

## Факторы риска, ассоциированные с тромбозом воротной вены, у больных циррозом печени: исследование случай-контроль

М.Ю. Надинская, Х.Б. Кодзоева, К.А. Ульянова, А.С. Волкова, С.И. Рогачева, А.С. Деханов, Д.А. Стрелкова, В.Т. Ивашкин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

### Резюме

Тромбоз воротной вены (ТВВ) у больных циррозом печени (ЦП) – частое осложнение, ассоциированное с развитием неблагоприятных исходов.

**Цель исследования** – построить предиктивную модель ТВВ у больных ЦП.

**Материалы и методы.** Проведено одноцентровое исследование случай-контроль. Из базы данных 1512 больных ЦП в группу «Случай» включено 94 пациента с впервые диагностированным ТВВ на основании данных мультиспиральной компьютерной томографии с контрастным усилением. Критерий исключения – опухолевый ТВВ. Группа «Контроль» подобрана из больных без ТВВ методом стратифицированной рандомизации по полу, возрасту и этиологии ЦП; отношение случай-контроль составило 1 : 3–4. Оценка частота ТВВ в общей базе данных, клинические, лабораторные и инструментальные параметры в группах. Для оценки ассоциации между переменными и ТВВ использовалась модель логистической регрессии.

**Результаты и обсуждение.** Общая частота ТВВ составила 6,2%, с наибольшими значениями среди пациентов с HBV-инфекцией – 16,7%, неалкогольным стеатогепатитом – 15,6%, злоупотреблением алкоголем в сочетании с HCV инфекцией – 11,7%. Лучшая предиктивная модель включала в себя следующие переменные: Child-Pugh классов В–С (коэффициент регрессии  $\beta=1,853$ ,  $p=0,001$ ), асцит ( $\beta=0,460$ ,  $p=0,003$ ), не инвазирующий сосуды гепатоцеллюлярный рак ( $\beta=2,126$ ,  $p=0,0001$ ), эндоскопическое лигирование ( $\beta=0,774$ ,  $p=0,003$ ), азигопортальное разобщение ( $\beta=2,734$ ,  $p=0,001$ ), портальную гипертензионную гастропатию ( $\beta=0,793$ ,  $p=0,017$ ), диаметр воротной вены ( $\beta=0,203$ ,  $p=0,004$ ), локальные факторы – обострение неспецифического язвенного колита, энтероколит, вызванный *Clostridium difficile*, спонтанный бактериальный перитонит, колоректальный рак, спленэктомия, холецистэктомия ( $\beta=2,075$ ,  $p=0,017$ ). Точность модели составила 85,8% (95% ДИ 81,7–89,4%), чувствительность – 55,1% (95% ДИ 43,4–66,4%), специфичность – 95% (95% ДИ 91,6–97,3%), площадь под кривой – 0,871 (95% ДИ 0,826–0,916).

**Заключение.** Тяжесть ЦП классов В–С по Child-Pugh, выраженная портальная гипертензия, гепатоцеллюлярный рак, не инвазирующий сосуды, и локальные факторы установлены как предикторы ТВВ у больных ЦП.

*Ключевые слова:* тромбоз воротной вены, цирроз печени, исследование случай-контроль, класс по Child-Pugh, портальная гипертензия, гепатоцеллюлярный рак, локальные факторы, модель логистической регрессии.

*Для цитирования:* Надинская М.Ю., Кодзоева Х.Б., Ульянова К.А. и др. Факторы риска, ассоциированные с тромбозом воротной вены, у больных циррозом печени: исследование случай-контроль. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (2): 73–81. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000153

## Risk factors associated with portal vein thrombosis in liver cirrhosis: A case-control study

M.Yu. Nadinskaia, Kh.B. Kodzoeva, K.A. Ulyanova, A.S. Volkova, S.I. Rogacheva, A.S. Dekhanov, D.A. Strelkova, V.T. Ivashkin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Portal vein thrombosis (PVT) in patients with liver cirrhosis is a common complication associated with adverse outcomes.

**Aim.** To build a predictive model for PVT in cirrhotic patients.

**Materials and methods.** A single centre case-control study was carried out. From the database of 1512 cirrhotic patients 94 with newly diagnosed PVT based on contrast-enhanced computed tomography were referred to the Case group. Malignant PVT was an exclusion criterion. Patients without PVT were stratified and matched according to sex, age and etiology of cirrhosis; case-control ratio was 1 : 3–4. The prevalence of PVT in the database, clinical, laboratory, instrumental parameters of the groups were evaluated. Logistic regression model was used to estimate association between variables and PVT.

**Results and discussion.** The overall prevalence of PVT was 6.2% with the highest rates among the patients with HBV infection – 16.7%, nonalcoholic steatohepatitis – 15.6%, alcohol abuse in combination with HCV infection – 11.7%. The best predictive model included variables: Child-Pugh classes B–C (coefficient of regression  $\beta=1.853$ ,  $p=0.001$ ), ascites ( $\beta=0.460$ ,  $p=0.003$ ), hepatocellular carcinoma without vascular invasion ( $\beta=2.126$ ,  $p=0.0001$ ), endoscopic band ligation ( $\beta=0.774$ ,  $p=0.003$ ), azygoportal disconnection ( $\beta=2.734$ ,  $p=0.001$ ), portal hypertensive gastropathy ( $\beta=0.793$ ,  $p=0.017$ ), portal vein diameter ( $\beta=0.203$ ,  $p=0.004$ ), and local factors – ulcerative colitis flare, *Clostridium difficile* enterocolitis, spontaneous bacterial peritonitis, colorectal cancer, splenectomy, cholecystectomy ( $\beta=2.075$ ,  $p=0.017$ ). The model had accuracy 85.8% (95% CI 81.7–89.4%), sensitivity – 55.1% (95% CI 43.4–66.4%), specificity – 95% (95% CI 91.6–97.3%), and AUC – 0.871 (95% CI 0.826–0.916).

**Conclusion.** Child-Pugh classes B–C, severe portal hypertension, hepatocellular carcinoma without vascular invasion, and local factors were estimated as risk factors of PVT in cirrhotic patients.

*Keywords:* portal vein thrombosis, liver cirrhosis, case-control study, Child-Pugh class, portal hypertension, hepatocellular carcinoma, local factors, logistic regression model.

*For citation:* Nadinskaia M.Yu., Kodzoeva Kh.B., Ulyanova K.A., et al. Risk factors associated with portal vein thrombosis in liver cirrhosis: A case-control study. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (2): 73–81. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000153

АИГ – аутоиммунный гепатит  
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время  
ВРВЖ – варикозное расширение вен желудка

ВРВП – варикозное расширение вен пищевода  
ГЦР – гепатоцеллюлярный рак  
ДИ – доверительный интервал

МНО – международное нормализованное отношение  
 МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография  
 НАСГ – неалкогольный стеатогепатит  
 ОШ – отношение шансов  
 ПБЦ – первичный билиарный цирроз  
 ПГ – портальная гипертензия  
 СБП – спонтанный бактериальный перитонит  
 ТВВ – тромбоз воротной вены  
 ФР – фактор риска

ЦП – цирроз печени  
 ЭЛ – эндоскопическое лигирование  
 AUC (area under curve) – площадь под кривой  
 HBV – вирус гепатита В  
 HCV – вирус гепатита С  
 ROC-кривая (receiver operating characteristic) – график, позволяющий оценить качество модели бинарной логистической регрессии

Впервые прижизненный диагноз тромбоза воротной вены (ТВВ) установлен выдающимся русским терапевтом С.П. Боткиным в 1862 г. [1]. Спустя шесть лет два шотландских врача, G.W. Balfour и T.G. Stewart, описали кавернозную трансформацию воротной вены как следствие ее тромбоза [2].

