

D-димер как фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с заболеваниями печени

Рубаненко О. А.¹, Золотовская И. А.¹, Шацкая П. Р.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России. Самара; ²ГБУЗ "Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова". Самара, Россия

Взаимосвязь между сердечно-сосудистыми заболеваниями и патологией печени представляет собой значимую клиническую проблему, поскольку заболевания одной системы могут усугублять состояние другой. Одним из ключевых маркеров для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с заболеваниями печени является D-димер — продукт фибринолиза, уровень которого повышается при активации свертывающей системы. Важно отметить роль адеметионина (Гептрал®) в поддержке функции печени, снижении воспаления и окислительного стресса, что может снижать развитие и прогрессирование атеросклеротического процесса и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с печеночной патологией. Определение D-димера важно при стратификации риска и оценке клинических исходов у пациентов с печеночной и сердечно-сосудистой коморбидностью, в т.ч. на фоне терапии адеметионином.

Ключевые слова: заболевания печени, сердечно-сосудистые осложнения, D-димер, адеметионин.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 12/02-2025

Рецензия получена 20/02-2025

Принята к публикации 28/02-2025



Для цитирования: Рубаненко О. А., Золотовская И. А., Шацкая П. Р. D-димер как фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с заболеваниями печени. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(3):4361. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4361. EDN FQMMNW

D-dimer as a risk factor for cardiovascular events in patients with liver diseases

Rubanenko O. A.¹, Zolotovskaya I. A.¹, Shatskaya P. R.^{1,2}

¹Samara State Medical University. Samara; ²Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary. Samara, Russia

The relationship between cardiovascular and liver diseases is a significant clinical problem, since diseases of one system can aggravate the other. One of the key markers for cardiovascular risk assessment in patients with liver diseases is D-dimer. This is a fibrin degradation product, the level of which increases with the coagulation system activation. It is important to note the role of ademetionine (Heptral®) in supporting liver function, reducing inflammation and oxidative stress, which can reduce the development and progression of atherosclerosis and cardiovascular complications in patients with liver disease. Determination of D-dimer is important in risk stratification and assessment of clinical outcomes in patients with liver and cardiovascular comorbidity, including those treated with ademetionine.

Keywords: liver disease, cardiovascular events, D-dimer, ademetionine.

Relationships and Activities: none.

Rubanenko O. A.* ORCID: 0000-0001-9351-6177, Zolotovskaya I. A. ORCID: 0000-0002-0555-4016, Shatskaya P. R. ORCID: 0000-0001-5183-1208.

*Corresponding author:
olesya.rubanenko@gmail.com

Received: 12/02-2025

Revision Received: 20/02-2025

Accepted: 28/02-2025

For citation: Rubanenko O. A., Zolotovskaya I. A., Shatskaya P. R. D-dimer as a risk factor for cardiovascular events in patients with liver diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(3):4361. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4361. EDN FQMMNW

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: olesya.rubanenko@gmail.com

[Рубаненко О. А.* — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0001-9351-6177, Золотовская И. А. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-0555-4016, Шацкая П. Р. — аспирант кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-5183-1208].

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- D-димер является важным маркером коагуляции системы гемостаза, его уровень повышается при активации системы свертывания крови. Высокий уровень D-димера коррелирует с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, таких как венозная тромбоэмболия, инфаркт миокарда и инсульт.

Что добавляют результаты исследования?

- Уровень D-димера является важным маркером оценки риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с заболеваниями печени.
- Гептрал® способствует улучшению обмена липидов, снижая уровень триглицеридов, холестерина крови, а также, возможно, стабилизирует воспалительный процесс, уменьшая риски повышения D-димера и, соответственно, тромбообразования.

Key messages

What is already known about the subject?

- D-dimer is an important marker of coagulation of the hemostasis system, its level increases with activation of the blood coagulation system. High levels of D-dimer correlate with an increased risk of cardiovascular diseases, such as venous thromboembolism, myocardial infarction and stroke.

What might this study add?

- D-dimer level is an important cardiovascular risk marker in patients with liver disease.
- Heptral® improves lipid metabolism, reducing the level of triglycerides, blood cholesterol, and also possibly stabilizes the inflammatory process, reducing the risk of increased D-dimer and, accordingly, thrombogenesis.

