

© Коллектив авторов, 2024  
УДК 616.329-005.1-007.64:616.36-004-089.843  
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19065>  
ISSN – 2073-8137

## Неинвазивные предикторы первичного кровотечения из вариксов пищевода у больных с декомпенсированным циррозом, ожидающих трансплантацию печени

В. Л. Коробка<sup>1,2</sup>, Ю. В. Хоронько<sup>1,2</sup>, В. Д. Пасечников<sup>1,3</sup>,  
Р. В. Коробка<sup>1,2</sup>, М. В. Малеванный<sup>1,2</sup>, Е. С. Пак<sup>1,2</sup>, Д. В. Пасечников<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону,  
Российская Федерация

<sup>2</sup> Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону,  
Российская Федерация

<sup>3</sup> Ставропольский государственный медицинский университет,  
Российская Федерация

## Non-invasive predictors of primary bleeding from esophageal varices in patients with decompensated cirrhosis awaiting liver transplantation

Korobka V. L.<sup>1,2</sup>, Khoronko Yu. V.<sup>1,2</sup>, Pasechnikov V. D.<sup>1,3</sup>,  
Korobka R. V.<sup>1,2</sup>, Malevanny M. V.<sup>1,2</sup>, Pak E. S.<sup>1,2</sup>, Pasechnikov D. V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>2</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>3</sup> Stavropol State Medical University, Russian Federation

Проведено сравнительное ретроспективное исследование историй болезни 378 пациентов с декомпенсированным циррозом, находившихся в листе ожидания трансплантации печени. Проведен анализ демографических, клинических и лабораторных показателей, индексов MELD-Na, Child-Turcotte-Pugh, индекса FIB-4, индекса APRI, соотношения AST/ALT. Проведено определение жесткости печени, диаметра селезенки, расчет индекса LSPS и индекса соотношения количества тромбоцитов и диаметра селезенки в группах пациентов с развившимся первым эпизодом кровотечения (n=170) и без него (n=208). Оценку накопленных рисков в сравниваемых группах проводили с помощью математической модели пропорциональных рисков (регрессии Кокса) в одновариантном и многовариантном анализах. В течение 12 месяцев последовательного наблюдения от начала включения пациентов в лист ожидания трансплантации печени в 44,97 % случаев развились первичные кровотечения. Показано, что независимыми неинвазивными предикторами первого эпизода кровотечения являются: высокий показатель фиброза (ЖП), увеличение диаметра селезенки, снижение соотношения количества тромбоцитов и диаметра селезенки. Риск развития первого эпизода кровотечения прогрессивно нарастает при уровне ЖП  $\geq 23,1$  кПа и достигает максимальных значений у пациентов, ожидающих трансплантацию печени в сроки до 12 месяцев от времени включения в лист ожидания, тогда как при ЖП  $< 23,1$  кПа он существенно меньше.

*Ключевые слова: трансплантация печени, первый эпизод кровотечения из вариксов, неинвазивные предикторы*

A comparative retrospective study was conducted in 378 patients with decompensated cirrhosis who were on the waiting list for liver transplantation. An analysis of demographic, clinical and laboratory parameters, MELD-Na, Child-Turcotte-Pugh indices, FIB-4 index, APRI index, AST/ALT ratio was carried out. Liver stiffness and spleen diameter were determined, LSPS index and platelet count/spleen diameter ratio were calculated in groups of patients with the first episode of bleeding (n=170) and without it (n=208). The accumulated risks in the compared groups were assessed using a mathematical model of proportional hazards (Cox regression) in univariate and multivariate analysis. During 12 months of consecutive follow-up from the start of inclusion of patients on the waiting list for liver transplantation, primary bleeding developed in 44.97 % of cases. Based on the analysis, it was shown that independent non-invasive predictors of the first episode of bleeding are: a high fibrosis index (LS – liver stiffness), an increase in spleen diameter, a decrease in the ratio of platelet count/spleen diameter. The risk of developing the first episode of bleeding progressively increases with a LS level  $\geq 23.1$  kPa and reaches maximum values in patients awaiting liver transplantation within 12 months from the time of inclusion on the waiting list, while with a LS  $< 23.1$  kPa is significantly less.

*Keywords: liver transplantation, first episode of varix bleeding, non-invasive predictors*

**Для цитирования:** Коробка В. Л., Хоронько Ю. В., Пасечников В. Д., Коробка Р. В., Малеванный М. В., Пак Е. С., Пасечников Д. В. Неинвазивные предикторы первичного кровотечения из вариксов пищевода у больных с декомпенсированным циррозом, ожидающих трансплантации печени. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2024;19(4):291-297. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19065>

**For citation:** Korobka V. L., Khoronko Yu. V., Pasechnikov V. D., Korobka R. V., Malevanny M. V., Pak E. S., Pasechnikov D. V. Non-invasive predictors of primary bleeding from esophageal varices in patients with decompensated cirrhosis awaiting liver transplantation. *Medical News of North Caucasus*. 2024;19(4):291-297. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19065> (In Russ.)

