

Диагностика расстройств в системе коагуляции, оценка риска геморрагических осложнений при циррозе/заболеваниях печени тяжелого течения по глобальным скрининговым тестам системы гемостаза и принципы их коррекции: методические рекомендации

М.В. Маевская^{1✉}, mvmaevskaya@me.com, М.С. Жаркова¹, В.Т. Ивашкин¹, Е.Н. Бессонова², Н.И. Гейвандова³, Е.А. Киценко⁴, Н.В. Корочанская^{5,6}, И.А. Куркина¹, А.Л. Меликян⁷, В.Г. Морозов⁸, Ю.В. Хоронько⁹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1

² Свердловская областная клиническая больница №1; 602102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185

³ Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

⁴ Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского; 119991, Россия, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

⁵ Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

⁶ Краевая клиническая больница №2; 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6/2

⁷ Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 125167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4

⁸ Медицинская компания «Гепатолог»; 443063, Россия, Самара, ул. Сердобская, д. 36А

⁹ Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Резюме

Нарушения гемостаза при циррозе/заболеваниях печени тяжелого течения имеют сложный характер, так как затрагивают как про-, так и антикоагулянтные факторы, а также про- и антифибринолитические компоненты. Большинство тестов, которые используются в клинической практике для оценки коагуляции, не учитывают компенсаторные возможности этой системы в целом. Представленный документ служит руководством для оптимального применения и интерпретации глобальных скрининговых тестов в оценке гемостаза при циррозе/заболеваниях печени тяжелого течения, анализа риска спонтанных и периоперационных геморрагических осложнений у пациентов и возможных способов их коррекции. Тромбоцитопения – одно из наиболее частых гематологических отклонений при хронических заболеваниях печени. Частота тромбоцитопении у пациентов с данными заболеваниями на стадии цирроза печени составляет 70%, на доцирротической стадии – 6%. Представлены последние научные данные о применении агонистов рецепторов тромбопоэтина при хронических заболеваниях печени: какие пациенты и в каких ситуациях являются оптимальными кандидатами для определенной формы терапии. Рассказано о рациональности и ограничениях в назначении компонентов крови пациентам с циррозом/заболеваниями печени тяжелого течения. Сделан акцент на том, что ряд геморрагических осложнений развивается по другим некоагулопатическим причинам: декомпенсированная портальная гипертензия, травматизация варикозно расширенного сосуда с трофическими нарушениями стенки и т.д. Представлены данные об использовании вязкоэластичных тестов для оптимизации ведения пациентов с циррозом печени, которые одновременно оценивают основные четыре из известных компонентов системы гемостаза: коагуляционный каскад, тромбоциты, противосвертывающие механизмы и систему фибринолиза. Эти тесты позволяют оптимизировать трансфузии компонентов крови таким пациентам и должны изучаться далее. Научные исследования в этой очень сложной области гепатологии продолжаются и должны продолжаться.

Ключевые слова: цирроз печени, заболевания печени тяжелого течения, гемостаз, геморрагические осложнения, профилактика, тромбоцитопения, агонисты рецептора тромбопоэтина

Для цитирования: Маевская М.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т., Бессонова Е.Н., Гейвандова Н.И., Киценко Е.А., Корочанская Н.В., Куркина И.А., Меликян А.Л., Морозов В.Г., Хоронько Ю.В. Диагностика расстройств в системе коагуляции, оценка риска геморрагических осложнений при циррозе/заболеваниях печени тяжелого течения по глобальным скрининговым тестам системы гемостаза и принципы их коррекции: методические рекомендации. *Медицинский совет.* 2022;16(15):70–82. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-70-82>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnosis of disorders in the coagulation system, assessment of the risk of hemorrhagic complications in severe cirrhosis/liver diseases according to global screening tests of the hemostasis system and principles for their correction: guidelines

Marina V. Maevskaya^{1✉}, mvmaevskaya@me.com, Maria S. Zharkova¹, Vladimir T. Ivashkin¹, Elena N. Bessonova², Natalia I. Geyvandova³, Evgeniy A. Kitsenko⁴, Natalia V. Korochanskaya^{5,6}, Irina A. Kurkina¹, Anait L. Melikyan⁷, Viacheslav G. Morozov⁸, Yuri V. Khoronko⁹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 185, Volgogradskaya St., Yekaterinburg, 602102, Russia

³ Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia

⁴ Russian Scientific Center of Surgery named after academician B.V. Petrovsky; 2, Abrikosovsky Lane, Moscow, 119991, Russia

⁵ Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

⁶ Regional Clinical Hospital No. 2; 6/2, Krasnykh Partizan St., Krasnodar, 350012, Russia

⁷ National Medical Research Center for Hematology; 4, Novy Zykovsky proezd, Moscow, 125167, Russia

⁸ Medical Company "Hepatologist"; 36A, Serdobsкая St., Samara, 443063, Russia

⁹ Rostov State Medical University; 29, Nakhichevskiy Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia

Abstract

Hemostasis disorders in cirrhosis / severe liver disease are complex, as they affect both pro- and anticoagulant factors, as well as pro- and antifibrinolytic components. Most of the tests that are used in clinical practice to assess coagulation do not take into account the compensatory capabilities of this system as a whole. This document provides guidance for the optimal application and interpretation of global screening tests in the assessment of hemostasis in cirrhosis/severe liver disease, analysis of risk factor of spontaneous and perioperative hemorrhagic complications in these patients, and possible ways to correct them. Thrombocytopenia is one of the most common hematological abnormalities in cirrhosis/ severe liver disease. The frequency of thrombocytopenia in such patients at the stage of liver cirrhosis is 70%, at the pre-cirrhotic stage – 6%. The latest scientific data on the use of thrombopoietin receptor agonists in chronic liver diseases are presented: which patients are the best candidates for a such of therapy. The rationality and limitations in prescribing blood components to patients with liver cirrhosis/severe liver diseases are described. Emphasis is placed on the fact that a number of hemorrhagic complications develop for other non-coagulopathic reasons: decompensated portal hypertension, traumatization of a varicose vein with trophic wall disorders, etc. Data are presented on the use of viscoelastic tests to optimize the management of patients with liver cirrhosis, which simultaneously assess the four main known components of the hemostasis system: the coagulation cascade, platelets, anticoagulant mechanisms and the fibrinolysis system. These tests allow optimization of transfusion of blood components in such patients and should be further studied. Research in this very complex area of hepatology is ongoing and must continue.

Keywords: liver cirrhosis, severe liver disease, hemostasis, hemorrhagic complications, prevention, thrombocytopenia, thrombopoietin receptor agonists

For citation: Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Ivashkin V.T., Bessonova E.N., Geyvandova N.I., Kitsenko E.A., Korochanskaya N.V., Kurkina I.A., Melikyan A.L., Morozov V.G., Khoronko Yu.V. Diagnosis of disorders in the coagulation system, assessment of the risk of hemorrhagic complications in severe cirrhosis/liver diseases according to global screening tests of the hemostasis system and principles for their correction: guidelines. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(15):70–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-70-82>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Цирроз печени – заболевание, в программе которого имеет место нарушение синтетической функции печени, что проявляется гипоальбуминемией и отклонениями в системе гемостаза, нередко это имеет серьезные клинические последствия.

