DOI: 10.56871/UTJ.2023.85.51.015
УДК 616-03+616.155.191-021.3+616.12-008.331.1+616.366-003.7

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С ПОРТАЛЬНОЙ БИЛИОПАТИЕЙ НА ФОНЕ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ

© Ольга Александровна Кизимова[1], Юлия Александровна Фоминых[1, 2], Анжелика Витольдовна Шотик[2, 3], Юрий Павлович Успенский[1, 2], Арзу Шамил кызы Мамедова[4]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2
[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8
[3] Елизаветинская больница. 195257, г. Санкт- Петербург, ул. Вавиловых, 14
[4] Городская поликлиника № 8, ДПО № 58. 193230, г. Санкт-Петербург, Искровский пр., 33

Контактная информация: Ольга Александровна Кизимова — ассистент кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана. E-mail: olya.kizimova.95@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-2085-6194

Для цитирования: Кизимова О.А., Фоминых Ю.А., Шотик А.В., Успенский Ю.П., Мамедова А.Ш. Клиническое наблюдение пациента с портальной билиопатией на фоне истинной полицитемии // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 3. С. 144–156. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.85.51.015

Поступила: 24.04.2023 ***Одобрена: 29.05.2023*** ***Принята к печати: 01.06.2023***

РЕЗЮМЕ. Миелопролиферативные заболевания опасны развитием артериальных и венозных тромбозов, приводящих к инвалидизации и смертности пациентов. Тромботические осложнения имеют различную локализацию. Тромбоз воротной вены зачастую характеризуется малосимптомной клинической картиной, что затрудняет своевременную диагностику и приводит к затяжному течению и развитию осложнений. В данной статье представлен редкий клинический случай портальной билиопатии у пациента с истинной полицитемией. Особенностью клинического наблюдения является выраженный синдром холестаза у пациента в результате развития портальной билиопатии на фоне тромбоза воротной вены. Назначение антикоагулянтной терапии привело к улучшению клинико-лабораторной картины. Таким образом, хотелось бы подчеркнуть необходимость выполнения ультразвукового дуплексного сканирования чревного ствола в качестве первоначальной диагностики у пациентов с миелопролиферативным заболеванием и неверифицированным гепатитом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: миелопролиферативное заболевание; истинная полицитемия; портальная билиопатия; портальная гипертензия; тромбоз воротной вены.

CLINICAL OBSERVATION OF A PATIENT WITH PORTAL BILIOPATHY AGAINST THE BACKGROUND OF POLYCYTHEMIA VERA

© Olga A. Kizimova[1], Yulia A. Fominykh[1, 2], Anzhelika V. Shotik[2, 3], Yury P. Uspenskiy[1, 2], Arzu Sh. kyzy Mamedova[4]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100
[2] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. L'va Tolstogo str., 6–8, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022
[3] Elizavetinskaya hospital. Vavilovykh str., 14, Saint Petersburg, Russian Federation, 195257
[4] Paediatrician outpatient clinic № 8, DPO № 58. Iskrovskiy pr., 8, Saint Petersburg, Russian Federation, 193615

Contact information: Olga A. Kizimova — Assistant of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: olya.kizimova.95@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-2085-6194

For citation: Kizimova OA, Fominykh YuA, Shotik AV, Uspenskiy YuP, Mamedova ASh. Clinical observation of a patient with portal biliopathy against the background of polycythemia vera. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(3):144-156. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.85.51.015

Received: 24.04.2023 ***Revised: 29.05.2023*** ***Accepted: 01.06.2023***

SUMMARY. Myeloproliferative diseases are dangerous for the development of arterial and venous thrombosis, leading to disability and death of patients. Thrombotic complications have different localization. Portal vein thrombosis is often characterized by an asymptomatic clinical picture, which makes timely diagnosis difficult and leads to a protracted course and the development of complications. This article presents a rare clinical case of portal biliopathy in a patient with polycythemia vera. A feature of clinical observation is a pronounced cholestasis syndrome in a patient as a result of the development of portal biliopathy against the background of portal vein thrombosis. The appointment of anticoagulant therapy led to an improvement in the clinical and laboratory picture. Thus, we would like to emphasize the need to perform ultrasound duplex scanning of the celiac trunk as an initial diagnosis in patients with myeloproliferative disease and unverified hepatitis.

KEY WORDS: myeloproliferative disease; polycythemia vera; portal biliopathy; portal hypertension; portal vein thrombosis.

ВВЕДЕНИЕ

Истинная полицитемия (болезнь Вакеза) — это миелопролиферативное заболевание, характеризующееся гиперплазией эритроидного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков миелопоэза, с преимущественной пролиферацией эритроцитов. В основе патогенеза лежит мутация в гене янус-киназы-2 (JAK2), которая увеличивает пролиферативную способность клеток, отвечающую за развитие истинной полицитемии [12].

Клиническая картина представлена плеторическим и миелопролиферативным синдромами [4]. Миелопролиферативный синдром обусловлен пролиферацией трех ростков и характеризуется головной болью, утомляемостью, потливостью, повышением температуры тела, болью в костях, а также развитием мочекаменной болезни, подагры и подагрической полиартралгии. Возникновение плеторического синдрома обусловлено гипервязкостью крови, которая представлена повышением уровня эритроцитов. Пациентов беспокоит общая слабость, утомляемость, головная боль, головокружение, снижение зрения, аквагенный зуд, возникающий во время или после принятия душа, эритромелалгия (гиперемия пальцев кистей и стоп, проявляющаяся жжением). Кроме того, для истинной полицитемии характерно возникновение не только кровотечений, но и тромбозов, которые являются наиболее частыми причинами инвалидизации и смертности [4, 7, 12]. Частота встречаемости у пациентов тромбоэмболических осложнений составляет 41% [7]. Тромбозы возникают в сосудах разного уровня, например, в венах брюшной полости, нижних конечностей, сосудах головного мозга и легких.

Тромбоз воротной вены является второй по частоте причиной развития нецирротической портальной гипертензии, которая нередко приводит к жизнеугрожающему состоянию, такому как инфаркт кишечника. Основной жалобой у пациентов является острая боль в животе. Однако в клинической практике встречаются неспецифические жалобы, затрудняющие своевременную диагностику. Длительное течение тромбоза воротной вены с вовлечением ветвей приводит к формированию портальной каверномы [14].

