Russia / Kh. B. Kodzoeva, D. A. Strelkova, **K. A. Ulyanova**, S. I. Rogacheva, A. S. Volkova, A. S. Dekhanov, M. Y. Nadinskaya, V. T. Ivashkin // Abstracts of the 27th Annual Conference of APASL (14–18 March 2018, New Delhi, India) // *Hepatology International*. – 2018. – Vol. 12. – № 2 Suppl. – P. S570.
2. Risk factors for portal cavernoma cholangiopathy: the first study in Russia / D. A. Strelkova, Kh. B. Kodzoeva, **K. A. Ulyanova**, S. I. Rogacheva, A. S. Volkova, A. S. Dekhanov, M. Yu. Nadinskaya, V. T. Ivashkin // Abstracts of the 27th Annual Conference of APASL (14–18 March 2018, New Delhi, India) // *Hepatology International*. – 2018. – Vol. 12. – № 2 Suppl. – P. S597.
3. Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени: случай–контроль / **К. А. Ульянова (К. А. Гуляева)**, Х. Б. Кодзоева, С. И. Рогачева, А. С. Волкова, А. С. Деханов, М. Ю. Надинская – 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.
4. Факторы риска, ассоциированные с тромбозом воротной вены, у больных циррозом печени: исследование случай–контроль / М. Ю. Надинская, Х. Б. Кодзоева, **К. А. Ульянова (К. А. Гуляева)**, А. С. Волкова, С. И. Рогачева, А. С. Деханов, Д. А. Стрелкова, В. Т. Ивашкин // **Терапевтический архив**. – 2019. – Т. 91. – № 2. – С. 73-81. [**Web of Science, Scopus, PubMed**]
5. Факторы риска, ассоциированные с тромбозом воротной вены, у больных циррозом печени: исследование случай–контроль / М. Ю. Надинская, Х. Б. Кодзоева, **К. А. Ульянова (К. А. Гуляева)**, А. С. Волкова, С. И. Рогачева, А. С. Деханов, Д. А. Стрелкова, В. Т. Ивашкин // 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.
6. Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени разных классов по Child–Pugh / М. Ю. Надинская, Х. Б. Кодзоева, **К. А. Гуляева**, М. Д. Э. Хэн, Д. И. Королева, М. А. Привалов, А. Х. Текаева, В. Р. Федоров, С. Г. Прокофьев // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии**. – 2023. – Т. 33. – № 2. – С. 45-59. [**Scopus**]
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**, М. Д. Э. Хэн, Д. И. Королева, В. Т. Ивашкин // **Альманах клинической медицины**. – 2023. – Т. 51. – № 4. – С. 207-217. [**Scopus**]

8. Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени разных классов по Child–Pugh / Х. Б. Кодзоева, М. Ю. Надинская, **К. А. Гуляева**, М. Д. Э. Хэн, Д. И. Королева, М. А. Привалов, С. Г. Прокофьев, А. Х. Текаева // *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.*

9. **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 / Надинская М. Ю., **Гуляева К. А.**, Привалов М. А., Волков Д. П., Трашкун Э. М., Дадунц Д. А., Ивашкин В. Т. – 2024667823, заявл. 31.07.2024, **опубл. 16.08.2024, Бюл. № 8.**

10. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024623600**, Российская Федерация. Клиническая, лабораторная и инструментальная характеристика пациентов с нецирротическим неопухолевым тромбозом воротной вены – база данных / Надинская М. Ю., **Гуляева К. А.**, Привалов М. А., Волков Д. П., Трашкун Э. М., Дадунц Д. А., Ивашкин В. Т. – 2024623302, заявл. 31.07.2024, **опубл. 16.08.2024, Бюл. № 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 / Надинская М. Ю., Кодзоева Х. Б., **Гуляева К. А.**, Островская А. С., Ивашкин В. Т. – 2024686618, заявл. 08.11.2024, **опубл. 22.11.2024, Бюл. № 12.**

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

13. 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. [Web of Science, Scopus, PubMed, Springer]

14. Полиморфизмы генов свертывания у пациентов с детским дебютом нецирротического тромбоза воротной вены / М. Ю. Надинская, **К. А. Гуляева**, Э. Трашкун, Д. Дадунц, М. А. Привалов, В. Т. Ивашкин // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** – 2025. – Т. 35. – № 6. – С. 60-71. [Scopus]

15. A model of sarcopenia development by inducing portal hypertension using portal vein ligation in rats / **K. Gulyaeva**, A. Sukhinin, A. Sedova, P. Boykova, I. Izmailov, A. Venediktov, K. Pokidova, E. Kuzmin, G. Piavchenko, M. Nadinskaia // 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. PP0925.

16. 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, D. Daduns, E. Trashkun, M. Nadinskaya // 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.

17. Polymorphisms of plasminogen activator inhibitor-1 (rs1799889) gene as a risk factor of childhood-onset of cavernous transformation of the portal vein / E. Trashkun, D. Daduns, **K. Gulyaeva**, M. Privalov, M. Nadinskaya // 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. PP0689.

18. Cirrhotic and non-cirrhotic portal vein thrombosis: is there an association with coagulation, platelet-related, folate cycle gene and Janus kinase 2 gene polymorphisms? / D. Daduns, E. Trashkun, M. Privalov, **K. Gulyaeva**, M. Nadinskaya // 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. AA0012.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВВ – воротная вена

ВРВ – варикозное расширение вен

ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза

ДИ – доверительный интервал

КТВВ – кавернозная трансформация воротной вены

ПГ – портальная гипертензия

ПЭ – печеночная энцефалопатия

ТВВ – тромбоз воротной вены

ТСЧ – тест связи чисел

ТЦС – тест цифра-символ

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦП – цирроз печени

ЩФ – щелочная фосфатаза

AUC (area under curve) – площадь под кривой

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