ТВВ относится к венозным тромбозам необычной локализации с низкими показателями заболеваемости и распространенности в общей популяции: 0,7 и 3,7 на 100 тыс. населения, соответственно [3]. Однако у больных циррозом печени (ЦП) частота ТВВ существенно выше: она варьирует от 0,6 до 26% в зависимости от выбранного метода диагностики и популяции пациентов [4]. Основными патогенетическими факторами тромбоза у этих пациентов служат портальная гипертензия (ПГ) и снижение кровотока по воротной вене, развивающиеся в результате изменения архитектоники печени. Дополнительную роль играет гиперкоагуляция вследствие уменьшения синтеза естественных антикоагулянтов (протеинов С и S, антитромбина III) при сохраненном или повышенном уровне фактора свертывания крови VIII [5].

Развитие ТВВ при ЦП ассоциировано с увеличением общей летальности, частоты острого почечного повреждения и гепаторенального синдрома, развитием инфаркта кишки при распространении тромба в верхнюю брыжечную вену, повышением технической сложности трансплантации печени и ухудшением посттрансплантационных исходов [6–8].

Последним консенсусом по ПГ в качестве одной из ключевых задач изучения ТВВ у больных ЦП определена необходимость идентификации факторов риска (ФР) [9]. Такими общепризнанными факторами считаются тяжелый ЦП по Child-Pugh и линейная скорость кровотока в воротной вене <15 см/с. Данные об этиологии ЦП, врожденных тромбофилиях, клинических параметрах ПГ, операциях по поводу варикозных кровотечений, сопутствующих заболеваниях как возможных ФР противоречивы [10–12].

**Цель** исследования – построить предиктивную модель ТВВ у больных ЦП на основании изучения ФР в исследовании случай-контроль.

## Материалы и методы

Исследование одобрено локальным комитетом по этике: протокол №05-13 заседания от 15.05.2013.

### Сведения об авторах:

*Кодзоева Хава Багаудиновна* – ординатор первого года обучения  
*Ульянова Ксения Александровна* – ординатор первого года обучения  
*Розачева Софья Игоревна* – ординатор первого года обучения  
*Волкова Алина Сергеевна* – ординатор первого года обучения  
*Деханов Артем Сергеевич* – ординатор второго года обучения  
*Стрелкова Дарья Александровна* – студентка шестого курса  
*Ивашкин Владимир Трофимович* – д.м.н., проф., академик РАН, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко

**Создание базы данных.** Для проведения исследования по данным доступной первичной медицинской документации создана электронная база данных, состоящая из клинических и анамнестических данных, показателей объективного, лабораторного и инструментального исследований пациентов с диагнозом «цирроз печени» в возрасте 18 лет и старше, динамически наблюдавшихся в отделении гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко с 01.01.2006 по 31.12.2015. Диагноз цирроза устанавливался на основании общепринятых критериев. Всего в базу данных включено 1512 больных ЦП различной этиологии; средняя длительность наблюдения в клинике составила 15 мес.

**Отбор в группы «Случай» и «Контроль».** Все пациенты из созданной базы данных оценены на наличие ТВВ (рис. 1). В группу «Случай» отбирались больные ЦП с впервые установленным диагнозом ТВВ на основании просмотра протоколов мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости с контрастированием. Критериями диагноза ТВВ служили: наличие тромба в просвете ствола и/или долевых ветвей воротной вены либо кавернозная трансформация воротной вены [13]. Четыре пациента с опухолевой инвазией воротной вены гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) исключены из дальнейшего анализа. Всего к группе «Случай» отнесено 94 пациента с ТВВ: 52 мужчины и 42 женщины в возрасте от 28 до 80 лет. У большинства из них (77%) ЦП развился в результате инфекции вирусами гепатитов и/или злоупотребления алкоголем; по 11% – как исход аутоиммунных заболеваний печени и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ); в 1% случаев этиологию цирроза уточнить не удалось.

У оставшихся 1414 пациентов диагноз ТВВ исключен по данным ультразвуковой доплерографии, МСКТ или магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости с контрастированием. Методом стратифицированной рандомизации по полу, возрасту и этиологии заболевания в группу «Контроль» отобрано 326 больных ЦП без ТВВ. Отношение «Случай» : «Контроль» составило 1 : 3–4.

**Анализируемые признаки.** Частота ТВВ определена в общей базе данных и в зависимости от этиологии цирроза (рассчитана как отношение числа пациентов с ТВВ у больных ЦП определенной этиологии к общему числу пациентов с этой этиологией).

Группы «Случай» и «Контроль» сопоставлены по особенностям дебюта и течения ПГ, тяжести ЦП, показателям анализов крови и инструментальных исследований, наличию сопутствующих заболеваний, локальным ФР. Оцениваемые лабораторные и инструментальные параметры взяты из историй болезни, предшествовавших диагностике ТВВ в среднем за 3 [1; 4] мес.

### Контактная информация:

*Надинская Мария Юрьевна* – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней; тел.: +7(926)306-39-99; e-mail: marianad@rambler.ru

