



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-165-172

УДК 616.36-004:616.36-005.6

EDN: AWPZXZ

**А. В. Ягода¹, П. В. Корой¹, Л. С. Байсаева², Т. Р. Дудов^{*1}**¹ — ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Ставрополь, Россия² — ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, Россия

ТРОМБОЗ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ. ЧАСТЬ 1: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ВЛИЯНИЕ НА ПРОГНОЗ

A. V. Yagoda¹, P. V. Koroy¹, L. S. Baisaeva², T. R. Dudov^{*1}¹ — Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia² — Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russia

Portal Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis. Part 1: Epidemiology, Pathogenesis, Clinic, Diagnosis, Impact on Prognosis

Резюме

Тромбоз воротной вены является самым распространенным тромботическим осложнением у больных циррозом печени, особенно в случаях тяжелых форм. Патогенез носит мультифакторный характер, определяется изменением равновесия между системами свертывания и противосвертывания. Тромбоз часто протекает бессимптомно, обнаруживается случайно, хотя может осложняться варикозным кровотечением, ишемией кишечника, портальной билиопатией. Ультразвуковое доплеровское исследование является методом скрининга, в качестве альтернативы используются компьютерная томография, магнитно-резонансная томография. В обзоре освещены данные об эпидемиологии, факторах риска, клинических особенностях, диагностике тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени. Приведены данные о влиянии тромбоза воротной вены на прогрессирование цирроза, выживаемость больных, в том числе после трансплантации печени.

Ключевые слова: тромбоз воротной вены, цирроз печени, эпидемиология, факторы риска, диагностика, прогноз

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 22.03.2024 г.

Принята к публикации 24.04.2024 г.

Для цитирования: Ягода А.В., Корой П.В., Байсаева Л.С. и др. ТРОМБОЗ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ. ЧАСТЬ 1: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ВЛИЯНИЕ НА ПРОГНОЗ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(3): 165-172. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-165-172. EDN: AWPZXZ

Abstract

Portal vein thrombosis is the most common thrombotic complication in patients with liver cirrhosis, especially in cases of severe forms. The pathogenesis is multifactorial in nature, it determined by a change in the balance between the coagulation and anticoagulation systems. Thrombosis is often asymptomatic and is accidentally detected, although it can be complicated by varicose bleeding, intestinal ischemia, and portal biliopathy. Ultrasound Doppler examination is a screening method, as an alternative, computed tomography and magnetic resonance imaging are used. The review highlights data on epidemiology, risk factors, clinical features, and diagnosis of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. The data on the effect of portal vein thrombosis on the progression of liver cirrhosis and the survival of patients, including after liver transplantation, are presented.

Key words: portal vein thrombosis, liver cirrhosis, epidemiology, risk factors, diagnosis, prognosis

*Контакты: Темирлан Русланович Дудов, e-mail: timur222123@mail.ru

*Contacts: Temirlan R. Dudov, e-mail: timur222123@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-7244-3507>

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 22.03.2024

Accepted for publication on 24.04.2024

For citation: Yagoda A. V., Koroy P. V., Baisaeva L. S. et al. Portal Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis. Part 1: Epidemiology, Pathogenesis, Clinic, Diag-nosis, Impact on Prognosis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(3): 165-172. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-165-172. EDN: AWPZXZ

ДИ — доверительный интервал; КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография; ОР — отношение рисков; ОШ — отношение шансов; ТВВ — тромбоз воротной вены; УЗИ — ультразвуковое исследование

Тромбоз воротной вены (ТВВ) — состояние, характеризующееся образованием тромба в воротной вене. Может возникать вторично на фоне злокачественной опухоли (инвазия вены опухолью) или в рамках неопухолевого процесса. Неопухолевый тромбоз развивается в стволе и ветвях воротной вены с вовлечением селезеночной или верхней брыжеечной вен. В отсутствии реканализации просвет вены облитерируется, формируются порто-портальные коллатерали и портальная кавернома. Наличие или отсутствие цирроза печени (ЦП) при неопухолевом ТВВ имеет важное значение, так как этиология, клинические проявления, течение и лечение в этих группах больных различаются [1-4].

Эпидемиология ТВВ при циррозе печени

Распространенность ТВВ в популяции не превышает 1,1%, одинаково часто встречается у мужчин и у женщин [5]. Основные причины портального тромбоза — вторичные опухоли гепатобилиарной системы (44%), цирроз печени (28%), первичный гепатобилиарный рак (23%), инфекции или воспалительные заболевания брюшной полости (10%), миелопролиферативные заболевания (3%) [5].

При циррозе печени ТВВ является самым частым тромботическим осложнением, его распространенность колеблется от 0,6 до 26% [6-8] со средним значением 13,92% [9]. С 1998 по 2014 год распространенность ТВВ при циррозе увеличилась с 0,7 до 2,4% (ежегодный прирост — 9%), а связанная с ним смертность, наоборот, снизилась с 11,9 до 9,1% (ежегодное снижение на 3,0%) [10].

Однолетняя заболеваемость ТВВ у больных циррозом печени составляет 1,6-4,8% [9, 11-15], трехлетняя — 7,6-9,3% [9, 11], пятилетняя — 10,7% [12]. Отмечены и более высокие показатели однолетней заболеваемости — до 16% [16].

Предполагается, что заболеваемость ТВВ коррелирует с тяжестью цирроза печени, не превышая 1-4% при компенсированном процессе и варьируя от 7,4 до 16% в случаях тяжелых вариантов [6, 17]. В мета-анализе частота ТВВ составила 9,9% при классе А по Child-Pugh и 18,3% у пациентов с классами В и С; более высокие значения наблюдались при гепатоцеллюлярной карциноме (до 40%) [18]. В целом наличие цирроза в 8 раз увеличивает риск ТВВ в популяции — отношение шансов (ОШ) 7,9 [5]. Показатели заболеваемости зависят от этиологии заболевания: ТВВ часто ассоциируется с неалкогольной жировой болезнью печени [19].

