



# Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени разных классов по Child – Pugh

М.Ю. Надинская<sup>1,\*</sup>, Х.Б. Кодзоева<sup>1,2</sup>, К.А. Гуляева<sup>1</sup>, М.-Д.Э. Хэн<sup>1</sup>, Д.И. Королева<sup>1</sup>, М.А. Привалов<sup>1</sup>, А.Х. Текаева<sup>1</sup>, В.Р. Федоров<sup>1</sup>, С.Г. Прокофьев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

(Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им.

академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

**Цель исследования:** оценить частоту тромбоза воротной вены (ТВВ) и построить предиктивные модели развития ТВВ для пациентов с циррозом печени (ЦП) классов А и В/С по Child–Pugh.

**Материалы и методы.** Дизайн исследования — «случай-контроль». В группу «случай» включены 130 пациентов с впервые выявленным ТВВ, не обусловленным инвазией гепатоцеллюлярным раком (ГЦР); к классу А отнесены 29, к классу В/С — 101 пациент. Из базы данных пациентов с ЦП без ТВВ с помощью стратифицированной рандомизации по полу, возрасту и этиологии отобраны для класса А — 60, для класса В/С — 205 контролей. Для сравнения групп применялся *U*-критерий Манна — Уитни, критерий хи-квадрат Пирсона. Вычислены отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительные интервалы (95 % ДИ). Построены модели логистической регрессии с разделением выборки на обучающую и тестовую (0,7; 0,3). На тестовой выборке рассчитаны операционные характеристики моделей; проведен ROC-анализ, вычислена площадь под ROC-кривой — AUC.

**Результаты.** Общая частота ТВВ в классе А составила 4,1 % (95 % ДИ 2,7–5,8 %), классе В/С — 10,4 % (95 % ДИ 8,5–12,5 %). Пациенты с ТВВ классов А и В/С отличались от соответствующих контролей более выраженной портальной гипертензией: частота кровотечений / числа вмешательств на варикозно-расширенных венах (ВРВ) по сравнению с контролем для класса А составила 41/45 % vs. 7/8 % ( $p < 0,001$ ), класса В/С — 25,7/30,7 % vs. 16,1/16,1 % ( $p < 0,05$ ), частота асцита: класс А — 24 % vs. 8 % ( $p < 0,05$ ), класс В/С — 89,1 % vs. 68,3 % ( $p < 0,001$ ). Точка разделения по диаметру воротной вены была одинаковой для обоих классов — 13,4 мм; по длиннику селезенки была сходной и составила для класса А — 17,5 мм, для В/С — 17,1 мм. Пациенты с ТВВ отличались от соответствующих контролей по значению нейтрофильно-лимфоцитарного индекса: класс А — 2,33 (1,82; 3,61) vs. 1,76 (1,37; 2,20),  $p < 0,01$ , класс В/С — 2,49 (1,93; 3,34) vs. 2,15 (1,49; 3,26),  $p < 0,05$ . В классе В/С наблюдалась более высокая частота впервые выявленных злокачественных опухолей — 23,8 % (прежде всего ГЦР, не инвазирующего воротную вену), по сравнению с контролем и случаями класса А — 6,3 % и 3 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Лучшая модель для класса А включала кровотечения из ВРВ, асцит, диаметр воротной вены, абсолютное число нейтрофилов, для класса В: асцит, длинник селезенки, диаметр воротной вены, злокачественные опухоли / локальные факторы; чувствительность, специфичность, точность и AUC составили: 79,3 %, 90 %, 86,5 %, 0,897 и 73,3 %, 68,3 %, 69,9 %, 0,789 соответственно.

**Выводы.** Независимо от класса ЦП по Child–Pugh основным фактором риска ТВВ является тяжелая портальная гипертензия.

**Ключевые слова:** портальная гипертензия, диаметр воротной вены, длинник селезенки, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, гепатоцеллюлярный рак, логистическая регрессия, случай-контроль

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Надинская М.Ю., Кодзоева Х.Б., Гуляева К.А., Хэн М.-Д.Э., Королева Д.И., Привалов М.А., Текаева А.Х., Федоров В.Р., Прокофьев С.Г. Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени разных классов по Child–Pugh. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(2):45–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-45-59>

## Risk Factors of Portal Vein Thrombosis in Patients with Different Child–Pugh Classes Liver Cirrhosis

Maria Yu. Nadinskaia<sup>1,\*</sup>, Khava B. Kodzoeva<sup>1,2</sup>, Kseniya A. Gulyaeva<sup>1</sup>, Mariia-Doris E. Khen<sup>1</sup>, Diana I. Koroleva<sup>1</sup>, Maxim A. Privalov<sup>1</sup>, Amina Kh. Tekayeva<sup>1</sup>, Vladislav R. Fedorov<sup>1</sup>, Sergey G. Prokofev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

**Aim:** to evaluate the frequency of portal vein thrombosis (PVT) and build predictive models of the development of PVT for patients with liver cirrhosis (LC) of A and B/C classes by Child–Pugh.

**Materials and methods.** Research design is a case-control. The Case group included 130 patients with newly diagnosed PVT not caused by invasive hepatocellular carcinoma (HCC); 29 patients were assigned to class A, 101 patients were assigned to class B/C. From the database of cirrhotic patients without PVT 60 Controls for class A and 205 for B/C were selected using stratified randomization by sex, age and etiology of cirrhosis. The Mann–Whitney *U*-test and Pearson's chi-squared test were used to compare the groups. Odds ratios (OR) and 95 % confidence intervals (95 % CI) were calculated. Logistic regression models are constructed with the separation of the sample into training and test (0.7; 0.3). The operational characteristics of the models were calculated on the test sample; ROC analysis was carried out, the area under the ROC curve (AUC) was calculated.

**Results.** The overall frequency of PVT was 4.1 % (95 % CI 2.7–5.8 %) in class A and 10.4 % (95 % CI 8.5–12.5 %) class B/C. Patients with class A and B/C PVT differed from the corresponding controls by more severe portal hypertension: the frequency of bleeding / number of interventions on varices compared with the control were 41/45 % vs. 7/8 % ( $p < 0.001$ ) for class A and 25.7/30.7 % vs. 16.1/16.1 % ( $p < 0.05$ ) for class B/C, ascites frequency was 24 % vs. 8 % ( $p < 0.05$ ) for class A and 89.1 % vs. 68.3 % ( $p < 0.001$ ) for class B/C. The cutoff by the portal vein diameter was the same for both classes — 13.4 mm; the spleen length was similar and amounted 17.5 mm for class A, 17.1 mm for class B/C. Patients with PVT differed from the corresponding controls by neutrophil-to-lymphocyte ratio: class A 2.33 (1.82; 3.61) vs. 1.76 (1.37; 2.20),  $p < 0.01$ , class B/C 2.49 (1.93; 3.34) vs. 2.15 (1.49; 3.26),  $p < 0.05$ . Patients of class B/C had a higher incidence of newly diagnosed malignant tumors - 23.8% (primarily HCC that does not invade the portal vein), compared with control and cases of class A – 6.3 % and 3 % ( $p < 0.05$ ), respectively. The best model for class A included variceal bleeding, ascites, portal vein diameter, absolute number of neutrophils, for class B — ascites, spleen length, portal vein diameter, malignant tumors / local factors; sensitivity, specificity, accuracy and AUC were 79.3 %, 90 %, 86.5 %, 0.897 and 73.3 %, 68.3 %, 69.9 %, 0.789, respectively.

**Conclusion.** Independently of the Child–Pugh class of LC, the main risk factor for PVT is severe portal hypertension.

**Keywords:** portal hypertension, portal vein diameter, spleen length, variceal bleeding, neutrophil-to-lymphocyte ratio, hepatocellular carcinoma, logistic regression, case-control

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interests.

**For citation:** Nadinskaia M.Yu., Kodzoeva Kh.B., Gulyaeva K.A., Khen M.-D.E., Koroleva D.I., Privalov M.A. Tekaeva A.Kh., Fedorov V.R., Prokofev S.G. Risk Factors of Portal Vein Thrombosis in Patients with Different Child–Pugh Classes Liver Cirrhosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(2):45–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-45-59>

## Введение

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

Распространенность ТВВ среди пациентов с ЦП по данным последнего крупного метаанализа J. Рап и соавт. составляет 13,92 %, заболеваемость — 10,42 %. В целом, распространенность и заболеваемость ТВВ имеют прямую корреляцию с тяжестью заболевания печени по шкале Child–Pugh, значимо увеличиваясь от класса А к классам В/С, именно принадлежность к классам считается ключевым фактором риска ТВВ [3].

