



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4-251-259

УДК 616.329/33-005.1-089

EDN: NVMMVL

**А.В. Ягода¹, П.В. Корой¹, Л.С. Байсаева², Т.Р. Дудов¹**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 2: ЛЕЧЕНИЕ, ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

A.V. Yagoda¹, P.V. Koroy¹, L.S. Baisaeva², T.R. Dudov¹¹ — Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia² — Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russia

Portal Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis. Part 2: Treatment, Primary and Secondary Prevention

Резюме

В большинстве случаев тромбоз воротной вены прогрессирует без лечения, спонтанная реканализация воротной вены развивается у 42 % больных циррозом печени. Существующие стратегии лечения включают назначение антикоагулянтов, проведение интервенционных мероприятий, таких как трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование или эндоваскулярный фибринолиз. Антикоагулянтная терапия имеет определенные трудности у пациентов с циррозом печени из-за сложного профиля гемостаза, склонности как к геморрагиям, так и к гиперкоагуляции. Помимо традиционных антикоагулянтов (препараты гепарина, фондапаринукс, антагонисты витамина К) в последние годы при тромбозе воротной вены широко используются прямые оральные антикоагулянты. Ранее тромбоз воротной вены считался противопоказанием к выполнению трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования, в настоящее время метод часто применяется с целью восстановления портального кровотока через шунт и предотвращения повторного тромбоза. Эндоваскулярный фибринолиз по-прежнему остается опцией специализированных центров для «сложных» больных. В случаях повышенного риска венозных тромбозов пациентам с циррозом печени рекомендуется профилактика препаратами низкомолекулярного гепарина или прямыми оральными антикоагулянтами, однако дальнейшие исследования должны уточнить их эффективность в этом аспекте. В обзоре освещены данные об особенностях терапии, первичной и вторичной профилактики тромбоза воротной вены у больных циррозом печени. Несмотря на существующие клинические рекомендации по ведению больных цирротическим тромбозом воротной вены, выбор той или иной стратегии, прежде всего, зависит от индивидуализированной оценки рисков и преимуществ каждого из методов лечения.

Ключевые слова: тромбоз воротной вены, цирроз печени, лечение, антикоагулянты, трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование, профилактика

Конфликт интересов

Соавтор статьи Ягода А.В. является членом редакционной коллегии журнала «Архивъ внутренней медицины». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Ягода А.В. не участвовал в принятии решения о публикации этой статьи. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 22.03.2024 г.

Одобрена рецензентом 10.04.2024 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 2: ЛЕЧЕНИЕ, ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(4): 251-259. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4-251-259. EDN: NVMMVL

Abstract

In most cases, portal vein thrombosis progresses without treatment; spontaneous recanalization of portal vein develops in 42 % of patients with liver cirrhosis. Effective treatment strategies include administration of anticoagulants, interventional procedures such as transjugular intrahepatic porto-systemic shunt or endovascular fibrinolysis. Anticoagulant therapy has certain difficulties in patients with liver cirrhosis due to the complex profile of hemostasis, a tendency to both hemorrhages and hypercoagulation. In addition to traditional anticoagulants (heparin preparations, fondaparinux, vitamin K antagonists), direct oral anticoagulants have been widely used in recent years for portal vein thrombosis. Previously, portal vein thrombosis was considered a contraindication to performing transjugular intrahepatic porto-systemic shunt, currently the method is often used to restore portal blood flow through the shunt and prevent repeated thrombosis. Endovascular fibrinolysis is still an option for specialized centers for «difficult» patients. In cases of increased risk of venous thromboembolism, patients with liver cirrhosis are recommended to be prevented with low-molecular-weight heparin or direct oral anticoagulants, but further studies should clarify their effectiveness in this aspect. The review highlights data on the features of therapy, primary and secondary prevention of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. Despite the existing clinical recommendations for management of patients with cirrhotic portal vein thrombosis, the choice of a particular strategy primarily depends on an individualized assessment of risks and benefits of each treatment method.

Key words: portal vein thrombosis, liver cirrhosis, treatment, anticoagulants, transjugular intrahepatic porto-systemic shunt, prevention

Conflict of interests

Co-author of the article Yagoda A.V. is a member of the editorial board of the journal «The Russian Archives of Internal Medicine». The article passed the journal's peer review procedure. Yagoda A.V. was not involved in the decision to publish this article. The authors did not declare any other conflicts of interest

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 22.03.2024

Reviewer approved 10.04.2024

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 2: Treatment, Primary and Secondary Prevention. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(4): 251-259. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-4-251-259. EDN: NVMMVL

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ДИ — доверительный интервал; МНО — международное нормализованное отношение; НМГ — низкомолекулярный гепарин; НФГ — нефракционированный гепарин; ОР — отношение рисков; ОШ — отношение шансов; ТВВ — тромбоз воротной вены; TIPSS — трансъюгулярное внутрипеченочное порто-системное шунтирование (Transjugular Intrahepatic Porto-Systemic Shunt)

Лечение

Естественное течение тромбоза воротной вены (ТВВ) при циррозе печени носит вариабельный характер, эта гетерогенность делает ТВВ уникальным заболеванием среди венозных тромбозов [1]. Спонтанная реканализация воротной вены развивается в среднем в 42 % случаев ТВВ [2-4]. Её частота увеличивается до 70 % при компенсированном циррозе или частичном тромбозе [4], тогда как в случаях декомпенсированного цирроза или у пациентов, включенных в лист ожидания трансплантации печени, показатели спонтанной реканализации значительно ниже [5]. Препредикторы спонтанного улучшения при тромбозе воротной вены не известны.

У бессимптомных пациентов, не являющихся кандидатами на трансплантацию печени и имеющих тромбоз небольших внутрипеченочных ответвлений воротной вены или минимальную окклюзию (<50 % просвета вены), как правило, можно ограничиться наблюдением [6, 7].

Вместе с тем у 33-70 % больных циррозом печени тромбоз воротной вены без лечения прогрессирует [3, 8]. Согласно клиническим рекомендациям, решение о необходимости лечения определяется распространенностью тромба, наличием симптомов, необходимостью в трансплантации печени [6, 7, 9, 10]. При подозрении на ишемию кишечника показано раннее начало антикоагулянтной терапии, в этих случаях также рекомендуется консультация хирурга и специалиста по интенсивной терапии и интервенционной радиологии [7].

