



Коррекция тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени перед плановыми хирургическими вмешательствами / инвазивными процедурами (соглашение специалистов)

М.В. Маевская^{1,§}, М.Ю. Надинская^{1,§,*}, Е.Н. Бессонова^{2,3}, Н.И. Гейвандова^{4,5}, М.С. Жаркова¹, Е.А. Киценко⁶, Н.В. Корочанская^{7,8}, И.А. Куркина¹, А.Л. Меликян⁹, В.Г. Морозов¹⁰, Ю.В. Хоронько¹¹, Т.А. Деева¹, К.А. Гуляева¹, В.Т. Ивашкин¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

³ ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ставрополь, Российская Федерация

⁵ ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, Российская Федерация

⁶ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

⁸ ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Российская Федерация

⁹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

¹⁰ Медицинская компания «Гепатолог», Самара, Российская Федерация

¹¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Введение. В результате портальной гипертензии (секвестрация тромбоцитов в увеличенной селезенке) и печеночной недостаточности (снижение синтеза тромбопоэтина в печени) при циррозе печени развивается тромбоцитопения, которая ассоциирована с риском перипроцедурных/периоперационных геморрагических осложнений. На сегодняшний день остаются вопросы по стратификации риска геморрагических осложнений, роли прогностического значения тромбоцитопении, а также необходимости и методам медикаментозной коррекции тромбоцитопении.

Материалы и методы. Российское общество по изучению печени объединило экспертов в области терапевтической и хирургической гепатологии, гематологии, трансфузиологии для вынесения аргументированных рекомендаций и положений по проблеме «Коррекция тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени перед плановыми хирургическими вмешательствами / инвазивными процедурами».

Результаты. Формулировка актуальных клинических вопросов осуществлялась по принципу PICO (patient or population; intervention; comparison; outcome). Эксперты работали по упрощенному дельфийскому методу, сформулировали пять вопросов и дали на них аргументированные ответы, оформленные как «рекомендации и положения для клинической практики» с комментариями на основе принципов доказательной медицины. В основу формулировки вопросов, рекомендаций и положений лег критический анализ медицинской литературы, найденной по ключевым словам в англоязычных и русскоязычных базах данных. Объединить сформулированные вопросы можно в четыре категории: стратификация риска геморрагических осложнений, прогностическое значение тромбоцитопении, необходимость и методы медикаментозной коррекции тромбоцитопении, снижение риска геморрагических осложнений.

Выводы. Результаты работы экспертов имеют прямое отношение к качественному ведению пациентов с циррозом печени и тромбоцитопенией перед плановыми инвазивными процедурами / хирургическими вмешательствами; сформулированные экспертами рекомендации и положения могут использоваться в клинической практике.

[§] М.В. Маевская и М.Ю. Надинская в равной степени внесли вклад в эту работу и должны считаться первыми соавторами.

Ключевые слова: PICO, тромбоцитопения, гемостаз, геморрагические осложнения, тромбоз, коррекция тромбоцитопении, агонисты рецептора тромбопоэтина, аТПО-р, элтромбопаг, лусутромбопаг, аватромбопаг, ромиплостим

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Маевская М.В., Надинская М.Ю., Бессонова Е.Н., Гейвандова Н.И., Жаркова М.С., Киценко Е.А., Корочанская Н.В., Куркина И.А., Меликян А.Л., Морозов В.Г., Хоронько Ю.В., Деева Т.А., Гуляева К.А., Ивашкин В.Т. Коррекция тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени перед плановыми хирургическими вмешательствами / инвазивными процедурами (соглашение специалистов). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1032-2784>

Correction of Thrombocytopenia before Elective Surgery / Invasive Procedures in Patients with Liver Cirrhosis (Experts' Agreement)

Marina V. Maevskaya^{1,§}, Maria Yu. Nadinskaia^{1,§,*}, Elena N. Bessonova^{2,3}, Natalia I. Geyvandova^{4,5}, Maria S. Zharkova¹, Evgeniy A. Kitsenko⁶, Natalia V. Korochanskaya^{7,8}, Irina A. Kurkina¹, Anait L. Melikyan⁹, Viacheslav G. Morozov¹⁰, Yury V. Khoronko¹¹, Tatiana A. Deeva¹, Kseniya A. Gulyaeva¹, Vladimir T. Ivashkin¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

³ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russian Federation

⁴ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

⁵ Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russian Federation

⁶ Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russian Federation

⁷ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

⁸ Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russian Federation

⁹ National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Medical Company "Hepatologist", Samara, Russian Federation

¹¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Introduction. As a result of portal hypertension (sequestration of platelets in an enlarged spleen) and liver failure (decreased production of thrombopoietin in the liver) in liver cirrhosis, thrombocytopenia develops, which is associated with the risk of periprocedural/perioperative bleeding complications. There are still unresolved questions regarding risk stratification of bleeding complications, the prognostic role of thrombocytopenia, as well as the need for treatment of thrombocytopenia and its methods.