Кавернозная трансформация воротной вены является редким заболеванием, возникающим вторично вследствие нецирротического тромбоза воротной вены. Продолжительность развития занимает от 6 до 20 дней, в среднем 3–5 недель [1–3, 13, 14]. Клиническая картина представлена кровотечениями из варикозно расширенных вен и спленомегалией [14]. Кавернозная трансформация воротной вены приводит также к формированию коллатералей вокруг внепеченочных и внутрипеченочных желчных протоков, желчного пузыря, приводящих к сдавлению желчновыводящих путей и развитию портальной билиопатии. Длительно текущая ишемия сосудов билиарного тракта способствует формированию стриктур и фиброза [5, 13]. Зачастую клиническая картина протекает малосимптомно, но у 30% пациентов присутствует патология билиарной системы, которая представлена

болью, желтухой, холециститом и холангитом [6, 8].

Современная инструментальная диагностика основана на выполнении магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием и/или магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ), а также эндоскопического ультразвукового исследования (ЭндоУЗИ). При необходимости выполняются компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости и исследование онкомаркеров и IgG4 [8, 9].

Дифференциальная диагностика проводится с холангиолитиазом, холангиокарциномой, первичным склерозирующим холангитом и иммуноглобулин G4-ассоциированным склерозирующим холангитом.

Ведение пациентов с диагнозом истинной полицитемии направлено на профилактику развития тромботических осложнений с выделением групп риска. Предикторами развития тромбоза являются возраст старше 60 лет, наличие тромбоза в анамнезе и факторов сердечно-сосудистого риска (курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, избыточная масса тела, гиподинамия). К группе низкого риска относят пациентов до 60 лет с отсутствием тромбоза в анамнезе и факторов сердечно-сосудистого риска. К группе среднего риска относят пациентов до 60 лет с отсутствием тромбоза в анамнезе и наличием 1 фактора сердечно-сосудистого риска. К группе высокого риска относят пациентов старше 60 лет и/или наличием тромбоза в анамнезе и 1–2 факторов сердечно-сосудистого риска [4, 7].

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ

В приемное отделение Елизаветинской больницы поступила женщина N, 56 лет, с жалобами на боль в эпигастральной области, возникающую после приема пищи, и учащение стула с примесью слизи. Также пациентка предъявляла жалобы на желтушность слизистых оболочек и кожных покровов, гематомы на теле, тошноту, отвращение к еде, снижение массы тела на 10 кг за 3 месяца, повышенную потливость, общую слабость и головокружение.

Из анамнеза заболевания известно, что считает себя больной с 2019 г., когда на фоне появления общей слабости, потливости и изменений в клиническом анализе крови (КАК), а именно повышения гематокрита и тромбоцитов, была направлена к гематологу с последующим установлением диагноза «истинная полицитемия». Пациент регулярно наблюдался у гематолога, проводились процедуры гемоэксфузий. При очередном визите в 2020 г. была обнаружена гепатоспленомегалия, лабораторные показатели были в пределах нормы. Смена терапии не производилась. В мае 2022 г. пациент начал прием препарата «Гидреа» (гидроксикарбамид), который был рекомендован гематологом ранее. В июле 2022 г. (через 3 месяца) появились боли в животе и единичные гематомы на плечах. При лабораторном исследовании показатели также сохранялись в пределах нормы. Явное ухудшение пациент отметил в октябре 2022 г., когда стали беспокоить интенсивные боли в животе, пожелтение кожных покровов, иктеричность склер, появились гематомы на плечах, предплечьях и спине. По этому поводу была обследована в поликлинике по месту жительства. Обнаружено повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глютамилтранспептидазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), из-за чего была направлена к инфекционисту для исключения гепатита вирусного происхождения. При обследовании вирусные гепатиты исключены. Поскольку состояние пациента ухудшалось: нарастал абдоминальный болевой и диарейный синдромы, а также нарастали синдромы холестаза и цитолиза, терапевтом была вызвана скорая медицинская помощь (СМП), в связи с чем доставлена в Елизаветинскую больницу.

Из анамнеза жизни известно, что пациент имеет высшее образование, работает специалистом в паспортном отделе. Длительное время страдает сахарным диабетом 2-го типа, гипертонической болезнью (рабочее артериальное давление (АД) 130/80 мм рт.ст., максимальное АД 150/100 мм рт.ст.), пароксизмальной формой наджелудочковой тахикардии и язвенной болезнью желудка. Другие хронические заболевания отрицает. Наследственный анамнез по пищеварительной, сердечно-сосудистой системам и онкологическим заболеваниям не отягощен. Эпидемиологический анамнез спокойный: инфекционные заболевания, гепатиты, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), туберкулез, переливания крови отрицает. Вредные привычки (курение, алкоголь) отрицает. Гинекологический анамнез: беременностей 6, из них роды — 2, аборты — 4. В 2000 г. перенесла оперативное вмешательство: удаление кисты левого яичника. Аллер-

гологический анамнез отягощен. В анамнезе крапивница на прием ампициллина. Бытовые условия удовлетворительные, питание регулярное, сбалансированное, 3–4 раза в день. Обращает на себя внимание отсутствие у пациента приверженности к лечению. Гиполипидемическую, антигипертензивную, антиагрегантную терапии пациент не получает по личным причинам. На момент сбора анамнеза принимает гидроксикарбамид. В 2021 г. гематологом назначен прием аллопуринола в связи с транзиторным повышением уровня мочевой кислоты. Впоследствии препарат был отменен из-за нарастания печеночных ферментов.

В приемном покое осмотрен терапевтом и хирургом. Состояние при поступлении средней тяжести. Сознание ясное. Положение активное. Рост — 158 см, вес — 90 кг, индекс массы тела 36,05 кг/м^2 (ожирение II степени). При осмотре кожных покровов цвет желтушный, слизистые оболочки иктеричные, влажные. На спине болезненные синяки и кровоизлияния в количестве 7 штук. В правой подреберной области гематома вследствие механического воздействия. Периферические лимфатические узлы не увеличены, подвижны, эластичной консистенции, безболезненные. Подкожно-жировая клетчатка распределена преимущественно в абдоминальной области. Отеков нет. Отмечается пастозность голеней. Мышечная и костно-суставная системы без значимых изменений. Границы сердечной тупости не смещены. Тоны сердца приглушены, ритмичны, частота сердечных сокращений (ЧСС) 94 в минуту. АД 140/80 мм рт.ст. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы легких, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 18 в минуту. Живот округлой формы, не вздут. Брюшная стенка в акте дыхания не участвует. При поверхностной пальпации живот безболезненный во всех отделах. При глубокой пальпации отмечается локальная болезненность в правой и левой подвздошной области. Сигмовидная кишка, слепая кишка и поперечно-ободочная кишка безболезненны, подвижны, нормальной консистенции. Печень при пальпации увеличена (+4 см ниже правой реберной дуги). Край печени гладкий, плотный. Границы печени по Курлову: 14×13×11 см. Селезенка при пальпации увеличена. Размеры 14×10 см. Асцита нет. Симптом поколачивания с обеих сторон отрицательный. Физиологические отправления в норме.