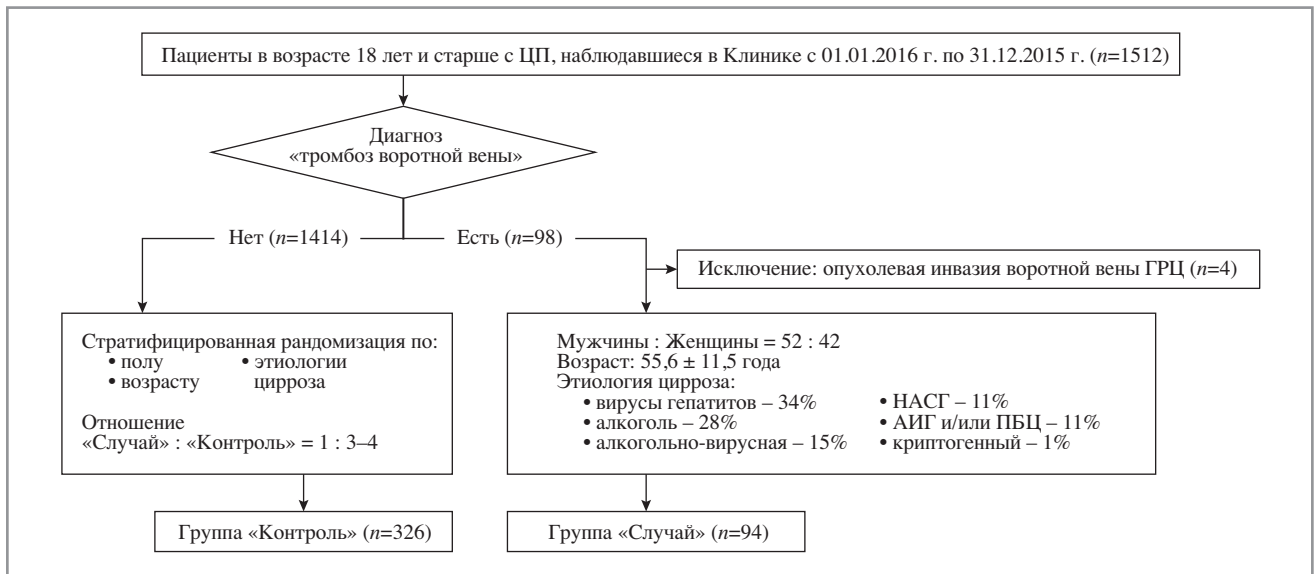


Рис. 1. Поточковая диаграмма включения пациентов в исследование.

Степень тяжести асцита и наличие дилуционной гипонатриемии устанавливались в соответствии с рекомендациями Международного асцитического клуба (IAC – International Ascites Club), Европейской ассоциации по изучению печени (EASL – European Association for the Study of the Liver), Российского общества по изучению печени [14, 15]. Наличие и степень тяжести печеночной энцефалопатии определялись по критериям West Haven. Тяжесть ЦП оценивалась по шкале Child-Pugh, моделям MELD и MELD-Na. Степень выраженности варикозного расширения вен пищевода и желудка (ВРВП и ВРВЖ) классифицировалась согласно «Клиническим рекомендациям по лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка» Российского общества хирургов [16]. Диаметр воротной вены и продольный размер селезенки изме-

рялись с помощью ультразвукового исследования. Жесткость печени оценивалась методом транзитной эластометрии на аппарате FibroScan (Echosens, Франция).

Диагноз ГЦР, не инвазирующего воротную вену и ее ветви, устанавливался по данным МСКТ или магнитно-резонансной томографии с контрастированием. У всех пациентов с установленным диагнозом ГЦР размер узла в печени превышал 2 см и имел типичный для опухоли характер васкуляризации.

**Статистический анализ данных.** Проведен последовательный статистический анализ данных. На первом этапе анализа группы «Случай» и «Контроль» сравнивались между собой по всем изученным параметрам. Перед сравнением проводилась проверка гипотез нормальности распределения количественных признаков в каждой из

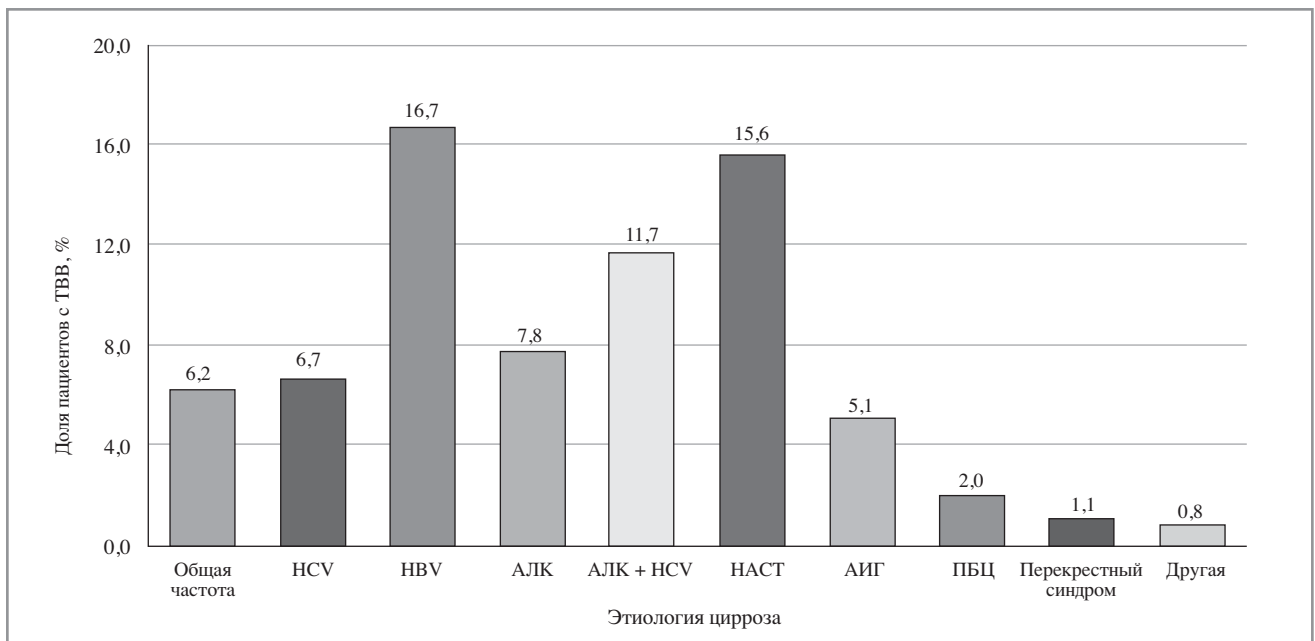


Рис. 2. Частота ТВВ – общая и в зависимости от этиологии цирроза.

АЛК – злоупотребление алкоголем; АЛК+НСV – злоупотребление алкоголем в сочетании с инфекцией НСV, перекрестный синдром: сочетание АИГ с ПБЦ, НСV или первичным склерозирующим холангитом; другая: болезнь Вильсона–Коновалова, первичный гемохроматоз, криптогенный цирроз.