Materials and methods. The Russian Scientific Liver Society selected a panel of experts in the field of therapeutic and surgical hepatology, hematology, transfusion medicine to make reasoned statements and recommendations on the issue of treatment of thrombocytopenia before elective surgery / invasive procedures in patients with liver cirrhosis.

Results. Relevant clinical issues were determined based on the PICO principle (patient or population, intervention, comparison, outcome). The Delphi panel made five questions and gave reasoned answers, framed as 'clinical practice recommendations and statements' with evidence-based comments. The questions and statements were based on the results of search and critical analysis of medical literature using keywords in English- and Russian-language databases. The formulated questions could be combined into four categories: bleeding risk stratification, the prognostic value of thrombocytopenia, the necessity and methods of thrombocytopenia drug correction, and bleeding risk reduction.

Conclusions. The results of experts' work are directly related to high-quality management of patients with liver cirrhosis and thrombocytopenia, who have scheduled invasive procedures/surgery. Thus, this recommendations and statements can be used in clinical practice.

Keywords: PICO, thrombocytopenia, hemostasis, bleeding complications, thrombosis, thrombocytopenia correction, thrombopoietin receptor agonists, TPO-RAs, eltrombopag, lusutrombopag, avatrombopag, romiplostim

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

For citation: Maevskaya M.V., Nadinskaia M.Yu., Bessonova E.N., Geyvandova N.I., Zharkova M.S., Kitsenko E.A., Korochanskaya N.V., Kurkina I.A., Melikyan A.L., Morozov V.G., Khoronko Yu.V., Deeva T.A., Gulyaeva K.A., Ivashkin V.T. Correction of Thrombocytopenia before Elective Surgery / Invasive Procedures in Patients with Liver Cirrhosis (Experts' Agreement). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1032-2784>

[§] Marina V. Maevskaya and Maria Yu. Nadinskaia contributed equally to this work and should be considered first co-authors.

Введение

Цирроз печени (ЦП) — финальная стадия хронических диффузных заболеваний печени, характеризуется развитием тяжелых осложнений и потенциально несет в себе большую финансовую нагрузку на государство. В основе осложнений ЦП лежит портальная гипертензия, к которой со временем присоединяется печеночная недостаточность [1–3].

Одним из клинических проявлений портальной гипертензии являются спленомегалия и гиперспленизм — снижение концентрации форменных элементов крови, в частности тромбоцитов, за счет их секвестрации и повышенного разрушения в селезенке [4, 5]. Другим патогенетическим фактором тромбоцитопении у пациентов с ЦП является уменьшение выработки тромбопоэтина (ТПО) при снижении синтетической функции печени [6–8]. Вклад в развитие тромбоцитопении за счет прямого миелосупрессивного эффекта могут внести этиологические факторы заболевания печени, например вирусы гепатитов [9, 10], алкоголь [11], перегрузка железом [12], а также прием некоторых лекарственных препаратов [13, 14] или наличие самостоятельного гематологического заболевания [15].

Тромбоциты образуются в костном мозге из мегакариоцитов. Из каждого мегакариоцита при его фрагментации появляются тысячи тромбоцитов, которые играют ключевую роль в первичном гемостазе [16–18].

Основной регулятор продукции тромбоцитов в костном мозге, ТПО, синтезируется преимущественно в печени, в небольших количествах — в почках и костном мозге [19–23]. ТПО стимулирует дифференцировку мегакариоцитов из клеток-предшественниц, пролиферацию мегакариоцитов и действует синергически с другими гемопоэтическими цитокинами, такими как интерлейкин-3 (interleukin-3, IL-3), интерлейкин-11 (IL-11) и фактор стволовых клеток (stem cell factor, SCF) [24–26]. В экспериментальных исследованиях показано, что в отсутствие ТПО или его рецептора (с-MPL) костный мозг продолжает продукцию тромбоцитов, что указывает на роль других регуляторов в процессе тромбоцитогенеза [27, 28].