Появление ТВВ при циррозе влияет на возможность проведения и на результаты трансплантации печени. У кандидатов на трансплантацию необходимо наличие, по меньшей мере, частично реканализированной воротной вены для обеспечения портального притока крови к трансплантату с помощью анастомоза «конец в конец», что снижает послеоперационную заболеваемость и смертность. Если реканализация не достигнута, цель лечения ТВВ заключается в предотвращении распространения тромба, особенно на верхнюю брыжеечную вену [6, 7].

Лечение также рекомендуется проводить пациентам с хроническим окклюзивным ТВВ или с кавернозной трансформацией воротной вены для предотвращения повторного тромбоза и, в меньшей степени, для реканализации вены, особенно в случаях наследственной тромбофилии, прогрессирования тромбоза, ишемии кишечника вследствие распространения тромба на брыжеечные вены или у больных, ожидающих трансплантацию печени [10].

Возможные методы лечения тромбоза воротной вены при циррозе включают антикоагулянты, трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное стентшунтирование, эндоваскулярный фибринолиз.

ТВВ связан с повышенным риском варикозного кровотечения, поэтому до назначения антикоагулянтов больным циррозом печени рекомендуются эндоскопическое лигирование вен и использование β-адреноблокаторов [9]. Однако антикоагулянтную терапию по возможности не следует откладывать до достижения полной эрадикации вен пищевода или β-адреноблокады [7].

Антикоагулянты

Данные ретроспективных исследований [2, 11-15] и некоторых мета-анализов [3, 16-18] показывают, что антикоагулянты при циррозе печени являются эффективными и безопасными препаратами для лечения тромбоза воротной вены. На фоне их приема реканализация вены любой степени наблюдалась в 66,6-71,5 % случаев, полная реканализация наступила у 40,8-53 % больных, частота прогрессирования тромбоза, несмотря на терапию, не превышала 5,7-9 % [3, 16-18]. По сравнению со случаями без лечения антикоагулянтная терапия ТВВ при циррозе печени ассоциировалась с более высокой частотой реканализации вены (44,4 % против 20,0 %, $P = 0,016$) и с более низкими показателями прогрессирования тромбоза (7,4 % против 30,0 %, $P = 0,026$) [19]. По данным мета-анализа, антикоагулянты в отличие от наблюдательной тактики в 4 раза увеличивали вероятность реканализации воротной вены (отношение шансов (ОШ) 4,44; 95 % доверительный интервал (ДИ) 3,11-6,32) и в 3 раза уменьшали шансы прогрессирования цирротического ТВВ (ОШ 0,33; 95 % ДИ 0,18-0,62) [20].

Тем не менее, частота реканализации воротной вены после антикоагулянтной терапии ТВВ на фоне цирроза ниже, чем при других венозных тромбозах [1]. По данным E.G. Driever и соавт., это связано с тем, что все цирротические ТВВ состояли из утолщения внутренней оболочки стенки воротной вены, напоминающего фиброз интимы, и только в трети случаев имелся богатый фибрином тромб. По мнению авторов, отсутствие или ограниченное количество у большинства пациентов фибрина объясняет сравнительно более низкие показатели реканализации вены при циррозе [21].

Согласно мета-анализам, антикоагулянтная терапия благоприятно влияет на течение и смертность при циррозе печени путем снижения риска кровотечения из вен пищевода [3, 16] и улучшения общей выживаемости [18, 22], которые в определенной степени зависят от достижения реканализации воротной вены.

Терапия антикоагулянтами является безопасной и характеризуется сопоставимой частотой геморрагий по сравнению с больными, не получавшими лечения [3, 18, 23, 24]. Варикозное кровотечение в анамнезе, количество тромбоцитов ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ и низкий уровень сывороточного альбумина — ключевые факторы риска кровотечений у пациентов, принимавших антикоагулянты [25, 26]. Осложнения, связанные с тяжестью цирроза, чаще встречались в случаях, когда не была достигнута реканализация воротной вены [25]. По данным ретроспективного исследования, антикоагулянтная терапия ТВВ в сравнении с отсутствием лечения не увеличивала при циррозе печени частоту кровотечений (14,8 % против 24 %, $P = 0,343$), в том числе больших кровотечений (3,7 % против 6 %, $P = 0,665$) и варикозных геморрагий (3,7 % против 16 %, $P = 0,109$) [19]. Мета-анализ показал, что применение антикоагулянтов не было связано с повышенным риском кровотечений (ОШ 1,21; 95 % ДИ 0,75-1,97), в том числе больших (ОШ 0,98; 95 % ДИ 0,49-1,95), а также варикозных геморрагий (ОШ 0,35; 95 % ДИ 0,12-1,01) [20].

К современным вариантам антикоагулянтной терапии относятся препараты гепарина, фондапаринукс, антагонисты витамина К и прямые оральные антикоагулянты.

Гепарины

Антикоагулянтная терапия включает, прежде всего, введение препаратов нефракционированного или низкомолекулярного гепаринов. Нефракционированный гепарин (НФГ) после связывания с антитромбином III нейтрализует фактор Ха и тромбин. Его прием требует мониторинга активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ): терапевтический интервал должен в 1,5-2 раза превышать нормальное АЧТВ. Из-за этих ограничений и возможных осложнений (гепарин-индуцированная тромбоцитопения, остеопороз и др.) НФГ в настоящее время используется значительно реже, чем низкомолекулярный гепарин (НМГ). НФГ может назначаться при почечной недостаточности и/или при подозрении на ишемию кишечника из-за возможности быстрой отмены, однако внутривенное введение исключает длительное применение препарата [10].

НМГ нейтрализует в основном фактор Ха. Вводится подкожно 1-2 раза в сутки в фиксированной дозе для профилактики и в расчете на килограмм массы тела — в терапевтических целях. Его прием не требует лабораторного мониторинга, который, тем не менее, рекомендуется пациентам с ожирением, почечной недостаточностью (скоростью клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин) и беременным [27].

В связи с необходимостью парентерального введения низкомолекулярный гепарин снижает комплаентность и качество жизни больного, поэтому используется в качестве «инициальной терапии», после чего пациенты переводятся на антагонисты витамина К или прямые оральные антикоагулянты. Однако в случаях рефрактерного асцита, требующего периодического парацентеза, или в связи со сложностью пролонгированного контроля международного нормализованного отношения (МНО) НМГ предпочтителен в сравнении с пероральными антикоагулянтами [27].