Доказано, что нарушения гемостаза при циррозе/заболеваниях печени тяжелого течения (алкогольный

гепатит, феномен острой печеночной недостаточности на фоне хронической) имеют сложный характер, так как затрагивают как про-, так и антикоагулянтные факторы, а также про- и антифибринолитические компоненты. Большинство тестов, которые используются в клинической практике для оценки коагуляции, не учитывают компенсаторные возможности этой системы в целом. Более того, нужно помнить о том, что ряд геморрагических осложнений развивается по другим, некоагулопатическим

причинам: декомпенсированная портальная гипертензия, травматизация варикозно расширенного сосуда с трофическими нарушениями стенки и т. д. С гемостатической точки зрения трудно определить критерии эффективного и безопасного ведения таких пациентов, на практике большинство решений основано на клиническом опыте, а не на научных данных [1, 2]. Представленный документ служит руководством для анализа риска геморрагических осложнений при циррозе/заболеваниях печени тяжелого течения и возможных способов их коррекции.

ДИАГНОСТИКА РАССТРОЙСТВ В СИСТЕМЕ КОАГУЛЯЦИИ ПРИ ЦИРРОЗЕ/ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ПО ЛАБОРАТОРНЫМ ПАРАМЕТРАМ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Традиционные лабораторные тесты для оценки первичного (сосудисто-тромбоцитарного) гемостаза: количество тромбоцитов в периферической крови, время кровотечения, функциональные свойства тромбоцитов

Тромбоциты образуются из ориентированной на мегакариоцитарном ростке кроветворения стволовой клетки костного мозга в соответствии со сложной многоступенчатой программой созревания. Мегакариоциты (гигантские, до 50 мкм, клетки) трансформируются в паучкообразные клетки со множеством нитевидных отростков, в которых формируются утолщения – так называемые протромбоциты и созревают тромбоциты. Длинные отростки мегакариоцита проникают через стенку сосуда, и в сосудистом русле от них отшнуровываются юные тромбоциты.

Продукция тромбоцитов в основном регулируется тромбопоэтином, который синтезируется преимущественно в печени. Тромбопоэтин воздействует на мегакариоциты посредством взаимодействия со специфическими рецепторами, таким образом стимулируя их отшнуровывать тромбоциты. Активность тромбопоэтина регулируется интерлейкинами 6 и 11.

Тромбоцитопения – одно из наиболее частых гематологических отклонений при хронических заболеваниях печени (ХЗП). Частота тромбоцитопении у пациентов с ХЗП на стадии цирроза печени составляет 70%, на доцирротической стадии – 6% [2, 3]. Под тромбоцитопенией понимают снижение количества тромбоцитов в периферической крови менее $150 \times 10^9/\text{л}$. При этом выделяют:

- легкую тромбоцитопению: количество тромбоцитов от 100 до $\times 10^9/\text{л}$;
- умеренно выраженную тромбоцитопению: количество тромбоцитов от 50 до $100 \times 10^9/\text{л}$;
- тяжелую тромбоцитопению: количество тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ [4].

Тромбоцитопения при циррозе печени и других тяжелых формах ее повреждения развивается вследствие секвестрации тромбоцитов увеличенной селезенкой и (или) дефицита тромбопоэтина.

Известно, что в норме циркулирующие в крови тромбоциты составляют приблизительно 70% от их общего числа, а 30% депонируются в селезенке. Секвестрация тромбоцитов встречается при застойной спленомегалии в связи с портальной гипертензией и характеризуется их перераспределением из пула циркулирующих тромбоцитов в пользу селезеночного пула. При выраженной спленомегалии это соотношение может меняться, и в увеличенной селезенке может секвестрироваться до 80–90% тромбоцитов.

Умеренная и тяжелая тромбоцитопения нередко бывает причиной отказа врачей от инвазивных процедур / оперативных вмешательств у пациентов с ХЗП, что может иметь фатальные последствия.

Время кровотечения – общий тест для оценки первичного гемостаза. На него влияют количество и функции тромбоцитов, вазореактивность и т. д., он может давать ложноположительные и ложноотрицательные результаты.

Функциональные свойства тромбоцитов. Изучение функций тромбоцитов (в частности, их способности к агрегации или адгезии) при циррозе печени в рутинной практике не проводится, поскольку эти исследования не позволяют прогнозировать риск кровотечений или тромбозов, их результаты искажаются вследствие часто имеющейся тромбоцитопении. Более того, если и имеется дефект функции тромбоцитов, то он компенсируется увеличением уровня фактора фон Виллебранда (VWF).

Традиционные лабораторные тесты для оценки вторичного (плазменного) гемостаза: протромбиновое время, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген

Протромбиновое время (ПВ) и его производное международное нормализованное отношение (МНО) были разработаны для контроля терапии антикоагулянтами и никогда не предназначались для оценки риска спонтанного или периперационного кровотечения. При приобретенных коагулопатиях, включая цирроз печени, стандартизация ПВ с использованием МНО неадекватна, и межлабораторная вариабельность МНО может увеличиваться, а не снижаться [5].

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) изначально предназначено для диагностики гемофилии и мониторинга терапии гепарином. Эти тесты не воспроизводят коагуляцию *in vivo*, поскольку выполняются с использованием обедненной тромбоцитами плазмы и, таким образом, не могут учитывать образование тромбина, опосредованное присутствием тромбоцитов [6]. Соответственно, данные тесты измеряют только прокоагулянтные факторы и нечувствительны к уровням антикоагулянтов в плазме и врожденному дефициту антитромбина, протеина С или S, что может быть при нормальном ПВ или АЧТВ.

Пониженный уровень *фибриногена* в плазме часто выявляют у пациентов с заболеваниями печени. В ретроспективной когорте пациентов с циррозом печени

и очень низким уровнем фибриногена (< 150 мг/дл) I.M. Budnick et al. [7] показали, что профилактическое введение криопреципитата не изменяет риск кровотечения или смертности.

Тромбоэластография, тромбоэластометрия – интегральные лабораторные тесты, которые дают комплексную оценку процессу формирования и лизиса сгустка путем исследования вязкоэластических свойств тромба. Вязкоэластические тесты одновременно оценивают основные четыре из известных компонентов системы гемостаза (коагуляционный каскад, тромбоциты, противосвертывающие механизмы и систему фибринолиза), причем оценивают их во взаимодействии. Недостатком этих тестов является то, что они не реагируют на VWF и антикоагулянтную систему протеина С и, следовательно, по-прежнему могут недооценивать гемостатический потенциал, поскольку компенсаторные эффекты повышенного VWF и пониженного протеина С на тромбоцитопению и дефицит прокоагулянтов не принимаются во внимание.

Для пациентов с циррозом печени эти исследования полезны, данные по их применению накапливаются [8].

Уникальное свойство системы гемостаза пациентов с циррозом печени и другими формами ее тяжелого повреждения – это ребаланс, компенсаторные особенности которого отражены в *табл. 1* [3].

ОЦЕНКА РИСКА СПОНТАННЫХ ГЕМОРРАГИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ/ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ПО ЛАБОРАТОРНЫМ ПАРАМЕТРАМ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Спонтанные геморрагии при циррозе печени и других формах ее тяжелого повреждения, связанные с нарушениями в системе гемостаза – это те геморрагии, которые возникают без каких-либо провоцирующих факторов, их отличают от кровотечений вследствие осложнений портальной гипертензии (варикозных кровотечений), травматических или ятрогенных повреждений сосудов или осложненных пептических язв. Перечень спонтанных геморрагий, связанных с нарушениями в системе гемостаза, представлен в *табл. 2* [8].

У пациентов с тромбоцитопенией обычно наблюдается геморрагический синдром в виде петехий и экхимозов на коже и слизистых оболочках. Петехии (точечные геморрагии) и экхимозы (пятнистые геморрагии по типу синяков) – мелкие, поверхностные, безболезненные. Экхимозы – кровоизлияния в кожу или слизистую оболочку, диаметр которых обычно превышает 3 мм. В быту экхимозы чаще всего называют синяками. Петехии и экхимозы могут быть спонтанными или провоцируются травмированием микрососудов – трением одежды, инъекциями, сжатием манжетки тонометра, легкими ушибами.