Под тромбоцитопенией понимают снижение концентрации тромбоцитов в периферической крови $< 150 \times 10^9/\text{л}$. Частота тромбоцитопении при ЦП составляет 56–86 % [2, 29–31]. В зависимости от степени выраженности выделяют: легкую (от 100 до $150 \times 10^9/\text{л}$), умеренную (от 50 до $100 \times 10^9/\text{л}$) и тяжелую тромбоцитопению ($< 50 \times 10^9/\text{л}$)¹ [32–34]. Частота тяжелой тромбоцитопении, по данным разных исследований, варьирует от 1 до 14 % [30, 31, 34, 35], увеличиваясь при декомпенсации ЦП [31, 36–38].

Из-за крайне низкого риска развития спонтанных кровотечений, тромбоцитопения при ЦП, как правило, не требует коррекции, пока концентрация тромбоцитов не снизится менее $20 \times 10^9/\text{л}$. Вопрос коррекции тромбоцитопении встает, когда пациент с ЦП нуждается в инвазивной процедуре / оперативном вмешательстве. В этих условиях необходимо оценить риск перипроцедурных/периоперационных геморрагических осложнений и, при необходимости, провести коррекцию уровня тромбоцитов, а также других факторов гемостаза. Пациенты с ЦП и тяжелой тромбоцитопенией нередко получают отказ в выполнении плановых инвазивных процедур / оперативных вмешательств из-за отсутствия единых рекомендаций по данному вопросу.

В представленном документе рассматриваются прогностическое значение тромбоцитопении в оценке риска кровотечений у пациентов с ЦП при выполнении им плановых инвазивных процедур / хирургических вмешательств, показания и критерии эффективности различных способов коррекции тромбоцитопении в этих условиях.

Материалы и методы

Для актуализации практических вопросов по теме «коррекция тромбоцитопении у пациентов с ЦП при подготовке к плановым инвазивным процедурам / хирургическим вмешательствам» и разработки положений в помощь практикующему врачу Российским обществом по изучению печени (РОПИП) был создан экспертный совет, в состав которого вошли ведущие специалисты РФ в области терапевтической и хирургической гепатологии, гематологии, трансфузиологии. В состав экспертной группы вошли семь специалистов гастроэнтерологов/гепатологов терапевтического профиля (М.В. Маевская, М.Ю. Надинская, Е.Н. Бессонова, Н.И. Гейвандова, М.С. Жаркова, Н.В. Корочанская, В.Г. Морозов); два хирурга, специализирующихся в области портальной гипертензии (Е.А. Киценко, Ю.В. Хоронько); один ведущий гематолог (А.Л. Меликян); один ведущий трансфузиолог (И.А. Куркина). Еще два сертифицированных специалиста-гастроэнтеролога работали с литературой и текстом (Т.А. Деева, К.А. Гуляева). Научное руководство проектом осуществлялось главным внештатным специалистом-гастроэнтерологом МЗ РФ, президентом РОПИП, академиком В.Т. Ивашкиным.

До начала работы над соглашением несколько экспертов встречались в очном формате для обсуждения актуальности тромбоцитопении при циррозе в клинической практике РФ, обобщили свое мнение в форме публикации [39] и высказали необходимость создания соглашения по коррекции тромбоцитопении у пациентов с ЦП перед

¹ Клинические рекомендации: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых. 2021. Одобрено Научно-практическим Советом МЗ РФ. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/150_2 (дата обращения: 27.10.2023).

плановыми инвазивными процедурами / хирургическими вмешательствами.

В работе над настоящим соглашением перед экспертами стояло несколько задач. В части, одна из них заключалась в стратификации риска перипроцедурных (возникающих во время/после инвазивной процедуры) и периоперационных (возникающих во время/после операции) геморрагических осложнений у пациентов с ЦП на основании данных литературы и собственного опыта. Другая заключалась в выборе пороговой концентрации тромбоцитов для выполнения инвазивных процедур / хирургических вмешательств в зависимости от риска геморрагических осложнений.