Балльная система оценки Child–Pugh (Child–Pugh–Turcotte) включает в себя два клинических показателя: асцит, печеночная энцефалопатия (ПЭ) и три лабораторных: альбумин, общий билирубин, протромбин [4]. Совокупность этих параметров

позволяет одновременно оценить функциональное состояние печени (белок-синтетическую и обезвреживающую функции) и портальную гипертензию, что делает эту простую в оценке систему незаменимой при прогнозировании осложнений ЦП.

В качестве отдельного значимого фактора риска ТВВ из всех показателей системы Child–Pugh выделяют асцит, среди других факторов риска, не входящих в Child–Pugh, рассматриваются: высокий уровень D-димера, применение бета-блокаторов, тромбоцитопения, снижение скорости кровотока в воротной вене (ВВ) и наличие варикозного расширения вен (ВРВ) пищевода/желудка с угрозой кровотечения [3].

Прогрессирование заболевания печени и переход пациента из класса А в классы В и С может быть обусловлен ухудшением функционального состояния печени и/или усилением портальной гипертензии. Исследований, посвященных изучению вопроса, какой из этих факторов оказывает более значимое влияние на частоту развития ТВВ при разных классах Child–Pugh, найти не удалось. Также остается нерешенным вопрос о дополнительных факторах риска, которые оказывают влияние на частоту ТВВ при разных классах Child–Pugh.

**Цель исследования:** оценить распространенность ТВВ и построить предиктивные модели развития ТВВ для пациентов с ЦП классов А и В/С по Child–Pugh.

## Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование «случай–контроль», одобренное локальным комитетом по этике Сеченовского Университета: протокол № 31–20 заседания от 11.11.2020.

Для проведения исследования использована электронная база данных из нашего предыдущего исследования [5]. База данных скорректирована, дополнена и включает в себя информацию, созданную на основе первичной медицинской документации 1752 пациентов с диагнозом «цирроз печени», наблюдавшихся в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко в период с 01.01.2011 по 31.12.2021 г. Диагноз цирроза устанавливался на основании клинико-лабораторного и инструментального обследования, эластометрии печени, морфологического исследования печени.

Критерии включения и невключения в исследование представлены на рисунке 1.

### Отбор в группы «Случай» и «Контроль»

В группу «Случай» включены пациенты с впервые выявленным ТВВ: при наличии тромба в просвете ствола и/или долевых ветвей ВВ или кавернозной трансформации ВВ по данным протоколов ультразвукового исследования (УЗИ) и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Опухолевая инвазия ВВ служила критерием исключения ( $n = 21$ ). Всего в группу «Случай» включены 130 пациентов: 65 мужчин и 65 женщин, медиана возраста 59 (50; 65) лет.

На следующем этапе пациенты с ТВВ были разделены по классам Child–Pugh. К классу А отнесены 29 пациентов: 5 мужчин и 24 женщины, медиана возраста 58 (46; 65) лет. У 14 пациентов цирроз развился в результате инфекции вируса гепатита С, у 7 — аутоиммунного гепатита и/или первичного билиарного холангита, у 5 — неалкогольной жировой болезни печени и у 3 — как исход алкогольной болезни печени. В класс В/С включен 101 пациент: 60 мужчин и 41 женщина, медиана возраста 59 (51; 65) лет. В этой группе наиболее частым этиологическим фактором цирроза служило злоупотребление алкоголем — у 44 (43,5 %) пациентов, у трети из них в сочетании с инфекцией вирусом гепатита С или В, у 31 (30,7 %) пациента ЦП развился в исходе вирусного гепатита С и/или В, у 13 (12,9 %) — в исходе неалкогольной жировой болезни печени и у такого же количества пациентов в результате аутоиммунного гепатита и/или первичного билиарного холангита.

Пациенты без признаков ТВВ ( $n = 1557$ ) вошли в базу данных контроля, из которой с помощью стратифицированной рандомизации по полу, возрасту и этиологии и отношения случай:контроль 1:2 отобрано 60 пациентов с классом А и 205 с классом В/С (рис. 1).

### Оцениваемые факторы риска

По данным первичной медицинской документации исследованы особенности симптомов дебюта, длительности и тяжести портальной гипертензии: наличие и степень выраженности ВРВ, асцита, ПЭ, наличие и частота эпизодов кровотечений из ВРВ, наличие и частота вмешательств по поводу ВРВ (эндоскопическое лигирование, эндоскопическое склерозирование, прошивание вен желудка, наложение портосистемного анастомоза), диаметр ВВ и длинна селезенки по УЗИ.

Оценены сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД), желчнокаменная болезнь (ЖКБ).

Степень тяжести асцита была установлена в соответствии с международными рекомендациями [6]. У всех пациентов с асцитом 3-й степени при исследовании асцитической жидкости значения сывороточно-асцитического альбуминового градиента составили более или равно 1,1 г/дл, а концентрация белка в асцитической жидкости менее 2,5 г/дл. Наличие и степень тяжести ПЭ определялись по критериям West Haven [7].

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

В качестве локальных факторов, ассоциированных с ТВВ, рассматривались: обострение воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), инфекция *Clostridium difficile*, тупая травма живота, операции на брюшной полости, спленэктомия, при их действии в течение 3 мес. и менее до момента обследования.

Фактором риска считались любые злокачественные опухоли, выявленные впервые в момент исследования или в срок до 12 мес. до даты обследования. Диагноз впервые выявленного гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), не инвазирующего ВВ, устанавливался по данным МСКТ и/или магнитно-резонансной томографии с контрастированием.

### Статистический анализ данных

В исследование включены непрерывные переменные, пропуски данных по которым не превышали 5 %. Пропущенные данные были заполнены

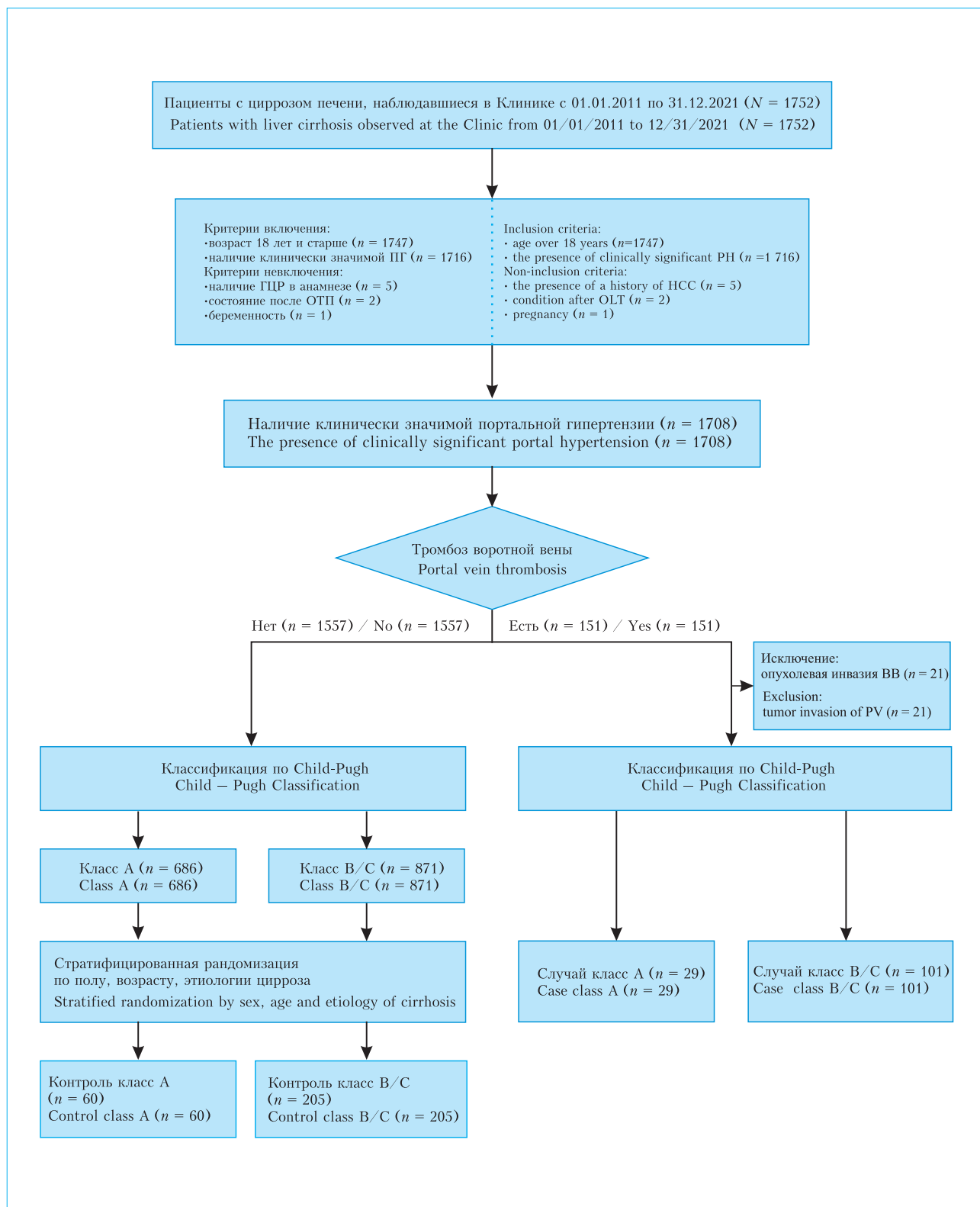


Рис. 1. Поточковая диаграмма включения пациентов в исследование

Примечание: ПГ – портальная гипертензия, ОТП – ортотопическая трансплантация печени, ГЦР – гепатоцеллюлярный рак, ВВ – воротная вена.