В клиническом анализе крови при поступлении отмечалось повышение уровня эритроцитов, гемоглобина и лейкоцитов, что является признаками истинной полицитемии. В биохимическом анализе крови при поступлении

Таблица 1

Данные клинического анализа крови в динамике

Table 1

Clinical blood test data in dynamics

Показатель	Дата				Ед. изм.	N
	09.11.22	11.11.22	22.11.22	29.11.22		
Hb, г/л	164,0	149	137	134	г/л	120–140
Эр, 10^{12}/л	6,82	6,45	5,57	5,27	10^{12}/л	3,5–5
MCV	76,4	76,5	76,9	79,4	fL	80–100
MCH	24,1	24,3	24,6	25,5	pg	27–34
MCHC	315,0	317	320	321	г/л	320–360
HCT	52,1	48,2	42,8	41,8	%	37–47
Тромбоциты	310	297	289	351	10^9/л	150–400
Лейкоциты	14,9	12,0	8,1	12,2	10^9/л	4–10
Нейтрофилы, абс.	11,8	9,9	6,1	10,0	10^9/л	2–7
Лимфоциты, абс.	1,9	1,4	1,0	1,0	10^9/л	1,2–3,2
Моноциты, абс.	0,84	0,82	0,8	0,7	10^9/л	0,1–0,7
Эозинофилы, абс.	0,26	0,26	–	–	10^9/л	0,02–0,50
Базофилы, абс.	0,2	0,2	0,2	0,2	10^9/л	0,0–0,1
СОЭ	–	–	3	3		2–15

Таблица 2

Данные биохимического анализа крови, коагулограммы в динамике

Table 2

Data of a biochemical blood test, coagulograms in dynamics

Показатель	Дата				Ед. изм.	N
	09.11.22	11.11.22	22.11.22	29.11.22		
АЛТ	114	113	114	77	Ед/л	4–31
АСТ	221	242	234	170	Ед/л	8–31
ГГТ	2118	2117	1595	927	Ед/л	3–32
ЩФ	1617	1614	2082	1197	Ед/л	35–104
Общ. билирубин	125	127	186	135	Мкмоль/л	5–20
Пр. билирубин	–	113	145,60	98	Мкмоль/л	0–3,4
Общий белок	–	72	58	59	г/л	65–85
Альбумин	–	42	34	34	г/л	35–50
Амилаза	–	36	27	–	Ед/л	20–100
Глюкоза	8,75	–	5,40	–	Ммоль/л	4–6
Креатинин	–	53	57	43	Мкмоль/л	44–88
Мочевина	6,50	3,37	3,00	2,50	Ммоль/л	2,5–8,3
Калий	4,90	–	–	–	Мкмоль/л	3,5–5,1
Натрий	137	–	–	–	Мкмоль/л	136–146
СРБ	–	–	26,4	5,1	Мг/л	0,0–5,0
КФК	45,0	–	–	–	Ед/л	< 190
Протромбиновое время	–	15,5	16,1	14.3	Сек.	9,7–14,1
Протромбин по Квику	68	64	62	74	%	70–140
МНО	1,3	1,3	1,37	1,21	у.е	0,9–2,1
АЧТВ	–	45,2	41,9	34,9	Сек.	24–36,5
Anti-HCV	–	Отр.	–	–	Отр.	
HBsAg	–	Отр.	–	–	Отр.	

(09.11.2022 г.) имеются признаки повреждения печени в виде синдрома цитолиза низкой биохимической активности, желтухи, выраженного синдрома холестаза, признаки печеночно-клеточной недостаточности (коагулопатия) и воспалительного процесса (данные лабораторных исследований крови в динамике приведены в табл. 1, 2).

Электрокардиограмма (ЭКГ) от 09.11.2022 г. Синусовая тахикардия, ЧСС 106/мин, блокада передне-верхней ветви левой ножки пучка Гиса, признаки гипертрофии левого желудочка.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП) от 09.11.2022 г. Печень увеличена, косой вертикальный размер (КВР) — 18,9 см. Структура однородная, уплотнена. Контуры ровные. Эхогенность повышена. Внутрипеченочные желчные протоки не расширены, очаговые изменения не выявлены. Портальная вена — 14 мм. Селезеночная вена — 13 мм. Холедох — 5 мм. Желчный пузырь не увеличен, стенки не утолщены, уплотнены, деформирован в шейке. Конкрементов нет. В полости осадок. Поджелудочная железа не увеличена, 2,3×1,8×2,0 см, контуры ровные, четкие. Структура однородная, уплотнена. Эхогенность повышена. Вирсунгов проток не расширен. Селезенка увеличена, 16,7×7,1 см, структура однородная, патологические изменения не определяются. Свободная жидкость в брюшной полости не лоцируется. Заключение: Гепатоспленомегалия. Диффузное уплотнение печени, поджелудочной железы (по типу стеатоза). УЗ-признаки портальной гипертензии и расширения селезеночной вены.

Таблица 3

Данные общего анализа мочи в динамике

Table 3

Data from the general analysis of urine in dynamics

Показатель	Дата		Референсные значения
	18.11.22	29.11.22	
Цвет	Темно-желтый	Светло-желтый	Полная
Прозрачность	Прозрачная	Прозрачная	
Относительная плотность	1,020 г/мл	<1,005 г/мл	(1,012–1,025)
Реакция pH	5,0	6,5	5,0–8,0
Глюкоза	Не обнаружено	Не обнаружено	<0,1 г/л
Белок	Не обнаружено	Не обнаружено	
Билирубин	+ (8,6 мкмоль/л)	Не обнаружено	–
Уробилиноген	+ (16 мкмоль/л)	Не обнаружено	<5 эритр./мкл
Эритроциты	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
Кетоновые тела	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
Нитриты	Не обнаружено	Не обнаружено	
Лейкоциты	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
Аскорбиновая кислота	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено

Таблица 4

Данные копрограммы в динамике

Table 4

Coprogram data in dynamics

Показатель	Дата	
	11.09.22	22.09.22
Макроскопическое исследование		
Форма	Неоформленный кашицеобразный	Оформлен
Консистенция	Кашицеобразный	
Цвет	Коричневый	
Наличие слизи	Отсутствует	Отсутствует
Кровь	Отсутствует	Отсутствует
Остатки неперевариваемой пищи	Отсутствует	
Химическое исследование		
Реакция на скрытую кровь	Отрицательно (–)	Отрицательно (–)
Микроскопическое исследование		
Мышечные волокна с исчерченностью	0	0
Мышечные волокна без исчерченности	0	0–2
Соединительная ткань	Нет	Нет/в небольшом кол-ве
Раст. клетчатка переваримая	0	0–1
Раст. клетчатка непереваримая	2	0–2
Крахмальные зерна внутриклеточные	Не обнаружен	Нет/Незначительное кол-во
Крахмальные зерна внеклеточные	1	Нет/Незначительное кол-во
Йодофильная флора	1	Отсутствует
Лейкоциты	Не обнаружено	Не обнаружены
Эритроциты	Не обнаружено	Не обнаружены
Нейтральный жир	Не обнаружено	Не обнаружено
Жирные кислоты	Не обнаружено	Не обнаружено
Кристаллы	Не обнаружено	Не обнаружено
Мыла	Не обнаружено	Не обнаружено
Слизь	Не обнаружено	Не обнаружено
Эпителий	Не обнаружено	Не обнаружено
Дрожжи	Отсутствуют	Отсутствуют
Патогенные простейшие	Не обнаружено	Не обнаружено
Яйца гельминтов	Не обнаружено	Не обнаружено

Рентгенография органов грудной клетки (Rg ОГК) от 9.11.2022 г. Легкие расправлены. Легочный рисунок не изменен. Корни легких не расширены, структурны. Тень сердца, аорты без особенностей. Куполы диафрагмы дифференцируются, латеральные синусы не затенены. Заключение: Органы грудной полости в пределах нормы.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, физикального осмотра и лабораторно-инструментальных методов исследования установлен предварительный диагноз.

Основной диагноз:

1) Хронический неверифицированный гепатит (аутоиммунный? токсический? НАЖБП?), цирротическая стадия по Чайлду–Пью требует уточнения?
2) Недифференцированный колит средней степени тяжести.

Осложнение: Портальная гипертензия. Печеночно-клеточная недостаточность: паренхиматозная желтуха, коагулопатия.

Сопутствующий диагноз: Миелопролиферативное заболевание, Jak+. Истинная полицитемия. Гипертоническая болезнь II стадии. Артериальная гипертензия II степени, контролируемое течение. Ишемическая болезнь сердца. Пароксизмальная форма наджелудочковой тахикардии. Наджелудочковая экстрасистолия. Риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Сахарный диабет 2-го типа. Ожирение II степени. Многоузловой нетоксический зоб. Эутиреоз.

В связи с выраженными синдромами холестаза, цитолиза после исключения механического генеза желтухи пациент был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение для верификации диагноза, консервативного лечения и динамического наблюдения.

В отделении гастроэнтерологии пациента беспокоил болевой абдоминальный синдром, учащение стула и спонтанно возникающие гематомы на теле. При детальном опросе пациент сообщил о наличии периодической боли тянущего и ноющего характера в эпигастральной области умеренной интенсивности с иррадиацией в правую половину живота, возникающую после приема пищи и не уменьшающуюся после акта дефекации. В ночное время болевой синдром не беспокоил. Нарушение стула до 7 раз в сутки (7 — днем, 0 — ночью, в норме 1–2 раза), от оформленного до водянистого пенящегося коричнево-зеленого цвета с примесью слизи и периодическим появлением крови. Кроме того, пациента беспокоило нарастание спонтанных гематом на спине и верхних конечностях.

Лабораторные показатели в динамике представлены в таблицах 1–4. В КАК отмечалось увеличение форменных элементов крови (эритроциты, лейкоциты). В биохимическом анализе крови обращало на себя внимание выраженное повышение ЩФ, ГГТ, умеренное повышение АЛТ, АСТ, общего билирубина преимущественно за счет прямой фракции, снижение общего белка и альбумина. В коагулограмме — незначительное увеличение МНО и колебание уровня протромбина. В общем анализе мочи — признаки нарушения обмена билирубина. Копрограмма — без особенностей. Вирусные гепатиты (anti-HCV, HBsAg) отрицательные.

Сцинтиграфия от 11.11.2022 г. Размеры 21,2×15,9×24,7 см, накопление радиофармпрепарата (РФП) — 65%. Диффузно-неравномерный тип распределения РФП в паренхиме. Форма селезенки не изменена. Размеры 17,2×9,0 см, накопление РФП — 35%. Равномерный тип распределения РФП в паренхиме. Заключение: Гепатоспленомегалия. Признаки хронического диффузного заболевания печени. Выраженные признаки портальной гипертензии. Костномозговой захват 30%.

Пациент проконсультирован гематологом 15.11.2022 г. Рекомендовано выполнение КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием для исключения тромбозов вен портальной системы, а также исключение других причин развития гепатита: лекарственный гепатит, первичный билиарный холангит (ПБХ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ), аутоиммунный гепатит.

С целью верификации заболевания проведено дополнительное дообследование.

Скрининг на аутоиммунную панель заболеваний печени: SMA (антигладкомышечные антитела), anti-LKM (антитела к микросомальным фракциям печени и почек), ANA (антинуклеарные антитела), AMA (антитела к митохондриям) — отрицательные.

Наследственные заболевания печени: железо 6,7 мкмоль/л (от 5,83 до 34,5 мкмоль/л), ферритин сыворотки 96 мкг/л (10–120 мкг/л), коэффициент насыщения трансферрина 37%, церулоплазмин сыворотки 240 мг/л (150–480 мг/л), свободная медь сыворотки 0,93 мкмоль/л (0,8–1,6 мкмоль/л).

Уровень D-димера составил 1247 нг/мл (норма 0–500). Посев кала на тифопаратифозную и дизентерийную группы отрицательный. ДНК цитомегаловируса в крови не обнаружена. *Clostridium dificille* токсин А не обнаружен. *Clostridium dificille* токсин В не обнаружен. Кальпротектин 229,54 мкг/г (норма <50).

УЗИ ОБП от 16.11.2023 г. Печень увеличена, КВР — 18,9 см. Структура однородная, уплотнена. Контуры ровные. Эхогенность повышена. Внутрипеченочные желчные протоки не расширены, очаговые изменения не выявлены. Портальная вена расширена от 13 до 15,5 мм (в области ворот), просвет сосуда в области ворот окрашивается не полностью — нельзя достоверно исключить тромбоз. Селезеночная вена расширена до 13 мм.