Клинические проблемы формулировались в виде вопросов с использованием методики PICO: актуализировалась проблема пациента или популяции (Patient or Population), выбиралось вмешательство или метод (Intervention), проводилось его сравнение, если это было возможным (Comparison), и обсуждался результат (Outcome) [40].

После того как вопросы были сформулированы, они обсуждались экспертами в онлайн-формате, часть вопросов была модифицирована. Ответы на вопросы были подготовлены в виде положений и обоснованы. Эксперты работали по упрощенному дельфийскому методу. Для одобрения сформулированных положений для практикующих врачей экспертами применялись следующие правила: если положение было одобрено менее чем 50 % экспертов, то оно было пересмотрено и повторно представлено для обсуждения и голосования по дельфийскому методу; если положение было одобрено 50–75 % экспертов, то оно было доработано и принято без повторного голосования; если положение было одобрено 75–90 % экспертов, то оно принималось с учетом комментариев; если положение было одобрено более 95 % экспертов, то оно принималось без поправок [41].

За период работы у экспертов было 4 онлайн-встречи, 3 раунда голосования, а также переписка и другие формы удаленной коммуникации (индивидуальные и групповые телефонные звонки). В результате эксперты пришли к соглашению, то есть все положения были обсуждены, скорректированы и единогласно одобрены.

Для обоснования положений эксперты проводили расширенный литературный поиск на английском языке по следующим ключевым словам: "Procedural Bleeding" OR "Perioperative Bleeding" OR "Surgical risk" OR "Surgical procedures" OR "Haemostasis" OR "Hemostasis" OR "Correction of Haemostatic alterations" OR "Correction of Hemostatic alterations" OR "Invasive procedures" OR "Thrombocytopenia" OR "Correction of thrombocytopenia" OR "Correction of platelet count" OR "Thrombopoietin" AND "Liver Cirrhosis (LC)" с включением всех видов исследований.

Расширенный литературный поиск по каталогу с включением всех видов публикаций осуществлялся на русском языке по базам данных RusMed и eLibrary по следующим ключевым словам: «Процедурное кровотечение» ИЛИ «Периоперационное кровотечение» ИЛИ «Хирургический риск» ИЛИ «Хирургические процедуры» ИЛИ «Гемостаз» ИЛИ «Коррекция гемостатических нарушений» ИЛИ «Инвазивные процедуры» ИЛИ «Тромбоцитопения» ИЛИ «Коррекция тромбоцитопении» ИЛИ «Тромбопоэтин» И «Цирроз печени».

Поиск клинических рекомендаций (КР) по ключевым словам проводился на электронном ресурсе «Рубрикатор КР МЗ РФ»: обнаружено два документа: «Цирроз и фиброз печени», ID 715¹ и «Иммунная тромбоцитопения», ID 699².

Экспертами единогласно было принято решение об использовании в отдельных клинических ситуациях пороговых значений концентрации тромбоцитов для пациентов с ЦП, которые разработаны для пациентов с иммунной тромбоцитопенией при проведении им плановых инвазивных процедур / хирургических вмешательств² [42].

Уровень доказательности оценивался по критериям Оксфордского центра доказательной медицины³ и правилам, разработанным для одобрения клинических рекомендаций МЗ РФ (табл. 1 и 2)⁴.

Вопросы диагностики и коррекции плазменного гемостаза в данном соглашении специалистов не освещаются, с ними можно ознакомиться в соответствующих публикациях [43–45] и федеральных и локальных нормативных документах^{5,6}.

¹ Клинические рекомендации: цирроз и фиброз печени. 2021. Одобрено Научно-практическим советом МЗ РФ. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/715_1 (дата обращения: 27.10.2023).

² Клинические рекомендации: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых. 2021. Одобрено Научно-практическим советом МЗ РФ. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/150_2 (дата обращения: 27.10.2023).

³ Group CLoEW. The Oxford 2011 Levels Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. URL: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/cebm-levels-of-evidence> (дата обращения: 27.10.2023).

⁴ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» (Зарегистрирован 08.05.2019 № 54588) с изменениями в приложениях № 1, 2 и 3 от 23 июня 2020 г. № 617-н. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201905080038?index=13> (дата обращения: 27.10.2023).

⁵ Методические рекомендации: периоперационная инфузионная терапия у взрослых. 2021. Утверждены президиумом Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». URL: <https://apicr.minzdrav.gov.ru/Files/recomend/MP132.PDF> (дата обращения: 27.10.2023).