ВРВП – варикозно расширенные вены пищевода  
ВУ – варикозные узлы  
ГПВД – градиент печеночного венозного давления  
ДИ/СИ – доверительный интервал  
ЖП – жесткость печени  
ЖС – жесткость селезенки  
ЛО – лист ожидания  
ЛОТП – лист ожидания трансплантации печени  
ПГ – портальная гипертензия  
ПК – повторные кровотечения  
ТП – трансплантация печени  
ЦП – цирроз печени  
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия  
AAR – соотношения активности ферментов AST/ALT  
ALT – аланиновая трансаминаза

APRI – индекс соотношения AST и количества тромбоцитов  
AST – аспарагиновая трансаминаза  
CTP – Child-Turcotte-Pugh  
FIB-4 – индекса фиброза-4  
HR – Hazard Risk; риск наступления проверяемого события  
IQR – интерквартильный размах  
LS – liver stiffness  
LSPS – индекс соотношения ЖП, диаметра селезенки и количества тромбоцитов  
M – средние арифметические значения  
Me – медиана  
MELD-Na – Model for End-stage Liver Disease sodium  
SD – стандартное отклонение  
-2LL – log-likelihood; показатель максимального правдоподобия

**В** настоящее время международным консенсусом по диагностике, лечению и профилактике развития портальной гипертензии (ПГ) – одного из ведущих проявлений цирроза печени (ЦП) сформулированы принципы профилактики первого эпизода кровотечения и повторных кровотечений (ПК) у больных с варикозными узлами (ВУ) пищевода или желудка, имеющих различную степень риска развития этого осложнения [1].

В целях поиска предикторов первичных кровотечений из ВУ пищевода или желудка у пациентов с декомпенсированным ЦП, ожидающих трансплантацию печени (ТП) в листе ожидания (ЛО), предложены инвазивные и неинвазивные методы. Одним из установленных и, по мнению многих авторов, лучшим из исследованных предикторов кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) является величина градиента печеночного венозного давления (ГПВД), измеряемого посредством инвазивной процедуры, к сожалению, недоступной во многих лечебных учреждениях для проведения рутинного клинического обследования большинства пациентов [2]. Известно, что риск развития кровотечения у больных с ЦП высок при достижении показателя ГПВД  $\geq 12$  мм рт. ст. Напротив, в случае, если величина ГПВД  $< 12$  мм рт. ст. или она снижается на более чем 20 % от базового уровня в результате воздействия терапевтических средств, риск кровотечения значительно снижается [2, 3].

К настоящему времени разработаны и внедрены в практику несколько относительно простых, неинвазивных, точных тестов, позволяющих идентифицировать пациентов с высоким риском развития кровотечения. К таковым относят исследование жесткости печени (ЖП; LS – liver stiffness) и/или жесткости селезенки (ЖС), измеряемых посредством проведения транзитной эластографии и коррелирующих со стадией фиброза печени или селезенки [4, 5]. Рассматривается возможность использования соотношения активности ферментов AST/ALT (AAR), индекса фиброза-4 (FIB-4), индекса отношения количества тромбоцитов к показателю ЖП, диаметра селезенки, соотношения количества тромбоцитов к диаметру селезенки, индекса соотношения AST к количеству тромбоцитов (APRI) и индекса соотношения ЖП, диаметра селезенки и количества тромбоцитов (LSPS) [6–9].

Цель исследования: определить неинвазивные независимые предикторы первичных кровотечений из варикозных узлов у больных, ожидающих трансплантацию печени в листе ожидания.

**Материал и методы.** Проведено сравнительное ретроспективное исследование историй болезни 378 пациентов с декомпенсированным ЦП, находившихся в листе ожидания ТП (ЛОТП) в сроки до 12 месяцев. Исследование получило одобрение локального этического комитета при Центре хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы.

Первую группу составили 170 пациентов с первым эпизодом кровотечения из ВРВП, состоявшимся во время пребывания в ЛО (44,97 %), вторую – 208 больных, у которых кровотечение не наблюдалось (55,03 %).

Непрерывно обновляемая электронная база Центра хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы стала основой для последующего анализа демографических, клинических и лабораторных показателей, а также расчета индексов MELD-Na, FIB-4, APRI, AAR, класса поражения печени по Child-Turcotte-Pugh (CTP). В расчете индекса FIB-4 использовали формулу:  $\text{возраст (лет)} \times \text{AST (Ед/л)} / (\text{тромбоциты (} 10^9/\text{л)} \times \sqrt{\text{ALT (Ед/л)}})$ . Расчет FIB-4 проводили с использованием калькулятора онлайн <https://www.mdcalc.com/calc/2200/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis>. Для расчета индекса APRI использовали формулу:  $\text{ACT (Ед/л)} / (\text{верхний предел нормы ACT в Ед/л}) \times 100 / \text{тромбоциты (} 10^9/\text{л)}$ . Расчет индекса APRI проводили с использованием калькулятора онлайн: <https://www.mdcalc.com/calc/3094/ast-platelet-ratio-index-apri>.