● **Таблица 1.** Ребаланс гемостатической системы при циррозе печени [3]

● **Table 1.** Rebalanced hemostasis system in liver cirrhosis [3]

Тип изменений	Тромбоциты	Коагуляция	Фибриноген	Фибринолиз
Способствующие кровотечению	<ul style="list-style-type: none"> • тромбоцитопения; • дефекты функции тромбоцитов; • анемия (меньшее содержание тромбоцитов при низком гематокрите) 	<ul style="list-style-type: none"> • низкие уровни факторов II, V, VII, IX, X и XI; • уменьшение поверхности прокоагулянта прокоагулянтной мембраны тромбоцитов 	<ul style="list-style-type: none"> • низкие уровни в плазме; • гиперсалирирование, приводящее к снижению скорости полимеризации фибрина; • низкий FXIII 	<ul style="list-style-type: none"> • повышенный tPA, не сбалансированный повышенным ингибитором активатора плазминогена-1; • низкие уровни α2-аниплазмина и TAFI
Способствующие свертыванию крови	<ul style="list-style-type: none"> • повышенные уровни VWF; • снижение уровня ADAMTS13; • повышенная активация тромбоцитов <i>in vitro</i>; • активированный эндотелий 	<ul style="list-style-type: none"> • низкие уровни белка С и S и антитромбина; • повышенный фактор VIII 	<ul style="list-style-type: none"> • снижение проницаемости фибринового сгустка 	<ul style="list-style-type: none"> • низкий плазминоген
Совокупный результат	Плохо изучен; повышенный VWF по крайней мере частично компенсирует тромбоцитопению	Нормальная или повышенная способность генерировать тромбин	Плохо изучен	Спорно; декомпенсация, по-видимому, способствует гиперфибринолизу, но ACLF/сепсис могут серьезно ингибировать фибринолиз

Примечание. ADAMTS13 – дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина типа I3, TAFI, активируемый тромбином ингибитор фибринолиза; tPA – активатор тканевого плазминогена; VWF – фактор фон Виллебранда; ACLF – острая печеночная недостаточность на фоне хронической.

● **Таблица 2.** Спонтанные геморрагии, ассоциированные с нарушениями в системе гемостаза при циррозе печени и ее других тяжелых повреждениях [8]

● **Table 2.** Spontaneous hemorrhages associated with hemostasis disorders in liver cirrhosis and other severe injuries [8]

Минорные кровотечения / кровоточивость	Массивные кровотечения
Кожные геморрагии: экхимозы, петехии, гематомы	Массивные спонтанные глубокие гематомы
	Спонтанное внутричерепное кровоизлияние
Геморрагии, связанные со слизистыми оболочками: кровоточивость десен, кровоточивость в области корня зуба, носовые кровотечения / кровоточивость, менометроррагии	Спонтанный гемоперитонеум
	Орбитальное кровоизлияние

Характерными для тромбоцитопении являются также носовые, десневые, маточные, желудочно-кишечные кровотечения, после экстракции зуба (ранние – сразу после операции). Массивные спонтанные кровотечения предполагают, помимо тяжелой тромбоцитопении, нарушения в коагуляционном звене гемостаза.

Риск спонтанных кровотечений, ассоциированных с нарушениями в системе гемостаза, при циррозе печени и других формах ее тяжелого повреждения не рекомендуется предсказывать по уровню тромбоцитов периферической крови за исключением их критического снижения ($< 10 \times 10^9/\text{л}$) [8, 9]. Обоснованием этому положению служит тот факт, что при циррозе печени тромбоцитопения компенсируется повышением плазменного уровня VWF. Уровни комплекса фактора VIII / VWF считают маркером эндотелиальной дисфункции, они пропорциональны тяжести заболевания печени, но не являются специфическим маркером риска спонтанного кровотечения, равно как и тромбоциты, когда рассматриваются изолированно.

Функциональные свойства тромбоцитов также не отражают риска спонтанных кровотечений у данной категории пациентов. Не было обнаружено связи между временем кровотечения и его риском при циррозе печени, соответственно, его использование с этой целью не рекомендуется.

Практические рекомендации

В клинической практике для оценки первичного гемостаза при циррозе печени и других формах ее тяжелого повреждения достаточно подсчета тромбоцитов в периферической крови. Риск спонтанных геморрагий прогнозировать по тестам для оценки первичного гемостаза не представляется возможным. Нужно внимательно относиться к уровню тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$ и учитывать индивидуальные особенности пациента, проявления у него спонтанного геморрагического синдрома.

Традиционные лабораторные тесты для оценки вторичного (плазменного) гемостаза, такие как ПВ, МНО, АЧТВ, фибриноген, согласно современной позиции, не используются для оценки риска спонтанных геморрагий и не подлежат превентивной коррекции у пациентов с циррозом печени и (или) тяжелыми формами ее повреждения. Применение вязкоэластичных тестов с этой целью требует дальнейшего изучения.

Не рекомендуется назначать пациентам с циррозом печени и другими формами ее тяжелого повреждения витамин К для коррекции увеличенного МНО, несмотря на такую многолетнюю практику. Не рекомендуется переливать свежезамороженную плазму в превентивных целях, особенно для профилактики спонтанных кровотечений. Превентивное лечение тромбоцитопении в целях профилактики спонтанных геморрагий – вопрос спорный из-за недостатка данных исследований. Требуется внимания уровень тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$. Существует практика, когда пациентам с гипопролиферативной тромбоцитопенией, индуцированной терапевтическими воздействиями, выполняются трансфузии тромбоцитов в случае их снижения $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$ [9, 10].

ОЦЕНКА РИСКА ПЕРИОПЕРАЦИОННЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ И ДРУГИХ ФОРМАХ ЕЕ ТЯЖЕЛОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОСРЕДСТВОМ ТЕСТОВ ПЕРВИЧНОГО И ВТОРИЧНОГО ГЕМОСТАЗА

В первую очередь необходимо остановиться на классификации инвазивных/хирургических процедур/вмешательств согласно риску их геморрагических осложнений. Низким считается риск прогнозируемого кровотечения $< 1,5\%$, высоким – $> 1,5\%$. Необходимо принять во внимание, что эти цифры получены по результатам анализа данных пациентов без заболеваний печени.

Стратификация риска кровотечений после инвазивных процедур / хирургических вмешательств представлена в *табл. 3* [11].

Уровень тромбоцитов периферической крови для оценки риска периоперационных геморрагических осложнений у больных циррозом / хроническими заболеваниями печени тяжелого течения

В ряде исследований показано, что уровень тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ служит независимым предиктором кровотечений после выполнения инвазивных вмешательств высокого риска геморрагических осложнений. Помимо этого, к независимым предикторам геморрагических осложнений относят класс цирроза печени В или С по Чайлд – Пью, технические условия оперативного вмешательства, квалификацию выполняющего его специалиста и другие причины, прямо не связанные с гемостазом пациента [12–14].

Несмотря на ограниченные данные доказательной базы, существуют такие документы, как Position Papers, клинические рекомендации, консенсусы от научных сообществ, которые рекомендуют корректировать тяжелую тромбоцитопению ($< 50 \times 10^9/\text{л}$) у пациентов с циррозом печени и другими ХЗП перед выполнением им плановых инвазивных/хирургических вмешательств с высоким риском геморрагических осложнений и делать это с анализом каждой конкретной клинической ситуации [8, 15–17].