Патофизиология ТВВ при циррозе печени

При остром ТВВ образующийся тромб частично или полностью окклюдировывает воротную вену. Острая обструкция верхней брыжеечной вены и брыжеечных дуг приводит к ишемии и инфаркту кишечника, которые редко встречаются при циррозе печени в связи с медленным развитием и прогрессированием тромбоза, что обеспечивает формирование альтернативного венозного дренажа. После острой полной окклюзии воротной вены возникает компенсаторная вазодилатация печеночных артерий («артериальное спасение»), стабилизирующая функцию печени [17].

Период артериальной вазодилатации сменяется фазой «венозного спасения» с формированием венозных портопортальных коллатералей, обходящих окклюзированный сегмент, и образованием через 3-5 недель «каверномы» — отличительного признака хронического тромбоза [17, 20].

Факторы риска ТВВ при циррозе печени

Патогенез ТВВ при циррозе печени мультифакторный, его возникновение определяется изменением равновесия между системами свертывания и противосвертывания [2]. Точный вклад факторов триады Вирхова в развитие ТВВ на фоне цирроза: замедленного кровотока, гиперкоагуляции и повреждения эндотелия до конца не уточнен [21].

Венозный застой

Цирроз печени связан с повышением внутрипеченочного сосудистого сопротивления и снижением портального кровотока, который является предиктором ТВВ [22]. Повышенный риск ТВВ при циррозе сопряжен с уменьшением скорости кровотока в воротной вене, пороговые значения которой (15 см/с) предсказывали высокий риск тромбоза [9, 14, 22, 23]. В качестве факторов риска ТВВ выступали увеличенный диаметр воротной вены, длинник селезенки и наличие крупных порто-коллатеральных сосудов [6, 16, 24].

Назначаемые при циррозе печени неселективные β -адреноблокаторы предположительно повышают риск ТВВ, снижая портальный кровоток и его скорость [25]. По данным мета-анализов, риск тромбоза увеличивался у пациентов, получавших неселективные

б-адреноблокаторы (ОШ 4,62, 95 % доверительный интервал (ДИ) 2,50-8,53; $p < 0,00001$) [9, 25]. В других исследованиях связь между их применением и возникновением ТБВ отсутствовала, что, возможно, было обусловлено благотворным эффектом неселективных б-адреноблокаторов на бактериемию и эндотоксемию [11, 12, 14].

Тромбофилия

Несмотря на тромбоцитопению и сниженное содержание про- и антикоагулянтных белков, при циррозе печени сохраняется гемостатический баланс с отсутствием склонности к кровотечениям или тромбозам за счет гиперактивности тромбоцитов и повышения уровня фактора Виллебранда [26, 27]. Однако это хрупкое равновесие может легко склониться в сторону прогеморрагического или протромботического фенотипов.

Гиперкоагуляция, включающая дисбаланс в соотношениях фактор Виллебранда/ADAMTS13 и фактор VIII/протеин С, а также гиперактивность тромбоцитов, повышенная способность к генерации тромбина и сниженный фибринолиз [28-30], увеличивают риск тромботических осложнений у пациентов с циррозом печени. В популяционных исследованиях было показано, что риск тромботических/тромбоэмболических осложнений при циррозе, по меньшей мере, такой же, как в общей популяции [26]. У госпитализированных пациентов с циррозом частота венозных тромбоэмболий составила 1,2-7 % [31], тогда как у больных без патологии печени либо с легкими и среднетяжелыми видами её патологии венозные тромбоэмболии встретились у 2,7, 2,4 и 0,9 на 100 выписанных пациентов соответственно [32]. По другим данным, риск венозных тромбоэмболий при циррозе увеличен в 1,7 раза по сравнению с больными без цирроза [33], показатели тромбоэмболических событий достигали в этих случаях 561,1 и 249,7 на 10 000 человеко-лет соответственно [34]. Десятилетний риск венозных тромбоэмболий при циррозе печени был выше (2,5 %), чем в контроле (1,7 %) [35].

Данные о взаимосвязи с ТБВ показателей фактор VIII/протеин С и фактор II/протеин С, а также протеинов С, S, антитромбина III, ингибитора активатора плазминогена-1, показателей резистентности к тромбомодулину, маркеров фибринолиза в системном и портальном кровотоке носят при циррозе печени противоречивый характер [14, 36-38]. Предполагается, что на фоне цирроза гиперфункция тромбоцитов, соотношение ADAMTS-13/фактор Виллебранда и уровень D-димера крови связаны с ТБВ [9, 39-41]. По нашим данным, ТБВ в случаях цирроза печени был ассоциирован с показателями среднего объема тромбоцитов более 8,9 фл (ОШ 5,38; 95 % ДИ 1,95-14,84) [42].

Роль наследственных тромбофилий в развитии ТБВ изучается [12, 43, 44]. Существует мнение, что при циррозе печени ТБВ не связан с мутациями в генах протромбина и фактора V [12]. По другим данным, тромбофилические генетические дефекты могут играть роль в патогенезе ТБВ [45]. Так, мутации генов фактора V Лейден G1691A, протромбина G20210A, ингибитора активатора плазминогена-1 4G-4G и метилентетрагидрофолатредуктазы C677T на фоне цирроза чаще

встречались у пациентов с ТБВ по сравнению с лицами без тромбоза [43, 45-47]. Наличие неблагоприятного аллеля гена G20210A протромбина у больных ТБВ сочеталось с увеличением содержания фактора II, соотношений фактор II/D-димер и фактор II/протеин С [46]. Вместе с тем, четкие рекомендации о необходимости тестирования на тромбофилии больных с ТБВ отсутствуют, хотя иногда считают необходимым проводить скрининг на генетические тромбофилии у больных циррозом печени и ТБВ [1-4].

В целом, распространенность тромбофилических аномалий (дефицита протеина S, протеина C, анти-тромбина III, мутаций гена протромбина G20210A, фактора V Лейден G1691A, антикардиолипидных антител и др.) может достигать у больных ТБВ на фоне цирроза 5-16 % [48, 49].

Повреждение эндотелия

Роль эндотелиальной дисфункции в развитии ТБВ изучена мало. Повреждение эндотелия на фоне предшествующей абдоминальной хирургии, спленэктомии, портосистемного шунтирования может быть фактором риска, хотя развивающееся на фоне этих процедур изменение портального кровотока также способствует образованию тромбов [18, 21].