НМГ является самым приемлемым вариантом при любом классе цирроза печени по Child-Pugh, нефракционированный гепарин может быть препаратом выбора при остром повреждении почек до нормализации их функции [28].

Основные проблемы применения НМГ касаются эффективности и безопасности его при циррозе так же, как и у пациентов без поражения печени с учетом наблюдаемого в этих когортах лиц уменьшения активности антитромбина III. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что НМГ эффективен и безопасен у больных ТВВ на фоне цирроза печени, несмотря на сниженные уровни анти-Ха и антитромбина III [23, 24, 26, 29]. Так, дальтепарин и эноксапарин приводили к реканализации воротной вены в 66,1 % и 78,5 % случаев ТВВ соответственно [29, 30]. Полная или частичная реканализация воротной вены на фоне лечения надрупарином/варфарином встречалась чаще, чем в контроле, как в случаях цирротического ТВВ, осложненного острым

варикозным кровотечением (67,4 % против 39,5 %, $P = 0,009$) [23], так и без кровотечения (62,5 % против 34,4 %, $P = 0,024$) [24]. Предикторами успешной терапии, помимо назначения антикоагулянтов (ОШ 4,189; 95 % ДИ 1,660-10,568; $P = 0,002$), были минимальные баллы шкалы Child-Pugh (ОШ 0,692; 95 % ДИ 0,488-0,982; $P = 0,039$) и показатели D-димера $<2,00$ мкг/мл (ОШ 3,600; 95 % ДИ 1,134-11,430; $P = 0,030$) [23, 24]. Применение НМГ (эноксапарина или дальтепарина) способствовало реканализации воротной вены у 61,5 % пациентов с циррозом печени и ТВВ, вероятность которой увеличивалась в случаях благоприятного класса Child-Pugh и малых сроков тромбоза [26].

Снижение дозы НМГ не приводило к уменьшению его эффективности [31]. Так, эноксапарин в дозе 1 мг/кг два раза в день характеризовался аналогичной результативностью, но меньшим количеством осложнений (четырёхкратное снижение риска неварикозных кровотечений), чем в дозе 1,5 мг/кг в день [30]. Вместе с тем предполагается, что эффективность фиксированного режима дозирования дальтепарина в 2,6 раз ниже, чем введение препарата исходя из расчета на килограмм массы тела [29].

Фондапаринукс

Фондапаринукс ингибирует фактор Ха, селективно связываясь с антитромбином III. В отличие от гепарина, он не ингибирует тромбин или тромбоцитарный фактор IV, что приводит к снижению риска гепарин-индуцированной тромбоцитопении [32]. Вводится подкожно 1 раз в сутки в фиксированной дозе без лабораторного мониторинга, что делает его более удобным, чем НМГ.

В ретроспективном исследовании фондапаринукс в сравнении с НМГ показал более высокую вероятность разрешения ТВВ у больных циррозом печени (77 % и 51 %; $P = 0,001$), однако его применение сопровождалось увеличением частоты кровотечений (27 % и 13 %; $P = 0,06$) [33]. Предполагается, что фондапаринукс может быть препаратом выбора в случаях сочетания цирроза печени с тяжелой тромбоцитопенией.

Антагонисты витамина К

Антагонисты витамина К нарушают карбоксилирование и снижают активность витамин К-зависимых факторов свертывания. Из-за узкого терапевтического окна и межлекарственных взаимодействий их прием требует мониторинга МНО. Терапевтический интервал соответствует значениям МНО 2,0-3,0 (целевое МНО — 2,5) [9].

Определение терапевтического диапазона антагонистов витамина К является сложной задачей у больных циррозом печени из-за исходного удлинения протромбинового времени. В связи с этим достижение терапевтического интервала требует меньших доз препаратов, соответственно пациенты могут получать низкую дозу. С другой стороны, из-за увеличенных значений обычное МНО не подходит для больных циррозом, поэтому в качестве альтернативы предлагают использовать модифицированное МНО (МНО-печень) [9].

Антагонисты витамина К рекомендуются больным циррозом печени класса А по Child-Pugh, хотя всё же должны применяться с осторожностью, так как ис-

ходно измененное МНО может влиять на его целевые значения [28].

Использование антагонистов витамина К в качестве поддерживающей терапии эффективно и безопасно [13], а показатели реканализации и побочные эффекты схожи с НМГ [2, 23, 24]. В сравнении с нелечеными больными у получавших варфарин пациентов определялась более высокая частота реканализации воротной вены ($P = 0,011$), при этом тромбоз улучшился в 68,2 % и 25 % случаев, был стабильным в 18,2 % и 37,5 % случаев и прогрессировал у 13,6 % и 37,5 % обследованных соответственно [2]. В рандомизированном исследовании частота реканализации воротной вены была в два раза выше в случаях применения варфарина (71,9 % против 34,4 %, $P = 0,004$), чем в контроле, при этом антикоагулянтная терапия была предиктором реканализации (отношение рисков (ОР) 2,776; 95 % ДИ 1,307-5,893; $P = 0,008$) и не сопровождалась повышенным риском кровотечений [34].

Прямые оральные антикоагулянты

Прямые оральные антикоагулянты прямо ингибируют тромбин (дабигатран) или фактор Ха (ривароксабан, эдоксабан бетриксабан и аписксабан) без участия антитромбина III или нарушения карбоксилирования витамин К-зависимых факторов свертывания. Их преимущества, помимо перорального приема в фиксированных дозах, включают отсутствие требований к лабораторному мониторингу, отсутствие влияния на МНО [9].

С учетом потенциальных межлекарственных взаимодействий на концентрацию или эффективность прямых оральных антикоагулянтов могут влиять препараты, являющиеся субстратами Р-гликопротеина, а также лекарственные вещества, изменяющие активность CYP3A4 [35].

Фармакокинетика прямых оральных антикоагулянтов при циррозе печени недостаточно изучена. По данным исследований *in vitro* и *in vivo*, эффективность препаратов, ингибирующих фактор Ха, может снижаться у больных циррозом, что объясняется нарушениями на различных этапах метаболизма лекарств (связывание с белками плазмы, функция цитохрома р450, экскреция с желчью и почечный клиренс) [36, 37].