Экспертным советом Центральной Европы был разработан алгоритм, согласно которому инвазивные процедуры / хирургические вмешательства разделены по принципу риска геморрагических осложнений с учетом уровня тромбоцитов периферической крови (*рис. 1*). На основе этого алгоритма эксперты рассматривают превентивную коррекцию тромбоцитопении при назначении пациентам с циррозом / ХЗП плановых инвазивных/хирургических вмешательств преимущественно с высоким риском геморрагических осложнений [16].

Показатели вторичного звена коагуляции для оценки периоперационного риска геморрагических осложнений

Согласно современной позиции, ПВ и АЧТВ недостаточны для оценки истинного риска кровотечения, когда пациенты с циррозом печени подвергаются инвазивным процедурам [8].

● **Таблица 3.** Стратификация риска кровотечений при инвазивных процедурах и (или) оперативных вмешательствах у пациентов с циррозом печени [11]

● **Table 3.** Bleeding risk stratification for invasive procedures and (or) surgical interventions in patients with liver cirrhosis [11]

Вмешательства	Низкая степень риска (< 1,5%)	Высокая степень риска (> 1,5%)
Чрескожные	<ul style="list-style-type: none"> парацентез; торакоцентез; замена дренажного катетера 	<ul style="list-style-type: none"> вмешательство на желчных протоках (холецистэктомия или чрескожный дренаж желчевыводящих путей); биопсия печени; абляция опухоли; непеченочная внутрибрюшинная биопсия органа; внутригрудная биопсия органов; установка нефростомы; процедуры с ЦНС; внутриглазные процедуры/инъекции; внутрисуставные инъекции
Сосудистые	<ul style="list-style-type: none"> установка центрального катетера; установка центрального венозного катетера; удаление центрального катетера; установка внутривенного фильтра; диагностическая венография; коронарная ангиография и катетеризация правых отделов сердца (диагностическая) 	<ul style="list-style-type: none"> TIPS; ангиография или венография с вмешательством; трансюгулярная биопсия печени; чреспеченочная артериальная химиоэмболизация или радиоэмболизация; терапевтическая коронарография
Эндоскопические	<ul style="list-style-type: none"> диагностическая ЭГДС и стандартное лигирование варикозно расширенных вен; энтероскопия; колоноскопия (включая биопсию слизистой оболочки); эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография без сфинктеротомии; капсульная эндоскопия; эндоскопическое ультразвуковое исследование без тонкоигольной аспирации; трансезофагеальная эхокардиография; диагностическая бронхоскопия без биопсии 	<ul style="list-style-type: none"> эндоскопическая полипэктомия; эндоскопическое расширение стриктуры или резекция слизистой оболочки; балонная энтероскопия; чрескожная эндоскопическая установка гастростомы; эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография с выполнением папиллосфинктеротомии; эндоскопическое ультразвуковое исследование с тонкоигольной аспирацией; цистгастростомия; терапевтическая бронхоскопия или диагностическая бронхоскопия с биопсией
Другие	<ul style="list-style-type: none"> биопсия кожи; чистка зубов и процедуры без удаления 	<ul style="list-style-type: none"> удаление зубов

Примечание. TIPS – трансюгулярное внутрипеченочное портосистемное стентирование; ЦНС – центральная нервная система.

На основании исследований, выполненных к настоящему времени, нет четкой ассоциации между изменениями *МНО* у пациентов со стабильным течением цирроза печени и риском кровотечения после инвазивных процедур / хирургических вмешательств. Согласно недавнему мета-анализу [18], не выявлено статистически значимой разницы между уровнем *МНО* у пациентов с циррозом печени как со спонтанными, так и с ассоциированными с инвазивными вмешательствами кровотечениями и без них.

Минимальное значение *фибриногена* для поддержания нормального гемостаза – предмет споров, хотя при тяжелом кровотечении именно этот параметр достигает критически низкой концентрации в плазме раньше, чем другие факторы свертывания крови. Ряд авторов придерживаются мнения, что при циррозе печени низкий фибриноген служит маркером скорее ее нарушенной функции, а не отклонений в гемостазе. При этом в ряде исследований показано, что концентрация фибриногена в плазме менее 100 мг/дл (1 г/л) ассоциирована со спонтанными и периоперационными кровотечениями у таких пациентов [19].

Отдельно должны рассматриваться пациенты с острой декомпенсацией функции печени или феноменом острой печеночной недостаточности на фоне хронической, где связь между значениями коагуляционных тестов и риском геморрагических осложнений может быть не столь однозначной, как у стабильных больных. Однако исследования в этой области дают основания предполагать, что риск геморрагических осложнений уменьшают такие меры, как лечение инфекционных осложнений, острого повреждения почек и т. д., а не трансфузии компонентов крови. В ретроспективном исследовании [19] было показано, что острое повреждение почек было единственным независимым фактором риска развития гемоперитонеума после парацентеза, при этом как количество тромбоцитов, так и значения *МНО* существенно не отличались между пациентами с этим осложнением или без него.

Тромбоэластометрия, тромбоэластография – тесты, которые перспективны для оценки гемостаза у пациентов с циррозом печени, позволяют оптимизировать трансфузии компонентов крови и должны далее изучаться [8, 12, 20, 21].

● **Рисунок 1.** Риск развития геморрагических осложнений инвазивных процедур / хирургических вмешательств в соответствии с уровнем тромбоцитов периферической крови у пациентов с хроническими заболеваниями печени и возможности их коррекции
 ● **Figure 1.** Risk of developing hemorrhagic complications during invasive procedures / surgical interventions in accordance with the peripheral blood platelet counts in patients with chronic liver diseases and treatment options for their correction



ТЦП – тромбоцитопения; ХЗП – хронические заболевания печени; ТРО-РА – thrombopoietin receptor agonist, агонист рецептора тромбопоэтина; ГПВД – градиент печеночного венозного давления.

ПРАВИЛА КОРРЕКЦИИ ЛАБОРАТОРНЫХ ПАРАМЕТРОВ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ/ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ В ЦЕЛЯХ УМЕНЬШЕНИЯ РИСКА ПЕРИОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Коррекция тромбоцитопении у пациентов с циррозом / хроническими заболеваниями печени перед проведением инвазивных/хирургических вмешательств с высоким риском геморрагических осложнений

Длительное время стандартом коррекции тромбоцитопении у пациентов с циррозом / ХЗП было переливание концентрата тромбоцитов. Однако трансфузия тромбоцитов может быть ограничена целым рядом факторов:

- сложность производства и транспортировки;
- высокие материальные затраты;
- внутривенный путь введения;
- необходимость пребывания пациента в лечебном учреждении;
- риск образования антитромбоцитарных антител;
- короткий срок хранения;
- ограниченная эффективность;
- риск посттрансфузионных осложнений [9, 16].

Альтернативой именно для **плановой** коррекции тяжелой ($< 50 \times 10^9/\text{л}$) тромбоцитопении служат агонисты рецепторов тромбопоэтина (ТРО-РА); их эффект сохраняется более длительно (в среднем 3 нед.) [9, 10, 16, 17]. У пациентов с циррозом / ХЗП при подготовке к плановым инвазивным/хирургическим вмешательствам с высоким риском геморрагических осложнений в европейском медицинском сообществе используются два препарата – аватромбопаг и лусутромбопаг. В Российской Федерации зарегистрирован аватромбопаг, который представляет собой пероральный низкомолекулярный агонист рецепторов тромбопоэтина, стимулирующий пролиферацию и дифференцировку мегакариоцитов из клеток-предшественников костного мозга, что приводит к повышению продукции тромбоцитов. Важно понимать, что аватромбопаг не конкурирует с эндогенным тромбопоэтином за связывание с рецептором, а оказывает дополнительный эффект.