Fig. 1. Flowchart of patient inclusion in the study

Note: PH – portal hypertension, OLT – orthotopic liver transplantation, HCC – hepatocellular carcinoma, PV – portal vein.



средним в подгруппах с учетом возраста пациента и этиологии заболевания печени.

Нормальность распределения количественных признаков проверяли с помощью критерия Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. Изученные количественные признаки не соответствовали нормальному распределению и представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й; 75-й перцентили). Качественные данные описаны в виде числа пациентов с анализируемым признаком и доли от общего числа в группе, выраженной в процентах.

Для проверки статистических гипотез применялся  $U$ -критерий Манна — Уитни, критерий хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера. Вычислены отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительные интервалы (95 % ДИ). С помощью ROC-кривой (receiver operating characteristic) выбраны наилучшие точки разделения для количественных предикторов.

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

Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Статистическую обработку данных проводили с помощью программы IBM SPSS v.23.0 (SPSS: An IBM Company, США).

## Результаты

В общей базе данных пациентов с циррозом частота ТВВ составила 7,7 % (95 % ДИ 6,5–9,1 %), среди пациентов с классом А по Child–Pugh — 4,1 % (95 % ДИ 2,7–5,8 %), классами В/С — 10,4 % (95 % ДИ 8,5–12,5 %).

### Класс А по Child–Pugh

#### Портальная гипертензия

В дебюте клинически значимой портальной гипертензии кровотечение из ВРВ наблюдалось в три раза чаще у пациентов с ТВВ, чем в контроле (21 % vs. 7 %,  $p < 0,05$ ) (табл. 1).

У пациентов с ТВВ длительность портальной гипертензии, шансы наличия кровотечений из ВРВ (ОШ 9,9; 95 % ДИ 2,8–34,7,  $p < 0,001$ ), вмешательств на ВРВ (ОШ 11,4; 95 % ДИ 3,3–39,7;  $p < 0,001$ ) были статистически значимо больше, чем в контрольной группе.

На момент исследования портальная гипертензия имела статистически значимо более выраженные

проявления в группе ТВВ: доля пациентов с асцитом, диаметр ВВ и длинник селезенки были больше, чем в контроле. Для диаметра ВВ точка разделения составила 13,4 мм, для длинника селезенки — 17,5 см; показатели чувствительности, специфичности и AUC — 66 %, 92 %, 0,788 и 71 %, 79 %, 0,759 соответственно. По частоте явной ПЭ статистически значимых различий между группами не выявлено, она наблюдалась у незначительной доли пациентов в обеих группах (табл. 1).

#### Сопутствующие заболевания, локальные факторы, злокачественные опухоли

Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто диагностирована ЖКБ — у 41 % пациентов, ИБС примерно у 30 %, СД наблюдался у каждого пятого пациента в обеих группах, значимых различий по частоте этих заболеваний между группами не установлено (табл. 1).

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

Злокачественные опухоли, впервые диагностированные на момент исследования, были выявлены у одного пациента в группе «Случай» (ГЦР) и у трех в контроле (у двух — ГЦР, у одного — рак желудка); статистически значимых различий между группами не обнаружено (табл. 1).

#### Лабораторные параметры

Различий по уровню тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов между группами не установлено. В группе «Случай» имелась тенденция к более низкому абсолютному числу лимфоцитов (значение  $p = 0,078$  близко к уровню принятой статистической значимости). Среди изученных индексов воспаления статистически значимые различия установлены только для НЛИ (табл. 1).

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

#### Логистическая регрессия и ROC-анализ

Очень хорошими показателями качества для класса А обладали две модели логистической регрессии (табл. 2). Первая модель состояла из комбинации двух факторов: диаметра ВВ и наличия в анамнезе любого из вмешательств на ВРВ. На тестовой выборке чувствительность модели составила 75,9 %, специфичность — 91,7 %, точность — 86,5 %, AUC — 0,849. Вторая модель включала четыре параметра: асцит, кровотечение из ВРВ, диаметр ВВ и абсолютное число нейтрофилов. Для этой модели на тестовой выборке получены показатели чувствительности — 79,3 %, специфичности — 90 %, точности — 86,5 %, AUC — 0,897 (рис. 2). Наибольшие значения статистики Вальда и ОШ получены для диаметра ВВ, кровотечений и вмешательств по поводу ВРВ.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов классов А и В/С в группах «Случай» и «Контроль»  
 Table 1. Main characteristics of class A and B/C patients in case and control groups

Переменная Characteristics	Класс А по Child–Pugh Child–Pugh class A			Классы В/С по Child–Pugh Child–Pugh class B/C		
	«Случай» Case n = 29	«Контроль» Control n = 60	Значение p p-value	«Случай» Case n = 101	«Контроль» Control n = 205	Значение p p-value
<i>Симптомы на момент дебюта портальной гипертензии: Onset of portal hypertension:</i>						
Кровотечение из ВРВ Variceal bleeding	6 (21 %)	4 (7 %)	<0,05	18 (17,8 %)	23 (11,2 %)	n.s.
Асцит Ascites	7 (24 %)	21 (35 %)	n.s.	67 (66,3 %) <sup>a</sup>	134 (65,4 %)	n.s.
Длительность портальной гипертензии, мес. Duration of portal hypertension, months	33 (13; 49)	8 (1; 31)	<0,05	17 (3; 47)	9 (1; 30)	<0,05
<i>Тяжесть портальной гипертензии на момент исследования: Severity of portal hypertension at the time of the study:</i>						
Кровотечение из ВРВ Variceal bleeding	12 (41 %)	4 (7 %)	<0,001	26 (25,7 %)	33 (16,1 %)	<0,05
ЭЛ ВРВ EVL	13 (45 %)	4 (7 %)	<0,001	29 (28,7 %)	29 (14,1 %)	<0,01
Любые вмешательства по поводу ВРВ Any interventions on varices	13 (45 %)	5 (8 %)	<0,001	31 (30,7 %)	33 (16,1 %)	<0,01
Асцит Ascites	7 (24 %)	5 (8 %)	<0,05	90 (89,1 %) <sup>a</sup>	140 (68,3 %)	<0,001
Печеночная энцефалопатия Hepatic encephalopathy	2 (7 %)	1 (2 %)	n.s.	48 (47,5 %) <sup>a</sup>	75 (36,6 %)	0,066
Воротная вена, диаметр по УЗИ, мм Portal vein diameter, mm	14,5 (12; 15,5)	12 (11; 13)	<0,001	13,8 (13,1; 16,2)	12,5 (11,3; 13,6)	<0,001
Селезенка, длинна по УЗИ, см Spleen length, cm	17,6 (15,7; 20,7)	14,8 (13; 15,9)	<0,001	17,3 (14,7; 18,9)	14,9 (13,6; 16,4)	<0,001
<i>Сопутствующие заболевания: Comorbidities:</i>						
СД DM	6 (21 %)	12 (20 %)	n.s.	31 (30,7 %)	45 (21,9 %)	n.s.
ИБС CHD	8 (28 %)	19 (32 %)	n.s.	42 (41,6 %)	58 (28,3 %)	<0,05
ЖКБ GD	12 (41 %)	25 (42 %)	n.s.	54 (53,5 %)	78 (38 %)	<0,05
Локальные факторы Local factors	2 (7 %)	3 (5 %)	n.s.	12 (11,9 %)	7 (3,4 %)	<0,01
Злокачественные опухоли Malignant tumors	1 (3 %)	3 (5 %)	n.s.	24 (23,8 %) <sup>a</sup>	13 (6,3 %)	<0,001
<i>Лабораторные параметры: Laboratory parameters:</i>						
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$ Red blood cells, $\times 10^{12}/\text{L}$	4,1 (3,76; 4,38)	4,1 (3,72; 4,43)	n.s.	3,66 (3,3; 4,13) <sup>a</sup>	3,7 (3,21; 4,1)	n.s.
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	121 (104; 129)	127,5 (111,3; 136,4)	n.s.	116 (97; 130)	119 (103,9; 132)	n.s.
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Platelets, $\times 10^9/\text{L}$	83 (55; 129)	95 (69; 136)	n.s.	95 (64; 136)	84 (58; 131)	n.s.

Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ White blood cells, $\times 10^9/\text{L}$	4,1 (3,2; 5,2)	3,85 (2,85; 5,43)	n.s.	4,1 (2,9; 6)	4,3 (3,1; 6,3)	n.s.
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$ Neutrophils, $\times 10^9/\text{L}$	2,57 (1,83; 3,3)	2,14 (1,58; 2,92)	n.s.	2,33 (1,72; 3,65)	2,6 (1,74; 3,86)	n.s.
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Lymphocytes, $\times 10^9/\text{L}$	0,99 (0,64; 1,48)	1,25 (0,83; 1,76)	0,078	0,98 (0,64; 1,42)	1,19 (0,84; 1,79)	<0,001
НЛИ NLR	2,33 (1,82; 3,61)	1,76 (1,37; 2,2)	<0,01	2,49 (1,93; 3,34)	2,15 (1,49; 3,26)	<0,05
ТЛИ PLR	93 (70;108)	76 (57; 105)	n.s.	96 (68; 141)	74 (53;101)	<0,001
ИСВ SII	218 (165; 287)	172 (101;267)	n.s.	231 (137; 396)	179 (112; 354)	<0,05
Общий белок, г/л Total protein, g/L	70 (68,2; 74,8)	72,9 (68; 80)	n.s.	68 (62,9; 75)	69 (64; 74,8)	n.s.
Альбумин, г/л Albumin, g/L	37 (34,8; 40,1)	37 (34,3; 40,3)	n.s.	30 (26,2; 34,1) <sup>a</sup>	30,1 (26,1; 35,2)	n.s.
Билирубин общий, мг/дл Total bilirubin, mg/dL	1,2 (0,8; 1,5)	1,1 (0,8; 1,6)	n.s.	2,2 (1,4; 3,5) <sup>a</sup>	2,4 (1,5; 4,1)	n.s.
МНО INR	1,3 (1,17; 1,38)	1,13 (1,06; 1,20)	n.s.	1,28 (1,16; 1,49)	1,26 (1,16; 1,42)	n.s.
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	2,72 (2,13; 3,21)	2,87 (2,49; 3,28)	n.s.	2,4 (1,93; 3,04)	2,32 (1,89; 3,03)	n.s.

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа пациентов и доли от общего числа,  $n$  (%) либо в виде медианы и интерквартильного размаха Me (25-й, 75-й процентиля).

<sup>a</sup>  $p < 0,05$  при сравнении классов В/С и А.

n.s. — not significant, не значимо, ВРВ — варикозное расширение вен (пищевода/желудка), ЭЛ — эндоскопическое лигирование, УЗИ — ультразвуковое исследование, СД — сахарный диабет, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЖКБ — желчнокаменная болезнь, МНО — международное нормализованное отношение, НЛИ — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, ТЛИ — тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс, ИСВ — индекс системного воспаления.

Note: the data is presented as counts and percentages,  $n$  (%), or as a median and interquartile range, Me (25th and 75th percentiles; 25 %; 75 %).

<sup>a</sup>  $p < 0,05$  in comparison of classes В/С and А.

n.s. — not significant, EVL — endoscopic variceal ligation, DM — diabetes mellitus, CHD — coronary heart disease, GD — gallstone disease, INR— international normalized ratio, NLR- neutrophil-to-lymphocyte ratio, PLR — platelet-to-lymphocyte ratio, SII — systemic inflammation index.

Таблица 2. Переменные в уравнениях логистической регрессии для класса А по Child–Pugh  
Table 2. Variables in the logistic regression equations for Child–Pugh class A

Переменная Variable	Коэффициент В Coefficient В	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95% confidence interval	Значение $p$ $p$ -value	Вальд- тест Wald test
<i>Модель 1:</i> <i>Model 1:</i>					
Все вмешательства по поводу ВРВ Any interventions on varices	2,3	9,98	2,57–38,76	<0,001	11,03
Воротная вена, диаметр по УЗИ, мм Portal vein diameter, mm	0,7	2,03	1,43–2,87	<0,001	15,7
<i>Модель 2:</i> <i>Model 2:</i>					
Асцит Ascites	2,5	12,12	1,58–92,93	0,016	5,77
Кровотечение из ВРВ Variceal bleeding	3,4	29,22	3,95–216,04	<0,001	10,9
Воротная вена, диаметр по УЗИ, мм Portal vein diameter, mm	0,89	2,44	1,62–3,66	<0,001	18,46
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$ Neutrophils, $\times 10^9/\text{L}$	0,9	2,45	1,19–5,04	0,015	5,93

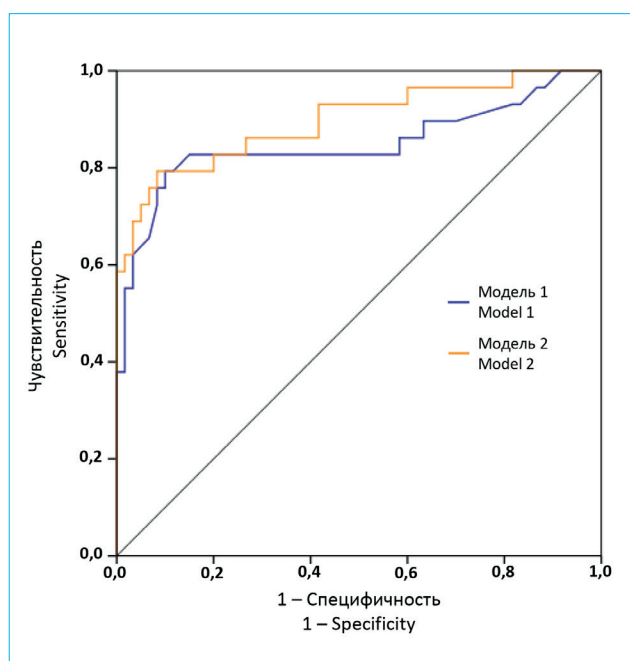


Рис. 2. ROC-кривые для класса А по Child–Pugh

Fig. 2. ROC curves for Child–Pugh Class A

### Класс В/С по Child–Pugh

#### Портальная гипертензия

Асцит и кровотечение из ВРВ в дебюте портальной гипертензии наблюдались примерно у равного числа пациентов в группах «Случай» и «Контроль»: асцит с частотой 66 %, кровотечение — 11–18 % (табл. 1).

Длительность портальной гипертензии была статистически значимо больше в группе «Случай», ее течение чаще осложнялось кровотечением из ВРВ и вмешательствами на ВРВ (ОШ 2,3; 95 % ДИ 1,3–4,1;  $p < 0,01$ ), среди которых, как и для класса А, наиболее частой процедурой было эндоскопическое лигирование (ОШ 2,4; 95 % ДИ 1,4–4,4;  $p < 0,01$ ).

Портальная гипертензия на момент исследования имела статистически значимо более выраженные проявления в группе ТВВ: доля пациентов с асцитом, диаметр ВВ и длинник селезенки были больше, чем в контроле. Для диаметра ВВ точка разделения составила 13,4 мм, для длинника селезенки — 17,1 см; показатели чувствительности, специфичности и AUC — 64 %, 72 %, 0,711 и 50 %, 81 %, 0,659 соответственно.

Явная ПЭ на момент исследования диагностирована чаще у пациентов с ТВВ: 47,5 % vs. 36,6 % в контроле,  $p = 0,066$  (значение близкое принятому уровню статистической значимости) (табл. 1).

#### Сопутствующие заболевания, локальные факторы, злокачественные опухоли

По частоте сопутствующих заболеваний в группе «Случай» статистически значимо чаще, чем

в контроле, наблюдались ЖКБ и ИБС, также отмечалась тенденция к более высокой частоте СД ( $p = 0,097$ ) (табл. 2).