Прямые оральные антикоагулянты могут безопасно использоваться у больных циррозом печени класса А по Child-Pugh. В случаях класса В по Child-Pugh или клиренса креатинина ниже 30 мл/мин они применяются с осторожностью из-за возможности накопления, что требует уменьшения дозы [28, 35], а ривароксабан при циррозе класса В не назначается [38]. При классе С по Child-Pugh или клиренсе креатинина ниже 15 мл/мин их назначение не рекомендуется [28, 35].

Прямые оральные антикоагулянты эффективны и безопасны для лечения тромбоэмболических состояний при циррозе печени [39], в том числе тромбоза воротной вены. Эдоксабан чаще, чем варфарин, приводил к полному разрешению ТВВ у пациентов с циррозом печени (70 % и 20 %), а прогрессирование тромбоза встречалось реже (5 % и 47 % соответственно) [40]. Ривароксабан по сравнению с варфарином показывал более высокую частоту реканализации воротной вены

и характеризовался большей эффективностью в отношении рецидивов тромбоза [41]. В проспективном исследовании М.-Н. Ai и соавт., через 6 месяцев лечения хронического ТВВ на фоне цирроза печени ривароксабаном или дабигатраном частота полной/частичной реканализации воротной вены и улучшения скорости кровотока в воротной вене были выше, чем в контроле ($P < 0,05$), а риск геморрагий был сопоставимым ($P > 0,05$) [42]. При нецирротическом ТВВ прямые оральные антикоагулянты были более эффективны, чем антагонисты витамина К (ОШ 4,33; 95 % ДИ 2,4-7,83), а при цирротическом тромбозе — более эффективны, чем отсутствие терапии (ОШ 3,86; 95 % ДИ 1,49-10,03) или прием антагонистов витамина К (ОШ 30,99; 95 % ДИ 7,39-129,87) [20, 43]. По данным мета-анализа, прямые оральные антикоагулянты и антагонисты витамина К приводили к реканализации воротной вены соответственно у 87,3 % и 44,1 % больных циррозом и ТВВ, при этом прямые оральные антикоагулянты ассоциировались с более высокой частотой реканализации вены (ОР 1,67; 95 % ДИ 1,02-2,74) и более низким риском прогрессирования тромбоза (ОР 0,14; 95 % ДИ 0,03-0,57) [44].

Частота кровотечений на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов была сопоставимой или ниже, чем в случаях применения традиционных антикоагулянтов [20, 40, 41]. В ретроспективных исследованиях [39, 45-47] и мета-анализах [20, 44, 48, 49] прямые оральные антикоагулянты при циррозе печени имели сходные профили безопасности с традиционными антикоагулянтами, однако риск кровотечений повышался в случаях прогрессирующего варианта болезни [46]. Так, при цирротическом ТВВ прямые оральные антикоагулянты были связаны с более низким суммарным риском большого кровотечения (ОР 0,29; 95 % ДИ 0,08-1,01), чем антагонисты витамина К, но имели сходный суммарный риск варикозного кровотечения (ОР 1,29; 95 % ДИ 0,64-2,59) и смерти (ОР 0,31; 95 % ДИ 0,01-9,578) [44].

Длительность и предикторы успешной терапии

Наиболее высокая вероятность эффективной антикоагулянтной терапии определяется временным интервалом менее 6 месяцев между постановкой диагноза ТВВ и началом лечения [8, 31], хотя, по другим данным, ранняя антикоагуляция (в течение 1-2 недель) также связана с более высоким уровнем реканализации воротной вены [25]. Поэтому оптимальные сроки начала антикоагулянтной терапии до конца не определены [37].

Среднее время реканализации воротной вены составляет 5,5-8 месяцев [8, 50], хотя имеются сообщения об отсроченном ответе спустя год лечения [50]. Поэтому терапия назначается минимум на полгода, а пациентам с тромбозом верхней брыжеечной вены и ишемией кишечника антикоагулянты рекомендуются принимать пожизненно [6, 9].

К другим факторам хорошего ответа на лечение относятся нетяжелое заболевание печени, необширный тромбоз, степень окклюзии верхней брыжеечной вены менее 50 %, отсутствие предшествующих кровотечений,

связанных с портальной гипертензией, меньший размер селезенки [13, 18, 51].

Эффективность терапии должна оцениваться каждые 2-3 месяца путем использования методов визуализации [27].

При прекращении лечения после восстановления проходимости воротной вены рецидив тромбоза развивался в 27-56,6 % случаев через 2-5 месяцев (медиана времени рецидива — 4,0 месяца) [25, 26, 29]. Риск рецидива тромбоза после лечения дальтепаринном увеличивался в 3,1-3,9 раз в случаях начала терапии спустя 3-6 месяцев после постановки диагноза [29]. Согласно рекомендациям для предотвращения повторного тромбоза терапию продолжают еще несколько месяцев после реканализации вены или проводят до трансплантации печени [9].

Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (Transjugular Intrahepatic Porto-Systemic Shunt — TIPSS)

Ранее тромбоз воротной вены считался противопоказанием к TIPSS. В действующих рекомендациях показания к TIPSS у пациентов с циррозом печени и ТВВ включают: неадекватный ответ или противопоказания к антикоагулянтам; хронический ТВВ/портальную каверному с тяжелыми осложнениями портальной гипертензии (рецидивирующее варикозное кровотечение или асцит), рефрактерными к медикаментозному лечению; хронический ТВВ, препятствующий физиологическому анастомозу между трансплантатом и воротной веной реципиента [6, 7, 10, 52]. Кандидаты на трансплантацию печени с прогрессирующим ТВВ, не отвечающие на антикоагулянтную терапию, направляются на TIPSS, которое предотвращает распространение тромбоза и полную окклюзию воротной вены [9].

Целью TIPSS является восстановление портального кровотока через шунт и предотвращение повторного тромбоза.

Наиболее частым показанием к TIPSS у пациентов с циррозом и ТВВ был не сам тромбоз, а резистентные к терапии осложнения портальной гипертензии. Успешное проведение TIPSS было ассоциировано с клиническим улучшением цирроза, низкой частотой ретромбоза и рецидивирующих портальных кровотечений, уменьшением необходимости в системной антикоагуляции, потребность в которой сохранялась только при протромботическом состоянии [53, 54].