КТ ОБП с внутривенным контрастированием от 17.11.2022 г. Печень увеличена в размерах (кранио-каудальный размер — правой доли 200 мм, левой доли — до 116 мм), с ровными контурами, неоднородной КТ-структуры за счет жидкостной субкапсулярной кисты в паренхиме SVI, размерами до 24×21 мм, остальная паренхима сниженной денситометрической плотности +35...+40 HU. Долевые печеночные вены расширены до 12 мм. Определяются умеренно развитые венозные коллатерали вдоль пищеводно-желудочного перехода, в структуре желудочно-селезеночной связки, в области ворот печени. Воротная вена расширена до 16 мм. На уровне конфлюэнса воротной вены с распространением на просвет селезеночной вены, в просвет верхней брыжеечной вены и ее ветвей определяется пристеночный протяженный дефект контрастирования, с сужением просвета сосудов не более 50%. Протяженность дефекта на уровне верхней брыжеечной вены до ~53 мм, толщиной до 5,5 мм, потоковый просвет на данном уровне размерами до 8,5 мм. Брыжейка тонкой кишки полнокровна, умеренно уплотнена. Стенка толстой и тонкой кишки не утолщена, контрастируется равномерно. Желчный пузырь в спавшемся состоянии, стенка его утолщена до 6 мм, активно накапливает контрастный препарат, рентгенконтрастных конкрементов не содержит. В перивезикальной клетчатке выпот. Холедох до 8 мм. Внутри- и внепеченочные желчные протоки расширены. Поджелудочная железа не увеличена, с фестончатыми контурами, с наличием множественных жировых прослоек в междольковых промежутках, равномерно накапливает контрастный препарат, главный панкреатический проток не расширен, парапанкреатическая клетчатка не изменена. Селезенка увеличена, селезеночный индекс — 1789, контуры ее четкие ровные, структура однородная. Селезеночная вена до 13 мм. Верхняя брыжеечная вена до 14 мм. Заключение: Гепатоспленомегалия. Киста печени. КТ-признаки портальной гипертензии. Пристеночный дефект контрастирования в области конфлюэнса воротной вены с распространением на верхнюю брыжеечную вену и ее ветви — наиболее вероятны пристеночные тромботические массы, наименее вероятен потоковый артефакт. КТ-картина утолщения стенок желчного пузыря с наличием перивезикального выпота — вероятно, воспалительные изменения с рас-



Рис. 1. Компьютерная томография органов брюшной полости. Желтая линия указывает на расширение воротной вены

Fig. 1. Computed tomography of the abdominal organs. The yellow line indicates expansion of the portal vein

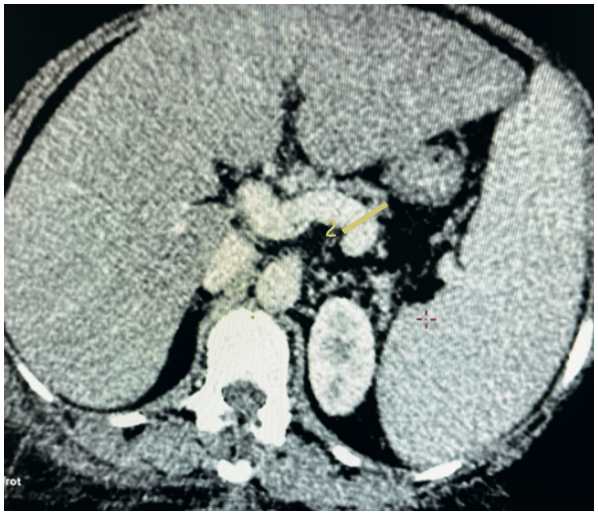


Рис. 2. Компьютерная томография органов брюшной полости. Желтая линия указывает на расширение селезеночной вены

Fig. 2. Computed tomography of the abdominal organs. The yellow line indicates the expansion of the splenic vein



Рис. 3. Компьютерная томография органов брюшной полости. Пристеночный дефект контрастирования в области конфлюэнса воротной вены

Fig. 3. Computed tomography of the abdominal organs. Parietal defect of contrasting in the area of confluence of the portal vein

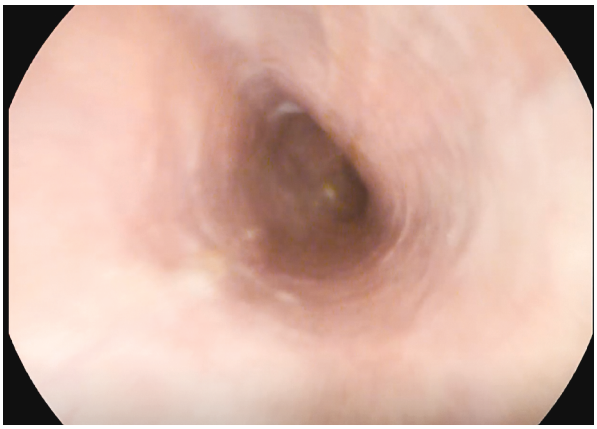


Рис. 4. Видеоэзофагогастродуоденоскопия. Пищевод без варикозно расширенных вен

Fig. 4. Video esophagogastroduodenoscopy. Esophagus without varicose veins

ширением желчных протоков. В малом тазу и межпетельно — умеренный объем свободной жидкости (рис. 1–3).

Видеоэзофагогастродуоденоскопия (ВЭГДС) от 21.11.2022 г. Пищевод свободно проходим, не изменен. Кардия на уровне хиатуса. Желудок обычных размеров и формы. В желудке желчь. Складки эластичные, свободно раздуваются воздухом. Слизистая гиперемирована, отечная, без дефектов. Привратник проходим, не изменен. Луковица двенадцатиперстной кишки не деформирована, свободно проходима. Слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки розовая, без дефектов. Постбульбарный отдел без особенностей. Большой дуоденальный сосочек в размерах не увеличен, не изменен. В просвете желчь. Заключение: Эритематозная гастропатия. Дуоденогастральный рефлюкс (рис. 4).

Консультация колопроктолога от 21.11.2022 г. Ректальный осмотр — без патологии, тяжесть обусловлена тромбозом воротной вены с распространением на верхнебрыжеечную вену. Рекомендации: детралекс 100 мг за 20–30 минут до еды 1 капсула 3 раза в день 5 дней, далее 1 капсула 2 раза в день 5 дней, далее 1 капсула 1 раз в день 5 дней. Свечи прокто-гливенол 1 свеча 2 раза в день 14 дней. Выполнение фиброколоноскопии в плановом порядке.

Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) от 23.11.2022 г. Селезеночная и воротная вены не визуализируются. Отмечается сужение множественных внутрипеченочных желчных протоков с вовлечением левого печеночного протока и проксимального отдела общего желчного протока до 3 мм. Общий печеночный проток и пузырный проток расширен до 6–8 мм, с дилатацией дистального отдела общего желчного протока, который расширен до 9 мм. Желчный пузырь характеризуется усиленным фокальным и периферическим утолщением стенки. В просвете однородное содержимое, стенки утолщены до 5 мм. Панкреатический проток не визуализируется. Заключение: МР-признаки билиарной гипертензии. Достоверных данных за холедохолитиаз не получено.

Эхокардиография (ЭхоКГ) от 24.11.2022 г. Камеры сердца: аорта (восходящий отдел) не расширена, стенки уплотнены. Левый желудочек (ЛЖ) не дилатирован. Миокард утолщен. Левое предсердие дилатировано. Правое предсердие не дилатировано. Правый желудочек не дилатирован. Зон нарушения локальной сократимости убедительно не выявлено. Фракция выброса левого желудочка по Simpson — 54% (не снижена). Клапаны сердца: аортальный клапан — створки уплотнены, кровоток не ускорен (V_{max} — 1,46 м/с). Аортальная недостаточность 1-й степени. Митральный клапан — створки уплотнены. Кровоток не ускорен. Митральная недостаточность 1-й степени. Трикуспидальный клапан — створки уплотнены, кровоток не ускорен. Трикуспидальная недостаточность 1-й степени. Пульмональный клапан: пульмональная недостаточность не выявлена, кровоток не ускорен (V_{max} — 0,92 м/с). ЭХО-признаки легочной гипертензии не выявлены. Систолическое давление легочной артерии — 26 мм рт.ст. Нижняя полая вена — не рас-

ширена, спадается более 50%. Легочная артерия не расширена. Патологические образования в камерах сердца не определяются. Гемодинамически значимые септальные дефекты и патологический внутрисердечный кровоток не определяется. Гидроперикард (тампонада сердца) не определяется. Заключение: глобальная сократимость ЛЖ не снижена, легкая дилатация левого предсердия, концентрическая гипертрофия ЛЖ.

ЭКГ от 24.11.2022 г. Ритм синусовый. ЧСС — 69 в минуту. Блокада передне-верхней ветви левой ножки пучка Гиса. Отсутствие нарастания R с V_1 по V_3: фиброз межжелудочковой перегородки, возможно, рубцовые изменения.

Наличие болевого абдоминального синдрома и появление кала с прожилками крови требовали выполнения фиброколоноскопии, от выполнения которой пациент отказался.

Наличие у пациента истинной полицитемии позволили нам считать тромбоз воротной вены основной причиной развития синдрома желтухи, нарастания астеновегетативного синдрома, болевого абдоминального и диарейного синдромов. Пациент был повторно консультирован гематологом Елизаветинской больницы, противопоказаний к назначению антикоагулянтов не выявлено. Решением консилиума совместно с клиническим фармакологом было принято с учетом возможной печеночно-клеточной недостаточности назначить эноксапарин 0,4 мг подкожно 1 раз в день.

На фоне длительного и тщательного подбора терапии была получена положительная динамика как по данным клинической картины (купирование болевого абдоминального и диарейного синдромов, уменьшение желтухи), так и по показателям лабораторных данных (уменьшение синдромов холестаза и цитолиза).

Сформулирован окончательный диагноз.

Основной диагноз: Миелопролиферативное заболевание, Jak+. Истинная полицитемия.

Осложнение: Тромбоз воротной вены с распространением на верхнюю брыжеечную и селезеночную вены с сужением просвета сосудов. Подпеченочная портальная гипертензия. Портальная билиопатия. Ишемический колит средней степени тяжести.

Сочетанное заболевание: Гипертоническая болезнь II стадия. Артериальная гипертензия II степени, контролируемое течение. Ишемическая болезнь сердца. Пароксизмальная форма наджелудочковой тахикардии. Наджелудочковая экстрасистолия. Риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Сахарный диабет 2-го типа. Ожирение II степени. Многоузловой нетоксический зоб. Эутиреоз.

На отделении пациенту была проведена следующая терапия: инфузионная терапия (NaCl 0,9% — 500 мл 1 раз в день), сорбенты (активированный уголь 250 мг по 2 таблетки 3 раза в день), антибактериальная терапия (ципрофлоксацин 500 мг по 1 таблетке 2 раза в день 10 дней), гепатопротективная терапия (адеметионин 800 мг в сутки однократно в течение 2 недель, ремаксол 400 мл 1 раз в день 10 дней, урсодезоксихолевая кислота 250 мг по 3 капсулы вечером); бета-блокаторы (пропранолол 10 мг по 1 таблетке 2 раза в день) и антикоагулянтная терапия (эноксапарин по 0,4 мл 2 раза в день, подкожно).

Пациенту рекомендовано продолжить циторедуктивную терапию (гидроксикарбамид) 1000 мг в сутки, антикоагулянтную терапию (апиксабан (эликвис) 5 мг по 2 таблетки 2 раза в день 7 дней, затем по 1 таблетке 2 раза в день 6 месяцев), гепатопротективную терапию (урсодезоксихолевая кислота 250 мг по 3 таблетки вечером 3 месяца). Пациент выписан на амбулаторное лечение с рекомендациями наблюдаться у терапевта, гематолога, гастроэнтеролога, контролировать лабораторные показатели (клинический анализ крови, биохимический анализ крови: АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин + фракции, СРБ, креатинин, мочевина, общий белок, альбумин, калий, натрий, коагулограмма: D-димер) в динамике через 2 недели. Рекомендовано также контрольное выполнение КТ ОБП с внутривенным контрастированием через 6 месяцев, фиброколоноскопии в плановом порядке и выполнение транзиентной эластометрии печени.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Ведущими синдромами в клинической картине заболевания пациента являлись синдромы портальной гипертензии и холестаза, поэтому дифференциальный поиск включает различный спектр заболеваний печени. На первом этапе был исключен вирусный генез гепатита как наиболее распространенная причина поражения печени.