Эффективность и безопасность аватромбопага для лечения взрослых пациентов с ХЗП и количеством тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$, которым было запланировано проведение инвазивной процедуры / хирургического вмешательства, оценивали в двух идентичных по дизайну многоцентровых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях 3-й фазы – ADAPT-1 и ADAPT-2. В каждом клиническом исследовании пациенты были распределены в группу низкого исходного количества тромбоцитов, т. е. $< 40 \times 10^9/\text{л}$, и группу высокого исходного количества тромбоцитов, т. е. $\geq 40 \times 10^9/\text{л}$ и $< 50 \times 10^9/\text{л}$. Затем пациенты были рандомизированы в соотношении 2 : 1 для лечения аватромбопагом или плацебо. Пациенты из группы низкого исходного количества тромбоцитов получали аватромбопаг или соответствующее плацебо в дозе 60 мг один раз в сутки в течение 5 дней, пациенты из группы высокого исходного количества тромбоцитов получали аватромбопаг или

соответствующее плацебо в дозе 40 мг один раз в сутки в течение 5 дней. Запланированные инвазивные/хирургические вмешательства выполнялись через 5–8 дней от последнего приема препарата. В общей сложности лечение аватромбопагом получили 277 пациентов, плацебо – 158 пациентов. Эффективность лечения оценивалась по следующему основному критерию: пациентам не требовались трансфузии концентрата тромбоцитов или иные неотложные процедуры для остановки кровотечения в период от рандомизации до истечения 7 дней после выполнения запланированной процедуры. При анализе объединенных данных исследований 3-й фазы ADAPT-1 и ADAPT-2 установлено, что аватромбопаг превосходит плацебо как в целом, так и в подгруппах по исходному количеству тромбоцитов: доля пациентов в исследованиях ADAPT-1 и ADAPT-2, которые не нуждались в трансфузии тромбоцитов или резервной терапии по поводу кровотечения, была выше в группе аватромбопага (рис. 2) [22, 23]. Различия между группами терапии были клинически и статистически значимыми ($p < 0,0001$). В исследованиях ADAPT-1 и ADAPT-2 увеличение количества тромбоцитов наблюдали с 4-го дня независимо от их значения на исходном уровне, максимальный уровень тромбоцитов достигался к 10–13-му дню [21, 22]. В 17-й день среднее количество тромбоцитов оставалось на уровне $50 \times 10^9/\text{л}$ или выше, у 3 пациентов количество тромбоцитов превысило $200 \times 10^9/\text{л}$ [22].

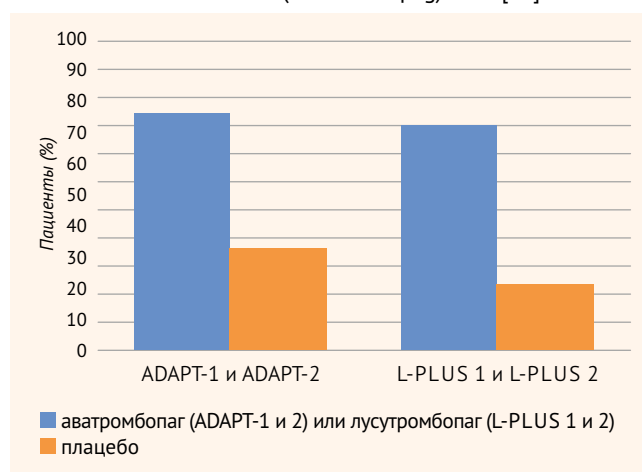
Лусутромбопаг – еще один пероральный низкомолекулярный агонист ТРО, который стимулирует выработку тромбоцитов за счет действия на рецепторы ТРО на поверхности мегакариоцитов [16]. Данные, подтверждающие эффективность и безопасность лусутромбопага, получены в ходе двух многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований 3-й фазы в параллельных группах – L-PLUS 1 и L-PLUS 2. Основные результаты исследований L-PLUS 1 и L-PLUS 2 были сопоставимы с результатами исследований 3-й фазы для аватромбопага (рис. 2). Объединенные данные исследований L-PLUS 1 и L-PLUS 2 свидетельствуют о том, что терапия лусутромбопагом ассоциируется с меньшей частотой кровотечений в послеоперационном периоде по сравнению с плацебо (6,7% по сравнению с 10,6% соответственно) без увеличения риска тромботических осложнений. Частота нежелательных явлений в группах лечения и плацебо была сопоставима [16, 24, 25]. Лусутромбопаг не зарегистрирован в Российской Федерации.

Пациентам с циррозом / ХЗП и уровнем тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ при подготовке к плановым инвазивным процедурам / хирургическим вмешательствам с высоким риском геморрагических осложнений рекомендуется рассматривать применение агонистов рецепторов тромбопоэтина (аватромбопаг) для коррекции тромбоцитопении в целях уменьшения пери- и послеоперационных геморрагических осложнений.

В этой ситуации агонисты рецепторов тромбопоэтина имеют преимущества перед применением концентрата тромбоцитов, поскольку:

● **Рисунок 2.** Объединенные данные пациентов, ответивших на лечение и не нуждавшихся в трансфузии тромбоцитов перед инвазивными процедурами в исследованиях ADAPT-1 и ADAPT-2 (аватромбопаг) и L-PLUS 1 и L-PLUS 2 (лусутромбопаг) [16]

● **Figure 2.** Pooled data from the patients who responded to treatment and did not require platelet transfusion before invasive procedures in the ADAPT-1 and ADAPT-2 (avatrombopag) and L-PLUS 1 and L-PLUS 2 (lusutrombopag) trials [16]



- применяются перорально;
- не требуют нахождения в медицинском учреждении;
- на более длительный период повышают концентрацию тромбоцитов в крови пациента;
- обладают хорошим профилем безопасности (количество нежелательных явлений сопоставимо с плацебо).

Пероральные низкомолекулярные агонисты рецепторов тромбопоэтина не сопряжены с увеличением числа тромботических осложнений.

Статистически значимая ассоциация между применением агонистов рецептора тромбопоэтина у пациентов с ХЗП для коррекции тромбоцитопении и тромботическими осложнениями показана только для препарата Эльтромбопаг (взаимодействует с трансмембранным доменом человеческого рецептора тромбопоэтина и инициирует каскад передачи сигнала, напоминающий таковой для эндогенного тромбопоэтина) [12, 26]. Данный препарат зарегистрирован в Российской Федерации, применяется в программе лечения идиопатической тромботической пурпуры и не имеет такого показания, как коррекция тромбоцитопении при ХЗП, клинические исследования в этой области были прекращены.

Практические рекомендации

Для коррекции тяжелой тромбоцитопении ($< 50 \times 10^9/\text{л}$) у пациентов с циррозом / ХЗП при подготовке к плановым инвазивным/хирургическим вмешательствам с высоким риском геморрагических осложнений рекомендуется использовать пероральные низкомолекулярные агонисты рецепторов тромбопоэтина (аватромбопаг) согласно разработанной инструкции к препарату¹. Рекомендуется отдавать предпочтение пероральным низкомолекуляр-

ным агонистам рецепторов тромбопоэтина (аватромбопаг) в сравнении с трансфузиями концентрата тромбоцитов, что обосновано простотой и безопасностью их использования в клинической практике.

Коррекция тромбоцитопении в условиях экстренной и неотложной помощи пациентам с геморрагическими осложнениями на фоне цирроза / тяжелых повреждений печени осуществляется согласно разработанным стандартам локального и системного гемостаза [2, 27]. Агонисты рецептора тромбопоэтина в этих ситуациях не назначаются. Согласно современным данным, не рекомендуется превентивное введение концентратов протромбинового комплекса пациентам с циррозом / ХЗП для коррекции ПВ или МНО при планировании инвазивных вмешательств / хирургических процедур с высоким риском геморрагических осложнений.