Показатели реканализации после TIPSS варьировали от 70 до 100 % [53, 55, 56]. По данным мета-анализов, частота реканализации и полной реканализации после TIPSS составляет 81-84,4 % и 73-74,61 % соответственно, вероятность серьезных осложнений не превышает 10 % [55, 57, 58]. В отличие от антикоагулянтов TIPSS было более эффективно в реканализации воротной вены и предотвращении повторного кровотечения, не увеличивало риск побочных эффектов, однако и не сопровождалось улучшением выживаемости [55, 59, 60]. По сравнению с консервативным лечением (эндоскопическое лиги-

вание вен пищевода в сочетании с пропранололом) TIPSS было связано с лучшими показателями реканализации воротной вены (95 % против 70 %; $P = 0,03$), ретромбозов (5 % против 33 %; $P = 0,06$), частоты повторных варикозных кровотечений (15 % против 45 % через 1 год и 25 % против 50 % через 2 года соответственно; ОР 0,28; 95 % ДИ 0,10-0,76; $P = 0,008$), хотя выживаемость больных была сопоставимой [61]. В группе с позитивными результатами TIPSS на фоне хронического ТБВ отмечалось уменьшение давления в воротной вене (27,15 против 19,74 мм рт.ст., $P < 0,001$), частота смертности была сопоставимой (12,9 % против 19,2 %; $P > 0,05$), а частота повторных кровотечений (14,7 % против 30,8 %; $P = 0,017$) — ниже, чем в случаях неудачных исходов TIPSS [56]. У больных цирротическим ТБВ, осложненным варикозным кровотечением, при выполнении TIPSS чаще встречалась полная реканализация воротной вены (85,5 % против 19,6 %, $P < 0,001$) и реже 5-летняя частота повторного кровотечения из вен пищевода (31,0 % против 50,1 %; $P = 0,017$), чем в случаях назначения эндоскопического лечения и антикоагулянтов [62].

У пациентов с частичным ТБВ на фоне цирроза печени, ожидающих трансплантации, TIPSS не влияло на частоту осложнений, исходы, длительность трансплантации или необходимость использования препаратов крови.

Проведение TIPSS оправданно при ТБВ с кавернозной трансформацией [63], хотя в этом случае наблюдаются более низкие показатели технического успеха, которые повышаются до 90 % (диапазон 75-100 %) в случаях применения модифицированного трансплантационного или чреспеченочного подхода [64]. Реканализация воротной вены в этой ситуации достигается путем ангиопластики/стентирования с последующей вставкой TIPSS [65].

Технические сложности TIPSS наблюдаются при распространенном ТБВ из-за невозможности пункции внутрипеченочной ветви воротной вены, что вынуждает прибегать к чрескожному подходу, увеличивающему риск осложнений.

В отличие от антикоагулянтов, эндоскопического лечения или эндоваскулярного фибринолиза, TIPSS может увеличивать риск печеночной энцефалопатии (частота — 25-32 %) [62, 66], что, однако, не нашло подтверждения в ряде исследований [56, 61].

Эндоваскулярный фибринолиз

Опыт проведения местного или системного тромболизиса, в том числе в сочетании с TIPSS или антикоагулянтами, у больных ТБВ на фоне цирроза печени ограничен. При цирротическом ТБВ тромболизис обычно приводит к частичной реканализации воротной вены и более эффективен в случаях сочетания с тромбэктомией [53]. При ТБВ тромболизис в комбинации с антикоагулянтами характеризовался сопоставимой эффективностью в сравнении с антикоагулянтной терапией, но сопровождался более высоким риском заболеваемости и смертности [67].

Эндоваскулярный фибринолиз, как и TIPSS, приводил к улучшению ТБВ у пациентов с циррозом печени

(85 % и 70 %; $P = 0,304$), на фоне тромболизиса встречалось чаще разрешение тромбоза верхней брыжеечной ($P = 0,048$) и селезеночной вен ($P = 0,02$) [66].

Современные рекомендации отдают предпочтение проведению тромболизиса больным с сохраняющейся, несмотря на антикоагулянты, ишемией кишечника только в специализированных центрах [7, 68].

Противопоказания для фибринолиза включают недавний инсульт, желудочно-кишечное кровотечение, недавнюю ортопедическую, черепно-мозговую или спинномозговую травму и наличие внутричерепной опухоли [53].

Первичная профилактика ТБВ при циррозе печени

Пациентам с циррозом печени и повышенным риском венозных тромбоэмболий рекомендуется профилактика НМГ или прямыми оральными антикоагулянтами, которые имеют приемлемый профиль безопасности, хотя эффективность их неясна. В случаях цирроза класса С по Child-Pugh прямые оральные антикоагулянты для профилактики тромботических осложнений не используются [28].

Рекомендация вытекает из результатов рандомизированного исследования, показавшего, что лечение эноксапарином больных циррозом печени предотвращало возникновение ТБВ [69]. В группе эноксапарина по сравнению с плацебо наблюдалась более редкая встречаемость ТБВ (8,8 % против 27,7 %, $P = 0,048$) и эпизодов печеночной декомпенсации (38,2 % против 83,0 %, $P < 0,0001$), а также снижался риск летальных исходов без повышения риска кровотечений, что, по-видимому, связано с улучшением барьерной функции кишечника и снижением бактериальной транслокации [69].

Назначение после спленэктомии больным циррозом печени с высоким (активность антитромбина III менее 70 % и диаметр селезеночной вены более 10 мм) и очень высоким риском ТБВ (диаметр селезеночной вены более 15 мм) концентрата антитромбина III или концентрата антитромбина III, данапароида натрия и варфарина приводило к снижению частоты тромбоза [70].

Варфарин в отличие от аспирина был более эффективен в профилактике ТБВ после лапароскопической спленэктомии при циррозе печени (отсутствие тромбоза в 38,5 % и 12,8 % случаев соответственно, $P = 0,010$), а также оказывал гепато- и нефропротекторное действие [71].

Лечение больных циррозом печени прямыми оральными антикоагулянтами характеризовалось хорошим профилем безопасности, отсутствием венозных тромбоэмболий и повышенного риска кровотечений, снижением частоты ишемического инсульта при циррозе печени [48, 72-75].

Наряду с этим имеются данные, что тромбопрофилактика препаратами низкомолекулярного или нефракционированного гепарина не снижала риск венозных тромбоэмболий (ОШ 0,94; 95 % ДИ 0,23-3,71) у госпитализированных больных циррозом печени [76, 77], частоту летальных исходов, но имела тенденцию к увеличению риска геморрагий в случаях использования нефракционированного гепарина [76].