Эндотоксемия

При патологии печени часто наблюдаются бактериальная транслокация и эндотоксемия как результат нарушений кишечного барьера. Бактериальная инфекция способна повышать портальное давление, а эндотоксемия — активировать коагуляционный каскад в воротной вене [50]. Применение эноксапарина снижало при циррозе печени бактериальную транслокацию благодаря улучшению кишечной микроциркуляции, уменьшению повреждения энтероцитов и сопровождалось уменьшением частоты ТБВ [51].

Тяжесть цирроза печени

Развитие ТБВ обычно связано с тяжелым поражением печени (класс С по Child-Pugh), тромбоцитопенией, осложнениями портальной гипертензии и их предшествующим лечением (эндоскопическая склеротерапия варикозных вен, спленэктомия, операции шунтирования), с наличием гепатоцеллюлярной карциномы [8, 9, 11, 16]. Повышенный риск ТБВ был связан со степенью расширения вен пищевода ($p = 0,01$), протромбиновым временем ($p = 0,002$) [12], низким количеством тромбоцитов (77,4 против 111,6 $\times 10^9/\text{л}$; $p = 0,001$), асцитом в анамнезе (78,9 % против 59,2 %, $p = 0,009$), классом Child-Pugh ($p = 0,04$), кровотечением из вен пищевода в анамнезе (47,4 % против 29,1 %; $p = 0,003$), с длительностью нахождения больного в листе ожидания (8,5 против 4,8 месяца; $p = 0,002$) [52]. По нашим данным, ТБВ в случаях цирроза был ассоциирован с показателями шкалы Child-Pugh более 9 баллов (ОШ 3,99; 95 % ДИ 1,59-9,98) и количеством тромбоцитов менее $56 \times 10^9/\text{л}$ (ОШ 7,67; 95 % ДИ 2,33-25,26) [42]. Мета-анализ показал, что классы В и С по Child-Pugh, высокие значения шкалы MELD, тромбоцитопения, асцит и высокие градации расширения вен пищевода

предсказывали появление ТВВ при циррозе печени [9]. Связь тяжести цирроза с ТВВ отчасти является отражением сниженного портального кровотока.

Ассоциация гепатоцеллюлярной карциномы с ТВВ обусловлена свойственными опухоли протромботическими изменениями (активацией тромбоцитов, усиленной выработкой тромбина, гипофибринолизом, увеличенным уровнем протромботических микровезикул) [53].

Клиническая картина

ТВВ при циррозе печени часто протекает бессимптомно и обнаруживается случайно при ультразвуковом исследовании (УЗИ) или диагностируется в случаях декомпенсации печеночного процесса [2]. Симптомы ТВВ неспецифичны, включают тошноту, рвоту, легкую боль в животе, диарею, снижение аппетита. Не установлено корреляции между выраженностью клинической картины и характеристиками ТВВ: длительностью, степенью окклюзии, стадией заболевания печени [18].

ТВВ может проявляться или осложняться варикозным кровотечением, ишемией кишечника, портальной билиопатией [17].

Пациенты с ТВВ на фоне цирроза имеют повышенный риск кровотечения из вен пищевода, рецидивных геморрагий, низкой эффективности эндоскопической остановки кровотечения, увеличения шестинедельной смертности [6, 54, 55]. Рецидивы варикозного расширения вен пищевода после их лигирования наблюдались в случаях ТВВ чаще (25,4 и 14,67 %, $p = 0,03$) [54]. ТВВ, как и активное кровотечение при эндоскопии, низкий гематокрит, высокая активность аминотрансфераз и высокий класс по Child-Pugh был предиктором пятидневной неэффективности терапии геморрагий из верхних отделов ЖКТ при циррозе — неконтролируемого или повторного кровотечения, смерти [56].

Истинная частота ишемии и инфаркта кишечника при ТВВ на фоне цирроза не известна [2]. У 67 % больных с нецирротическим ТВВ наблюдались боли в животе, вызванные физической нагрузкой, и признаки ишемии (снижение сатурации слизистой оболочки тонкой кишки) [57]. Случаи инфаркта кишечника у пациентов с циррозом и ТВВ в проспективных исследованиях выявлены не были [16, 58], хотя при распространении тромба в верхнюю брыжеечную вену риск инфаркта кишечника и связанной с ним смертности повышается [2]. Вероятность развития инфаркта кишечника увеличивается при полной окклюзии воротной и верхней брыжеечной вен, однако его риск до настоящего времени не определен. Более редкое возникновение мезентериальной ишемии при циррозе печени объясняется декомпрессией, достигаемой за счет порто-системных коллатералей [3].

ТВВ проявляется также портальной билиопатией, которая характеризуется частичной или полной обструкцией внутри- и внепеченочных желчных протоков, желчного пузыря вследствие их сдавления парахолестистными и парахоледохальными венозными сплетениями, появляющимися в ответ на тромбоз. Протекает билиопатия бессимптомно или с признаками холестаза, билиарного сладжа, желчнокаменной болезни и даже вторичного билиарного цирроза [59].

Диагностика

ТВВ часто диагностируется при доплеровском ультразвуковом исследовании у пациентов без симптомов или при возникновении декомпенсации процесса. УЗИ при ТВВ является методом скрининга [1, 4]. Обладает чувствительностью 73-93 %, специфичностью 99 %, положительной прогностической ценностью 86-97 %, отрицательной предсказательной ценностью 98 %, что сопоставимо с ангиографией и компьютерной томографией (90 %, 99 %, 95 % и 97 % соответственно) [20, 60], выявляя гиперэхогенный сигнал в просвете сосуда, расширение воротной вены, отсутствие/снижение кровотока в части или во всем просвете вены, определяет скорость и направление тока крови. Преимущества ультразвуковой доплерографии включают низкую стоимость, доступность, отсутствие облучения. Однако этот метод зависит от опыта оператора, обладает меньшей надежностью при метеоризме, ожирении, частичной окклюзии воротной вены и при распространении тромба на селезеночную и верхнюю брыжеечную вены. По данным УЗИ, трудно отличить мягкие тромбы от злокачественной инвазии воротной вены [17, 20], поэтому после УЗИ рекомендовано проводить визуализационное исследование с контрастным усилением, в том числе для исключения гепатоцеллюлярной карциномы [1-4].