На втором месте по распространению заболеваний печени стоит алкогольный гепатит. При сборе анамнеза отдельное внимание уделялось отношению пациента к алкоголю. Со слов пациента, прием алкогольных напитков в любых количествах отрицает. Был также предложен и заполнен опросник CAGE (скрининговая методика оценки хронической алкогольной интоксикации), указывающий на исключение злоупотребления алкоголем (0 баллов). При физикальном осмотре отсут-

ствовали стигмы алкогольного генеза гепатита: истощение, телеангиоэктазии, гиперемия кожи лица и воротниковой зоны.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) занимает лидирующее место среди патологии печени. Наличие сахарного диабета 2-го типа и центрального ожирения II степени, окружность талии 96 см (норма до 88 см) повышают вероятность данного заболевания. Для НАЖБП характерно увеличение АЛТ и АСТ до 4–5 раз от верхней границы нормы (ВГН), увеличение ГГТ и ЩФ не более 2 раз от ВГН. Коэффициент де Ритиса не превышает 1,3. У пациента помимо наличия желтухи отмечается повышение ГГТ и ЩФ более чем в 15 раз от ВГН, а коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ) составляет 2,5, что ставит под сомнение диагноз НАЖБП, но также не исключает наличие данного заболевания у пациента.

Ишемический гепатит исключен на основании отсутствия клинической картины патологии сердечно-сосудистой системы, данных ЭхоКГ и незначительного увеличения ферментов печени, потому как ишемический гепатит сопровождается повышением печеночных ферментов более чем в 10 раз от ВГН.

Наличие у пациента выраженного повышения ГГТ, ЩФ (ГГТ — 2117; ЩФ — 1614) и печеночных ферментов (АСТ — 282; АЛТ — 113) требовало исключения аутоиммунного гепатита (АИГ), билиарных заболеваний печени: ПБХ, ПСХ и overlap-синдрома (синдрома «перекреста»). Отрицательные АМА исключали диагноз ПБХ. Диагноз аутоиммунного гепатита был сомнителен, так как повышение печеночных ферментов было менее 5 норм от ВГН, а аутоиммунные антитела были в пределах нормальных значений. Следует отметить, что достоверное исключение АИГ требует обязательного выполнения биопсии печени. Диагностика ПСХ основана на выполнении МРХПГ, при котором не было обнаружено специфических признаков поражения билиарного тракта.

Лекарственное поражение печени было исключено на основании тщательного сбора лекарственного анамнеза. Последние 2 месяца пациент отрицал прием антибактериальных препаратов, биологически активных добавок, настоек и травяных сборов. В первом квартале 2021 г. в связи с эпизодическим повышением уровня мочевой кислоты был назначен аллопуринол, который обладает гепатотоксичным действием. По данным сайта LiverTox, максимальный латентный период до появления клинической картины (синдром холестаза и синдром цитолиза) занимает 8 недель [10]. Поскольку явное ухудшение состояния пациента наступило в октябре 2022 г., а препарат аллопуринол был назначен и отменен в начале 2021 г., то его токсическое действие в настоящий момент маловероятно. Кроме того, с 2021 г. в связи с прогрессированием истинной полицитемии была назначена циторедуктивная терапия (гидроксикарбамид). По данным сайта LiverTox, гидроксикарбамид приводит к транзиторному повышению печеночных ферментов и билирубина у небольшой части пациентов, однако не вызывает клиническую картину и, как правило, быстро возвращается в норму [11]. Прием препарата у нашего пациента с мая по октябрь 2022 г. не сопровождался изменениями печеночных ферментов, что снижает вероятность развития гепатотоксичности, а низкие результаты по шкале RUCAM (шкала для оценки вероятности медикаментозного поражения печени) для холестатического или смешанного повреждений (2 балла) исключают диагноз лекарственного повреждения печени.

Наследственные заболевания печени, такие как болезнь Вильсона–Коновалова и гемохроматоз, были исключены на основании нормальных показателей уровней железа, ферритина, процента насыщения трансферрином, сывороточной меди и церулоплазмина.

Трудной задачей было исключение цирроза печени у данного пациента. С этой целью был выполнен тест связи чисел, который составил 37 с, что исключает печеночную энцефалопатию. Снижение протромбина, общего белка и альбумина не исключают печеночно-клеточную недостаточность, но наличие коагулопатии также может быть обусловлено диагнозом (истинная полицитемия). При ФГДС данных за варикозное расширение вен пищевода не получено. Сцинтиграфия печени указала на диффузно-неравномерное распределение радиофармпрепарата (РФП), а процент накопления РФП составил 65% и 35% в селезенке, по сравнению с костномозговым захватом (30%), что указывает на диффузное хроническое заболевание печени с признаками портальной гипертензии. Для оценки стадии и степени тяжести цирроза печени использована шкала Чайлда–Тюркотта–Пью, которая составила 8 баллов, что соответствует классу В (субкомпенсированный цирроз печени). Подводя итог, диагноз «цирроз печени» достоверно исключить нельзя, необходимо динамическое наблюдение: выполнение контрольного исследования КТ ОБП с внутривенным контрастированием для оценки портальной гипертензии, а также выполнение транзиентной

эластометрии печени при отсутствии выраженного повышения ГГТ, ЩФ.

Второе место нецирротической портальной гипертензии занимает обструкция воротной вены. Исключение частых причин гепатита и недостаточные данные в пользу цирроза печени позволили заподозрить тромбоз воротной вены. Значимое увеличение уровня D-димера, а также достоверные признаки тромбоза воротной вены с распространением на верхнюю брыжеечную вену и ее ветви по данным КТ ОБП окончательно установили диагноз.

Диарейный синдром и болевой абдоминальный синдром сопряжен с нарушением кровоснабжения верхней брыжеечной вены и ее ветвей, а исключение кишечных инфекций, отсутствие воспаления по данным копрограммы, отрицательные токсины А и В *Clostridium dificille*, незначительное превышение фекального кальпротектина повышают вероятность развития ишемического колита вследствие тромбоза воротной вены.