Вторичная профилактика ТВВ после трансплантации печени

Тромбоз воротной вены до трансплантации, особенно имеющий большую протяженность, является фактором риска рецидива в случаях неанатомического анастомоза [5]. Факторы риска ТВВ после трансплантации, помимо предоперационного тромбоза, включают медленный портальный кровоток после реперфузии (<1300 мл/мин или <65 мл/мин/100 г), частичную тромбэктомии, повреждение интимы вены во время тромбэктомии, нефизиологическую реконструкцию притока в воротную вену, тромбофилические нарушения у реципиента [27]. Пациентам, имеющим факторы риска, при отсутствии коагулопатии, дисфункции трансплантата или низкого (<30–50х10⁹/л) количества тромбоцитов в первые 24 часа после операции назначается терапия НМГ (1 мг/кг), которая в неосложненных случаях продолжается не менее 2 месяцев, после чего возможна пролонгация по индивидуальным показаниям [78].

Заключение

В статье изложены особенности лечения, возможные методы первичной и вторичной профилактики тромбоза воротной вены у больных циррозом печени. Несмотря на существующие клинические рекомендации по ведению больных цирротическим ТВВ, выбор той или иной терапевтической стратегии, прежде всего, зависит от индивидуализированной оценки рисков и преимуществ каждого из возможных методов лечения.

Вклад авторов:

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

Ягода А.В.: научное консультирование, редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи

Корой П.В.: написание рукописи, редактирование статьи, поиск литературных источников, утверждение финального варианта рукописи

Байсаева Л.С.: поиск литературных источников, редактирование статьи

Дудов Т.Р.: 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.: scientific advice, editing the article, approval of the final version of the manuscript

Koroy P.V.: writing of the manuscript, editing the article, search for literary sources, approval of the final version of the manuscript

Baisaeva L.S.: search for literary sources, editing the article

Dudov T.R.: search for literary sources, editing the article

Список литературы/ References:

- 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
- Chen H., Liu L., Qi X. et al. Efficacy and safety of anticoagulation in more advanced portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 28 (1): 82–89. doi: 10.1097/MEG.0000000000000482
- Loffredo L., Pastori D., Farcomeni A. et al. Effects of anticoagulants in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017; 153 (2): 480–487. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.042
- 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
- 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
- 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
- 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
- Senzolo M., Sartori M., Rossetto V. et al. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver Int.* 2012; 32 (6): 919–927. doi: 10.1111/j.1478-3231.2012.02785.x
- EASL Clinical Practice Guidelines: vascular diseases of the liver. *J. Hepatol.* 2016; 64 (1): 179–202. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.040
- 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
- Bergere M., Erard-Poinsot D., Boillot O. et al. Portal vein thrombosis and liver cirrhosis: Long-term anticoagulation is effective and safe. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2019; 43 (4): 395–402. doi: 10.1016/j.clinre.2018.11.011
- 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
- La Mura V., Braham S., Tosetti G. et al. Harmful and beneficial effects of anticoagulants in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 16 (7): 1146–1152. doi: 10.1016/j.cgh.2017.10.016
- Noronha Ferreira C., Reis D., Cortez-Pinto H. et al. Anticoagulation in cirrhosis and portal vein thrombosis is safe and improves prognosis in advanced cirrhosis. *Dig. Dis. Sci.* 2019; 64 (9): 2671–2683. doi: 10.1007/s10620-019-05572-z
- Pettinari I., Vukotic R., Stefanescu H. et al. Clinical impact and safety of anticoagulants for portal vein thrombosis in cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2019; 114 (2): 258–266. doi: 10.1038/s41395-018-0421-0
- Ghazaleh S., Beran A., Aburayyan K. et al. Efficacy and safety of anticoagulation in non-malignant portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Gastroenterol.* 2021; 34 (1): 104–110. doi: 10.20524/aog.2020.0544
- Valeriani E., Di Nisio M., Riva N. et al. Anticoagulant treatment for splanchnic vein thrombosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb. Haemost.* 2021; 121 (7): 867–876. doi: 10.1055/s-0040-1722192
- Wang L., Guo X., Xu X. et al. Anticoagulation favors thrombus recanalization and survival in patients with liver cirrhosis and portal vein thrombosis: results of a meta-analysis. *Adv. Ther.* 2021; 38 (1): 495–520. doi: 10.1007/s12325-020-01550-4
- Zhang Z., Zhao Y., Li D. et al. Safety, efficacy and prognosis of anticoagulant therapy for portal vein thrombosis in cirrhosis: a retrospective cohort study. *Thromb J.* 2023; 21(1): 13. doi: 10.1186/s12959-023-00454-x.
- Zhang Z., Zhao Y., Hand B. et al. The efficacy and safety of anticoagulants in the treatment of cirrhotic portal vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2022; 28: 10760296221104797. doi: 10.1177/10760296221104797