В качестве альтернативы методу УЗИ применяется компьютерная томография (КТ), которая является методом диагностики ТВВ и портальной каверномы [20]. Ультразвуковое исследование надежно обнаруживает тромб в стволе и ветвях воротной вены, КТ позволяет лучше оценить верхнюю брыжеечную, почечные и нижнюю полую вены, наличие портосистемных шунтов, протяженность и распространение тромба на другие вены, лучше выявляет гепатоцеллюлярную карциному и ишемию кишечника. Признаки ТВВ при КТ включают гипозохогенный и гиподенсивный тромб, повышенное затухание кровотока в воротной вене, усиление плотности паренхимы в артериальной фазе и снижение её плотности в портальной фазе. Кальцификация тромба и наличие каверномы указывают на хронический тромбоз [4, 18].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием является альтернативой КТ, однако имеет сниженную четкость при наличии асцита. Оптимально выявляет отклонения кровотока в воротной вене и наличие тромба. Имеет лучший профиль безопасности по сравнению с компьютерной томографией, но ограничена артефактами движения и потока, меньшей доступностью, более высокой стоимостью и техническими проблемами, возникающими у пациентов с имплантированными металлическими устройствами или хирургическими зажимами [4]. Обычно выполняется для повторной визуализации у молодых пациентов с целью уменьшения облучения [17].

КТ, МРТ или биопсия тромба используются для исключения ТВВ, вызванного прорастанием гепатоцеллюлярной карциномы [2]. Исключение опухолевой инвазии воротной вены (12-20 % больных гепатоцеллюлярной карциномой) имеет значение для принятия решения о лечении опухоли и определения возможности трансплантации печени [18]. Признаки злокачественной инвазии

включают при этом увеличение диаметра воротной вены, увеличенную контрастность тромба в артериальной фазе, неоваскуляризацию, расстояние от опухоли до тромба, не превышающее 2 см, размер опухоли более 5 см. Критерии A-VENA включают те же критерии, за исключением размера опухоли и дополнительно содержат рекомендацию об использовании для этой цели альфа-фетопротейна в концентрации более 1000 нг/дл. Диагноз злокачественной инвазии может быть поставлен при наличии 3 критериев (100 % чувствительность, 94 % специфичность, 80 % положительная прогностическая ценность и 100 % отрицательная прогностическая ценность) [61].

Менее изученный метод — эндоскопическое УЗИ, которое в диагностике ТВВ показало чувствительность 81 % и специфичность 93 %. Однако, учитывая инвазивный характер процедуры и невозможность окончательно определить наличие гепатоцеллюлярной карциномы или инфаркта брыжейки, метод в диагностическом алгоритме не рекомендуется [20].

В связи с риском развития на фоне ТВВ расширения вен пищевода дополнительно должен выполняться эндоскопический скрининг [17].

Классификация

Терминология и классификации ТВВ в основном разработаны для пациентов с трансплантацией печени [3]. При оценке спонтанного течения процесса и/или ответа на лечение рекомендуется указывать начальную локализацию и распространение тромба, протяженность/степень обструкции просвета сосуда, вовлеченность внутрипеченочных ветвей, ствола воротной вены, селезеночной и/или верхней брыжеечной вены, хронизацию процесса [1, 3].

Окклюзия просвета вены оценивается как полная (отсутствие просвета), частичная (>50 % просвета сосуда) или минимальная (<50 % просвета сосуда). Это важно не только для принятия терапевтических решений и оценки реакции на лечение, но и для установления корреляции между локализацией тромбоза и клинической картиной. Так, вовлечение верхней брыжеечной вены может вызвать ишемию кишечника, а тромбоз селезеночной вены — привести к расширению вен фундального отдела желудка [1, 3].

По длительности течения ТВВ классифицируется как недавний и хронический (менее/более 6 месяцев соответственно). Термин «недавний» предпочтительнее термина «острый», поскольку последний подразумевает наличие клинических симптомов, а ТВВ часто протекает бессимптомно, диагностируется случайно, у части пациентов точные сроки начала определить невозможно. При формировании кавернозной трансформации предпочтителен последний термин, однако каверноматоз не является синонимом хронического ТВВ, поскольку возникает в течение 3-5 недель после его начала [1, 3].

При спонтанном течении и/или для оценки ответа на лечение ТВВ классифицируется как прогрессирующий (тромб увеличивается в размерах или наблюдается полная окклюзия), стабильный (нет изменений в размере или степени окклюзии) или регрессивный (уменьшение тромба или степени окклюзии) [1, 3].

Влияние ТВВ на течение цирроза и прогноз

Особенности течения цирроза печени при наличии ТВВ оцениваются противоречиво [62], всегда трудно определить является ли тромбоз проявлением неблагоприятного течения или причиной прогрессирования цирроза [3]. По данным ряда исследований [12, 13, 16, 58, 63], ТВВ не связан с прогрессированием болезни или увеличением смертности, хотя на этот счет имеется противоположная точка зрения [7, 10, 64, 65].

Влияние на выживаемость

ТВВ ассоциируется с неблагоприятными исходами цирроза печени, увеличивает риск смертности [10, 64]. У пациентов с циррозом и ТВВ определены более низкие показатели однолетней выживаемости (ОШ 0,12; 95 % ДИ 0,14-0,75; $p = 0,008$) и сопоставимые показатели трехлетней (ОШ 1,04; 95 % ДИ 1,00-1,08; $p = 0,06$), пятилетней (ОШ 1,33; 95 % ДИ 0,71-2,48; $p = 0,38$) и десятилетней выживаемости (ОШ 1,24; 95 % ДИ 0,79-1,93; $p = 0,35$) [65]. Предполагается, что ТВВ на фоне цирроза определяет не столько краткосрочную, сколько долгосрочную летальность [66].