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

У 23,8 % пациентов в группе «Случай» и у 6,3 % в контроле одновременно с ТВВ были впервые диагностированы злокачественные опухоли (ОШ 4,6; 95 % ДИ 2,2–9,5;  $p < 0,001$ ), большую часть из которых (83–85 %) в обеих группах составлял ГЦР. Среди остальных опухолей одновременно с ТВВ у одного пациента в группе «Случай» и одного в контроле диагностирован колоректальный рак, у двух в группе случай — рак молочной железы, рак матки. У одного пациента в группе «Контроль» за два месяца до включения в исследование диагностирован рак предстательной железы.

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

#### Лабораторные параметры

По содержанию эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов статистически значимых различий между группами не было. В группе «Случай» отмечалось более низкое содержание лимфоцитов и более высокие НЛИ, ТЛИ и ИСВ (табл. 1).

Как и у пациентов с классом А, по уровню общего белка, альбумина, общего билирубина, МНО, фибриногена, различий между группами случая и контроля пациентов с классами В/С не выявлено.

#### Логистическая регрессия и ROC-анализ

Для классов В/С отобраны две предиктивные модели с хорошими показателями качества (табл. 3). В обе модели вошли три одинаковые переменные: диаметр ВВ, длинник селезенки и наличие локальных факторов / злокачественных опухолей. Первая модель была дополнена переменной «все вмешательства по поводу ВРВ» и обладала достаточно высокой точностью — 72,9 %, чувствительностью — 74,3 % и специфичностью — 72,2 %, AUC составила 0,783.

Во вторую модель четвертым фактором был включен асцит, чувствительность модели составила 73,3 %, специфичность — 68,3 %, точность — 69,9 %, AUC — 0,789 (рис. 3). Наибольшие значения статистики Вальд и ОШ в обеих моделях получены для локальных факторов / злокачественных опухолей и диаметра ВВ.



Таблица 3. Переменные в уравнениях логистической регрессии для класса В/С по Child–Pugh  
Table 3. Variables in the logistic regression equation for Child–Pugh class В/С

Переменная Variable	Коэффициент В Coefficient В	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95% confidence interval	Значение $p$ $p$ -value	Вальд-тест Wald test
<i>Модель 1:</i> <i>Model 1:</i>					
Воротная вена, диаметр по УЗИ, мм Portal vein diameter, mm	0,3	1,35	1,17–1,55	<0,001	16,9
Локальные факторы / злокачественные опухоли Local factors / malignant tumors	1,7	5,37	2,71–10,66	<0,001	23,1
Селезенка, длинник по УЗИ, см Spleen length, cm	0,1	1,15	1,03–1,28	0,012	6,36
Все вмешательства по поводу ВРВ Any interventions on varices	0,7	2,01	1,04–3,89	0,037	4,4
<i>Модель 2:</i> <i>Model 2:</i>					
Воротная вена, диаметр по УЗИ, мм Portal vein diameter, mm	0,3	1,33	1,15–1,54	<0,001	14,78
Локальные факторы / злокачественные опухоли Local factors / malignant tumors	1,5	4,42	2,25–8,70	<0,001	18,57
Селезенка, длинник по УЗИ, см Spleen length, cm	0,2	1,18	1,06–1,31	0,003	9,09
Асцит Ascites	0,9	2,49	1,18–5,24	0,017	5,74

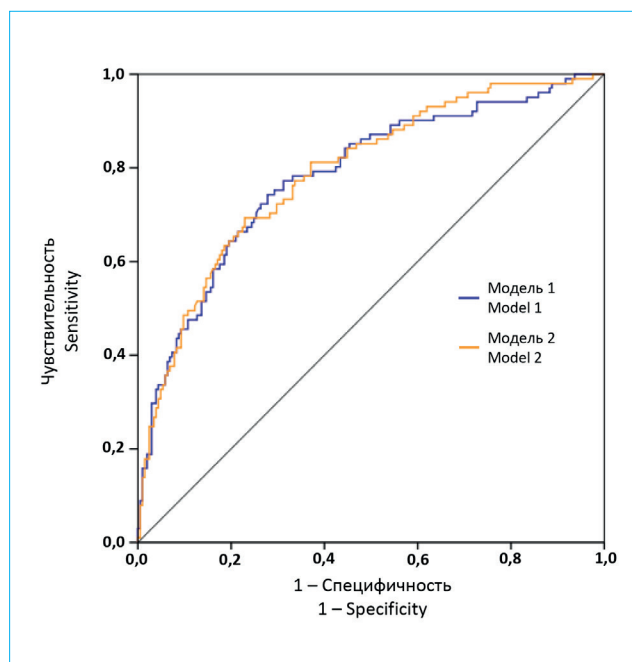


Рис. 3. ROC-кривые для класса В/С по Child–Pugh  
Fig. 3. ROC curves for Child–Pugh class В/С

### Сравнение классов А и В/С

При сравнении параметров шкалы Child–Pugh между случаями классов А и В/С статистически

значимые различия предсказуемо обнаружены по четырем из 5 параметров: частоте асцита и ПЭ, концентрации альбумина и общего билирубина. При этом значения МНО не различались у пациентов с классами А и В/С.

Среди других параметров установлены значимые различия по содержанию эритроцитов (ниже у пациентов с классами В/С) и частоте злокачественных опухолей (выше в классах В/С).

По длительности и тяжести портальной гипертензии, частоте сопутствующих заболеваний и локальных факторов, содержанию лейкоцитов, тромбоцитов, значениям индексов системного воспаления различий между классами А и В/С у пациентов с ТВВ не установлено.

### Обсуждение

При оценке частоты ТВВ среди всех пациентов в представленном исследовании она составила 7,7 % (2011–2021 гг.), что на 1,5 % выше, чем в нашей предыдущей работе [5], охватывающей 2006–2015 годы (других аналогичных исследований по РФ найти не удалось). Такая тенденция согласуется с результатами международных исследований, демонстрирующих увеличение частоты ТВВ за последние годы [8]. Это может быть обусловлено несколькими факторами, в частности, повышением настроенности к ТВВ и улучшением

диагностики, а также увеличением доли пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

Распространенность неопухолевого ТВВ среди пациентов с классом А по Child–Pugh в нашем исследовании оценена в 4,1 %, у пациентов с классами В/С она была в 2,5 раза выше и составила 10,4 %. Эти результаты согласуются с данными других исследований, в которых показано примерно двукратное увеличение частоты ТВВ от класса А к классам В и С [3].

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

Для всех изученных классов длительность портальной гипертензии у пациентов с ТВВ была статистически значимо больше, чем в контрольных группах. Это согласуется с данными проспективных исследований, в которых показано, что заболеваемость ТВВ увеличивается с длительностью анамнеза ЦП классов А/В по Child–Pugh: к концу первого года наблюдения частота ТВВ составляет 1,6–4,6 %, третьего — 6,0–8,2 %, пятого — 8,4–10,7 % [9, 10].

Как в классах В/С, так и в классе А течение портальной гипертензии у пациентов с ТВВ чаще, чем в контроле, осложнялось кровотечением из ВРВ, рецидивами кровотечений и выполнением вмешательств, самым частым из которых было эндоскопическое лигирование. Эти переменные показаны как факторы риска ТВВ в ретроспективных исследованиях пациентов с ЦП, находящихся в листе ожидания трансплантации печени [11, 12]. При проведении многофакторного анализа для класса А по Child–Pugh в одну из лучших моделей логистической регрессии вошло кровотечение из ВРВ (ОШ 29,22; 95 % ДИ 3,95–216,04), в другую — вмешательства по поводу ВРВ (ОШ 9,98; 95 % ДИ 2,57–38,76). Эти результаты позволяют предположить, что и для пациентов с компенсированным ЦП ключевым фактором риска ТВВ служит выраженность портальной гипертензии.

На момент исследования портальная гипертензия имела более выраженные проявления в группе ТВВ как для класса А, так и для В/С: доля пациентов с асцитом, диаметр ВВ, выраженность спленомегалии были выше в группе «Случай». В других исследованиях также было показано, что диаметр ВВ и наличие крупных портосистемных коллатеральных сосудов являются факторами риска ТВВ [13, 14]. В одном из исследований у пациентов с классами А/В предложена прогностическая для ТВВ точка разделения для диаметра

ВВ — 12,5 мм (AUC 0,88) [15]. В нашем исследовании точка разделения составила 13,4 мм как для класса А, так и для В/С (AUC 0,788 и 0,711 соответственно).