Введение

D-димер является важным маркером коагуляции, который образуется в результате распада фибрина. Его уровень повышается при активации системы свертывания крови, что наблюдается при тромбообразовании. У пациентов с заболеваниями печени, особенно при циррозе и других тяжелых поражениях, нарушается нормальная работа системы гемостаза, что может приводить как к повышенной кровоточивости, так и к риску тромботических осложнений (ТЭО) [1-3].

Повышение уровня D-димера у пациентов с заболеваниями печени связано с несколькими факторами [4-8]:

1. *Нарушение функции печени.* Печень участвует в синтезе факторов свертывания и антикоагулянтов. При повреждении печеночных клеток (например, при циррозе) эта функция нарушается, что приводит к дисбалансу между процессами свертывания и фибринолиза.

2. *Гиперкоагуляция и портальная гипертензия.* У пациентов с циррозом часто наблюдается гиперкоагуляция на фоне портальной гипертензии, что может увеличивать риск тромбозов, особенно в портальной вене. Повышенный уровень D-димера может указывать на микротромбообразование в портальной системе.

3. *Ассоциированные воспалительные процессы.* Заболевания печени часто сопровождаются хроническим воспалением, что также может повышать уровень D-димера. Воспаление стимулирует активацию коагуляционного каскада, что может увеличить риск тромбообразования.

4. *Повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО).* Высокий уровень D-димера коррелирует с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как венозная тромбоэмболия, инфаркт миокарда и инсульт. У пациентов с циррозом или другими заболеваниями печени этот риск возрастает из-за системных изменений в гемостазе.

Таким образом, повышение уровня D-димера у пациентов с заболеваниями печени является важным фактором риска развития ССО [9]. Это может указывать на наличие системной активации свертывания и, следовательно, на повышенный риск тромботических событий. Регулярный мониторинг уровня D-димера у таких пациентов может быть полезным для оценки риска тромбозов и принятия решений о профилактическом лечении антикоагулянтами.

Взаимосвязь ССЗ и патологии печени

ССЗ и патологии печени являются двумя важными группами заболеваний, которые значительно ухудшают качество жизни и приводят к высокому уровню смертности [10]. Печень и сердечно-сосудистая система тесно связаны как физиологически, так и патофизиологически. Заболевания печени могут ухудшать состояние сердечно-сосудистой системы, а сердечная недостаточность и другие ССЗ часто негативно влияют на функцию печени [11].

Печень играет ключевую роль в метаболизме липидов, углеводов и белков, а также в синтезе факторов свертывания крови. При патологиях печени, таких как цирроз, жировая болезнь печени

(неалкогольный стеатогепатит) или гепатит, нарушается синтез белков и факторов свертывания, что может приводить к дисбалансу в коагуляционной системе [12]. Повышенный уровень факторов воспаления, таких как интерлейкины и фактор некроза опухоли- α , стимулирует активацию эндотелия сосудов, способствуя развитию атеросклероза и тромбообразованию, что увеличивает риск ССО.

У пациентов с циррозом печени часто развивается состояние, называемое "перепрограммированным гемостазом". В условиях портальной гипертензии и воспаления циркулирующие уровни прокоагулянтных и антикоагулянтных белков изменяются, что может приводить к тромбозам и кровоточивости. Кроме того, у пациентов с циррозом высока частота ТЭО, таких как тромбоз портальной вены, венозная тромбоэмболия и тромбоз глубоких вен. Уровни D-димера часто повышены при циррозе, что свидетельствует о хронической активации свертывания и распаде фибрина [13, 14].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), особенно её прогрессирующая форма — неалкогольный стеатогепатит, является одним из ключевых факторов риска развития ССЗ [15]. Метаболический синдром, включающий ожирение, инсулинорезистентность и гиперлипидемию, связан с обоими заболеваниями. У пациентов с НАЖБП выше риск развития ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности (СН). Жировая инфильтрация печени нарушает её функцию, что приводит к увеличению уровня провоспалительных и прокоагулянтных соединений в крови, усиливая риск развития атеросклероза.