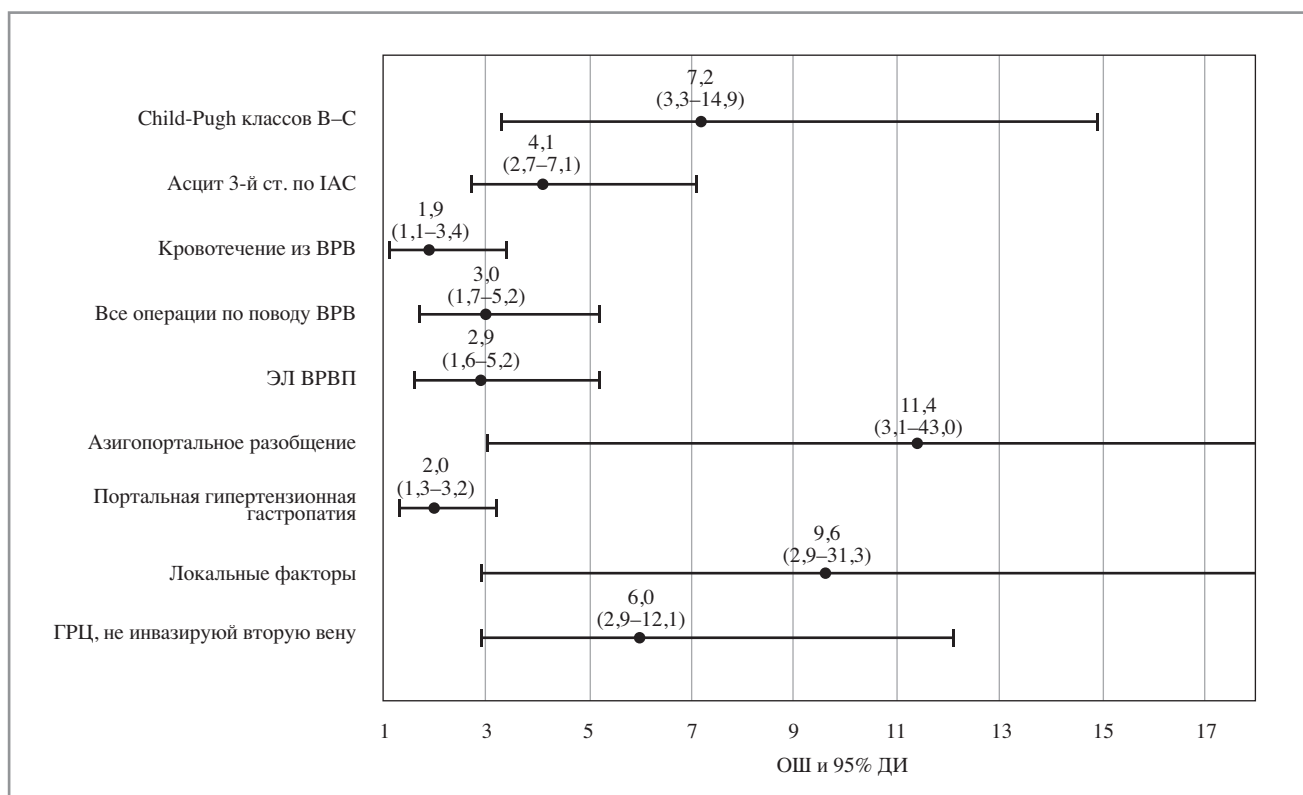


Рис. 3. ОШ для изученных факторов.

групп с использованием критериев Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и Крамера – фон Мизеса. Большинство переменных не соответствовало нормальному распределению. Дескриптивные статистики представлены как медиана и интерквартильная широта [25-й; 75-й перцентили] или как среднее со своей ошибкой. Категориальные данные представлены в виде числа пациентов с анализируемым признаком и доли от общего числа в группе, выраженной в процентах. Также представлен процент пропущенных значений по изученным признакам в каждой группе (вычислен как отношение числа пациентов с пропущенными данными к общему числу пациентов в группе). Для проверки статистических гипотез применялся U-критерий Манна–Уитни, точный тест Фишера, t-критерий Стьюдента, критерий хи-квадрат Пирсона. Вычислено отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

На втором этапе анализа для оценки взаимосвязи между исходом (ТВВ) и подмножеством количественных и качественных переменных использовалась модель логистической регрессии с пошаговыми алгоритмами включения и исключения предикторов [17]. В модель включались признаки, отобранные на первом этапе анализа, пропуск данных по которым не превышал 20% в каждой группе. Цель данного анализа заключалась в установлении комбинаций значений качественных и количественных признаков, определяющих вероятность отнесения анализируемых наблюдений к группам сравнения. Результаты оценки уравнений логистической регрессии представлены набором коэффициентов регрессии ( $\beta$ ), точностью, чувствительностью и специфичностью модели. Всего получено более 40 уравнений логит-регрессии, из которых отобрано десять с наиболее высоким показателем точности. Для оценки качества модели применялся ROC-анализ (receiver operating charac-

teristic), рассчитывалась площадь под ROC-кривой – AUC (area under curve) и 95% ДИ; сравнение двух ROC-кривых проводилось по методу DeLong.

Статистический анализ и графическое представление данных выполнены с помощью статистических пакетов Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, США), Statistica v.10.0 (StatSoft Inc., США), IBM SPSS v.22.0 (SPSS: An IBM Company, США), MedCalc v.16.8.4 (MedCalc Software bvba, Бельгия).

## Результаты

**Частота тромбоза воротной вены.** В общей базе данных больных ЦП частота ТВВ составила 6,2%. Она значительно варьировала в зависимости от этиологии ЦП: инфекция вирусом гепатита С (HCV) – 6,7%, инфекция вирусом гепатита В (HBV) – 16,7%, злоупотребление алкоголем – 7,8% (в сочетании с HCV – 11,7%), НАСГ – 15,6%, аутоиммунный гепатит (АИГ) – 5,1%, первичный билиарный цирроз (ПБЦ) – 2%, перекрестный синдром – 1,1%, другая этиология или криптогенный – 0,8% (рис. 2).

**Сравнение групп по всем изученным параметрам.**  
**Дебют и течение портальной гипертензии.** Клинически значимая ПГ у 68–74% больных в обеих группах дебютировала выявлением ВРВП с приростом около 14% за время наблюдения. Асцит и варикозные кровотечения в дебюте статистически значимо чаще отмечались в группе «Случай» (табл. 1). Длительность течения ПГ в группе «Случай» почти в два раза превышала аналогичный показатель в группе «Контроль». С момента дебюта ПГ до включения в исследование в обеих группах отмечался небольшой прирост числа пациентов с анамнезом варикозных кровотечений. ОШ для наличия кровотечения из ВРВ в анамнезе составило 1,9 (95% ДИ 1,1–3,4; рис. 3). По числу рецидивов кровотечений группы не различались.