ЖП исследовали с помощью FibroScan (Echosens, Paris, France), результаты выражали в кПа. Определяли диаметр селезенки в сантиметрах посредством стандартного УЗИ, рассчитывали индекс LSPS по формуле:  $\text{ЖП (кПа)} \times \text{диаметр селезенки (см)} / \text{количество тромбоцитов (} 10^9/\text{л)}$ . Рассчитывали соотношение: количество тромбоцитов ( $10^9/\text{л}$ ) / диаметр селезенки (см).

Последующий статистический анализ полученных данных проводили посредством набора программ SPSS Statistics v23 (IBM, США). Для определения типа распределения полученных переменных величин исследуемых выборок использовали критерий Колмогорова – Смирнова и уровень значимости Ли-

льфорса. Проводили вычисление средних арифметических значений (M) и определение стандартного отклонения (SD) в случае нормального типа распределения переменных величин. Значимость различий между сравниваемыми величинами определяли по t-критерию Стьюдента, используя порог значимости ( $p < 0,05$ ). Определение медианы (Me) с интерквартильным размахом (IQR – интервал между 25-м и 75-м процентилями) проводили при анализе распределения переменных величин, отличного от нормального. Использовали непараметрический анализ, применяя критерий Уилкоксона для определения значимости различий при проведении парных сравнений зависимых переменных. Сравнение независимых переменных проводили с помощью расчета Хи-квадрата Пирсона. Сравнение переменных величин при выборке малого размера проводили посредством расчета критерия Манна – Уитни (U-критерий).

Математическая модель пропорциональных рисков (регрессия Кокса) с одновариантным и многовариантным анализом использовалась для прове-

дения сравнительной оценки накопленных рисков в исследуемых группах пациентов. Рассчитывали риск наступления проверяемого события (Hazard Risk; HR) и определяли 95 % доверительный интервал (ДИ/CI) этого показателя. Для проверки качества используемой модели проводили оценку показателя максимального правдоподобия (log-likelihood, -2LL). Проверку главного условия проведения многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса (отсутствие линейной связи между независимыми переменными, которая создает избыточность в модели) проводили посредством построения корреляционной матрицы.

**Результаты и обсуждение.** В таблице 1 представлены демографические, клинические, лабораторные показатели, индексы (MELD-Na, CTP, FIB-4, APRI, AAR). Представлены также показатели ЖП, диаметра селезенки, отношения количество тромбоцитов/диаметр селезенки и индекс LSPS в группах больных с состоявшимся первым эпизодом кровотечения и без него.

Таблица 1

**Сравнительная характеристика показателей пациентов с состоявшимся первым эпизодом кровотечения и отсутствием кровотечения (нормальное распределение и распределение, отличающееся от нормального)**

Показатель	Первый эпизод кровотечения (n=170) M±SD	Отсутствие кровотечений (n=208) M±SD	p value
Нормальное распределение (M±SD)			
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	76,56±34,20	85,11±35,40	<b>0,019</b>
Креатинин, мкмоль/л	120,12	115,50±29,71	0,120
Распределение, отличающееся от нормального (Me; IQR)			
Возраст, лет	49,0 (42,00–57,00)	53,0 (44,0–60,0)	<b>0,021</b>
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	3,55 (2,875–4,50)	3,5 (2,825–4,50)	0,605
Альбумин плазмы, г/л	29,0 (26,0–31,0)	29,0 (26,0–32,00)	0,304
МНО	1,9 (1,7–2,1)	1,9 (1,65–2,1)	0,720
Билирубин, мкмоль/л	87,0 (65,0–122,5)	87,0 (67,0–121,75)	0,443
Na, ммоль/л	135,0 (131,0–137,0)	136,0 (132,00–138,0)	0,110
CTP, баллы	14,0 (12,0–15,0)	13,0 (11,0–14,00)	0,177
MELD-Na, баллы	22,6 (19,8–25,6)	21,5 (19,1–24,98)	0,119
ЖП, кПа	33,2 (27,53–39,03)	31,05 (24,63–35,33)	<b>0,002</b>
ALT, Ед/л	62,0 (37,0–85,25)	64,5 (40,18–69,00)	0,306
AST, Ед/л	96,0 (64,25–123,0)	79,0 (56,0–103,00)	<b>0,005</b>
AAR	1,27 (1,07–1,63)	1,35 (1,13–1,85)	0,084
APRI	2,47 (1,60–4,22)	2,42 (1,44–4,05)	0,433
FIB-4	6,96 (4,70–10,18)	6,55 (4,15–10,11)	0,498
Диаметр селезенки, см	13,4 (10,28–16,20)	11,02 (10,15–15,5)	<b>0,002</b>
Количество тромбоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ )/ диаметр селезенки (см)	486,5 (336,25–705,25)	633,5 (389,75–860,25)	<b>0,001</b>
LSPS	18,0 (10,68–30,18)	16,75 (10,4–26,05)	0,356

Как видно из данных таблицы 1, значимых различий между сравниваемыми группами достигли показатели количества тромбоцитов, возраста пациентов, ЖП, AST, отношения количество тромбоцитов/диаметр селезенки.