21. Driever E.G., von Meijenfeldt F.A., Adelmeijer J et al. Nonmalignant portal vein thrombi in patients with cirrhosis consist of intimal fibrosis with or without a fibrin-rich thrombus. *Hepatology*. 2022; 75 (4): 898-911. doi: 10.1002/hep.32169
22. Guerrero A., Campo L., Piscaglia F. et al. Anticoagulation improves survival in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis: The IM-PORT competing-risk meta-analysis. *J. Hepatol.* 2023; 79 (1): 69-78. doi: 10.1016/j.jhep.2023.02.023
23. Gao Z., Li S., Zhao J. et al. Anticoagulation therapy early is safe in portal vein thrombosis patients with acute variceal bleeding: a multi-centric randomized controlled trial. *Intern. Emerg. Med.* 2023; 18 (2): 513-521. doi: 10.1007/s11739-023-03206-x
24. 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.
25. 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
26. Kwon J., Koh Y., Yu S.J. et al. Low-molecular-weight heparin treatment for portal vein thrombosis in liver cirrhosis: Efficacy and the risk of hemorrhagic complications. *Thromb. Res.* 2018; 163: 71-76. doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.032
27. Odriozola A., Puente A., Cuadrado A. et al. Portal vein thrombosis in the setting of cirrhosis: a comprehensive review. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (21): 6435. doi: 10.3390/jcm11216435
28. 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
29. Han J.M., Koh Y., Kim S.H. et al. Evaluation of low-molecular-weight heparin for treatment of portal vein thrombosis in liver cirrhosis patients. *Medicina*. 2023; 59 (2): 292. doi: 10.3390/medicina59020292.
30. Cui S.B., Shu R.H., Yan S.P. et al. Efficacy and safety of anticoagulation therapy with different doses of enoxaparin for portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatitis. *Br. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 27 (8): 914-919. doi: 10.1097/MEG.0000000000000351
31. Rodriguez-Castro K.I., Vitale A., Fadin M. et al. A prediction model for successful anticoagulation in cirrhotic portal vein thrombosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 31 (1): 34-42. doi: 10.1097/MEG.0000000000001237
32. Zhang Y., Zhang M., Tan L. et al. The clinical use of Fondaparinux: a synthetic heparin pentasaccharide. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2019; 163: 41-53. doi: 10.1016/bs.pmbts.2019.02.004
33. Senzolo M., Piano S., Shalaby S. et al. Comparison of Fondaparinux and low-molecular-weight Heparin in the treatment of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Am. J. Med.* 2021; 134 (10): 1278-1285. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.05.013
34. Lu S., Chen J., Zhang R. et al. Comparative effectiveness of warfarin in cirrhotic patients with non-symptomatic portal vein thrombosis: a multicenter, randomized controlled trial. *Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2024. doi: 10.1080/17474124.2024.2307575
35. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2018; 39 (16): 1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136
36. Bos S., Schreuder T., Blokzijl H. et al. Anticoagulant activity of edoxaban in patients with cirrhosis. *Blood*. 2020; 136 (13): 1561-1564. doi: 10.1182/blood.2020005319
37. Shukla A., Giri S. Portal vein thrombosis in cirrhosis. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2022; 12 (3): 965-979. doi: 10.1016/j.jceh.2021.11.003
38. Biolato M., Paratore M., Di Galleonardo L. et al. Direct oral anticoagulant administration in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: What is the evidence? *World J. Hepatol.* 2022; 14 (4): 682-695. doi: 10.4254/wjh.v14.i4.682
39. Hum J., Shatzel J.J., Jou J.H. et al. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs traditional anticoagulants in cirrhosis. *Eur. J. Haematol.* 2017; 98 (4): 393-397. doi: 10.1111/ejh.12844
40. Nagaoki Y., Aikata H., Daijyo K. et al. Efficacy and safety of edoxaban for treatment of portal vein thrombosis following danaparoid sodium in patients with liver cirrhosis. *Hepatol. Res.* 2018; 48 (1): 51-58. doi: 10.1111/hepr.12895
41. Hanafy A.S., Abd-El salam S., Dawoud M.M. Randomized controlled trial of rivaroxaban vs. warfarin in the management of acute non-neoplastic portal vein thrombosis. *Vascul. Pharmacol.* 2019; 113: 86-91. doi: 10.1016/j.vph.2018.05.002
42. Ai M.H., Dong W.G., Tan X.P. et al. Efficacy and safety study of direct-acting oral anticoagulants for the treatment of chronic portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 32 (10): 1395-1400. doi: 10.1097/MEG.0000000000001846
43. Li A., Zhang M.C., Li P. et al. Direct oral anticoagulants for the treatment of splanchnic vein thrombosis — a systematic review and meta-analysis. *Thromb. Res.* 2023; 229: 209-218. doi: 10.1016/j.thromres.2023.06.003
44. Koh J.H., Liew Z.H., Ng G.K. et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonist for portal vein thrombosis in cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Dig. Liver Dis.* 2022; 54 (1): 56-62. doi: 10.1016/j.dld.2021.07.039
45. De Gottardi A., Trebicka J., Klinger C. et al. Antithrombotic treatment with direct-acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis. *Liver Int.* 2017; 37 (5): 694-699. doi: 10.1111/liv.13285
46. Semmler G., Pomej K., Bauer D.J. M. et al. Safety of direct oral anticoagulants in patients with advanced liver disease. *Liver Int.* 2021; 41 (9): 2159-2170. doi: 10.1111/liv.14992
47. Serper M., Weinberg E.M., Cohen J.B. et al. Mortality and hepatic decompensation in patients with cirrhosis and atrial fibrillation treated with anticoagulation. *Hepatology*. 2021; 73 (1): 219-232. doi: 10.1002/hep.31264
48. Menichelli D., Ronca V., Di Rocco A. et al. Direct oral anticoagulants and advanced liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Invest.* 2021; 51 (3): e13397. doi: 10.1111/eci.13397
49. Nisly S.A., Mihm A.E., Gillette C. et al. Safety of direct oral anticoagulants in patients with mild to moderate cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2021; 52 (3): 817-827. doi: 10.1007/s11239-021-02424-4
50. 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
51. Nicoara-Farcu O., Soy G., Magaz M. et al. New insights into the pathogenesis, risk factors, and treatment of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Semin. Thromb. Hemost.* 2020; 46 (6): 673-681. doi: 10.1055/s-0040-1715473
52. Boike J.R., Thornburg B.G., Asrani S.K. et al. North American practice-based recommendations for transjugular intrahepatic portosystemic shunts in portal hypertension. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2022; 20 (8): 1636-1662. doi: 10.1016/j.cgh.2021.07.018
53. Prakash S., Bies J., Hassan M. et al. Portal vein thrombosis in cirrhosis: a literature review. *Front. Med.* 2023; 10: 1134801. doi: 10.3389/fmed.2023.1134801
54. Zhang J.B., Chen J., Zhou J. et al. Systematic review and meta-analysis of trans-jugular intrahepatic portosystemic shunt for cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *World J. Clin. Cases*. 2021; 9 (19): 5179-5190. doi: 10.12998/wjcc.v9.i19.5179
55. Zhang D.B., Zhang K.W., Lu D.H. et al. Analysis of the short-and medium-term curative effect of TIPS approach combined with AngioJet thrombus aspiration technology treatment in acute portal vein thrombosis. *Zhonghua. Gan. Zang. Bing. Za. Zhi*. 2021; 29 (8): 754-758. doi: 10.3760/cma.j.cn501113-20200804-00435