**Таблица 1. Основные характеристики пациентов в группах «Случай» и «Контроль»**

Переменная	Группа «Случай» (n=94)	Группа «Контроль» (n=326)	Значение <i>p</i>	Пропуск данных, % «Случай»   «Контроль»
Дебют ПГ, n (%):				
асцит	54 (57,4)	140 (42,9)	0,013	—*
ВРВП	70 (74,5)	222 (68,1)	0,238	—
кровотечение из ВРВ	17 (18,1)	33 (10,1)	0,036	—
Длительность ПГ, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	15,5 [5; 45]	8 [0; 29]	0,001	—
Течение ПГ, n (%):				
асцит 3-й ст. по IAC	33 (35,1)	38 (11,7)	<0,00001	—
ВРВП	83 (88,3)	270 (82,8)	0,202	2,1   2,5
ВРВП 3-й ст.	52 (55,3)	138 (42,3)	0,026	2,1   2,5
ВРВЖ	13 (13,8)	17 (5,2)	0,005	2,1   2,5
портальная гипертензионная гастропатия	49 (52,1)	115 (35,3)	0,005	2,1   2,5
кровотечение из ВРВ	22 (23,4)	45 (13,8)	0,025	—
Все оперативные пособия по поводу ВРВ и кровотечений из них, n (%)	27 (28,7)	39 (11,9)	0,00008	—
ЭЛ ВРВП, n (%)	25 (26,6)	36 (11,0)	0,0002	—
Азигопортальное разобщение, n (%)	9 (9,6)	3 (0,9)	<0,00001	—
Селезенка, длинник по УЗИ, см, Ме [25-й; 75-й перцентили]	15,7 [14,3; 18,4]	14,5 [12,8; 16,5]	0,001	19,1   13,5
Воротная вена, диаметр по УЗИ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	13,9 [11,7; 15,9]	12,2 [11,0; 13,6]	0,0001	15,9   16,3
Тяжесть ЦП:				
Child-Pugh классов В–С, n (%)	85 (90,4)	178 (54,6)	<0,00001	—   3,7
MELD, значение, Ме [25-й; 75-й перцентили]	12,8 [10,3; 15,7]	11,1 [9,3; 14,1]	0,005	15,9   15,0
MELD-Na, значение, Ме [25-й; 75-й перцентили]	14,5 [11,2; 17,5]	11,6 [9,5; 15,5]	0,002	23,4   29,8
Гемоглобин, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	117,2 [99,9; 133,7]	127,9 [112,9; 139,1]	0,001	2,1   1,8
Лимфоциты, · 10 <sup>9</sup> /л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,04 [0,64; 1,57]	1,45 [0,98; 1,92]	0,001	4,3   2,5
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,5 [1,8; 3,6]	1,8 [1,4; 2,6]	0,001	4,3   2,5
Тромбоциты, · 10 <sup>9</sup> /л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	87,5 [62,6; 137,1]	98,6 [68,2; 143,3]	0,227	4,3   2,5
Альбумин, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	30,0 [26,6; 34,0]	34,0 [29,0; 37,7]	0,001	—
Билирубин общий, мкмоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	34,0 [22,6; 58,1]	32,5 [20,5; 53,0]	0,177	—
Na, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	137,4 [134,8; 140,2]	139,5 [136,1; 142,3]	0,002	18,1   11,7
АЧТВ, отношение, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,2 [1,1; 1,3]	1,2 [1,0; 1,3]	0,615	19,1   16,3
МНО, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,26 [1,14; 1,43]	1,17 [1,09; 1,31]	0,001	—   3,4
Фибриноген, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,68 [2,04; 3,52]	2,71 [2,12; 3,48]	0,784	19,1   16,3
ГЦР, не инвазирующий воротную вену, n (%)	21 (22,3)	15 (4,6)	<0,00001	—

*Примечание.* АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, МНО – международное нормализованное отношение. \* – пропущенных значений нет.

Оперативные пособия по поводу кровотечений из ВРВ или их угрозы – эндоскопическое лигирование (ЭЛ) и гастротомия с прошиванием вен пищевода и желудка (азигопортальное разобщение) – статистически значимо чаще выполнялись пациентам с ТВВ (см. табл. 1). Шансы наличия этих операций в анамнезе у пациентов группы «Случай» в три раза выше, чем в контрольной группе, при этом для операций азигопортального разобщения ОШ значительно превышало аналогичный показатель для ЭЛ (рис. 3). Пациентам с ТВВ чаще требовались повторные сеансы ЭЛ для достижения эрадикации или снижения степени ВРВП. По количе-

ству операций эндоскопического склерозирования и наложения портосистемных анастомозов группы не различались, эти процедуры выполнялись небольшому числу пациентов.

Доля пациентов с резистентным асцитом, ВРВП 3-й ст., наличием ВРВЖ и портальной гипертензионной гастропатии была больше в группе «Случай» (см. табл. 1). Шансы наличия асцита 3-й ст. по IAC в четыре раза выше, а портальной гастропатии – в два раза выше в группе больных с ТВВ (см. рис. 3). Другие показатели ПГ: диаметр воротной вены и длинник селезенки – также статистически значимо больше у больных с ТВВ (см. табл. 1).



Тяжесть цирроза печени. В группе «Случай» ЦП имел более неблагоприятный прогноз, чем у лиц контрольной группы: значения MELD и MELD-Na статистически значимо выше, а классам В–С по Child-Pugh соответствовало подавляющее большинство пациентов (см. табл. 1). ОШ для классов В–С по Child-Pugh составило 7,2 (95% ДИ 3,3–14,9) (см. рис. 3). По частоте выявления печеночной энцефалопатии и степени ее тяжести группы не различались.

**Лабораторные и инструментальные параметры.** Количество эритроцитов (у больных с ТВВ  $3,73 \pm 0,06$  млн/мкл против  $3,96 \pm 0,04$  млн/мкл у лиц контрольной группы,  $p=0,012$ ), уровень гемоглобина и абсолютное число лимфоцитов ниже в группе «Случай». Число лейкоцитов и тромбоцитов в группах значимо не отличалось; нейтрофильно-лимфоцитарный индекс статистически значимо выше у больных с ТВВ (см. табл. 1).

Группы не различались по показателям аланинаминотрансферазы, аспаргатаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, общего билирубина. Снижение синтетической функции печени, оцененное по уровню альбумина, оказалось более выраженным в группе «Случай». Также у больных с ТВВ отмечены более низкие значения холинэстеразы – 2665 [1759; 4404] Ед/л – по сравнению с группой «Контроль» – 4075 [2820; 5942] Ед/л. Данные по этому параметру представлены только у половины пациентов в каждой группе.

АЧТВ оценивалось по отношению АЧТВ пациента к нормальному значению этого параметра для плазмы. Показатели АЧТВ не различались между группами и у большинства пациентов находились в пределах референсных значений. Аналогичные данные получены для фибриногена. МНО статистически значимо выше у больных с ТВВ (см. табл. 1).

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

По уровню общего белка, глюкозы, мочевины, калия, показателям липидограммы, уровню иммуноглобулинов классов А, М, G, распределению по группам крови и резус-фактору группы не различались.

Различий по средним уровням креатинина между группами не установлено. Уровень натрия статистически значимо ниже в группе с ТВВ (см. табл. 1). Отмечена тенденция к более частой ассоциации ТВВ с дилуционной гипонатриемией ( $p=0,062$ ).

С-реактивный белок исследован примерно у половины пациентов в каждой из групп. У больных с ТВВ его уровень статистически значимо выше, чем в группе «Контроль»: 6,8 [0; 19,5] мг/дл против 0 [0; 6,4] мг/дл ( $p=0,0001$ ), соответственно.

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

**Сопутствующие заболевания.** Группы не различались по частоте, тяжести и длительности сопутствующих заболеваний: сахарного диабета, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца.

У больных с ТВВ статистически значимо чаще встречался впервые диагностированный ГЦР, не инвазирующий воротную вену (см. табл. 1); шансы наличия этой опухоли были в шесть раз выше, чем у больных без тромбоза (см. рис. 3). Тромб чаще всего (у 17 из 21) локализовался в стволе воротной вены; изолированное вовлечение долевых ветвей отмечалось реже: у трех пациентов – ипсилатерально, у одного – контралатерально по отношению к опу-

холи. По сравнению с пациентами без ГЦР наличие опухоли, как правило, ассоциировалось с окклюзивным характером тромбоза ( $p=0,00026$ ) и более частым вовлечением в тромбоз других венозных систем: печеночных вен и нижней полой вены ( $p=0,038$ ).