Существует также мнение, что ТВВ не коррелирует с исходами цирроза печени. Так, через 2 года после развития ТВВ показатели выживаемости в группах с ухудшением/стабилизацией или улучшением процесса составили 84,2 и 60,9 % соответственно ($p > 0,05$) [58]. Больные циррозом печени и ТВВ, в отличие от лиц без тромбоза, имели более низкую смертность (отношение рисков (ОР) 0,88; 95 % ДИ 0,81-0,96) и сопоставимый риск трансплантации печени (ОР 0,95; 95 % ДИ 0,89-1,02) [63]. Трехлетняя выживаемость без трансплантации у больных с ТВВ и без тромбоза составила 100 и 82,8 % соответственно, а предиктором выживаемости был показатель MELD, а не факт наличия тромбоза [11, 63]. Кумулятивные показатели выживаемости у пациентов с вирусным циррозом печени не различались в группах с тромбозом и без [16].

Влияние на прогрессирование заболевания

ТВВ индуцирует или усугубляет связанные с портальной гипертензией осложнения: кровотечение, печеночную энцефалопатию, асцит [58, 66, 67]. По данным мета-анализа, ТВВ у больных циррозом печени увеличивал риск функциональной декомпенсации органа (ОШ 2,52; 95 % ДИ 1,63-3,89, $p < 0,001$) [64], острого повреждения почек (ОШ 1,75; $p < 0,001$), а также гепаторенального синдрома (ОШ 1,62; $p < 0,001$) [10]. Наличие ТВВ было связано с более длительным временем эндоскопического лечения расширенных вен пищевода [68].

Не исключается, однако, что ТВВ, в отличие от исходных показателей Child-Pugh или MELD, не был связан с прогрессированием цирроза [11]. Вероятность эпизодов печеночной декомпенсации в течение 2 лет в группах с ухудшением или улучшением/стабилизацией ТВВ составила 68,4 и 60,9 % соответственно; госпитализации из-за печеночной декомпенсации — 63,2 и 47,8 % [58]. Прогрессирование цирроза (вероятность возникновения асцита, печеночной энцефалопатии, варикозного

кровотечения, проявлений гепатоцеллюлярной недостаточности) было связано с возрастом больного (ОР 1,55; 95 % ДИ 1,11-2,17), индексом массы тела (ОР 1,40; 95 % ДИ 1,01-1,95), протромбиновым временем (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,70-0,90), уровнем сывороточного альбумина (ОР 0,97; 95 % ДИ 0,94-0,99), расширением вен пищевода (ОР 1,70; 95 % ДИ 1,21-2,38), но не с наличием ТВВ (ОР 1,32; 95 % ДИ 0,68-2,65) [12].

Влияние на хирургические аспекты трансплантации печени

ТВВ, особенно его полный вариант, влияет на частоту осложнений и выживаемость при трансплантации печени и ранее рассматривался как одно из противопоказаний к трансплантации [17].

Интраоперационно диагностируемый ТВВ связан с увеличением времени хирургического пособия, риска тяжелого кровотечения и с длительностью холодовой ишемии трансплантата. При степенях I-III ТВВ (классификация М. А. Yerdel et al., 2000) обычно проводится тромбэктомия и накладывается прямой порто-портальный анастомоз. При сужении просвета воротной вены используется трансплантат из донорской подвздошной вены [17]. В некоторых случаях степеней III и IV ТВВ выполняются сложные методы реконструкции сосудов с использованием мезопортальных «прыгающих трансплантатов» из донорских вен или синтетических сосудистых трансплантатов с созданием порто-кавального шунта или артериализацией воротной вены, однако эти процедуры сопряжены с высоким риском портальной гипертензии после трансплантации [7, 69].

В случаях трансплантации печени от живого донора трансплантаты имеют короткую длину воротной вены, тогда как для формирования анастомоза необходима достаточная длина вены реципиента, что не всегда выполнимо при ТВВ. Поэтому трансплантация печени у пациентов с полным ТВВ от живого донора технически сложнее и характеризуется более высокой смертностью. В случаях полного ТВВ воротная вена может заменена реканализированной пупочной веной, подкожной веной донора или реципиента, а также печеночными венами цирротической печени. При частичном тромбозе исходы операций аналогичны таковым у реципиентов без тромбоза.

Влияние на исходы трансплантации печени

ТВВ оказывает негативное влияние на выживаемость больных после трансплантации печени [58, 66, 67, 70], которая зависит от распространенности тромбоза на момент операции [71]. Показатели тридцатидневной (13 % против 7 %, ОШ 2,29; 95 % ДИ 1,43-3,68; $p < 0,0001$) и однолетней летальности после трансплантации (13,5 % против 9,9 %, ОШ 1,38; 95 % ДИ 1,14-1,66; $p < 0,0001$) у пациентов с ТВВ выше, чем у пациентов без тромбоза [67]. Аналогичные данные в отношении тридцатидневной (10,5 % против 7,7 %) и однолетней (18,8 % против 15,4 %) летальности получены в другом исследовании [8]. Предположительно только полный окклюзионный ТВВ увеличивает одномесячную и однолетнюю смертность после трансплантации [8, 52, 67].

Высокая посттрансплантационная смертность у пациентов с ТВВ наблюдалась только в течение первого года после операции (ОР 1,32; $p = 0,02$) [72].

Наиболее высокие показатели послеоперационной смертности, в том числе ранней (25 %), наблюдались у больных с IV степенью ТВВ (классификация М. А. Yerdel et al., 2000) и были связаны с тяжестью портальной гипертензии [73].

Имеются также данные, что ТВВ не влияет на выживаемость больных после трансплантации и связан с увеличением длительности операции [74]. У пациентов с ТВВ и без тромбоза различия в однолетней (85 % и 86 %) и пятилетней выживаемости (68 % и 73 %) после трансплантации печени отсутствовали [75]. При неокклюзивном ТВВ частота посттрансплантационной смертности была аналогична таковой у больных, не имевших тромбоза [8].

ТВВ после трансплантации печени обычно возникает в месте наложения анастомоза при несоответствии диаметров вен донора и реципиента. Частота его у лиц без предшествующего тромбоза составляет от 0 до 2 %, у пациентов с предшествующим ТВВ — 2-3 % [74]. Появление ТВВ на ранних сроках после операции часто ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [17].