В работе Morcillo I, et al. (2023) приняли участие 776 пациентов (420 женщин и 356 мужчин в возрасте 54-74 лет) популяционного исследования KORA Fit (Cooperative Health Research in the region of Augsburg) с оценкой факторов гемостаза (анти-тромбин III, D-димер, фибриноген, протеин С, протеин S, фактор VIII, активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение) [1]. В многофакторных моделях (с учетом или без учета состояния здоровья) были получены статистически значимые положительные связи с индексом стеатоза печени (Fatty Liver Index, FLI) концентрацией D-димера, фактора VIII, фибриногена, протеина С, протеина S в плазме крови, в то время как международное нормализованное отношение и антитромбин III были обратно пропорциональны. Эти ассоциации были слабее у пациентов с предиабетом и в значительной степени исчезали у пациентов с сахарным диабетом. Следовательно, в данном популяционном исследовании повышенный уровень FLI явно связан с изменениями в системе свертывания крови, что, возможно, увеличивает риск ТЭО. Из-за общего

более прокоагулянтного профиля факторов гемостаза такая связь у пациентов с сахарным диабетом не видна [16].

На фоне СН вследствие застоя крови в большом круге кровообращения наблюдаются изменения в печени, сопровождающиеся застойной печеночной недостаточностью. Это состояние приводит к хронической ишемии гепатоцитов, что вызывает их гибель и фиброз. У пациентов с СН также наблюдается повышение уровня печеночных ферментов, таких как аланинаминотрансфераза и аспаратаминотрансфераза, что свидетельствует о повреждении гепатоцитов. Это усугубляет течение основного заболевания и повышает риск смертельных исходов.

Примеры клинических исследований, оценивающих роль D-димера как фактора риска развития ССО у пациентов с заболеваниями печени, показывают важность этого маркера в прогнозировании осложнений и улучшении диагностики [17].

В частности, в 2019г представлено исследование повышения уровня D-димера у пациентов с циррозом печени и риском тромбоэмболий, где изучались категория с циррозом печени с оценкой уровня D-димера как маркера риска тромбообразования и ССО [18]. Исследователи наблюдали за группой из 150 пациентов, у которых оценивали уровни D-димера, а также риски ТЭО, таких как тромбозы глубоких вен и венозная тромбоэмболия. Продемонстрировано, что у пациентов с высоким уровнем D-димера риск тромбозов портальной вены и венозной тромбоэмболии был повышен. Также было отмечено, что увеличение уровня D-димера ассоциировалось с повышенной летальностью и частотой госпитализаций по причине ССО. Таким образом, высокий уровень D-димера является независимым предиктором ССО у пациентов с циррозом печени и может использоваться для оценки риска тромбообразований и ухудшения состояния [19, 20].

В другой работе, опубликованной в 2021г, были исследованы пациенты с НАЖБП, страдающие ожирением и метаболическим синдромом [21]. Цель исследования заключалась в оценке корреляции между уровнями D-димера и риском ССЗ, таких как ишемическая болезнь сердца и инсульт. Повышенные уровни D-димера у пациентов с НАЖБП коррелировали с увеличением толщины комплекса интимамедиа сонных артерий, что является ранним маркером атеросклероза [22]. В более ранних исследованиях показано, что значимый уровень D-димера, по-видимому, был независимо связан с двукратно повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых событий (относительный риск 2,30, 95% доверительный интервал 1,43-3,68). Таким образом, оценка данного параметра представляет интерес у пациентов с атеросклеротическими поражениями

Таблица 1

Схема назначения Гептрал® при НАЖБП/метаболически ассоциированной жировой болезни печени в зависимости от стадии заболевания

НАЖБП/Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени			
Стеатоз		НАСГ/МАСГ	Продвинутые стадии фиброза
Бессимптомно/при наличии повышенной утомляемости	При нарушениях липидного профиля	От 4 мес.	От 6 мес.
От 1 мес.	От 2 мес.		

Гептрал® ступенчатая терапия:
1 этап:
800 мг/сут. внутривенно в течение 2 нед.;
2 этап:
400-1600 мг/сут. перорально от 1 мес. или 500-1500 мг/сут. перорально от 1 мес.

Медикаментозная терапия **рекомендуется** в сочетании с **мероприятиями по изменению образа жизни** (физическая активность и правильное питание), в особенности в случае их недостаточной эффективности, препятствий к выполнению и (или) прогрессирующего течения заболевания.

Пациентам с НАЖБП **рекомендуется** отказ от употребления алкоголя и табакокурения для снижения риска развития гепатоцеллюлярного рака.

Примечание: МАСГ — метаболически ассоциированный стеатогепатит, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит.