56. Sun X.-Y., Wang G.-C., Wang J. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt is effective in patients with chronic portal vein thrombosis and variceal bleeding. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2021; 20 (2): 128-136. doi: 10.1016/j.hbpd.2020.12.016
57. Rodrigues S.G., Sixt S., Abalde J.G. et al. Systematic review with meta-analysis: Portal vein recanalisation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2019; 49 (1): 20-30. doi: 10.1111/apt.15044
58. Valentin N., Korrapati P., Constantino J. et al. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 30 (10): 1187-1193. doi: 10.1097/MEG.0000000000001219
59. Lv Y., Bai W., Li K. et al. Anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis: a prospective observational study. *Am. J. Gastroenterol.* 2021; 116 (7): 1447-1464. doi: 10.14309/ajg.0000000000001194
60. Zhan C., Prabhu V., Kang S.K. et al. Comparison of non-tumoral portal vein thrombosis management in cirrhotic patients: TIPS versus anticoagulation versus no treatment. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (11): 2316. doi: 10.3390/jcm10112316
61. Lv Y., Qi X., He C. et al. Covered TIPS versus endoscopic band ligation plus propranolol for the prevention of variceal re-bleeding in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: a randomized controlled trial. *Gut.* 2018; 67 (12): 2156-2168. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314634
62. Wu W., Zhang H., Zeng Z. et al. Comparison of transjugular intrahepatic portosystemic with endoscopic treatment plus anticoagulation for esophageal variceal bleeding and portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2022; 57 (12): 1494-1502. doi: 10.1080/00365521.2022.2094724
63. Guo F.F., Wu Z.Y., Zhou P.L. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the treatment cavernous transformation of the portal vein with variceal bleeding. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2020; 100: 387-390. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.05.014
64. Thornburg B., Desai K., Hickey R. et al. Pretransplantation portal vein recanalization and transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation for chronic portal vein thrombosis: final analysis of a 61-patient cohort. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2017; 28 (12): 1714-1721. doi: 10.1016/j.jvir.2017.08.005
65. Thornburg B., Desai K., Hickey R. et al. Portal vein recanalization and transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation for chronic portal vein thrombosis: technical considerations. *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* 2016; 19 (1): 52-60. doi: 10.1053/j.tvir.2016.01.006
66. Jiang T.T., Luo X.P., Sun J.M. et al. Clinical outcomes of transcatheter selective superior mesenteric artery urokinase infusion therapy vs transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis and acute portal vein thrombosis. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23: 7470-7477. doi: 10.3748/wjg.v23.i41.7470
67. Liu K., Li W.D., Du X.L. et al. Comparison of systemic thrombolysis versus indirect thrombolysis via the superior mesenteric artery in patients with acute portal vein thrombosis. *Ann. Vasc. Surg.* 2017; 39: 264-269. doi: 10.1016/j.avsg.2016.06.029
68. Di Nisio M., Valeriani E., Riva N. et al. Anticoagulant therapy for splanchnic vein thrombosis: ISTH SSC Subcommittee Control of Anticoagulation. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (7): 1562-1568. doi: 10.1111/jth.14836
69. 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
70. Kawanaka H., Akahoshi T., Itoh S. et al. Optimizing risk stratification in portal vein thrombosis after splenectomy and its primary prophylaxis with antithrombin III concentrates and danaparoid sodium in liver cirrhosis with portal hypertension. *J. Am. Coll. Surg.* 2014; 219: 865-874. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.07.939
71. Bai D.S., Xia B.L., Zhang C. et al. Warfarin versus aspirin prevents portal vein thrombosis after laparoscopic splenectomy and azygoportal disconnection: a randomized clinical trial. *Int. J. Surg.* 2019; 64: 16-23. doi: 10.1016/j.ijssu.2019.02.018
72. Elhosseiny S., Al Moussawi H., Chalhoub J.M. et al. Direct oral anticoagulants in cirrhotic patients: current evidence and clinical observations. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 2019: 4383269. doi: 10.1155/2019/4383269
73. Fu Y., Zhu W., Zhou Y. et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants vs. Warfarin in patients with atrial fibrillation and liver disease: a meta-analysis and systematic review. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2020; 20 (2): 139-147. doi: 10.1007/s40256-019-00369-x
74. Hoolwerf E.W., Kraaijpoel N., Buller H.R. et al. Direct oral anticoagulants in patients with liver cirrhosis: a systematic review. *Thromb. Res.* 2018; 170: 102-108. doi: 10.1016/j.thromres.2018.08.011
75. Huang Z.C., Li C.Q., Liu X.Y. et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and liver disease: a meta-analysis and systematic review. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2021; 35 (6): 1205-1215. doi: 10.1007/s10557-020-07065-y
76. Shatzel J., Dulai P.S., Harbin D. et al. Safety and efficacy of pharmacological thromboprophylaxis for hospitalized patients with cirrhosis: a single-center retrospective cohort study. *J. Thromb. Haemost.* 2015; 13 (7): 1245-1253. doi: 10.1111/jth.13000
77. Yerke J., Bauer S.R., Bass S. et al. Effectiveness of venous thromboembolism prophylaxis in patients with liver disease. *World J. Hepatol.* 2019; 11 (4): 379-390. doi: 10.4254/wjh.v11.i4.379
78. Montalvá E., Rodríguez-Perálvarez M., Blasi A. et al. Consensus statement on hemostatic management, anticoagulation, and antiplatelet therapy in liver transplantation. *Transplantation.* 2022; 106 (6): 1123-1131. doi: 10.1097/TP.0000000000004014

Информация об авторах

Ягода Александр Валентинович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, e-mail: alexander.yagoda@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>

Корой Павел Владимирович — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, e-mail: paule75@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6392-8461>

Байсаева Лалита Сидиковна — врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения ГБУЗ СК «СККБ», Ставрополь, e-mail: semper_e@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-4146-3437>

Дудов Темирлан Русланович — ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, e-mail: timur222123@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0009-0006-7244-3507>

Information about the authors

Alexander V. Yagoda — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: alexander.yagoda@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>

Pavel V. Koroy — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Therapy, Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: paule75@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6392-8461>

Lalita S. Baisaeva Gastroenterologist of the gastroenterological department of the State Budgetary Healthcare Institution SK "SKKB", Stavropol, e-mail: semper_e@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-4146-3437>

Temirlan R. Dudov — Assistant at the Department of Hospital Therapy, Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: timur222123@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0009-0006-7244-3507>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author