⁶ Методические рекомендации: периоперационное ведение взрослых пациентов с сопутствующими заболеваниями печени. 2021. Утверждены президиумом Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». URL: <https://apicr.minzdrav.gov.ru/Files/recomend/%D0%9C%D0%A0136.pdf> (дата обращения: 27.10.2023).

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов диагностики, профилактики, лечения и реабилитации

УДД	Расшифровка	
	Для методов диагностики (диагностических вмешательств)	Для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай — контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Примечание: УДД — уровень достоверности доказательств.

Таблица 2. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Примечание: УУР — уровень убедительности рекомендаций.

Вопросы и положения, рекомендации

Как стратифицируется риск геморрагических осложнений при выполнении плановых инвазивных процедур / хирургических вмешательств у пациентов с ЦП?

Положение. Плановые инвазивные процедуры / хирургические вмешательства у пациентов с ЦП классифицируются как процедуры с низким ($\leq 1,5\%$) и высоким ($> 1,5\%$) риском геморрагических осложнений.
(УДД — 3, 100 % согласие)

При выполнении инвазивных процедур / хирургических вмешательств у любой категории пациентов риск кровотечения оценивается в зависимости от характера процедуры, техники выполнения, опыта оператора, числа процедур, наличия врожденной патологии системы гемостаза, влияния системных факторов (анемия, инфекции, заболевания почек, злокачественные опухоли), приема лекарственных препаратов, влияющих на систему гемостаза, а также возможности остановки активного кровотечения в случае его возникновения [44, 46–49].

У пациентов с ЦП на риск кровотечения существенное влияние оказывают дополнительные факторы, обусловленные заболеванием печени: в частности, нарушение синтетической функции печени, приводящее к снижению продукции прокоагулянтов и антикоагулянтов; тромбоцитопения; портальная гипертензия; декомпенсация заболевания и развитие острой печеночной недостаточности на фоне хронической (acute-on-chronic liver failure, ACLF) [45, 48, 50–53].

Несмотря на то что у каждого пациента с ЦП вклад связанных и не связанных с заболеванием печени факторов в риск развития перипроцедурного кровотечения индивидуален, международные руководства и экспертные заключения классифицируют этот риск, как и у пациентов без ЦП, на низкий и высокий [45–48, 54].

К процедурам с низким уровнем риска относят те, при которых ожидается, что сильное кровотечение произойдет в $\leq 1,5\%$ случаев и/или если оно произойдет, его можно легко остановить. К процедурам высокого риска относят вмешательства с риском сильного кровотечения $> 1,5\%$ и/или если кровотечение возникает, оно может быть трудно контролируемым или приводить к катастрофическим последствиям, даже в небольших количествах (например, кровотечение в центральной нервной системе) [45–48, 55] (табл. 3 и 4).

Какое прогностическое значение имеет тромбоцитопения в оценке риска кровотечений у пациентов с ЦП при проведении плановых инвазивных процедур и оперативных вмешательств?

Положение. Тромбоцитопения может быть одним из факторов риска развития кровотечения при проведении плановых инвазивных процедур и оперативных вмешательств у пациентов с ЦП.
(УДД — 3, 100 % согласие)

К настоящему времени накоплен значительный опыт оценки риска кровотечений у пациентов с ЦП при выполнении инвазивных вмешательств и изучена его ассоциация с выраженностью тромбоцитопении.

В ряде исследований установлено, что концентрация тромбоцитов в крови у пациентов с ЦП не играет значимой роли в прогнозе риска кровотечений при выполнении наиболее частых в гепатологической практике инвазивных процедур, таких как лапароцентез [56–59], торакоцентез [60, 61], трансъюгулярное измерение градиента венозного давления в печени [62]; эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) [63, 64]; выполнение трансъюгулярной, чрескожной или лапароскопической биопсии печени [61, 65–69].

В исследовании D.R. Kitchin et al. [70] показано, что если при выполнении чрескожной биопсии печени концентрация тромбоцитов в крови составляет $\geq 25 \times 10^9/\text{л}$, а уровень протромбина, оцененный по международному нормализованному отношению (МНО), ≤ 2 , риск геморрагических осложнений не увеличивается, а количество трансфузий свежезамороженной плазмы и концентрата тромбоцитов значительно уменьшается.