и ССО в сочетании с НАЖБП, особенно при наличии метаболического синдрома [23].

Qi T, et al. (2019) показали, что у пациентов с печеночной недостаточностью уровень D-димера коррелировал с 28-дневной смертностью с точкой отсечения при 6,5 мг/л FEU. Уровень D-димера был независимо связан с 28-дневной смертностью с скорректированным отношением шансов (odds ratio) — 1,4 (1,0;1,9) (p=0,030), как непрерывная переменная, и 10,3 (1,3; 81,5) (p=0,028), как классифицированная переменная. Повышенный уровень D-димера на протяжении последующих 10 дней также был связан с более высоким риском 28-дневной смертности — odds ratio: 27,5 (0,9;814,9) (p=0,055) [24]. Выявлено, что повышение уровня D-димера коррелирует с мультиорганными нарушениями, включая повреждения почек, мозга и системы коагуляции. Это может усугублять прогнозы пациентов, увеличивая риск сердечно-сосудистых событий.

В исследовании, проведенном в 2020г, оценивали влияние антикоагулянтной терапии (низкомолекулярный гепарин) на уровни D-димера у пациентов с циррозом печени [25]. У пациентов, получавших антикоагулянтную терапию, отмечалось снижение уровня D-димера с полной или частичной реканализацией портальной вены. При этом уровень D-димера наряду с классом по Чайлд-Пью и применением надропарина кальция ассоциировался с реканализацией на фоне тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени.

В ряде исследований изучались уровни D-димера у пациентов с острым повреждением печени, вызванным застойной СН. Оценивалась взаимосвязь уровня D-димера с риском тромбообразования и сердечно-сосудистых событий [26, 27]. Пока-

зано, что пациенты с острым повреждением печени и высоким уровнем D-димера имели значительно более высокий риск развития тромбозов и смерти от сердечно-сосудистых причин. Уровни D-димера у этих пациентов предсказывали вероятность дальнейших сердечных событий и ухудшение функции печени.

Таким образом, клинические исследования подтверждают, что уровень D-димера является важным маркером оценки риска ССО у пациентов с заболеваниями печени. Его использование в клинической практике позволяет лучше прогнозировать тромбоэмболические события и назначать соответствующую профилактическую терапию,

Кроме того, продемонстрировано, что D-димер может быть независимым предиктором ССО, даже при учёте таких традиционных факторов риска, как сахарный диабет, артериальная гипертензия и высокий уровень холестерина. Высокие уровни D-димера могут ассоциироваться с повышенной вероятностью развития атеросклероза и других ССЗ [1, 2].

Роль адеметионина в лечении заболеваний печени и их ССО

Адеметионин (Гептрал®, ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ, ООО (Россия)) — это препарат, обладающий гепатопротекторными и антиоксидантными свойствами, который применяется для лечения заболеваний печени, таких как цирроз, холестаз и НАЖБП. Его основное действие связано с восстановлением метаболических процессов в печени, особенно синтеза S-аденозил-L-метионина (SAMe), ключевого соединения, участвующего в процессах детоксикации и антиоксидантной защиты [28]. Гептрал® улучшает работу клеток печени, стимулируя синтез глутатиона, который является важным антиоксидантом для защиты гепатоцитов от повреждения сво-

бодными радикалами и воспалением. Это особенно важно для пациентов с жировой болезнью печени, у которых окислительный стресс и воспаление играют ключевую роль в прогрессировании заболевания. Более того, на сегодняшний день целый ряд исследований подтверждают, что Гептрал® способствует улучшению обмена липидов в печени, снижая уровень триглицеридов и холестерина в крови [29, 30]. Данный эффект может опосредованно способствовать снижению риска развития и прогрессирования атеросклеротического процесса и связанных с ним ССО у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и другими метаболическими нарушениями. Возможно, данный механизм связан с влиянием адеметионина на воспалительные процессы за счет снижения продукции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли- α , что приводит к снижению в свою очередь системного воспаления. Следует также отметить, что холестаз, связанный с застоем желчи, часто наблюдается при заболеваниях печени и может усугубляться при наличии у пациента ССЗ, в частности, СН. Данные исследований демонстрируют, что Гептрал® способствует улучшению выделения желчи и восстановлению работы желчных протоков, что может снизить нагрузку на печень и улучшить общее состояние пациента с ССЗ [30]. Зная механизмы влияния адеметионина на пути патогенеза, включая снижение рисков воспалительных реакций, следует рассмотреть для практического применения схему лечения у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени. Данная схема представлена в таблице 1 и содержит основные этапы и длительность

инфузионной и пероральной терапии препаратом Гептрал® в зависимости от степени повреждения печени [31, 32].