Увеличение диаметра ВВ у пациентов с ЦП служит косвенным признаком снижения скорости кровотока. В проспективном исследовании М.А. Zosso и соавт. [16] пациентов с циррозом наблюдали в течение одного года, и в качестве порогового значения риска развития ТВВ предложена линейная скорость кровотока в ВВ — 15 см/с. В последующих работах были получены противоречивые данные, в одних подтверждено это значение [9, 17], в других — нет [10]. F. Nery и соавт. [10] указывают также на ограничения воспроизводимости измерения скорости кровотока в ВВ в зависимости от оборудования и оператора. Вероятно, в качестве фактора риска ТВВ более значим сам факт снижения скорости кровотока у конкретного пациента, чем определение усредненных пороговых значений. Косвенным подтверждением этому служит эффективность увеличения скорости портального кровотока в восстановлении проходимости тромбированного участка ВВ и уменьшении числа рецидивов ТВВ после проведения трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования [18, 19].

В недавно проведенных исследованиях установлено, что у пациентов с ЦП в портальном кровотоке по сравнению с системным обнаруживаются более высокие концентрации эндотоксинов — липополисахарида (ЛПС) и эндотелиальных микрочастиц, свидетельствующих о преимущественном повреждении эндотелия именно в ВВ [20]. Одновременно с этим в ВВ определены повышенные концентрации фактора фон Виллебранда и фактора VIII, которые прямо коррелировали с содержанием ЛПС [21].

Циркуляция эндотоксинов в кровотоке повышает риск тромбоза за счет нескольких факторов. С одной стороны, эндотоксины активируют тканевый фактор, запускающий внешний путь свертывания крови, в результате чего увеличивается уровень тромбина в портальном и системном кровотоках [22]. С другой стороны, эндотоксины повышают продукцию NO, усугубляя спланхическую вазодилатацию и дальнейшее снижение скорости кровотока в ВВ [22]. Наконец, эндотоксины воздействуют на эндотелиальные клетки синусоидов печени, что приводит к увеличению в них синтеза фактора VIII и фактора фон Виллебранда, снижению активности тромбодулина, и способствуют активации тромбоцитов [23, 24].

В нашем исследовании для пациентов с ЦП как класса А, так и В/С между группами случая и контроля не установлено различий по уровню тромбоцитов, МНО и фибриногена. В ранее проведенных исследованиях также не обнаружена связь этих параметров с развитием ТВВ, что не позволяет их использовать в условиях реальной клинической практики в качестве прогностических маркеров развития ТВВ [3].

При рассмотрении портальной гипертензии в качестве ключевого механизма развития ТВВ у пациентов с ЦП необходимо отметить, что снижение ее степени, повышение скорости кровотока, в частности, после проведения трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования, у трети пациентов не сопровождается реканализацией ВВ [19]. Это может быть связано с сохранением протромботических факторов: дисбалансом про- и антикоагулянтов и активацией тромбоцитов даже при их сниженном количестве. Одной из причин активации тромбоцитов может служить воспаление, ассоциированное с ЛПС, концентрация которого при портальной гипертензии и бактериальной транслокации повышена в ВВ [25]. Недавно проведенные исследования показали, что системное воспаление низкой интенсивности, эндотоксинемия, вызванная нарушением кишечного микробиома и повышением кишечной проницаемости при ЦП, могут быть ассоциированы с ТВВ за счет нескольких механизмов: повышения синтеза NO и снижения портального кровотока, повышения секреции фактора VIII, фактора Виллебранда, тканевого фактора, нейтрофильных внеклеточных ловушек, эйкозаноидов и увеличения активности свертывающей системы крови [26].

Оценка врожденных и приобретенных тромбофилий не проводилась в нашем исследовании. По результатам метаанализа X. Qi и соавт. [27] связь дефицита природных антикоагулянтов, синтезируемых в печени (протеинов С и S, антитромбина), с развитием ТВВ у пациентов с ЦП не установлена. Вопрос о роли врожденных тромбофилий (мутация гена протромбина *G20210A* и мутации фактора V Лейден) в развитии ТВВ у пациентов с циррозом остается предметом дискуссии. Несмотря на то что в нескольких метаанализах показана ассоциация этих тромбофилий с риском ТВВ при циррозе, все эти работы имели смешанные результаты из-за качества включенных исследований [28]. На настоящий момент нет рекомендаций по необходимости скрининга на наследственные тромбофилии всех пациентов с циррозом и ТВВ [29].

Локальные факторы (из них — преимущественно операции на брюшной полости) чаще были обнаружены у пациентов с классами В/С и ТВВ, чем в контроле (ОШ 3,8; 95 % ДИ 1,4–10,0;  $p < 0,01$ ). В литературе не удалось найти крупных исследований, оценивающих отдельно эти факторы у пациентов с ТВВ. В большом когортном ретроспективном исследовании операции на брюшной полости и инвазивные вмешательства, включая эндоскопическое лигирование и склерозирование ВРВ, служили независимым предиктором ТВВ у госпитализированных пациентов с ЦП (ОШ 2,03; 95 % ДИ 1,56–2,64,  $p < 0,0001$ ) [30].

Среди значимых факторов риска спланхического венозного тромбоза помимо ЦП рассматриваются злокачественные опухоли, главным образом

ГЦР, а также рак других органов желудочно-кишечного тракта [31]. В исследовании S. Handa и соавт. [32] распространенность злокачественных образований органов ЖКТ среди пациентов, госпитализированных по поводу спланхического тромбоза, составила 10 %, из них на долю ГЦР пришлось 5 %, опухолей поджелудочной железы — 2,9 %, колоректального рака — 1,6 %. Риск новообразований этих локализаций оценивается в 2 раза выше у пациентов с ЦП, чем в общей популяции [33, 34].

В нашем исследовании одним из значимых факторов риска для развития ТВВ у пациентов классов В/С были злокачественные опухоли, диагностированные одновременно с ТВВ (ОШ 4,6; 95 % ДИ 2,2–9,5;  $p < 0,001$ ). Из всех опухолей доля ГЦР, не инвазирующего ВВ, составила 83 %. В исследовании A. Zanetto и соавт. [35] частота ТВВ, ассоциированного с ГЦР, была равной 24,4 %, причем половина пациентов имела класс А по Child–Pugh, что позволило авторам рассматривать этих пациентов, аналогично классам В/С, как группу риска ТВВ. В нашем исследовании ГЦР среди пациентов с классом А диагностирован только у одного пациента, различий между случаями и контролями не наблюдалось. Одновременно с ТВВ у трех пациентов классов В/С диагностированы другие злокачественные опухоли: колоректальный рак, рак молочной железы, рак матки. Механизм рак-ассоциированного тромбоза при ГЦР и других злокачественных опухолях связан с продукцией опухолью тканевого фактора, тромбоцитозом, системным воспалением, увеличением внеклеточных микровезикул и нейтрофильных внеклеточных ловушек [36].

Хорошо известно, что одним из наиболее частых факторов риска ТВВ у пациентов без цирроза является МПЗ, которое может сочетаться с циррозом. В нашем исследовании среди всех групп у одной пациентки с классами В/С одновременно с ТВВ диагностировано МПЗ (маскированная истинная полицитемия), что составило 0,7 % от всех включенных пациентов с ТВВ. Сопоставимые данные получены J.I. Fortea и соавт. [37] при исследовании тромбофилических факторов у пациентов с циррозом и ТВВ: частота МПЗ была низкой — 1,3 % (1 из 77 пациентов). Необходимо отметить, что гиперспленизм и гемодилюция, возникающие при ЦП, делают неприменимыми стандартные критерии МПЗ, маскируют заболевание и затрудняют установление диагноза. При подозрении на МПЗ помощь оказывают молекулярные методы диагностики — исследование мутации в генах *JAK2* (Janus kinase 2, Янус-киназа 2), *CALR* (calreticulin, кальретикулин) и *MPL* (myeloproliferative leukemia virus oncogene, онкоген вирус миелолипролиферативного лейкоза). Несмотря на отсутствие эритроцитоза и/или тромбоцитоза у пациентов с портальной гипертензией и гиперспленизмом, развитие МПЗ способствует ТВВ за счет протромботического

фенотипа опухолевых клеток крови, выделения ими прокоагулянтных цитокинов, хронического воспаления, повреждения и дисфункции эндотелия [31].