Концентраты протромбинового комплекса (КПК), содержащие зависимые от витамина К факторы, были разработаны для реверсии действия антагонистов витамина К, однако в последние годы стали применяться по другим показаниям. Поскольку КПК содержат факторы свертывания, одной из важных проблем при их использовании является их тромбогенность. Она обусловлена наличием в них активированных факторов свертывания, прокоагулянтных фосфолипидов, зимогенов, содержанием факторов свертывания с различными периодами полужизни [8, 21].

Использование прокоагулянтной терапии у пациентов с циррозом печени остается проблематичным, существуют опасения по поводу увеличения риска тромбозов в этой популяции. У 347 пациентов с циррозом печени, получавших КПК для профилактики или лечения кровотечения, их введение было единственным фактором, связанным с возникновением тромбозов (5,5%) в краткосрочном периоде наблюдения [28] и отдельными случаями диссеминированного внутрисосудистого свертывания у пациентов с декомпенсированным циррозом печени [29]. Согласно современной позиции [8], в обычной клинической практике не рекомендуется превентивная коррекция фибриногена пациентам с циррозом печени, которым планируются инвазивные процедуры / хирургические вмешательства с высоким риском геморрагических осложнений. Повысить уровень фибриногена можно посредством введения криопреципитата или концентрата фибриногена. Криопреципитат получают из плазмы, он богат VWF, который и так повышен у пациентов с циррозом печени, что может создавать условия для тромбообразования. Концентрат фибриногена более предпочтителен в этих условиях, но он не зарегистрирован в Российской Федерации. Более того, его высокая стоимость ограничивает его широкое применение в мире [30, 31]. В ретроспективном исследовании 237 пациентов с циррозом печени и уровнем фибриногена менее 150 мг/дл изучалось воздействие трансфузий криопреципитата на динамику уровня фибриногена, частоту кровотечений и летальность. Уровень фибриногена вследствие данной меры повысился на 27,8 мг/дл, однако независимого эффекта трансфузий криопреципитата на частоту кровотечения и летальность выявлено не было [32].

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Доптелет. Номер регистрации ЛП-008094, дата регистрации 25.04.2022. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b2afa2c5-c3c6-4f5a-a2d0-fba60858720a.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доказано, что нарушения гемостаза при циррозе / тяжелых повреждениях печени (алкогольный гепатит, феномен острой печеночной недостаточности на фоне хронической) имеют сложный характер, так как затрагивают как про-, так и антикоагулянтные факторы, а также про- и антифибринолитические компоненты. Глобальные (скрининговые) тесты для оценки системы коагуляции в общей популяции не учитывают особенностей гемостаза и его компенсаторных возможностей при циррозе / тяжелых повреждениях печени.

Помимо нарушений в системе гемостаза, в развитии геморрагических осложнений играют роль некоагулопатические причины: декомпенсированная портальная гипертензия, травматизация варикозно расширенного сосуда с трофическими нарушениями стенки и т. д.

Тромбоцитопения – одно из наиболее частых гематологических отклонений при ХЗП. Частота тромбоцитопении у пациентов с ХЗП на стадии цирроза печени составляет 70%, на доцирротической стадии – 6%. Тромбоцитопения при циррозе печени и других тяжелых формах ее повреждения развивается вследствие секвестрации тромбоцитов в увеличенной селезенке и (или) дефицита тромбопоэтина.

В клинической практике для оценки первичного гемостаза при циррозе печени и других формах ее тяжелого повреждения достаточно подсчета тромбоцитов в периферической крови. Риск спонтанных кровотечений прогнозировать по тестам для оценки первичного гемостаза не представляется возможным. Нужно внимательно относиться к уровню тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$ и учитывать индивидуальные особенности пациента, проявления у него спонтанного геморрагического синдрома.

Традиционные лабораторные тесты для оценки вторичного (плазменного) гемостаза, такие как ПВ, МНО, АЧТВ, фибриноген, согласно современной позиции, не используются для оценки риска спонтанных кровотечений и не подлежат превентивной коррекции у пациентов с циррозом печени / тяжелыми формами ее повреждения. Применение вязкоэластичных тестов с этой целью требует дальнейшего изучения.

Не рекомендуется назначать пациентам с циррозом печени и другими формами ее тяжелого повреждения витамин К для коррекции увеличенного МНО, несмотря на такую многолетнюю практику. Не рекомендуется вводить свежезамороженную плазму в превентивных целях, особенно для профилактики спонтанных кровотечений. Превентивное лечение тромбоцитопении в целях профилактики спонтанных геморрагий – вопрос спорный из-за недостатка данных исследований. Внимания требует уровень тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$. Решения принимаются на индивидуальной основе.

В том случае, когда оценивается риск периоперационных осложнений, во внимание принимается уровень тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$, т. е. тяжелая тромбоцитопения, которая в этих ситуациях служит независимым фактором риска развития геморрагических осложнений.

При подготовке пациентов с циррозом / ХЗП к плановым инвазивным/хирургическим вмешательствам с высоким риском геморрагических осложнений целесообразна коррекция тяжелой тромбоцитопении ($< 50 \times 10^9/\text{л}$) с использованием пероральных низкомолекулярных агонистов рецепторов тромбопоэтина (аватромбопаг) согласно разработанной инструкции к препарату. При подготовке пациентов с циррозом / ХЗП к плановым инвазивным/хирургическим вмешательствам с высоким риском геморрагических осложнений рекомендуется отдавать предпочтение пероральным низкомолекулярным агонистам рецепторов тромбопоэтина (аватромбопаг) в сравнении с трансфузиями концентрата тромбоцитов, что обосновано простотой и безопасностью их использования в клинической практике. Коррекция тромбоцитопении в условиях экстренной и неотложной помощи пациентам с геморрагическими осложнениями на фоне цирроза / тяжелых повреждений печени осуществляется согласно разработанным стандартам локального и системного гемостаза. Агонисты рецептора тромбопоэтина в этих ситуациях не назначаются.

Согласно современной позиции, ПВ и АЧТВ недостаточны для оценки истинного риска кровотечения, когда пациенты с циррозом печени подвергаются инвазивным процедурам. На основании исследований, выполненных к настоящему времени, нет четкой ассоциации между изменениями МНО у пациентов со стабильным течением цирроза печени и риском кровотечения после инвазивных процедур / хирургических вмешательств. К независимым предикторам периоперационных геморрагических осложнений относят класс цирроза печени В или С по Чайлд – Пью, технические условия оперативного вмешательства, квалификацию выполняющего его специалиста и другие причины, прямо не связанные с гемостазом пациента.

Не рекомендуется превентивное введение концентратов протромбинового комплекса пациентам с циррозом / ХЗП для коррекции ПВ или МНО при планировании инвазивных вмешательств / хирургических процедур с высоким риском геморрагических осложнений, согласно современным данным. В соответствии с современной позицией, в обычной клинической практике не рекомендуется превентивная коррекция фибриногена пациентам с циррозом печени, которым планируются инвазивные процедуры / хирургические вмешательства с высоким риском геморрагических осложнений. Пациентам с циррозом печени не рекомендуются трансфузии свежезамороженной плазмы для коррекции уровня МНО в целях снижения частоты послеоперационных клинически значимых кровотечений.

Тромбоэластометрия, тромбоэластография для оценки гемостаза у пациентов с циррозом печени перспективны, позволяют оптимизировать трансфузии компонентов крови и должны далее изучаться.