Провели анализ выживаемости или «дожития» в целях прогнозирования риска наступления первого эпизода кровотечения для больных, ожидающих ТП. Этот анализ применяется в биомедицинских ис-

следованиях для прогнозирования любых исходов относительно времени их возникновения, включая смерть, выздоровление, развитие рецидива заболевания и др. [10]. Влияние независимых переменных (предикторов) на риск развития эпизода первого кровотечения исследовали посредством построения математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса с последующими расчетом HR и определением ДИ/CI.

Были применены оба метода: одновариантный и многовариантный анализ математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса (табл. 2).

При применении одновариантного анализа (univariate analysis) была создана модель с одной независимой переменной с вычислением отношения

рисков HR, ДИ/СІ и оценкой значимости влияния на развитие первого эпизода кровотечения каждого предполагаемого предиктора. Все независимые переменные (предикторы), значимо влияющие на развитие первого эпизода кровотечения в одновариантном анализе, представлены в первой части таблицы 2.

Таблица 2

**Одновариантный и многовариантный анализ предикторов, ассоциированных с развитием состоявшегося первого эпизода кровотечения у пациентов, ожидающих ТП**

Переменные	Одновариантный анализ		Многовариантный анализ	
	HR (CI; ДИ)	p value	HR (CI; ДИ)	p value
Возраст, лет	0,987 (0,974–1,001)	0,077	–	–
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	0,996 (0,992–1,001)	0,090	–	–
$23,1 > \text{ЖП} \geq 23,1$ , кПа	1,021 (1,002–1,024)	<b>0,017</b>	2,031 (1,012–4,035)	<b>0,018</b>
ALT, Ед/л	0,998 (0,995–1,002)	0,326	–	–
AST, Ед/л	0,996 (0,993–1,000)	<b>0,031</b>	–	–
AAR	0,862 (0,7071–1,050)	0,140	–	–
APRI	1,008 (0,961–1,058)	0,741	–	–
FIB-4	1,007 (0,984–1,030)	0,561	–	–
Диаметр селезенки, см	0,967 (0,921–1,015)	0,169	0,945 (0,897–0,996)	<b>0,034</b>
Количество тромбоцитов ( $10^9$ /л)/диаметр селезенки (см)	1,001 (0,999–1,005)	<b>0,012</b>	1,003 (0,999–1,008)	<b>0,003</b>
LSPS	0,997 (0,989–1,005)	0,514	–	–

Как видно из таблицы 2, при одновариантном анализе математической регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса независимые переменные, значимо влияющие на развитие первого эпизода кровотечения, следующие: градация показателя  $23,1 > \text{ЖП} \geq 23,1$ , активность AST, соотношение количество тромбоцитов/диаметр селезенки.

При проведении многовариантного анализа (multivariate analysis) была создана модель, предназначенная для оценки независимого вклада нескольких предикторов одновременно с определением значимости их влияния на развитие первого эпизода кровотечения. Во второй части таблицы показано влияние всех значимых, одновременно действующих предикторов на развитие первого эпизода кровотечения в многовариантном анализе. Данный анализ проводили посредством последовательного (пошагового) исключения переменных (backward). В модель многовариантного анализа были включены все статистически значимые предикторы, определенные одновариантным анализом (с учетом каждого предиктора по отдельности), а также известные факторы риска развития кровотечений, независимо от оценки их влияния при проведенном одновариантном анализе, что приемлемо при построении данной регрессионной модели [10, 11].

На последнем шаге регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса при проведении многовариантного анализа методом пошагового исключения переменных (backward) определены независимые переменные, значимо влияющие на развитие первого эпизода кровотечения, каковыми оказались: градация показателя  $23,1 > \text{ЖП} \geq 23,1$ , диаметр селезенки и соотношение количество тромбоцитов/диаметр селезенки.

Как показано в таблице 2, отношение рисков HR  $> 1,0$  оказалось значимым для градации пока-

зателя  $23,1 > \text{ЖП} \geq 23,1$  и соотношения количество тромбоцитов/диаметр селезенки, что позволяет рассматривать эти факторы как имеющие независимое влияние на риск развития первого эпизода кровотечения.

К вероятным значимым независимым предикторам первого эпизода кровотечения можно отнести значение показателя диаметра селезенки. У этого показателя величина HR была близка к 1 [0,945 (ДИ: 0,897–0,995)].

Качество модели многовариантного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса, выбранное нами для анализа данных, подтверждено оценкой -2LL. В сравнении с показателем базовой модели (Block 0) значение -2LL составило 1697,401, на последнем шаге последовательного исключения независимых переменных (предикторов) -2LL уменьшилось и составило величину 1678,588 (Хи-квадрат Пирсона = 16,978 при уровне значимости 0,001). Это позволяет отвергнуть нулевую гипотезу, что на деле означает улучшение предсказательной способности модели многовариантного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса при включенных в нее независимых предикторах.