При сравнении лабораторных параметров как среди пациентов с классом А, так и среди пациентов с классами В/С уровень НЛИ в нашем исследовании был выше в группе с ТВВ, а концентрация нейтрофилов вошла в предиктивную модель ТВВ для ЦП класса А. Учитывая, что пациенты в группах случая и контроля статистически значимо отличались по степени портальной гипертензии, можно предположить, что НЛИ также ассоциирован со степенью портальной гипертензии. Повышение уровня НЛИ у пациентов с ТВВ может отражать наличие у них фенотипа системного воспаления низкой интенсивности (low-grade systemic inflammatory phenotype) [38], которое реализуется в том числе за счет повышения концентрации бактериальных эндотоксинов (ЛПС) в ВВ, что способствует тромбообразованию [39].

Учитывая обнаруженную в ряде исследований ассоциацию ТВВ с повышенным уровнем системных воспалительных маркеров, в качестве доступных в клинической практике индексов предложены НЛИ, ТЛИ, ИСВ и моноцитарно-лимфоцитарный. В некоторых работах установлена положительная корреляция уровня НЛИ с развитием декомпенсации ЦП [40, 41] и в отдельных исследованиях — связь всех индексов с развитием ТВВ [42]. В нашем исследовании по сравнению с контролем показаны повышенные значения НЛИ у пациентов с ТВВ во всех классах и повышенные значения ТЛИ и ИСВ в классах В/С.

Среди пациентов с ЦП классов В/С чаще, чем в контроле, встречались ИБС и ЖКБ. Исследований, оценивающих частоту этих заболеваний у пациентов с циррозом и ТВВ, найти не удалось. В метаанализе J. Li и соавт. [43] показано увеличение риска ТВВ в 3,6 раза при наличии гиперхолестеринемии у пациентов с ЦП, которая с большой осторожностью может предполагаться и как потенциальный фактор риска ИБС и ЖКБ в нашем исследовании (уровень холестерина мы не включали в анализ из-за наличия большого количества пропущенных значений).

В то же время хорошо известно, что у пациентов с ЦП частота ЖКБ в 2–4 раза выше, чем в популяции: в нашем исследовании частота ЖКБ составила 43 %, что согласуется с данными других исследований [44]. Увеличение заболеваемости ЖКБ при циррозе связывается с несколькими механизмами, одним из которых выступает сама портальная

гипертензия [45], которая была наиболее выраженной у пациентов с ТВВ. Поэтому мы рассматриваем различия по частоте ЖКБ в классах В/С между пациентами с ТВВ и контролем как следствие тяжести ЦП и портальной гипертензии, а не в качестве самостоятельного фактора риска ТВВ.

В двух исследованиях, опубликованных в 2022 г. (метаанализ и одна из самых больших ретроспективных когорт), показано увеличение риска развития ТВВ у пациентов с СД в 1,7–1,8 раза, что связывается с хроническим воспалением, способствующим системной эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции [30, 43]. В нашем исследовании не установлено значимых различий по частоте СД между случаями и контролем, хотя отмечалась тенденция к более высокой частоте у пациентов с ТВВ классов В/С.

К ограничениям исследования относится относительно небольшое количество наблюдений, ретроспективный дизайн, включение только стационарных пациентов. Мы минимизировали риск систематических ошибок за счет тщательного анализа первичной медицинской документации, проведения стратифицированной рандомизации с учетом демографических признаков и этиологии ЦП, включения признаков, имевших не более 5 % пропущенных значений, замены пропущенных значений средним в подгруппах с учетом возраста и этиологии заболевания печени, разделении выборок на обучающую и тестовую для оценки качества модели.

В качестве направлений для дальнейших исследований можно рассматривать проведение проспективных исследований для детального изучения фенотипа системного воспаления низкой интенсивности как фактора риска ТВВ, его связь с бактериальной транслокацией и другими осложнениями ЦП.

## Заключение

Частота ТВВ увеличивается от класса А Child–Pugh к классам В/С в 2,5 раза. Независимо от класса ЦП по Child–Pugh при выявлении тяжелой портальной гипертензии: анамнеза кровотечений / вмешательств на ВРВ, наличии асцита, большого диаметра ВВ и длинника селезенки необходимо исключать ТВВ. Обнаружение ТВВ у пациента с ЦП требует в первую очередь исключения ГЦР, при наличии показаний, других злокачественных новообразований и МПЗ. Рутинные параметры оценки системы гемостаза неприменимы для оценки риска ТВВ у пациентов с ЦП.



## Литература / References

- Hernández-Gea V., De Gottardi A., Leebeek F.W.G., Rautou P.E., Salem R., Garcia-Pagan J.C. Current knowledge in pathophysiology and management of Budd-Chiari syndrome and non-cirrhotic non-tumoral splanchnic vein thrombosis. *J Hepatol.* 2019;71(1):175–99. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.015
- Xian J., Tang Y., Shao H., Wang X., Zhang M., Xing T. Effect of portal vein thrombosis on the prognosis of patients with cirrhosis without a liver transplant: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(16):e25439. DOI: 10.1097/MD.00000000000025439
- Pan J., Wang L., Gao F., An Y., Yin Y., Guo X., et al. Epidemiology of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2022;104:21–32. DOI: 10.1016/j.ejim.2022.05.032
- Tsoris A, Marlar CA. Use of the Child Pugh score in liver disease. 2023 Mar 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542308/>
- Nadinskaia M.Yu., Kodzoeva Kh.B., Ulyanova K.A., Rogacheva S.I., Volkova A.S., Dekhanov A.S., 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
- Aithal G.P., Palaniyappan N., China L., Härmälä S., Macken L., Ryan J.M., et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut.* 2021;70(1):9–29. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321790
- Rudler M., Weiss N., Bouzib C., Thabut D. Diagnosis and Management of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2021;25(2):393–417. DOI: 10.1016/j.cld.2021.01.008
- Molinari M., Fernandez-Carrillo C., Dai D., Dana J., Clemente-Sanchez A., Dharmayan S., et al. Portal vein thrombosis and renal dysfunction: a national comparative study of liver transplant recipients for NAFLD versus alcoholic cirrhosis. *Transpl Int.* 2021;34(6):110522. DOI: 10.1111/tri.13873
- Turon F., Driever E.G., Baiges A., Cerda E., Garcia-Criado A., Gilabert R., et al. Predicting portal thrombosis in cirrhosis: a prospective study of clinical, ultrasonographic and hemostatic factors. *J Hepatol.* 2021;75(6):1367–76. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.07.020
- Nery F., Chevret S., Condat B., de Raucourt E., Boudaoud L., Rautou P.E., et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology.* 2015;61(2):660–7. DOI: 10.1002/hep.27546
- Ak C., Adali G., Sayar S., Agackiran A., Kulali F., Kahraman R., et al. Portal vein thrombosis risk factors in liver transplant candidates. *Hepatol Forum.* 2022;3(3):88–92. DOI: 10.14744/hf.2022.2022.0005
- Bagheri Lankarani K., Homayon K., Motevalli D., Heidari S.T., Alavian S.M., Malek-Hosseini S.A. Risk factors for portal vein thrombosis in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation in Shiraz, Iran. *Hepat Mon.* 2015;15(12):e26407. DOI: 10.5812/hepatmon.26407
- Abdel-Razik A., Mousa N., Elhelaly R., Tawfik A. De-novo portal vein thrombosis in liver cirrhosis: risk factors and correlation with the Model for End-stage Liver Disease scoring system. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(5):585–92. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000325
- Maruyama H., Okugawa H., Takahashi M., Yokosuka O. De novo portal vein thrombosis in virus-related cirrhosis: predictive factors and long-term outcomes. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(4):568–74. DOI: 10.1038/ajg.2012.452
- Dong G., Huang X.Q., Zhu Y.L., Ding H., Li F., Chen S.Y. Increased portal vein diameter is predictive of portal vein thrombosis development in patients with liver cirrhosis. *Ann Transl Med.* 2021;9(4):289. DOI: 10.21037/atm-20-4912
- Zocco M.A., Di Stasio E., De Cristofaro R., Novi M., Ainora M.E., Ponziani F., et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J Hepatol.* 2009;51(4):682–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.03.013
- Stine J.G., Wang J., Shah P.M., Argo C.K., Intagliata N., Uflacker A., 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
- Luca A., Miraglia R., Caruso S., Milazzo M., Sapere C., Maruzzelli L., et al. Short- and long-term effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gut.* 2011;60(6):846–52. DOI: 10.1136/gut.2010.228023
- Lu Y., Qi X., He C., Wang Z., Yin Z., Niu J., et al. Covered TIPS versus endoscopic band ligation plus propranolol for the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: a randomised controlled trial. *Gut.* 2018;67(12):2156–68. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314634
- Shalaby S., Simioni P., Campello E., Spiezia L., Gavasso S., Bizzaro D., et al. Endothelial damage of the portal vein is associated with heparin-like effect in advanced stages of cirrhosis. *Thromb Haemost.* 2020;120(8):1173–81. DOI: 10.1055/s-0040-1713169
- Praktiknjo M., Trebicka J., Carnevale R., Pastori D., Queck A., Ettorre E., et al. Von Willebrand and factor VIII portosystemic circulation gradient in cirrhosis: implications for portal vein thrombosis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11(2):e00123. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000123
- Violi F., Loffredo L., Pastori D. Anticoagulation in patients with advanced liver disease: an open issue. *Intern Emerg Med.* 2021;16(1):61–71. DOI: 10.1007/s11739-020-02526-6
- Carnevale R., Raparelli V., Nocella C., Bartimoccia S., Novo M., Severino A., 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
- Walker G.E., Merlin S., Zanolini D., Vandoni A., Volpe A., Gaidano G., et al. Factor VIII as a potential player in cancer pathophysiology. *J Thromb Haemost.* 2022;20(3):648–60. DOI: 10.1111/jth.15611
- Queck A., Carnevale R., Uschner F.E., Schierwagen R., Klein S., Jansen C., et al. Role of portal venous platelet activation in patients with decompensated cirrhosis and TIPS. *Gut.* 2020;69(8):1535–6. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319044
- Violi F., Pignatelli P., Castellani V., Carnevale R., Cammisotto V. Gut dysbiosis, endotoxemia and clotting activation: a dangerous trio for portal vein thrombosis in cirrhosis. *Blood Rev.* 2023;57:100998. DOI: 10.1016/j.blre.2022.100998
- Qi X., Chen H., Han G. Effect of antithrombin, protein C and protein S on portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a meta-analysis. *Am J Med Sci.* 2013;346(1):38–44. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31826485fc
- Odriozola A., Puente A., Cuadrado A., Rivas C., Anton A., González F.J., et al. Portal vein thrombosis in the setting of cirrhosis: a comprehensive review. *J Clin Med.* 2022;11(21):6435. DOI: 10.3390/jcm11216435
- Hepatobiliary Disease Study Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Consensus for management of portal vein thrombosis in liver cirrhosis (2020, Shanghai). *J Dig Dis.* 2021;22(4):176–86. DOI: 10.1111/1751-2980.12970
- Faccia M., Santopaolo F., Gasbarrini A., Pompili M., Zocco M.A., Ponziani F.R. Risk factors for portal vein thrombosis or venous thromboembolism in a large cohort of hospitalized cirrhotic patients. *Intern Emerg Med.* 2022;17(5):1327–34. DOI: 10.1007/s11739-022-02928-8
- Camerlo S., Ligato J., Rosati G., Carrà G., Russo I., De Gobbi M., et al. Shedding light on the patho-