Поступила / Received 17.08.2022
Поступила после рецензирования / Revised 02.09.2022
Принята в печать / Accepted 05.09.2022

Список литературы / References

- Blasi A. Coagulopathy in liver disease: Lack of an assessment tool. *World J Gastroenterol.* 2015;21(35):10062–10071. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i35.10062>.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В., Тихонов И.Н. *Цирроз и фиброз печени: клинические рекомендации*. М.; 2021. 99 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/715_1.
- Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V., Tikhonov I.N. *Cirrhosis and fibrosis of the liver: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 99 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/715_1.
- Moore A.H. Thrombocytopenia in Cirrhosis: A Review of Pathophysiology and Management Options. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2019;14(5):183–186. <https://doi.org/10.1002/cld.860>.
- Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in liver disease. *Can J Gastroenterol.* 2000;14(Suppl. D):60D–66D. <https://doi.org/10.1155/2000/617428>.
- Reverter J.C. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? Yes. *J Thromb Haemost.* 2006;4(4):717–720. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01887.x>.
- Tripodi A., Primignani M., Chantarangkul V., Clerici M., Dell'Era A., Fabris F. et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatology.* 2006;44(2):440–445. <https://doi.org/10.1002/hep.21266>.
- Budnick I.M., Davis J.P.E., Sundararaghavan A., Konkol S.B., Lau C.E., Alsobrooks J.P. et al. Transfusion with Cryoprecipitate for Very Low Fibrinogen Levels Does Not Affect Bleeding or Survival in Critically Ill Cirrhosis Patients. *Thromb Haemost.* 2021;121(10):1317–1325. <https://doi.org/10.1055/a-1355-3716>.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2022;76(5):1151–1184. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.09.003>.
- Меликян А.Л., Пустова Е.И., Цветаева Н.В., Егорова Е.К. *Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2021. 55 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/150_2.
- Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Tsvetaeva N.V., Egorova E.K. *Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in adults: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 55 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/150_2.
- Kaufman R.M., Djulbegovic B., Gernsheimer T., Kleinman S., Timmouth A.T., Capocelli K.E. et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med.* 2015;162(3):205–213. <https://doi.org/10.7326/M14-1589>.
- Northup P.G., Garcia-Pagan J.C., Garcia-Tsao G., Intagliata N.M., Superina R.A., Roberts L.N. 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. <https://doi.org/10.1002/hep.31646>.
- Alvaro D., Caporaso N., Giannini E.G., Iacobellis A., Morelli M., Toniutto P., Violi F. Procedure-related bleeding risk in patients with cirrhosis and severe thrombocytopenia. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(6):e13508. <https://doi.org/10.1111/eci.13508>.
- Park J.G., Park S.Y., Tak W.Y., Kwon Y.O., Jang S.Y., Lee Y.R. et al. Early complications after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: an analysis of 1,843 ablations in 1,211 patients in a single centre: experience over 10 years. *Clin Radiol.* 2017;72(8):692.e9–692.e15. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2017.03.001>.
- Soh H., Chun J., Hong S.W., Park S., Lee Y.B., Lee H.J. et al. Child-Pugh B or C Cirrhosis Increases the Risk for Bleeding Following Colonoscopic Polypectomy. *Gut Liver.* 2020;14(6):755–764. <https://doi.org/10.5009/gnl19131>.
- Hughes M., Prescott C., Ekeledo J. *Avatrombopag for treating thrombocytopenia in people with chronic liver disease needing a planned invasive procedure. Technology appraisal guidance*. NICE; 2020. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta626/>.
- Flisiak R., Antonov K., Drastich P., Jarcuska P., Maevskaya M., Makara M. et al. Practice Guidelines of the Central European Hepatologic Collaboration (CEHC) on the Use of Thrombopoietin Receptor Agonists in Patients with Chronic Liver Disease Undergoing Invasive Procedures. *J Clin Med.* 2021;10(22):5419. <https://doi.org/10.3390/jcm10225419>.
- Under the auspices of the Italian Association for the Study of Liver Diseases (AISF) and the Italian Society of Internal Medicine (SIMI). Hemostatic balance in patients with liver cirrhosis: Report of a consensus conference. *Dig Liver Dis.* 2016;48(5):455–467. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.02.008>.
- Kovalic A.J., Majeed C.N., Samji N.S., Thuluvath P.J., Satapathy S.K. Systematic review with meta-analysis: abnormalities in the international normalised ratio do not correlate with periprocedural bleeding events among patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(8):1298–1310. <https://doi.org/10.1111/apt.16078>.
- Giannini E.G., Giambruno E., Brunacci M., Plaz Torres M.C., Furnari M., Bodini G. et al. Low Fibrinogen Levels Are Associated with Bleeding After Varices Ligation in Thrombocytopenic Cirrhotic Patients. *Ann Hepatol.* 2018;17(5):830–835. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.0775>.
- Заболотских И.Б., Синьков С.В., Лебединский К.М., Буланов А.Ю., Ройтман Е.В. Периоперационное ведение пациентов с нарушениями системы гемостаза. *Анестезиология и реаниматология.* 2018;(1):58–81. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201801-02158>.
- Zabolotskikh I.B., Sinkov S.V., Lebedinskiy K.M., Bulanov A.Yu., Roitman E.V. Perioperative management of patients with hemostasis system disorders. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 2018;(1):58–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201801-02158>.
- Галстян Г.М. Применение концентратов протромбинового комплекса по утвержденным и неутвержденным показаниям: новые перспективы старых препаратов. *Гематология и трансфузиология.* 2018;63(1):78–91. <https://doi.org/10.25837/HAT.2018.30.1.008>.
- Galstyan G.M. Label and off-label applications of prothrombin complex concentrates. New perspectives of old drugs. *Gematologiya i Transfuziologiya.* 2018;63(1):78–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.25837/HAT.2018.30.1.008>.
- Terrault N., Chen Y.C., Izumi N., Kayali Z., Mitrut P., Tak W.Y. et al. Avatrombopag Before Procedures Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Chronic Liver Disease and Thrombocytopenia. *Gastroenterology.* 2018;155(3):705–718. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.05.025>.
- Poordad F., Terrault N.A., Alkhouri N., Tian W., Allen L.F., Rabinovitz M. Avatrombopag, an Alternate Treatment Option to Reduce Platelet Transfusions in Patients with Thrombocytopenia and Chronic Liver Disease-Integrated Analyses of 2 Phase 3 Studies. *Int J Hepatol.* 2020;5421632. <https://doi.org/10.1155/2020/5421632>.
- Hidaka H., Kurosaki M., Tanaka H., Kudo M., Abiru S., Igura T. et al. Lusutrombopag Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Thrombocytopenia Undergoing Invasive Procedures. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(6):1192–1200. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.11.047>.
- Peck-Radosavljevic M., Simon K., Iacobellis A., Hassanein T., Kayali Z., Tran A. et al. Lusutrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing Invasive Procedures (L-PLUS 2). *Hepatology.* 2019;70(4):1336–1348. <https://doi.org/10.1002/hep.30561>.
- Afdhal N.H., Giannini E.G., Tayyab G., Mohsin A., Lee J.W., Andriulli A. et al. Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2012;367(8):716–724. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110709>.
- Анисимов А.Ю., Верткин А.Л., Девятков А.В., Дзидзава И.И., Жигалова С.Б., Затевахин И.И. и др. *Клинические рекомендации по лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка*. Воронеж; 2014. 45 с. Режим доступа: https://www.mrcrb.ru/files/krovotecheniya_iz_varikoznorasshirenyx_ven_pishhevoda_i_zheludka.PDF.
- Anisimov A.Yu., Vertkin A.L., Devyatov A.V., Dzidzava I.I., Zhigalova S.B., Zatevakhin I.I. et al. *Clinical recommendations for the treatment of bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach*. Voronezh; 2014. 45 p. (In Russ.) Available at: https://www.mrcrb.ru/files/krovotecheniya_iz_varikoznorasshirenyx_ven_pishhevoda_i_zheludka.PDF.
- Tischendorf M., Fuchs A., Zeuzem S., Lange C.M. Use of prothrombin complex concentrates in patients with decompensated liver cirrhosis is associated with thromboembolic events. *J Hepatol.* 2019;70(4):800–801. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.11.019>.
- Harwood M., Robinson C., Wood P. Too much of a good thing: two cases of disseminated intravascular coagulation-like coagulopathy in patients with decompensated cirrhosis after administration of Prothrombinex-VF. *Intern Med J.* 2019;49(5):679–680. <https://doi.org/10.1111/imj.14272>.
- Franchini M., Lippi G. Fibrinogen replacement therapy: a critical review of the literature. *Blood Transfus.* 2012;10(1):23–27. <https://doi.org/10.2450/2011.0015-11>.
- Pereira A., Beltran J., Blasi A. Who advocates for cryoprecipitate? *Transfusion.* 2014;54(5):1442–1443. <https://doi.org/10.1111/trf.12563>.
- Lisman T., Porte R.J. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood.* 2010;116(6):878–885. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-261891>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Маевская М.В., Куркина И.А., Жаркова М.С.