У пациентов с ЦП также не выявлено ассоциации между концентрацией тромбоцитов, уровнем протромбина и перипроцедурным кровотечением при выполнении других манипуляций: катетеризации центральных вен [61, 71], колоноскопии с полипэктомией, эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии с папиллосфинктеротомией [72, 73], простой экстракции зуба с возможностью эффективного локального гемостаза [74], множественных экстракций зубов (10 и более) в процессе подготовки к трансплантации печени [75].

Аналогичные данные получены в недавно опубликованном крупном мультицентровом международном проспективном исследовании PROC-BLeeD [76]. Концентрация тромбоцитов не влияла на риск геморрагических осложнений при выполнении 3006 наиболее распространенных эндоскопических, чрескожных, сосудистых и стоматологических вмешательств низкого и высокого риска кровотечений 1187 пациентам с ЦП, из которых 57,1 % относились к классу С по шкале Чайлда — Пью [76].

В других исследованиях, напротив, сообщается о повышенном риске перипроцедурного кровотечения у пациентов с ЦП и тяжелой тромбоцитопенией. Так, в одном из самых больших исследований — HALT-C [49], в котором выполнено 2740 чрескожных биопсий печени пациентам

с тяжелым фиброзом / компенсированным ЦП (≤ 7 баллов по шкале Чайлда — Пью), тромбоцитопения от 50 до $60 \times 10^9/\text{л}$ служила фактором риска перипроцедурного кровотечения (гемоперитонеум, субкапсулярная гематома, гемобилия, гемоторакс).

В двух других исследованиях концентрация тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ являлась фактором риска гемоперитонеума после выполнения радиочастотной абляции (РЧА) пациентам с ЦП и гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) [77, 78] и кишечного кровотечения после полипэктомии из толстой кишки [72].

В исследовании N. Cocero et al. [79] тяжелая тромбоцитопения ($\leq 40 \times 10^9/\text{л}$) и МНО $> 2,5$ служили факторами риска кровотечения после хирургических вмешательств в полости рта. Еще в одном исследовании J.B. Medina et al. [80] интраоперационное кровотечение при экстракции зубов у пациентов с ЦП было ассоциировано с тромбоцитопенией ($p = 0,026$), однако пациенты с концентрацией тромбоцитов $> 16 \times 10^9/\text{л}$ и показателем МНО < 3 не нуждались в предварительном переливании компонентов крови, а местного гемостаза было достаточно для купирования геморрагических осложнений.

В исследовании S.A. McCluskey et al. [81] выявлены семь независимых предикторов массивных трансфузий во время выполнения трансплантации печени, среди них концентрация тромбоцитов $\leq 70 \times 10^9/\text{л}$.

В практике общей хирургии самой частой операцией является холецистэктомия. Риск развития желчнокаменной болезни при ЦП выше популяционного в 2–4 раза и увеличивается при декомпенсации цирроза [82–84]. В исследовании L. Perkins et al. [85] показано, что концентрация тромбоцитов $< 150 \times 10^9/\text{л}$ и показатель МНО $> 1,2$ ассоциированы с повышенным риском развития осложнений после холецистэктомии, таких как анемия и коагулопатия, а также необходимостью переливаний компонентов крови. Эти же осложнения чаще развивались у пациентов со значением > 8 баллов в модели оценки терминальной стадии заболеваний печени (model for end-stage liver disease, MELD) [85]. Аналогичные данные получены в исследовании G. Currò et al. [86]: периоперационные геморрагические осложнения при проведении лапароскопической холецистэктомии чаще наблюдались у пациентов с декомпенсированным ЦП — классом С по шкале Чайлда — Пью. Данные этих и других исследований [87–90] свидетельствуют о значимом влиянии степени декомпенсации ЦП на риск развития периоперационных геморрагических осложнений.

В недавно опубликованном нарративном обзоре, проведенном рабочей группой Итальянской ассоциации по изучению печени (The Italian Association for the Study of the Liver, AISF) и Итальянского общества по внутренним болезням (The Italian Society of Internal Medicine,

SIMI) [91] у пациентов с ЦП изучалась связь между тяжелой тромбоцитопенией и риском перипроцедурного кровотечения при выполнении плановых инвазивных процедур / оперативных вмешательств, таких как биопсия печени, лапароскопические вмешательства, инвазивные эндоскопические процедуры, термическая абляция опухолей, хирургия печени. Авторы обзора пришли к выводу, что трудно определить целевое количество тромбоцитов, которое может быть надежным маркером риска перипроцедурного кровотечения [91].