**Локальные факторы.** Язвенный колит, инфекция *Clostridium difficile*, спонтанный бактериальный перитонит (СБП), колоректальный рак, операции на органах брюшной полости, травмы живота анализировались как возможные ФР только при доказанном отсутствии ТВВ до начала действия соответствующего фактора (по данным ультразвуковой доплерографии, МСКТ или магнитно-резонансной томографии с контрастированием); время действия факторов ограничивалось тремя месяцами до включения в исследование.

В группе с ТВВ у двух пациентов имелись указания на обострение неспецифического язвенного колита, еще у одного диагностирован энтероколит, вызванный инфекцией *C. difficile*; среди лиц контрольной группы только у одного наблюдалось обострение язвенного колита ( $p=0,012$ ). СБП диагностирован у четырех пациентов в группе «Случай» и у трех в группе «Контроль» ( $p=0,027$ ).

У одного больного одновременно с ТВВ выявлен колоректальный рак без метастазов в печень. Оперативные вмешательства на органах брюшной полости: спленэктомия и холецистэктомия – выполнялись только в группе «Случай», соответственно, одной и трем пациенткам. По поводу острого холецистита операция проведена только в одном случае, у двух пациенток холецистэктомия выполнялась во время операции азигопортального разобщения. Тупая травма живота, потребовавшая госпитализации, зафиксирована у одного пациента в группе «Случай» и у двух в группе «Контроль».

Шансы наличия хотя бы одного локального фактора: обострения неспецифического язвенного колита, энтероколита, вызванного инфекцией *C. difficile*, СБП, колоректального рака, спленэктомии, холецистэктомии, выполненной по поводу острого холецистита, – в 9,6 раза выше в группе «Случай», чем у лиц контрольной группы (см. рис. 3).

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

**Логистическая регрессия и ROC-анализ.** Факторы, включенные в лучшие десять моделей логистической регрессии, представлены в табл. 2. Наибольшие значения коэффициента  $\beta$  установлены для Child-Pugh классов В–С, операции азигопортального разобщения, не инвазирующего воротную вену ГЦР, локальных факторов. Для всех моделей показатель специфичности составил 94–99%, при этом отмечалась значительная вариабельность чувствительности. Максимальный показатель – 55,1% (95% ДИ 43,4–66,4%) – достигнут для модели №1, включавшей в себя Child-Pugh классов В–С, степень тяжести асцита по IAS, не инвазирующий воротную вену ГЦР, анамнез операций по поводу ВРВ, наличие портальной гипертензионной гастропатии, диаметр воротной вены и локальные факторы. Отсутствие в моделях одного-двух факторов: Child-Pugh классов В–С, асцита, ГЦР, локальных факторов – сопровождалось снижением чувствительности на 5–10% (модели №2–6).

Уравнения, не включавшие в себя основные параметры ПГ или построенные только по этим предикторам (модели №7 и 8), характеризовались снижением чувствительности до 25%. Модели, основанные только на лабораторных показателях (альбумин, МНО, гемоглобин, лимфоциты, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс), имели еще более низкие показатели чувствительности.

Таблица 2. Оценка моделей логистической регрессии

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

Самое высокое значение AUC получено для модели №1: оно составило 0,871 (95% ДИ 0,826–0,916; **рис. 4**). При попарном сравнении моделей с первой по седьмую площади под кривыми не различались. Наиболее низкие значения AUC отмечены для моделей с восьмой по десятую (**см. табл. 2**). Получены статистически значимые различия по AUC при попарном сравнении между моделями №1–7 и №9, 10, а также между моделями №1–5 и №8.

## Обсуждение

Частота ТВВ в представленной базе данных больных ЦП составила 6,2%, что согласуется с данными других работ, в которых общее число наблюдаемых пациентов составляет более тысячи, и превышает аналогичный показатель самой большой базы госпитальных выписок США, насчитывающей более 3 млн пациентов с декомпенсированным циррозом, в которой частота ТВВ составила всего 1,5% [6, 8, 18]. Наибольшая частота ТВВ отмечена при инфекции НВВ – 16,7%, НАСГ – 15,6% и смешанной этиологии (злоупотребление алкоголем в сочетании с НСВ) – 11,7%. Ряд предыдущих работ показал, что этиология ЦП может влиять на частоту ТВВ с самым высоким показателем среди лиц с инфекцией НВВ и злоупотреблением алкоголем [11, 19]. Опубликованные в последние годы работы в качестве протромботического состояния и наиболее значимого этиологического ФР ТВВ рассматривают ЦП в исходе НАСГ [8, 18].

Изученный в исследовании широкий набор клинических, лабораторных и инструментальных данных позволил методом последовательного статистического анализа построить предиктивные модели ТВВ у больных с ЦП с ограничением влияния возраста, пола и этиологии заболевания.

Исключить ТВВ в представленной группе пациентов оказалось возможным на основании разного набора факторов: класса А по Child-Pugh, минимальных проявлений ПГ, отсутствия ГЦР и локальных факторов, нормальных или

близких к ним значений гемоглобина, лимфоцитов, нейтрофильно-лимфоцитарного индекса, альбумина и МНО.

Предсказать наличие ТВВ удалось по двум группам факторов, имевшимся у большей части пациентов: тяжести цирроза по Child-Pugh и выраженности ПГ. Дополнительные ФР ТВВ, имевшиеся у меньшей части больных и повышавшие чувствительность моделей: не инвазирующий воротную вену ГЦР и локальные факторы.

В представленной группе пациентов с ТВВ цирроз печени классов В–С по Child-Pugh установлен у 90% больных, что еще раз подтверждает значимость тяжелого цирроза как независимого «большого» ФР [4]. Из пяти показателей системы Child-Pugh различия между группами установлены по трем: выраженности асцита, уровню альбумина и протромбина. В модель логистической регрессии как самостоятельный фактор включен только один компонент этой системы – асцит, причем при одинаковом наборе других предикторов модели только с асцитом (№3) или только с классами В–С по Child-Pugh (№2) не различались по показателям чувствительности. Однако включение обоих предикторов в модель №1 повышало чувствительность. Таким образом, наряду с Child-Pugh классов В–С, асцит служит самостоятельным значимым ФР.