Для проверки условия (отсутствие линейной связи между независимыми переменными, которая создает избыточность в модели многовариантного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса) мы построили корреляционную матрицу. Выявленные корреляции оказались слабыми (от 0,033 до 0,319), что не оказывает негативного влияния на применение модели [10].

При многовариантном анализе был построен график отношения рисков (HR) развития первого эпизода кровотечения для различных значений категориальной переменной  $23,1 > \text{ЖП} \geq 23,1$  (рис.).



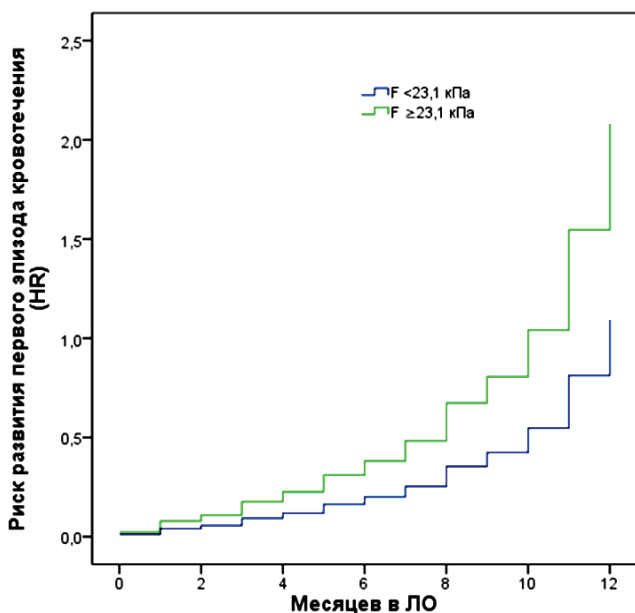


Рис. Отношение рисков развития первого эпизода кровотечения в зависимости от времени и величины категориальной переменной  $23,1 > \text{ЖП} \geq 23,1$

Как видно из рисунка, риск развития первого эпизода кровотечения при  $\text{ЖП} \geq 23,1$  кПа прогрессивно нарастает и достигает максимальных значений ( $\text{HR}=2,031$ ) у пациентов, ожидающих ТП в сроки до 12 месяцев от времени включения в ЛО, в то время как при  $\text{ЖП} < 23,1$  кПа он существенно меньше, достигая значения  $\text{HR}=1,002$  в те же сроки.

Распространенность перехода от фазы компенсации к фазе декомпенсации ЦП составляет 5–7 % в год и сопровождается высоким риском смерти [12]. Высокий риск смерти связан с прогрессией ПГ и развитием декомпенсирующих событий: асцита, кровотечений ВРВП, печеночной энцефалопатии и др. Развитие кровотечений обуславливает 20 % ежегодной смертности пациентов, появление асцита – 30 %, а комбинация этих факторов – 50 % смертности в течение года [13].

Установлено, что ежегодная распространенность первичных кровотечений у пациентов с ВРВП составляет 5–15 %, что обуславливает развитие смерти более чем в 15 % случаев [14, 15].

Эти факты свидетельствуют о необходимости профилактики первичных кровотечений посредством скрининга пациентов с высоким риском разрыва ВУ и последующего использования неселективных  $\beta$ -блокаторов или эндоскопического лигирования ВУ [1].

В последние два десятилетия значительные усилия были предприняты в поиске и обосновании применения неинвазивных методов исследования как предикторов наличия узлов с высокой вероятностью их разрыва, так и первого эпизода кровотечения [16]. В настоящее время предложен ряд неинвазивных предиктивных параметров, основанных на данных компьютерной томографии, ультрасонографии, транзитной эластографии, включая определение диаметра селезенки, ЖП и ЖС или соотношения ЖП/ЖС, соотношения количества тромбоцитов и диаметра селезенки, LSPS [16–19]. В этих же целях используются различные индексы: FIB-4, APRI, AAR [20].

В исследовании была предпринята попытка определить неинвазивные предикторы первого эпизода кровотечения у больных с декомпенсированным ЦП,

ожидающих ТП. Были исследованы параметры ЖП, определен диаметр селезенки, соотношение количества тромбоцитов и диаметра селезенки, LSPS, а также проведен расчет индексов FIB-4, APRI и AAR в двух группах пациентов: с состоявшимся первичным кровотечением и без него. Установлены значимые различия в сравниваемых группах для показателя количества тромбоцитов, возраста пациентов, уровня ЖП, активности AST, диаметра селезенки и отношения количество тромбоцитов/диаметр селезенки.

H. Liang с соавт. [20] установили, что показатели количества тромбоцитов и соотношения количество тромбоцитов/диаметр селезенки были значимо снижены, а диаметр селезенки – значимо повышен у больных с ВУ с высоким риском их разрыва и угрозой кровотечения в сравнении с аналогичными показателями больных ЦП без ВУ. Это полностью совпадает с полученными нами данными при сравнении групп пациентов с состоявшимся первым эпизодом кровотечения и без развития кровотечений.