Заключение

ССЗ и патологии печени тесно взаимосвязаны на метаболическом, воспалительном и коагуляционном уровнях. Пациенты с заболеваниями печени имеют высокий риск развития ССО, таких как тромбозы, инфаркты и инсульты. Количественное определение D-димера может помочь в оценке рисков ССО у пациентов с заболеваниями печени и способствовать более точной стратификации риска, особенно у тех, кто страдает хроническими заболеваниями печени или сопутствующими метаболическими нарушениями.

Введение в терапию таких пациентов препарата Гептрал® может способствовать улучшению состояния печени, снижению уровня воспаления и окислительного стресса, а также снижению риска ССО. Препарат обладает доказанной эффективностью в улучшении функции печени, что делает его важным компонентом комплексного лечения пациентов с сопутствующими заболеваниями печени и сердечно-сосудистой системы. Необходимо проведение будущих клинических исследований с участием пациентов с кардиоваскулярной патологией для оценки влияния адеметионина на клинически значимые аспекты.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Iglesias Morcillo M, Freuer D, Peters A, et al. Association between fatty liver index and blood coagulation markers: a population-based study. *Lipids Health Dis.* 2023;22(1):83. doi:10.1186/s12944-023-01854-8.
- Hörber S, Lehmann R, Stefan N, et al. Hemostatic alterations linked to body fat distribution, fatty liver, and insulin resistance. *Mol Metab.* 2021;53:101262. doi:10.1016/j.molmet.2021.101262.
- Virović-Jukić L, Stojisavljević-Shapeski S, Forgač J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease — a procoagulant condition? *Croat Med J.* 2021;62(1):25-33. doi:10.3325/cmj.2021.62.25.
- Berardo C, Di Pasqua LG, Cagna M, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Non-Alcoholic Steatohepatitis: Current Issues and Future Perspectives in Preclinical and Clinical Research. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9646. doi:10.3390/ijms21249646.
- Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202-9. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.039.
- Geier A, Tiniakos D, Denk H, et al. From the origin of NASH to the future of metabolic fatty liver disease. *Gut.* 2021;70(8):1570-9. doi:10.1136/gutjnl-2020-323202.
- Ogresta D, Mrzljak A, Cigrovski Berkovic M, et al. Coagulation and Endothelial Dysfunction Associated with NAFLD: Current Status and Therapeutic Implications. *J Clin Transl Hepatol.* 2022;10(2):339-55. doi:10.14218/JCTH.2021.00268.
- Li Y, Qi X, Li H, et al. D-dimer level for predicting the in-hospital mortality in liver cirrhosis: a retrospective study. *Exp Ther Med.* 2017;13(1):285-9. doi:10.3892/etm.2016.3930.
- Zou B, Yeo YH, Cheung R, et al. Fatty Liver Index and Development of Cardiovascular Disease: Findings from the UK Biobank. *Dig Dis Sci.* 2021;66(6):2092-100. doi:10.1007/s10620-021-06954-y.
- Kim JH, Moon JS, Byun SJ, et al. Fatty liver index and development of cardiovascular disease in Koreans without pre-existing myocardial infarction and ischemic stroke: a large population-based study. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):51. doi:10.1186/s12933-020-01025-4.
- Sharma D, Gottlieb N, Farkouh ME, et al. Machine Learning Approach to Classify Cardiovascular Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the UK Biobank Cohort. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(1):e022576. doi:10.1161/JAHA.121.022576.
- Tripodi A. Hemostasis in acute and chronic liver disease. *Semin Liver Dis.* 2017;37(1):28-32.
- van Dievoet MA, Eeckhoudt S, Stephenne X. Primary Hemostasis in Chronic Liver Disease and Cirrhosis: What Did We Learn over the Past Decade? *Int J Mol Sci.* 2020;21(9):3294. doi:10.3390/ijms21093294.