Концепция статьи – Маевская М.В., Куркина И.А., Бессонова Е.Н., Морозов В.Г., Гейвандова Н.И.

Написание текста – Маевская М.В., Куркина И.А., Меликян А.Л.

Сбор и обработка материала – **Маевская М.В.**

Обзор литературы – **Маевская М.В.**

Перевод на английский язык – **Маевская М.В.**

Анализ материала – **Жаркова М.С., Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Куркина И.А., Бессонова Е.Н., Морозов В.Г., Гейвандова Н.И., Киценко Е.А., Корочанская Н.В., Меликян А.Л., Хоронько Ю.В.**

Редактирование – **Ивашкин В.Т., Куркина И.А., Меликян А.Л., Жаркова М.С.**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Жаркова М.С., Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Куркина И.А., Бессонова Е.Н., Морозов В.Г., Гейвандова Н.И., Киценко Е.А., Корочанская Н.В., Меликян А.Л., Хоронько Ю.В.**

Contribution of authors:

Study concept and design – **Marina V. Maevskaya, Irina A. Kurkina, Maria S. Zharkova**

Concept of the article – **Marina V. Maevskaya, Irina A. Kurkina, Elena N. Bessonova, Viacheslav G. Morozov, Natalia I. Geyvandova**

Text development – **Marina V. Maevskaya, Irina A. Kurkina, Anait L. Melikyan**

Collection and processing of material – **Marina V. Maevskaya**

Literature review – **Marina V. Maevskaya**

Translation into English – **Marina V. Maevskaya**

Material analysis – **Maria S. Zharkova, Vladimir T. Ivashkin, Marina V. Maevskaya, Irina A. Kurkina, Elena N. Bessonova, Viacheslav G. Morozov, Natalia I. Geyvandova, Evgeniy A. Kitzenko, Natalia V. Korochanskaya, Anait L. Melikyan, Yuriy V. Khoronko**

Editing – **Vladimir T. Ivashkin, Irina A. Kurkina, Anait L. Melikyan, Maria S. Zharkova**

Approval of the final version of the article – **Maria S. Zharkova, Vladimir T. Ivashkin, Marina V. Maevskaya, Irina A. Kurkina, Elena N. Bessonova, Viacheslav G. Morozov, Natalia I. Geyvandova, Evgeniy A. Kitzenko, Natalia V. Korochanskaya, Anait L. Melikyan, Yuriy V. Khoronko**

Информация об авторах:

Маевская Марина Викторовна, д.м.н., профессор, консультант лечебно-диагностического отделения №3 Университетской клинической больницы №2, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>; mvmaevskaya@me.com

Жаркова Мария Сергеевна, к.м.н., заведующая гепатологическим отделением Университетской клинической больницы №2, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>; zharkovamaria@mail.ru

Ивашкин Владимир Трофимович, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>; ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru

Бессонова Елена Николаевна, д.м.н., доцент, главный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Свердловской области, руководитель Свердловского областного гепатологического центра, Свердловская областная клиническая больница №1; 602102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185; <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>; ben@okb1.ru

Гейвандова Наталья Иогановна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0001-5920-5703>; ngeyvandova@yandex.ru

Киценко Евгений Александрович, д.м.н., профессор лаборатории экстренной хирургии и портальной гипертензии, Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского; 119991, Россия, Москва, Абрикосовский пер., д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-8268-3129>; kitsenko-surgeon@mail.ru

Корочанская Наталья Всеволодовна, д.м.н., главный гастроэнтеролог Краснодарского края, руководитель гастроэнтерологического центра, Краевая клиническая больница №2; 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6/2; профессор кафедры хирургии №3, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>; nvk-gastro@mail.ru

Куркина Ирина Александровна, заведующая отделением клинической трансфузиологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1762-4760>; kyrkinaia@rambler.ru

Меликян Анаит Левонян, д.м.н., заведующая отделением стандартизации методов лечения гематологических заболеваний, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 125167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-2119-3775>; anoblood@mail.ru

Морозов Вячеслав Геннадьевич, д.м.н., профессор, директор, ООО Медицинская компания «Гепатолог»; 443063, Россия, Самара, ул. Сердобская, д. 36А; <https://orcid.org/0000-0002-4451-7891>; viacheslavmorozov@yandex.ru

Хоронько Юрий Владиленович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, врач-хирург отделения хирургического клинического университета, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; <https://orcid.org/0000-0002-3752-3193>; khoronko507@gmail.com

Information about the authors:

Marina V. Maevskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Consultant, Diagnostic and Treatment Department No. 3, University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>; mvmaevskaya@me.com

Maria S. Zharkova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Hepatological Department, University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>; zharkovamaria@mail.ru

Vladimir T. Ivashkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>; ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru

Elena N. Bessonova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Sverdlovsk Region, Head of the Sverdlovsk Regional Hepatological Center, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 185, Volgogradskaya St., Yekaterinburg, 602102, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>; ben@okb1.ru

Natalia I. Geyvandova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5920-5703>; ngeyvandova@yandex.ru

Evgeniy A. Kitsenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Laboratory of Emergency Surgery and Portal Hypertension, Russian Scientific Center of Surgery named after academician B.V. Petrovsky; 2, Abrikosovsky Lane, Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8268-3129>; kitsenko-surgeon@mail.ru

Natalia V. Korochanskaya, Dr. Sci. (Med.), Chief Gastroenterologist of the Krasnodar Territory, Head of the Gastroenterological Center, Regional Clinical Hospital No. 2; 6/2, Krasnykh Partizan St., Krasnodar, 350012, Russia; Professor of the Department of Surgery No. 3, Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>; nvk-gastro@mail.ru

Irina A. Kurkina, Head of the Department of Clinical Transfusiology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1762-4760>; kyrkinaia@rambler.ru

Anait L. Melikyan, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Standardization of Treatment Methods for Hematological Diseases, National Medical Research Center for Hematology; 4, Novy Zykovsky Proezd, Moscow, 125167, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2119-3775>; anoblood@mail.ru

Viacheslav G. Morozov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Medical Company "Hepatologist"; 36A, Serdobsкая St., Samara, 443063, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4451-7891>; viacheslavmorozov@yandex.ru

Yury V. Khoronko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Surgeon of the Department of the Surgical Clinic of the University, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevskiy Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3752-3193>; khoronko507@gmail.com