Тромбоцитопения, увеличение диаметра селезенки, на наш взгляд, отражают патофизиологические механизмы ПГ, поскольку представляют собой два феномена: спленомегалию и гиперспленизм, являющиеся отражением прогрессии декомпенсации ЦП [21]. Безусловно, снижение количества тромбоцитов, с одной стороны, и увеличение диаметра селезенки, с другой, определяют снижение показателя соотношения: количество тромбоцитов/диаметр селезенки, что и было показано как в нашем исследовании, так и других работах [16, 20, 22].

Снижение показателя соотношения количество тромбоцитов/диаметр селезенки и увеличение диаметра селезенки, являющихся значимыми предикторами развития первого эпизода кровотечения, установленное в исследовании, подтверждается и другими работами [23, 24].

Было показано увеличение активности AST у больных с первичными кровотечениями в сравнении с пациентами без кровотечений, являющейся значимым предиктором при проведении одновариантного анализа регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. К независимым предикторам кровотечений из ВРВП, как установлено в исследовании S. E. El Sheref с соавт. [25], у больных с HCV-ассоциированным ЦП относятся наличие асцита, высокая активность AST, градации поражения печени по СТР классов В и С. В этой связи уместно привести недавнее исследование, показавшее, что высокий уровень активности AST коррелирует с высокими показателями ЖП. В случае с пациентами, продолжающими употреблять алкоголь, это может отражать ложное заключение эластографии, которое следует перепроверить после абстинентного периода как минимум в течение 2 недель [26].

Безусловный интерес представляют данные, касающиеся определения ЖП. Было показано, что при показателе ЖП  $\geq 23,1$  кПа риск развития первого эпизода кровотечения прогрессивно нарастает в течение 12 месяцев пребывания пациента в ЛОТП. Установлено, что ЖП может быть предиктором осложнений ПГ, включая развитие первого эпизода кровотечения [27, 28]. Установлена значимая корреляция между ЖС и LSPS, ЖС и соотношением количества тромбоцитов и диаметра селезенки у больных с ВУ большого размера и первым эпизодом кровотечения [23].

**Заключение.** У пациентов, ожидающих ТП в течение 12 месяцев после включения в ЛО, в 44,97 % случаев развились первичные кровотечения на фоне прогрессии ЦП.

Независимыми значимыми предикторами развития первого эпизода кровотечения являются: высокий показатель фиброза (ЖП), увеличение диаметра селезенки, снижение соотношения количества тромбоцитов и диаметра селезенки. Риск развития первого эпизода кровотечения прогрессивно нарастает при ЖП  $\geq 23,1$  кПа и достигает мак-

симальных значений у пациентов, ожидающих ТП в сроки до 12 месяцев от времени включения в ЛО, в то время как при ЖП  $< 23,1$  кПа риск существенно меньше, достигая значения  $HR=1,002$  в те же сроки.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