Расширение желчных протоков при отсутствии механической обструкции по данным МРХПГ и положительная клинико-лабораторная динамика в результате назначения антикоагулянтной терапии (эноксапарин) повысили вероятность нашего предположения. Таким образом, в результате длительного малосимптомного течения тромбоза воротной вены сформировалась портальная кавернома, которая привела к компрессии и ишемии билиарного тракта с развитием портальной билиопатии, проявляющейся болями в животе, желтухой и выраженным синдромом холестаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Миелопролиферативные заболевания являются частой причиной тромбоза вен внутренних органов. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложный многофакторный патогенез развития портальной билиопатии в результате обструкции системы воротной вены на фоне истинной полицитемии. Необходимо подчеркнуть важность междисциплинарного взаимодействия и включения в дифференциальный поиск такого редкого осложнения, как портальная билиопатия для своевременной диагностики и предотвращения развития фатальных осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брус Т.В., Васильев А.Г. Современное представление о неалкогольной жировой болезни печени. Russian Biomedical Research. 2020; 5(1): 18–25.
2. Брус Т.В., Евграфов В.А. Патофизиология печеночной недостаточности. Педиатр. 2022; 13(3): 55–64. DOI: 10.17816/PED13355-64.
3. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 1(185): 4–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
4. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.). Клиническая онкогематология. 2021; 14(2): 262–98.
5. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. Липидный статус, микробиота и желчные кислоты: клинико-патогенетические взаимосвязи. Университетский терапевтический вестник. 2022; 4(2): 4–13.

6. Gebreselassie A., Bukhari M., Awan A. et al. Recurrent Biliary Obstruction Secondary to Portal Biliopathy and the Role of Cholangioscopy: A Case Report [corrected]. Cureus. 2018; 10(1): e2046. DOI: 10.7759/cureus.2046. Erratum in: Cureus. 2018; 10 (3): 11. PMID: 29541567; PMCID: PMC5844596.
7. Griesshammer M., Kiladjian J.J., Besses C. Thromboembolic events in polycythemia vera. Ann Hematol. 2019; 98(5): 1071–82. DOI: 10.1007/s00277-019-03625-x. PMID: 30848334; PMCID: PMC6469649.
8. Hulshoff J.B., Cuperus F.J.C., de Haas R.J. Mass-Forming. Portal Biliopathy Presenting as Extreme Wall-Thickening of the Common Bile Duct. Diagnostics (Basel). 2020; 10(9): 623. DOI: 10.3390/diagnostics10090623. PMID: 32842665; PMCID: PMC7554880.
9. Khan A., Uzoka K., Macdonald S. et al. Portal Biliopathy: A Review of Imaging Features of Nine Patients. International Journal of Clinical Medicine. 2017; 8: 604–17. DOI: 10.4236/ijcm.2017.811057.
10. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548098/ (accessed 01.03.2023).
11. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548724/ (accessed 01.03.2023).
12. Lu X., Chang R. Polycythemia Vera. 2022 Apr 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023; PMID: 32491592.
13. Ramos R., Park Y., Shazad G. et al. Cavernous transformation of portal vein secondary to portal vein thrombosis: a case report. J Clin Med Res. 2012; 4(1): 81–4. DOI: 10.4021/jocmr775w. PMID: 22383935; PMCID: PMC3279509.
14. Wei B., Huang Z., Tang C. Optimal Treatment for Patients With Cavernous Transformation of the Portal Vein. Front Med (Lausanne). 2022; 9: 853138. DOI: 10.3389/fmed.2022.853138. PMID: 35402447; PMCID: PMC8987530.

REFERENCES

1. Brus T.V., Vasil'ev A.G. Sovremennoe predstavlenie o nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni. [Modern understanding of non-alcoholic fatty liver disease]. Russian Biomedical Research. 2020; 5(1): 18–25. (in Russian).
2. Brus T.V., Evgrafov V.A. Patofiziologiya pechenochnoj nedostatochnosti. [Pathophysiology of liver failure]. Pediatr. 2022; 13(3): 55–64. DOI: 10.17816/PED13355-64. (in Russian).
3. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V. i dr. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni u vzroslyh: klinika, diagnostika, lechenie. Rekomendacii dlya terapevtov, tret'ya versiya. [Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnosis, treatment. Recommendations for therapists, the third version]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2021; 1(185): 4–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52. (in Russian).
4. Melikjan A.L., Kovrigina A.M., Suborceva I.N. et al. Nacional'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju Ph-negativnyh mieloproliferativnyh zabolevanij (istinnoj policitemii, jessencial'noj trombocitemii, pervichnogo mielofibroza) (redakcija 2020 g.). Klinicheskaja onkogematologija. 2021; 14(2): 262–98. (in Russian).
5. Uspenskiy Yu.P., Fominyh Yu.A., Nadzhafova K.N. Lipidnyj status, mikrobiota i zhelchnye kisloty: kliniko-patogeneticheskie vzaimosvyazi. [Lipid status, microbiota and bile acids: clinical and pathogenetic relationships]. Universitetskij terapevticheskij vestnik. 2022; 4(2): 4–13. (in Russian).
6. Gebreselassie A., Bukhari M., Awan A. et al. Recurrent Biliary Obstruction Secondary to Portal Biliopathy and the Role of Cholangioscopy: A Case Report [corrected]. Cureus. 2018; 10(1): e2046. DOI: 10.7759/cureus.2046. Erratum in: Cureus. 2018; 10 (3): 11. PMID: 29541567; PMCID: PMC5844596.
7. Griesshammer M., Kiladjian J.J., Besses C. Thromboembolic events in polycythemia vera. Ann Hematol. 2019; 98(5): 1071–82. DOI: 10.1007/s00277-019-03625-x. PMID: 30848334; PMCID: PMC6469649.
8. Hulshoff J.B., Cuperus F.J.C., de Haas R.J. Mass-Forming Portal Biliopathy Presenting as Extreme Wall-Thickening of the Common Bile Duct. Diagnostics (Basel). 2020; 10(9): 623. DOI: 10.3390/diagnostics10090623. PMID: 32842665; PMCID: PMC7554880.
9. Khan A., Uzoka K., Macdonald S. et al. Portal Biliopathy: A Review of Imaging Features of Nine Patients. International Journal of Clinical Medicine. 2017; 8: 604–17. DOI: 10.4236/ijcm.2017.811057.
10. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548098/ (accessed 01.03.2023).
11. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548724/ (accessed 01.03.2023).
12. Lu X., Chang R. Polycythemia Vera. 2022 Apr 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023; PMID: 32491592.
13. Ramos R., Park Y., Shazad G. et al. Cavernous transformation of portal vein secondary to portal vein thrombosis: a case report. J Clin Med Res. 2012; 4(1): 81–4. DOI: 10.4021/jocmr775w. PMID: 22383935; PMCID: PMC3279509.
14. Wei B., Huang Z., Tang C. Optimal Treatment for Patients With Cavernous Transformation of the Portal Vein. Front Med (Lausanne). 2022; 9: 853138. DOI: 10.3389/fmed.2022.853138. PMID: 35402447; PMCID: PMC8987530.