Заключение

В статье изложены эпидемиологические данные, факторы риска, клинические проявления и особенности диагностического поиска при тромбозе воротной вены на фоне цирроза печени. Показана взаимосвязь тромбоза воротной вены с прогрессированием цирроза, выживаемостью, исходами после трансплантации печени.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Ягода А. В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>): научное консультирование, редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи

Корой П. В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6392-8461>): написание рукописи, редактирование статьи, поиск литературных источников, утверждение финального варианта рукописи

Байсаева Л. С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-4146-3437>): поиск литературных источников, редактирование статьи

Дудов Т. Р. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0009-0006-7244-3507>): поиск литературных источников, редактирование статьи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

Yagoda A. V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>): scientific advice, editing the article, approval of the final version of the manuscript

Koroy P. V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6392-8461>): writing of the manuscript, editing the article, search for literary sources, approval of the final version of the manuscript

Baisaeva L. S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-4146-3437>): search for literary sources, editing the article

Dudov T. R. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0009-0006-7244-3507>): search for literary sources, editing the article

Список литературы/ References:

- de Franchis R., Bosch J., Garcia-Tsao G. et al. Baveno VII — Renewing consensus in portal hypertension. *J. Hepatol.* 2022; 76 (4): 959-974. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022
- EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J. Hepatol.* 2016; 64 (1): 179-202. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.040
- Northup P. G., Garcia-Pagan J. C., Garcia-Tsao G. et al. Vascular liver disorders, portal vein thrombosis, and procedural bleeding in patients with liver disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2021; 73 (1): 366-413. doi: 10.1002/hep.31646
- Simonetto D. A., Singal A. K., Garcia-Tsao G. et al. ACG Clinical Guideline: disorders of the hepatic and mesenteric circulation. *Am. J. Gastroenterol.* 2020; 115 (1): 18-40. doi: 10.14309/ajg.0000000000000486
- Ogren M., Bergqvist D., Björck M. et al. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12 (13): 2115-2119. doi: 10.3748/wjg.v12.i13.2115
- Надинская М.Ю., Кодзоева Х.Б., Гуляева К.А. и др. Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени разных классов по Child-Pugh. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023; 33 (2): 45-59. doi: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-45-59
- Nadinskaia M. Yu., Kodzoeva Kh. B., Gulyaeva K. A. et al. Risk factors of portal vein thrombosis in patients with different child-pugh classes liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2023; 33 (2): 45-59. doi: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-45-59 [in Russian]
- Francoz C., Valla D., Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *J. Hepatol.* 2012; 57 (1): 203-212. doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.034
- Rodriguez-Castro K. I., Porte R. J., Nadal E. et al. Management of non-neoplastic portal vein thrombosis in the setting of liver transplantation: a systematic review. *Transplantation.* 2012; 94 (11): 1145-1153. doi: 10.1097/TP.0b013e31826e8e53
- Pan J., Wang L., Gao F. et al. Epidemiology of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a systemic review and meta-analysis. *Eur. J. Intern. Med.* 2022; 104: 21-32. doi: 10.1016/j.ejim.2022.05.032
- Cool J., Rosenblatt R., Kumar S. et al. Portal vein thrombosis prevalence and associated mortality in cirrhosis in a nationally representative inpatient cohort. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 34 (6): 1088-1092. doi: 10.1111/jgh.14501
- Ferreira N. C., Marinho R. T., Cortez-Pinto H. et al. Incidence, predictive factors and clinical significance of development of portal vein thrombosis in cirrhosis: a prospective study. *Liver Int.* 2019; 39 (8): 1459-1467. doi: 10.1111/liv.14121
- Nery F., Chevret S., Condat B. et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology.* 2015; 61 (2): 660-667. doi: 10.1002/hep.27546
- Noronha Ferreira C., Marinho R. T., Cortez-Pinto H. et al. Incidence, predictive factors and clinical significance of development of portal vein thrombosis in cirrhosis: A prospective study. *Liver Int.* 2019; 39 (8): 1459-1467. doi: 10.1111/liv.14121
- Turon F., Drieuer E. G., Baiges A. et al. Predicting portal thrombosis in cirrhosis: A prospective study of clinical, ultrasonographic and hemostatic factors. *J. Hepatol.* 2021; 75 (6): 1367-1376. doi: 10.1016/j.jhep.2021.07.020