### Литература/References

1. De Franchis R., Bosch J., Garcia-Tsao G., Reiberger T., Ripoll C. Baveno VII Faculty. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J. Hepatol.* 2022;76(4):959-974. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022>
2. La Mura V., Garcia-Guix M., Berzigotti A., Abraldes J. G., Garcia-Pagan J. C. [et al.]. A prognostic strategy based on stage of cirrhosis and HVPg to Improve risk stratification after variceal bleeding. *Hepatology.* 2020;72(4):1353-1365. <https://doi.org/10.1002/hep.31125>
3. Eisenbrey J. R., Dave J. K., Halldorsdottir V. G., Merton D. A., Miller C. [et al.]. Chronic liver disease: non-invasive subharmonic aided pressure estimation of hepatic venous pressure gradient. *Radiology.* 2013;268(2):581-588. <https://doi.org/10.1148/radiol.13121769>
4. Wang H., Wen B., Chang X., Wu Q., Wen W. [et al.]. Baveno VI criteria and spleen stiffness measurement rule out high-risk varices in virally suppressed HBV-related cirrhosis. *J. Hepatol.* 2021;74(3):584-592. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.034>
5. Kim B. K., Han K. H., Park J. Y., Ahn S. H., Kim J. K. [et al.]. A liver stiffness measurement-based, noninvasive prediction model for high-risk esophageal varices in B-viral liver cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2010;105(6):1382-1390. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.750>
6. Deng H., Qi X., Peng Y., Li J., Li H. [et al.]. Diagnostic accuracy of APRI, AAR, FIB-4, FI, and king scores for diagnosis of esophageal varices in liver cirrhosis: A retrospective study. *Med. Sci. Monit.* 2015;21:3961-3977. <https://doi.org/10.12659/msm.895005>
7. González-Ojeda A., Cervantes-Guevara G., Chávez-Sánchez M., Dávalos-Cobián C., Ornelas-Cázares S. [et al.]. Platelet count/spleen diameter ratio to predict esophageal varices in Mexican patients with hepatic cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(8):2079-2084. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i8.2079>
8. Giannini E. G., Zaman A., Kreil A., Floreani A., Dulbecco P. [et al.]. Platelet count/spleen diameter ratio for the noninvasive diagnosis of esophageal varices: results of a multicenter, prospective, validation study. *Am. J. Gastroenterol.* 2006;101(11):2511-2519. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00874.x>
9. Lee H. A., Kim S. U., Seo Y. S., Lee Y. S., Kang S. H. [et al.]. Prediction of the varices needing treatment with non-invasive tests in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Liver Int.* 2019;39(6):1071-1079. <https://doi.org/10.1111/liv.14036>
10. Шарашова Е. Е., Холматова К. К., Горбатова М. А., Гржибовский А. М. Применение регрессии Кокса в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. *Наука и Здравоохранение.* 2017;6:5-27. [Sharashova E. E., Kholmatoва K. K., Gorbatoва M. A., Grijbovski A. M. Cox regression in health sciences using SPSS software. *Nauka i Zdravookhranenie. – Science & Healthcare.* 2017;6:5-27. (In Russ.)]
11. Hosmer Jr. D. W., Lemeshow S., May S. Applied survival analysis: regression modeling of time-to-event data, second edition. New York: John Wiley & Sons, 2008. <https://doi.org/10.1002/9780470258019>
12. Trebicka J., Fernandez J., Papp M., Caraceni P., Laleman W. [et al.]. Predict study group of the EASL-CLIF Consortium. The predict study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *J. Hepatol.* 2020;73(4):842-854. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.013>
13. Gustot T., Stadlbauer V., Laleman W., Alessandria C., Thursz M. Transition to decompensation and acute-on-chronic liver failure: Role of predisposing factors and precipitating events. *J. Hepatol.* 2021;75(1):36-48. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.12.005>
14. Shukla R., Kramer J., Cao Y., Ying J., Tansel A. [et al.]. Risk and predictors of variceal bleeding in cirrhosis patients receiving primary prophylaxis with non-selective beta-blockers. *Am. J. Gastroenterol.* 2016;111(12):1778-1787. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.440>
15. Haq I., Tripathi D. Recent advances in the management of variceal bleeding. *Gastroenterol. Rep. (Oxf).* 2017;5(2):113-126. <https://doi.org/10.1093/gastro/gox007>
16. Du Y. C., Jiang D., Wu J. Predicting the severity of esophageal varices in patients with hepatic cirrhosis using non-invasive markers. *Risk Manag. Healthc. Policy.* 2023;16:1555-1566. <https://doi.org/10.2147/rmhp.s418892>
17. Gebregziabih H. T., Hailu W., Abay Z., Bizuneh S., Meshesha M. D. Accuracy of non-invasive diagnosis of esophageal varices among cirrhotic patients in a low-income setting. *Heliyon.* 2023;9(12):e23229. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23229>
18. Zhang X., Song J., Zhang Y., Wen B., Dai L. [et al.]. Baveno VII algorithm outperformed other models in ruling out high-risk varices in individuals with HBV-related cirrhosis. *J. Hepatol.* 2023;78(3):574-583. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.10.030>
19. Xuan J., Shi Z. Shear wave elastography measured liver stiffness-spleen size-to-platelet ratio for the prediction of high-risk oesophageal varices: a meta-analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2023;35(7):753-760. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000002542>
20. Liang H., Si H., Liu M., Yuan L., Ma R. [et al.]. Non-invasive prediction models for esophageal varices and red signs in patients with hepatitis B virus-related liver cirrhosis. *Front. Mol. Biosci.* 2022;9:930762. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.930762>
21. Yoshida H., Shimizu T., Yoshioka M., Matsushita A., Kawano Y. [et al.]. The role of the spleen in portal hypertension. *J. Nippon. Med. Sch.* 2023;90(1):20-25. <https://doi.org/10.1272/jnms.jnms.2023.90-104>
22. Lee H. A., Kim S. U., Lim J., Kim M. Y., Kim S. G. [et al.]. Age, sex, and body mass index should be considered when assessing spleen length in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Gut Liver.* 2023;17(2):299-307. <https://doi.org/10.5009/gnl220032>
23. Lin L. Y., Zeng D. W., Liu Y. R., Zhu Y. Y., Huang L. L. Diagnostic value of liver stiffness measurement combined with risk scores for esophagogastric variceal bleeding in patients with hepatitis B cirrhosis. *Eur. J. Radiol.* 2024;173:111385. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2024.111385>
24. Elbasiony M., Abed H., Alaskalany H. M., Saleh A. Transient elastography and platelet count as noninvasive predictors of gastroesophageal varices in patients with compensated hepatitis C virus-related liver cirrhosis. *Med. J. Armed. Forces India.* 2023;79(6):710-717. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2021.08.008>
25. El Sheref S. E. D. M., Afify S., Berengy M. S. Clinical characteristics and predictors of esophagogastric variceal bleeding among patients with HCV-induced liver cirrhosis: An observational comparative study. *PLoS One.* 2022;17(10):e0275373. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275373>
26. Giuffrè M., Campigotto M., Colombo A., Visintin A., Budel M. [et al.]. The role of elastography in alcoholic liver disease: fibrosis staging and confounding factors, a review of the current literature. *Minerva Gastroenterol. (Torino).* 2021;67(2):112-121. <https://doi.org/10.23736/s2724-5985.20.02777-4>
27. Liu L., Nie Y., Liu Q., Zhu X. A Practical model for predicting esophageal variceal rebleeding in patients with hepatitis B-associated cirrhosis. *Int. J. Clin. Pract.* 2023;2023:9701841. <https://doi.org/10.1155/2023/9701841>
28. Kim B. K., Kim D. Y., Han K. H., Park J. Y., Kim J. K. [et al.]. Risk assessment of esophageal variceal bleeding in B-viral liver cirrhosis by a liver stiffness measurement-based model. *Am. J. Gastroenterol.* 2011;106(9):1654-1662,1730. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.160>