- genesis of splanchnic vein thrombosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2262. DOI: 10.3390/ijms24032262
32. *Handa S., Gupta K., Sterpi M., Khan A., Hoskote A., Kasi A.* Trends and In-Hospital outcomes of splanchnic vein thrombosis associated with gastrointestinal malignancies: a nationwide analysis. *Gastrointest Tumors.* 2021;8(2):71–80. DOI: 10.1159/000513368
  33. *Kalaitzakis E., Gunnarsdottir S.A., Josefsson A., Björnsson E.* Increased risk for malignant neoplasms among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(2):168–74. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.10.014
  34. *Pinter M., Trauner M., Peck-Radosavljevic M., Sieghart W.* Cancer and liver cirrhosis: implications on prognosis and management. *ESMO Open.* 2016;1(2):e000042. DOI: 10.1136/esmoopen-2016-000042
  35. *Zanetto A., Senzolo M., Vitale A., Cillo U., Radu C., Sartorello F., et al.* Thromboelastometry hypercoagulable profiles and portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Dig. Liver Dis.* 2017;49(4):440–5. DOI: 10.1016/j.dld.2016.12.019
  36. *Zanetto A., Campello E., Spiezia L., Burra P., Simioni P., Russo F.P.* Cancer-associated thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Cancers (Basel).* 2018;10(11):450. DOI: 10.3390/cancers10110450
  37. *Fortea J.I., Carrera I.G., Puente A., Cuadrado A., Huelin P., Tato C.A., et al.* Portal thrombosis in cirrhosis: role of thrombophilic disorders. *J Clin Med.* 2020;9(9):2822. DOI: 10.3390/jcm9092822
  38. *Albillos A., Martin-Mateos R., Van der Merwe S., West R., Jalan R., Alvarez-Mon M.* Cirrhosis-associated immune dysfunction. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;19(2):112–34. DOI: 10.1038/s41575-021-00520-7
  39. *Nocella C., Carnevale R., Bartimoccia S., Novo M., Cangemi R., Pastori D., et al.* Lipopolysaccharide as trigger of platelet aggregation via eicosanoid over-production. *Thromb Haemost.* 2017;117(8):1558–70. DOI: 10.1160/TH16-11-0857
  40. *Sahani S., Das D.* Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) and its Correlation with Child Turcotte Pugh (CTP) score in predicting severity of decompensated liver cirrhosis. *J Assoc Physicians India.* 2022;70(4):11–12.
  41. *Zhang W., Aryan M., Chen Z., Khan W., Thompson B., Kwenda E., et al.* Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in cirrhosis patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2022;34(4):435–42. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002295
  42. *Xing Y., Tian Z., Jiang Y., Guan G., Niu Q., Sun X., et al.* A practical nomogram based on systemic inflammatory markers for predicting portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Ann Med.* 2022;54(1):302–9. DOI: 10.1080/07853890.2022.2028893
  43. *Li J., Wang Q., Yang M., Sun X.* Metabolic disorders and risk of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Turk J Gastroenterol.* 2022;33(7):541–53. DOI: 10.5152/tjg.2022.211022
  44. *Rai A.A., Nazeer A., Luck N.H.* Frequency of gallstones and mean BMI in decompensated cirrhosis. *Pan Afr Med J.* 2018;30:123. DOI: 10.11604/pamj.2018.30.123.12742
  45. *Mallick B., Anand A.C.* Gallstone disease in cirrhosis-pathogenesis and management. *J Clin Exp Hepatol.* 2022;12(2):551–9. DOI: 10.1016/j.jceh.2021.09.011

### Сведения об авторах

**Надинская Мария Юрьевна\*** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: nadinskaya\_m\_yu@staff.sechenov.ru; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

**Кодзоева Хава Багаудиновна** — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-терапевт терапевтического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: kod\_eva@bk.ru; 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.  
123182, Москва, Щукинская ул., д. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7510-6553>

**Гуляева Ксения Александровна** — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: xen59@mail.ru; 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3462-0123>

### Information about the authors

**Maria Yu. Nadinskaia\*** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: nadinskaya\_m\_yu@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

**Khava B. Kodzoeva** — postgraduate student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); internist, Department of Internal Medicine, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantation and Artificial Organs.  
Contact information: kod\_eva@bk.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.  
123182, Moscow, Schukinskaya str., 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7510-6553>

**Kseniya A. Gulyaeva** — postgraduate student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: xen59@mail.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3462-0123>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Хэн Мария-Дорис Эмильевна** — студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: khen-mariya@mail.ru;  
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9275-2733>

**Королева Диана Ивановна** — студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: DNAKoroleva@mail.ru;  
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9978-1518>

**Привалов Максим Александрович** — студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: makspr24@gmail.com;  
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6836-4228>

**Текаева Амина Хусайновна** — студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: aminatek@bk.ru  
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9439-4737>

**Федоров Владислав Романович** — студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: fedorov02vla@gmail.com;  
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0442-2061>

**Прокофьев Сергей Геннадьевич** — студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: prokofev\_s\_g@student.sechenov.ru;  
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1151-7462>

**Mariia-Doris E. Khen** — student, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: khen-mariya@mail.ru;  
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9275-2733>

**Diana I. Koroleva** — student, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: DNAKoroleva@mail.ru;  
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9978-1518>

**Maxim A. Privalov** — student, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: makspr24@gmail.com;  
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6836-4228>

**Amina Kh. Tekaeva** — student, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: aminatek@bk.ru;  
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9439-4737>

**Vladislav R. Fedorov** — student, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: fedorov02vla@gmail.com;  
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0442-2061>

**Sergey G. Prokofev** — student, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: prokofev\_s\_g@student.sechenov.ru;  
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1151-7462>

Поступила: 08.12.2022 Принята: 01.02.2023 Опубликована: 28.04.2023  
Submitted: 08.12.2022 Accepted: 01.02.2023 Published: 28.04.2023