- Violi F., Corazza G. R., Caldwell S. H. et al. Incidence and recurrence of portal vein thrombosis in cirrhotic patients. *Thromb. Haemost.* 2019; 119 (3): 496-499. doi: 10.1055/s-0038-1676981
- Maruyama H., Okugawa H., Takahashi M. et al. De novo portal vein thrombosis in virus-related cirrhosis: predictive factors and long-term outcomes. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108 (4): 568-574. doi: 10.1038/ajg.2012.452
- Harding D. J., Perera M. T., Chen F. et al. Portal vein thrombosis in cirrhosis: controversies and latest developments. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (22): 6769-6784. doi: 10.3748/wjg.v21.i22.6769
- Shukla A., Giri S. Portal vein thrombosis in cirrhosis. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2022; 12: 965-979. doi: 10.1016/j.jceh.2021.11.003
- Stine J. G., Shah N. L., Argo C. K. et al. Increased risk of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Transplant.* 2015; 21: 1016-1021. doi: 10.1002/lt.24134
- Odriozola A., Puente Á., Cuadrado A. et al. Portal vein thrombosis in the setting of cirrhosis: a comprehensive review. *J. Clin. Med.* 2022; 11: 6435. doi: 10.3390/jcm11216435
- Anton A., Campreciós G., Pérez-Campuzano V. et al. The Pathophysiology of portal vein thrombosis in cirrhosis: getting deeper into virchow's triad. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (3): 800. doi: 10.3390/jcm11030800
- Zocco M. A., Di S. E., De C. R. et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J. Hepatol.* 2009; 51 (4): 682-689. doi: 10.1016/j.jhep.2009.03.013
- Stine J. G., Wang J., Shah P. M., Argo C. K., Intagliata N. et al. Decreased portal vein velocity is predictive of the development of portal vein thrombosis: A matched case-control study. *Liver Int.* 2018; 38 (1): 94-101. doi: 10.1111/liv.13500
- Dong G., Huang X. Q., Zhu Y. L. et al. Increased portal vein diameter is predictive of portal vein thrombosis development in patients with liver cirrhosis. *Ann. Transl. Med.* 2021; 9 (4): 289. doi: 10.21037/atm-20-4912
- Xu X., Xu S., Primignani M. et al. Nonselective b-blockers may progress the thrombosis of portal venous system in cirrhotic patients: a retrospective observational study. *Adv. Ther.* 2020; 37 (4): 1452-1463. doi: 10.1007/s12325-020-01250-z
- EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.* 2022; 76 (5): 1151-1184. doi: 10.1016/j.jhep.2021.09.003
- Turco L., de Raucourt E., Valla D. C. et al. Anticoagulation in the cirrhotic patient. *JHEP Rep.* 2019; 1 (3): 227-239. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.02.006
- Blasi A., Patel V. C., Adelmeijer J. et al. Mixed fibrinolytic phenotypes in decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure with hypofibrinolysis in those with complications and poor survival. *Hepatology.* 2020; 71 (4): 1381-1390. doi: 10.1002/hep.30915
- Lebreton A., Sinegre T., Lecompte T. et al. Thrombin generation and cirrhosis: state of the art and perspectives. *Semin. Thromb. Hemost.* 2020; 46 (6): 693-703. doi: 10.1055/s-0040-1715102
- Raparelli V., Basili S., Carnevale R. et al. Low-grade endotoxemia and platelet activation in cirrhosis. *Hepatology.* 2017; 65 (2): 571-581. doi: 10.1002/hep.28853
- Omer Sultan M., Farooque U., Inam Khan M. et al. Frequency of venous thromboembolism in patients with liver cirrhosis. *Cureus.* 2020; 12 (8): e9594. doi: 10.7759/cureus.9594
- Barba R., Gonzalez-Gasch A., Joya Seijo D. et al. Venous thromboembolism in patients with liver diseases. *J. Thromb. Haemost.* 2018; 16 (10): 2003-2007. doi: 10.1111/jth.14255
- Ambrosino P., Tarantino L., Di Minno G. et al. The risk of venous thromboembolism in patients with cirrhosis. A systematic review and meta-analysis. *Thromb. Haemost.* 2017; 117 (1): 139-148. doi: 10.1160/TH16-06-0450
- Enger C., Forssen U. M., Bennett D. et al. Thromboembolic events among patients with hepatitis C virus infection and cirrhosis: a matched-cohort study. *Adv. Ther.* 2014; 31 (8): 891-903. doi: 10.1007/s12325-014-0138-4
- Jepsen P., Tapper E. B., Deleuran T. et al. Risk and outcome of venous and arterial thrombosis in patients with cirrhosis: a Danish nationwide cohort study. *Hepatology.* 2021; 74 (5): 2725-2734. doi: 10.1002/hep.32019
- Praktikjnjo M., Trebicka J., Carnevale R. et al. VonWillebrand and factor VIII portosystemic circulation gradient in cirrhosis: implications for portal vein thrombosis. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2020; 11 (2): e00123. doi: 10.14309/ctg.0000000000000123
- Ren W., Zhang J., Chen Y. et al. Evaluation of coagulation, fibrinolysis and endothelial biomarkers in cirrhotic patients with or without portal venous thrombosis. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2020; 26: 1076029620982666.
- Zanetto A., Pelizzaro F., Campello E. et al. Severity of systemic inflammation is the main predictor of ACLF and bleeding in patients with