Поступила 13.09.2024

### Сведения об авторах:

Коробка Вячеслав Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой реконструктивной, сердечно-сосудистой, торакальной, челюстно-лицевой хирургии и трансплантологии; главный врач; тел.: +78632970280; e-mail: korobka\_vl@rostgmu.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3205-4647>

Хоронько Юрий Владиленович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, врач-хирург хирургического отделения; тел.: +79381000483; e-mail: khoronko507@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3752-3193>

Пасечников Виктор Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии с курсом диетологии; врач-гастроэнтеролог; тел.: +79624477513; e-mail: passetchnikov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2280-3931>

Коробка Роман Вячеславович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры реконструктивной, сердечно-сосудистой, торакальной, челюстно-лицевой хирургии и трансплантологии; директор Центра хирургии и координации донорства; тел.: +79286009040; e-mail: roman\_korobka@icloud.com; <https://orcid.org/0000-0002-4489-4232>

Малеванный Михаил Владимирович, кандидат медицинских наук, ассистент; заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения; тел.: +79282962750; e-mail: doctorm.m@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0737-7455>

Пак Екатерина Сергеевна, кандидат медицинских наук, ассистент; заведующая гастроэнтерологическим отделением центра хирургии и координации донорства (областного); тел.: +79281711326; e-mail: katya\_pak-k@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9552-2666>

Пасечников Дмитрий Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии с курсом диетологии; тел.: +79283167191; e-mail: spicher@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7302-3690>

© Коллектив авторов, 2024

УДК 616-092, 577.15

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19066>

ISSN – 2073-8137

## Матриксные металлопротеиназы как маркер цирротического тромбоза воротной вены

Т. Р. Дудов, Л. С. Байсаева, П. В. Корой, А. В. Ягода

Ставропольский государственный медицинский университет,  
Российская Федерация

### Matrix metalloproteinases as a marker of cirrhotic portal vein thrombosis

Dudov T. R., Baisaeva L. S., Koroy P. V., Yagoda A. V.

Stavropol State Medical University, Russian Federation

У 159 пациентов с циррозом печени изучена взаимосвязь матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1), ММП-9, тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) с тромбозом воротной вены (ТВВ). Распространенность ТВВ среди госпитализированных больных циррозом печени составила 6,9 %. У пациентов с ТВВ на фоне цирроза печени наблюдались более низкая концентрация ММП-9 в крови ( $p < 0,05$ ) и более высокие величины соотношения ТИМП-1/ММП-9 ( $p < 0,05$ ). Повышенный шанс наличия ТВВ при циррозе печени был связан со значениями ММП-9 менее 103 нг/мл (отношение шансов (ОШ) 5,07; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,29–19,95,  $p < 0,05$ ) и соотношения ТИМП-1/ММП-9 выше 7,4 у.е. (ОШ 5,44; 95 % ДИ 1,51–19,67,  $p < 0,05$ ). Диагностическая точность вышеуказанных показателей ММП-9 и соотношения ТИМП-1/ММП-9 в предикции ТВВ составила 66,0 % и 74,8 % соответственно.

*Ключевые слова:* цирроз печени, тромбоз воротной вены, матриксные металлопротеиназы

In 159 patients with liver cirrhosis the relationship between matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), MMP-9, tissue inhibitors metalloproteinases-1 (TIMP-1) with portal vein thrombosis (PVT) was studied. The prevalence of PVT among hospitalized patients with liver cirrhosis was 6.9 %. The patients with liver cirrhosis and PVT had a lower levels of MMP-9 in blood ( $p < 0.05$ ) and higher values of TIMP-1/MMP-9 ratio ( $p < 0.05$ ). An increased chance of PVT in liver cirrhosis was associated with MMP-9 less than 103 ng/ml (odds ratio (OR) 5.07; 95 % confidence interval (CI) 1.29–19.95),  $p < 0.05$ ) and TIMP-1/MMP-9 ratio above 7.4 (OR 5.44; 95 % CI 1.51–19.67),  $p < 0.05$ ). The diagnostic accuracy of above-mentioned indicators of MMP-9 and of TIMP-1/MMP-9 ratio in PVT prediction was 66.0 % and 74.8 %, respectively.

*Keywords:* liver cirrhosis, portal vein thrombosis, matrix metalloproteinases