14. Stotts MJ, Lisman T, Intagliata NM. The Spectrum of Disease Severity in Cirrhosis and Its Implications for Hemostasis. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(6):716-23. doi:10.1055/s-0040-1715449.
15. Bisaccia G, Ricci F, Khanji MY, et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality Related to Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(6):101643. doi:10.1016/j.cpcardiol.2023.101643.
16. Huang D, Refaat M, Mohammadi K, et al. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *Biomed Res Int.* 2017;2017:7839101. doi:10.1155/2017/7839101.
17. Yang ZJ, Costa KA, Novelli EM, et al. Venous thromboembolism in cirrhosis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20(2):169-78. doi:10.1177/1076029612461846.
18. O'Leary JG, Greenberg CS, et al. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2019;157(1):34-43.e1. doi:10.1053/j.gastro.2019.03.070.
19. Eniseeva ES. Anticoagulation in Patients with Liver Cirrhosis (Literature Review). *Acta Biomedica Scientifica.* 2019;4(2):23-8. (In Russ.) Енисеева Е.С. Антикоагулянтная терапия у больных с циррозом печени (обзор литературы). *Acta Biomed Sci.* 2019;4(2):23-8. doi:10.29413/ABS.2019-4.2.3.
20. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, et al. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(6):56-102. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(6):56-102. doi:10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102.
21. Kanorskii SG. Non-alcoholic fatty liver disease: modern approaches to diagnosis and treatment. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2021;2(3):18-29. (In Russ.) Канорский С.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: современные подходы к диагностике и лечению. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2021;2(3):18-29. doi:10.21886/2712-8156-2021-2-3-18-29.
22. Kremers B, Wübbeke L, Mees B, et al. Plasma Biomarkers to Predict Cardiovascular Outcome in Patients With Peripheral Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(9):2018-32. doi:10.1161/ATVBAHA.120.314774.
23. Kleinegris MC, ten Cate H, ten Cate-Hoek AJ. D-dimer as a marker for cardiovascular and arterial thrombotic events in patients with peripheral arterial disease. A systematic review. *Thromb Haemost.* 2013;110(2):233-43. doi:10.1160/TH13-01-0032.
24. Qi T, Zhu C, Lu G, et al. Elevated D-dimer is associated with increased 28-day mortality in acute-on-chronic liver failure in China: a retrospective study. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):20. doi:10.1186/s12876-019-0941-0.
25. Zhou T, Sun X, Zhou T, et al. Efficacy and Safety of Nadroparin Calcium-Warfarin Sequential Anticoagulation in Portal Vein Thrombosis in Cirrhotic Patients: A Randomized Controlled Trial. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11(9):e00228. doi:10.14309/ctg.0000000000000228.
26. Pan J, Wang L, Gao F, 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.
27. Lin GS, Xu Q, Zhao SY, et al. Clinical features of liver cirrhosis complicated by portal vein thrombosis and related risk factors. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2016;24(7):513-7. Chinese. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.07.006.
28. Song Z, Uriarte S, Sahoo R, et al. S-adenosylmethionine (SAME) modulates interleukin-10 and interleukin-6, but not TNF, production via the adenosine (A2) receptor. *Biochim Biophys Acta.* 2005;1743(3):205-13. doi:10.1016/j.bbamcr.2004.12.001.
29. Vergani L, Baldini F, Khalil M, et al. New Perspectives of S-Adenosylmethionine (SAME) Applications to Attenuate Fatty Acid-Induced Steatosis and Oxidative Stress in Hepatic and Endothelial Cells. *Molecules.* 2020;25(18):4237. doi:10.3390/molecules25184237.
30. Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol.* 2012;57(5):1097-109. doi:10.1016/j.jhep.2012.04.041.
31. Ivashkin VT, Baranovsky AYU, Raikhelson KL, et al. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(1):85-115. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(1):85-115. doi:10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131.
32. Raikhelson KL, Bueverov AO, Kondrashina EA, et al. Cholestasis in Chronic Liver Disease and the Role of Ademetionine in its Treatment (Literature Review and Expert Panel Resolution). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2024;34(4):20-33. (In Russ.) Райхельсон К.Л., Буеверов А.О., Кондрашина Э.А. и др. Внутрипеченочный холестаз при хронических заболеваниях печени и роль адеметионина в его лечении (обзор литературы и резолюция Совета экспертов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2024;34(4):20-33. doi:10.22416/1382-4376-2024-1167-3098-1.