- acutely decompensated cirrhosis. *J. Hepatol.* 2023; 78 (2): 301-311. doi: 10.1016/j.jhep.2022.09.005
39. Quan X., Ye X., Qian S. et al. Portal vein thrombosis associates with high platelet-fibrin clot strength and platelet activation in decompensated cirrhosis: A retrospective study. *Dig. Liver Dis.* 2023; 55 (5): 629-636. doi: 10.1016/j.dld.2022.09.019
 40. Sacco M., Tardugno M., Lancellotti S. et al. ADAMTS-13/von Willebrand factor ratio: A prognostic biomarker for portavein thrombosis in compensated cirrhosis. A prospective observational study. *Dig. Liver Dis.* 2022; 54 (12): 1672-1680. doi: 10.1016/j.dld.2022.06.004
 41. Zanetto A., Campello E., Burra P. et al. Increased platelet ratio in patients with decompensated cirrhosis indicates higher risk of portal vein thrombosis. *Liver Int.* 2023; 43 (1): 155-159. doi: 10.1111/liv.15435
 42. Дудов Т.Р., Байсаева Л.С., Ягода А.В., Корой П.В. Факторы риска тромбоза воротной вены при циррозе печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022; 31 (5, 59): 32.
 - Dudov T. R., Baysaeva L. S., Yagoda A. V., Koroy P. V. Risk factors for portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022; 31 (5, 59): 32. [in Russian]
 43. Pasta L., Pasta F., D'Amico M. PAI-1 4G-4G, MTHFR 677TT, V Leiden 506Q, and prothrombin 20210A in splanchnic vein thrombosis: analysis of individual patient data from three prospective studies. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2016; 6 (1): 10-14. doi: 10.1016/j.jceh.2015.11.002
 44. Fortea J. I., Carrera I. G., Puente Á. et al. Portal thrombosis in cirrhosis: role of thrombophilic disorders. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (9): 2822. doi: 10.3390/jcm9092822
 45. Ma S. D., Wang J., Bezinover D. et al. Inherited thrombophilia and portal vein thrombosis in cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2019; 3 (4): 658-667. doi: 10.1002/rth2.12253
 46. Amitrano L., Guardascione M. A., Ames P. R. et al. Increased plasma prothrombin concentration in cirrhotic patients with portal vein thrombosis and prothrombin G20210A mutation. *Thromb. Haemost.* 2006; 95 (2): 221-223. doi: 10.1160/TH05-08-0555
 47. Colucci G., Tsakiris D. A. Thrombophilia screening revisited: An issue of personalized medicine. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2020; 49 (4): 618-629. doi: 10.1007/s11239-020-02090-y
 48. Delgado M. G., Seijo S., Yepes I. et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10 (7): 776-783. doi: 10.1016/j.cgh.2012.01.012
 49. Werner K. T., Sando S., Carey E. J. et al. Portal vein thrombosis in patients with end stage liver disease awaiting liver transplantation: outcome of anticoagulation. *Dig. Dis. Sci.* 2013; 58 (6): 1776-1780. doi: 10.1007/s10620-012-2548-y
 50. Mehta G., Gustot T., Mookerjee R. P. et al. Inflammation and portal hypertension — the undiscovered country. *J. Hepatol.* 2014; 61 (1): 155-163. doi: 10.1016/j.jhep.2014.03.014
 51. Villa E., Cammà C., Marietta M. et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology.* 2012; 143 (5): 1253-1260. doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.018
 52. Francoz C., Belghiti J., Vilgrain V. et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut.* 2005; 54 (5): 691-697. doi: 10.1136/gut.2004.042796
 53. Zanetto A., Campello E., Pelizzaro F. et al. Haemostatic alterations in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma: Laboratory evidence and clinical implications. *Liver Int.* 2022; 42 (6): 1229-1240. doi: 10.1111/liv.15183
 54. Amitrano L., Guardascione M. A., Scaglione M. et al. Splanchnic vein thrombosis and variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 24 (12): 1381-1385. doi: 10.1097/MEG.0b013e328357d5d4
 55. Zhang Y., Xu B.-Y., Wang X.-B. et al. Prevalence and clinical significance of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis and acute decompensation. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 18 (11): 2564-2572. doi: 10.1016/j.cgh.2020.02.037
 56. D'Amico G., de Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology.* 2003; 38 (3): 599-612. doi: 10.1053/jhep.2003.50385
 57. Harki J., Plompen E. P., van Noord D. et al. Gastrointestinal ischaemia in patients with portal vein thrombosis: a prospective cohort study. *Gastrointest. Endosc.* 2016; 83 (3): 627-636. doi: 10.1016/j.gie.2015.07.013
 58. Luca A., Caruso S., Milazzo M. et al. Natural course of extrahepatic nonmalignant partial portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Radiology.* 2012; 265 (1): 124-132. doi: 10.1148/radiol.12112236
 59. Suárez V., Puerta A., Santos L. F. et al. Portal hypertensive biliopathy: A single center experience and literature review. *World J. Hepatol.* 2013; 5 (3): 137-144. doi: 10.4254/wjh.v5.i3.137
 60. Bach A. M., Hann L. E., K. Brown T. et al. Portal vein evaluation with US: comparison to angiography combined with CT arterial portography. *Radiology.* 1996; 201 (1): 149-154. doi: 10.1148/radiology.201.1.8816536
 61. Sherman C. B., Behr S., Dodge J. L. et al. Distinguishing tumor from bland portal vein thrombus in liver transplant candidates with hepatocellular carcinoma: the A-VENA criteria. *Liver Transplant.* 2019; 25 (2): 207-216. doi: 10.1002/lt.25345
 62. Zanetto A., Garcia-Tsao G. Some answers and more questions about portal vein thrombosis in patients with decompensated cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 18 (11): 2432-2434. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.004
 63. Berry K., Taylor J., Liou I. W. et al. Portal vein thrombosis is not associated with increased mortality among patients with cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 13 (3): 585-593. doi: 10.1016/j.cgh.2014.10.010
 64. Stine J. G., Shah P. M., Cornella S. L. et al. Portal vein thrombosis, mortality and hepatic decompensation in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *World J. Hepatol.* 2015; 7 (27): 2774-2780. doi: 10.4254/wjh.v7.i27.2774
 65. Xian J., Tang Y., Shao H. et al. Effect of portal vein thrombosis on the prognosis of patients with cirrhosis without a liver transplant: a systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2021; 100 (16): e25439. doi: 10.1097/MD.00000000000025439
 66. Qi X., Dai J., Yang M. et al. Association between portal vein thrombosis and survival in non-liver-transplant patients with liver cirrhosis: a systematic review of the literature. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2015; 2015: 480842. doi: 10.1155/2015/480842
 67. Zanetto A., Rodriguez-Kastro K. I., Germani G. et al. Mortality in liver transplant recipients with portal vein thrombosis — an updated meta analysis. *Transpl. Int.* 2018; 31 (12): 1318-1329. doi: 10.1111/tri.13353
 68. Dell'Era A., Iannuzzi F., Fabris F. M. et al. Impact of portal vein thrombosis on the efficacy of endoscopic variceal band ligation. *Dig. Liver Dis.* 2014; 46 (2): 152-156. doi: 10.1016/j.dld.2013.08.138
 69. Bhangui P., Lim C., Levesque E. et al. Novel classification of non-malignant portal vein thrombosis: A guide to surgical decision-making during liver transplantation. *J. Hepatol.* 2019; 71 (5): 1038-1050. doi: 10.1016/j.jhep.2019.08.012
 70. Ghabril M., Agarwal S., Lacerda M. et al. Portal vein thrombosis is a risk factor for poor early outcomes after liver transplantation: analysis of risk factors and outcomes for portal vein thrombosis in waitlisted patients. *Transplantation.* 2016; 100 (1): 126-133. doi: 10.1097/TP.0000000000000785
 71. Chen H., Turon F., Hernandez-Gea V. et al. Nontumoral portal vein thrombosis in patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl.* 2016; 22 (3): 352-365. doi: 10.1002/lt.24387
 72. Englesbe M. J., Schaubel D. E., Cai S., Guidinger M. K. Portal vein thrombosis and liver transplant survival benefit. *Liver Transpl.* 2010; 16 (8): 999-1005. doi: 10.1002/lt.22105
 73. Hibi T., Nishida S., Levi D. M. et al. When and why portal vein thrombosis matters in liver transplantation: a critical audit of 174 cases. *Ann. Surg.* 2014; 259 (4): 760-766. doi: 10.1097/SLA.0000000000000252
 74. Sringeri R. Incidental portal vein thrombosis: does it impact the surgical outcomes following liver transplantation? *Liver Transpl.* 2013; 19: S289.
 75. Ravaioli M., Zanello M., Grazi G. L. et al. Portal vein thrombosis and liver transplantation: evolution during 10 years of experience at the University of Bologna. *Ann. Surg.* 2011; 253 (2): 378-384. doi: 10.1097/SLA.0b013e32818206818b