Особенностями ПГ у больных с ТВВ служили ее большая длительность и более частое наличие в дебюте асцита и варикозных кровотечений по сравнению с группой «Контроль». При этом по числу кровотечений сравниваемые группы не различались, что находит подтверждение и в другом исследовании [11]. На основании этого можно предположить ассоциацию ТВВ у больных циррозом не с числом, а с самим фактом состоявшегося кровотечения из ВРВ, что отражает достижение критического повышения давления в воротной вене. Данные эластографии, полученные у небольшой части пациентов, подтверждают это предположение: в группе «Случай» медиана показателя жесткости статистически значимо выше, чем в «Контроле»,

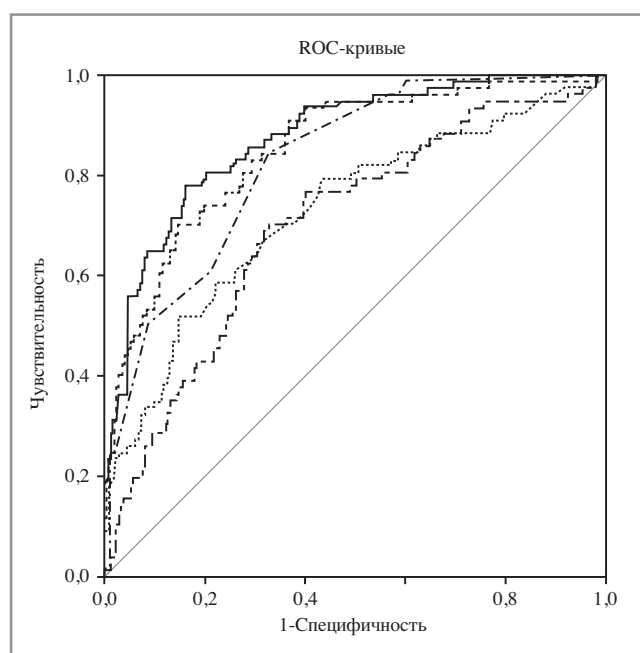


Рис. 4. ROC-кривые для полученных моделей.

и превышала пороговое значение для развития кровотечения из ВРВ у больных циррозом [20].

В анамнезе пациентов группы «Случай» также отмечено большее число сеансов ЭЛ и операций азигопортального разобщения, что, с одной стороны, характеризует более высокую исходную степень ПГ, а с другой – может служить дополнительным фактором снижения скорости кровотока в воротной вене. Эти данные согласуются с исследованиями, в которых установлено, что эндоскопическая терапия ВРВП и операции азигопортального разобщения ассоциированы с повышением частоты развития ТВВ [11, 21]. Из других факторов, отражающих степень ПГ, в модели включены два наиболее значимых: наличие портальной гипертензионной гастропатии и диаметр воротной вены.

Одновременно с ТВВ у каждого пятого пациента диагностирован не инвазирующий воротную вену ГЦР. Опубликованные данные показывают, что до 73% ТВВ у больных с ГЦР обусловлено так называемым «неопухольевым» (не инвазирующим сосуды) тромбозом за счет системной активации свертывания крови посредством выделения опухолью прокоагулянтов [22]. Такой системный механизм подтверждается более частым вовлечением в тромбоз других венозных систем – печеночных вен и нижней полой вены – у больных с ГЦР в группе «Случай».

Среди локальных факторов значительная часть представлена воспалением. Тяжелая ПГ с развитием напряженного асцита увеличивает риск бактериальной транслокации, которая повышает давление в воротной вене, формируя *circulus vitiosus* [23]. Также установлено, что эндотоксин усиливает высвобождение фактора свертывания крови VIII из эндотелиальных клеток, что еще более способствует гиперкоагуляции [24]. Это объясняет более частое обнаружение СБП в анамнезе больных циррозом с ТВВ.

Обострение воспалительных заболеваний кишечника в настоящее время рассматривается как ФР ТВВ у больных без ЦП [25]. В этом исследовании обострение язвенного колита как ФР ТВВ установлено для больных ЦП. Ассоциация ТВВ у одного пациента с анамнезом энтероколита, вызванного инфекцией *C. difficile*, находит подтверждение в исследовании, где показана более высокая частота этой инфекции у больных раком печени с наличием ТВВ [26].

В группе больных с ТВВ также отмечено повышение маркера системного воспаления – нейтрофильно-лимфоцитарного индекса, который в отдельных исследованиях установлен как предиктор выживаемости у больных ЦП [27].

В отличие от других исследований, в представленной работе группы статистически значимо не различались по уровню тромбоцитов, что обусловлено наличием у пятой части больных ГЦР. Для этих пациентов в качестве паранеопластического синдрома описано повышение уровня тромбоцитов, развивающееся вследствие секреции опухолью тромбopoэтина [28]. Медиана количества тромбоцитов у больных с ТВВ в подгруппе с ГЦР превышала медиану у больных без опухоли на  $40 \cdot 10^9/\text{л}$ .

Наиболее часто оцениваемые показатели коагулограммы характеризовали отсутствие значимых изменений АЧТВ и уровня фибриногена в группах и повышение МНО у больных с ТВВ, что еще раз показывает сложность интерпретации МНО у больных с ЦП в пользу только риска кровотечения.

Показатель D-димера исследован у небольшой доли пациентов. Данные о значимости этого параметра как прогностического маркера ТВВ у больных ЦП противоречивы. При интерпретации уровня D-димера необходимо принимать во внимание, что его значения коррелируют со степенью тяжести цирроза по Child-Pugh и MELD [29].

**Ограничения исследования.** Исследования случайный контроль в иерархии доказательств не находится на высокой степени из-за высокого риска систематических ошибок. Однако для редких заболеваний, к которым относится ТВВ, только такой дизайн позволяет за короткое время и при использовании минимальных средств выяснить причинно-следственную связь [30].

Риск систематических ошибок в исследовании минимизирован за счет анализа первичной медицинской документации, отбора пациентов с впервые диагностированным ТВВ по четко определенным критериям из общей базы больных ЦП, сопоставимости групп по основным демографическим данным и этиологии ЦП, достигнутой методом стратифицированной рандомизации, а также учета пропуска данных в группах при создании предиктивных моделей.

## Заключение

Несмотря на склонность больных ЦП к кровотечениям, обусловленным тромбоцитопенией и увеличением МНО, цирроз в настоящее время считается протромботическим состоянием. По данным проведенного исследования, общая частота ТВВ у госпитализированных пациентов гепатологического отделения составила 6,2% и значительно варьировала в зависимости от этиологии ЦП с наибольшими показателями среди пациентов с инфекцией HBV – 16,7%, НАСГ – 15,6%, злоупотреблением алкоголем в сочетании с инфекцией HCV – 11,7%.

Установлены наиболее значимые факторы, ассоциированные с развитием ТВВ: тяжесть ЦП классов В–С по Child-Pugh и выраженная ПГ – резистентный асцит, необходимость оперативных вмешательств по поводу ВРВ, наличие портальной гипертензионной гастропатии и расширение воротной вены. Другие ФР: не инвазирующий воротную вену ГЦР, обострение язвенного колита, СБП, колоректальный рак.

Построенные предиктивные модели обладали точностью 84–86%, высокими показателями специфичности – 94–99% и средними показателями чувствительности – 45–55%, что свидетельствует о необходимости дальнейших исследований по идентификации ФР ТВВ у больных ЦП.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Botkin SP. Krankheitsgeschichte eines Falles von Pfortaderthrombose. *Archiv f. pathol. Anat.* 1864;30(3):449-57 [Botkin SP. Case of portal vein thrombosis. *Archives of Pathological Anatomy.* 1864;30(3):449-57 (In Germ.)]. doi: 10.1007/BF02280955
2. Balfour GW, Stewart G. Case of enlarged spleen complicated with ascites, both depending upon varicose dilatation and thrombosis of the portal vein. *J Med Edinburgh.* 1869;14(7):589-99. PMID: 29639641.
3. Rajani R, Björnsson E, Bergquist A, et al. The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(9):1154-62. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04454.x
4. Sarin SK, Phillips CA, Kamath PS, et al. Toward a comprehensive new classification of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2016;151(4):574-77.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2016.08.033
5. Tripodi A. Hemostasis in acute and chronic liver disease. *Semin Liver Dis.* 2017;37(1):28-32. doi: 10.1055/s-0036-1597770
6. Cool J, Rosenblatt R, Kumar S, et al. Portal vein thrombosis prevalence and associated mortality in cirrhosis in a nationally representative inpatient cohort. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;11(10). doi: 10.1111/jgh.14501 [Epub ahead of print].
7. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2004;40(5):736-41. doi: 10.1016/j.jhep.2004.01.001
8. Ghabril M, Agarwal S, Lacerda M, et al. Portal vein thrombosis is a risk factor for poor early outcomes after liver transplantation. *Transplantation.* 2016;100(1):126-33. doi: 10.1097/TP.0000000000000785
9. De Franchis R, Abraldes JG, Bajaj J, et al. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI consensus workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015;63:743-52. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.001
10. Stine JG, Wang J, Shah PM, et al. Decreased portal vein velocity is predictive of the development of portal vein thrombosis: a matched case-control study. *Liver Int.* 2018;38(1):94-101. doi: 10.1111/liv.13500
11. Lankarani KB, Homayon K, Motevalli D, et al. Risk factors for portal vein thrombosis in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation in Shiraz, Iran. *Hepat Mon.* 2015;15(12):2-5. doi: 10.5812/hepatmon.26407
12. Mangia A, Villani MR, Cappucci G, et al. Causes of portal venous thrombosis in cirrhotic patients: the role of genetic and acquired factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17(7):745-51. PMID: 15947552.
13. EASL clinical practice guidelines: vascular diseases of the liver. *J Hepatol.* 2016;64(1):179-202. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.040
14. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложненных циррозов печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(4):71-102 [Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Treatment of liver cirrhosis complications: clinical guidelines of the Russian scientific liver society and Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii.* 2016;26(4):71-102 (In Russ.)].
15. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69(2):406-60. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024
16. Российское общество хирургов. [Электронный ресурс]. Клинические рекомендации по лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. 2014. С.9. Режим доступа: [http://общество-хирургов.рф/upload/gkk\\_iz\\_vven.doc](http://общество-хирургов.рф/upload/gkk_iz_vven.doc), свободный. Дата обращения 30.08.2018 [Russian Society of Surgeons [Electronic resource]. Clinical practice guidelines on the management of esophageal and gastric variceal bleeding. 2014. P.9. URL: [http://общество-хирургов.рф/upload/gkk\\_iz\\_vven.doc](http://общество-хирургов.рф/upload/gkk_iz_vven.doc), free (accessed 30.08.2018) (In Russ.)].
17. Леонов В.П. Логистическая регрессия в медицине и биологии [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://www.biometrika.tomsk.ru/logit\\_1.htm](http://www.biometrika.tomsk.ru/logit_1.htm) – [http://www.biometrika.tomsk.ru/logit\\_8.htm](http://www.biometrika.tomsk.ru/logit_8.htm), свободный. Дата обращения: 25.02.2018 [Leonov VP. Logistic regression in medicine and biology. [Electronic resource]. URL: [http://www.biometrika.tomsk.ru/logit\\_1.htm](http://www.biometrika.tomsk.ru/logit_1.htm) – [http://www.biometrika.tomsk.ru/logit\\_8.htm](http://www.biometrika.tomsk.ru/logit_8.htm), free (accessed 25.02. 2018) (In Russ.)].
18. Stine JG, Shah NL, Argo CK, et al. Increased risk of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Transplant.* 2015;21(8):1016-21. doi: 10.1002/lt.24134
19. Nonami T, Yokoyama I, Iwatsuki S, Starzl TE. The incidence of portal vein thrombosis at liver transplantation. *Hepatology.* 1992;16(5):1195-8. doi: 10.1016/0270-9139(92)90014-Z
20. Merchante N, Rivero-Juárez A, Téllez F, et al. Liver stiffness predicts variceal bleeding in HIV/HCV-coinfected patients with compensated cirrhosis. *AIDS.* 2017;31(4):493-500. doi: 10.1097/QAD.0000000000001358
21. Huang L, Yu Q, Wang J. Association between changes in splanchnic hemodynamics and risk factors of portal venous system thrombosis after splenectomy with periesophageal gastric devascularization. *Med Sci Monit.* 2018;24:4355-62. doi: 10.12659/MSM.909403
22. Piscaglia F, Gianstefani A, Ravaioli M, et al. Criteria for diagnosing benign portal vein thrombosis in the assessment of patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma for liver transplantation. *Liver Transplant.* 2010;16(5):658-67. doi: 10.1002/lt.22044
23. Arab JP, Martin-Mateos RM, Shah VH. Gut – liver axis, cirrhosis and portal hypertension: the chicken and the egg. *Hepatol Int.* 2018;12(S1):24-33. doi: 10.1007/s12072-017-9798-x
24. Carnevale R, Raparelli V, Nocella C, et al. Gut-derived endotoxin stimulates factor VIII secretion from endothelial cells. Implications for hypercoagulability in cirrhosis. *J Hepatol.* 2017;67(5):950-6. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.002
25. Azzawi YAI, Abboodi YAI, Fasullo M, Kheder J. Risk factors stratifications for portal venous thrombosis (PVT). *J Liver.* 2017;6(2):2-4. doi: 10.4172/2167-0889.1000208
26. Kurniawan A, Pratama HLN. Clostridium difficile infection is risk factor of portal vein thrombosis in hepatocellular carcinoma patients. *Thromb Res.* 2018;164:S215. doi: 10.1016/j.thromres.2018.02.076
27. Moreau N, Wittebole X, Fleury Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts death in acute-on-chronic liver failure patients admitted to the intensive care unit. *Shock.* 2018;49(4):385-92. doi: 10.1097/SHK.0000000000000993
28. Sadequl ASSI, Rashid M, Alam M, et al. Thrombocytosis: a paraneoplastic syndrome in patients with hepatitis B related hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Hepatol Int J.* 2017;2(2):1-6. doi: 10.23880/GHIJ-16000121
29. Li Y, Qi X, Li H, et al. D-dimer level for predicting the in-hospital mortality in liver cirrhosis: a retrospective study. *Exp Ther Med.* 2017;13(1):285-9. doi: 10.3892/etm.2016.3930
30. Флетчер Р, Флетчер С, Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. 3-е изд. М.: Медиа Сфера; 2004. С. 268 [Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical epidemiology: the essentials. 3<sup>rd</sup> ed. Williams & Wilkins; 1996. P. 219].

Поступила 21.11.2018