Как определить истинную концентрацию тромбоцитов в крови у пациентов с ЦП и тяжелой тромбоцитопенией на автоматическом гематологическом анализаторе?

Рекомендация. Пациентам с ЦП и тяжелой тромбоцитопенией ($< 50 \times 10^9/\text{л}$) по результатам исследования общего анализа крови на автоматическом гематологическом анализаторе для исключения ложной тромбоцитопении необходимо взять образец крови в пробирку с антикоагулянтом — цитратом натрия и повторно исследовать содержание тромбоцитов на автоматическом гематологическом анализаторе.

(УДД — 3, сильная рекомендация, 100 % согласие)

В клинической практике при использовании автоматического гематологического анализатора врач может столкнуться с ложной тромбоцитопенией или псевдотромбоцитопенией. Этот феномен возникает *in vitro*, когда в пробирке с кровью, стабилизированной калиевыми солями этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), формируются тромбоцитарные агрегаты под действием ЭДТА-зависимых антитромбоцитарных антител [42, 92].

Добавление в пробирку с венозной кровью цитрата натрия позволяет избежать этого феномена и определить истинную концентрацию тромбоцитов на автоматическом гематологическом анализаторе, при этом другие показатели гемограммы не оцениваются.

Изучение функциональных свойств тромбоцитов, в частности их способности к агрегации или адгезии, у пациентов с ЦП в рутинной клинической практике проводить нецелесообразно: результаты этих тестов искажаются вследствие тромбоцитопении и не позволяют прогнозировать риск кровотечений и/или тромбозов. Следует отметить, что даже выраженная тромбоцитопения у пациентов с ЦП может сопровождаться изменением их свойств в сторону повышения протромботического потенциала за счет увеличения концентрации фактора Виллебранда и снижения ADAMTS13 (A disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin-1-like domains, member 13 — дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондин-1-подобными доменами, 13-й член семейства) [93, 94].

Как изменяются клинические исходы у пациентов с ЦП при коррекции тяжелой тромбоцитопении ($< 50 \times 10^9/\text{л}$) перед проведением плановых инвазивных процедур / оперативных вмешательств?

Положение. Применение агонистов рецептора тромбопоэтина (аТПО-р) (в РФ зарегистрирован препарат аватромбопаг) у пациентов с ЦП и тяжелой тромбоцитопенией ($< 50 \times 10^9/\text{л}$) при подготовке к плановым инвазивным процедурам / оперативным вмешательствам приводит к увеличению концентрации тромбоцитов, уменьшению числа перипроцедурных/периоперационных кровотечений и потребности в переливаниях концентрата тромбоцитов по поводу этих осложнений при профиле безопасности, сопоставимом с плацебо. **(УДД — 1, 100 % согласие)**

На протяжении многих лет коррекция тромбоцитопении перед проведением инвазивных процедур / оперативных вмешательств была возможной только путем переливания концентрата тромбоцитов.

Современные рекомендации международных профессиональных организаций, основанные на анализе большого числа клинических исследований, свидетельствуют об отсутствии влияния переливания концентрата тромбоцитов перед проведением инвазивных процедур / оперативных вмешательств на риск перипроцедурного кровотечения [44, 48, 70, 76, 95]. Более того, в исследовании PROC-BLeED получены данные, что превентивная коррекция тромбоцитопении трансфузиями концентрата тромбоцитов (чаще проводилась пациентам с тяжелой тромбоцитопенией) повышает риск перипроцедурного кровотечения у пациентов с ЦП при выполнении различных инвазивных процедур по сравнению с теми пациентами, кому трансфузия не проводилась (6,5 % vs. 2,2 %; $p = 0,024$) [76]. В этом же исследовании превентивное переливание плазмы оказывало аналогичный эффект: у пациентов с ЦП риск перипроцедурного кровотечения повышался (9,7 % vs. 2,1 %; $p < 0,001$) [76], аналогичные данные получены и в других работах [95–97].

Безусловно, переливание концентрата тромбоцитов остается мерой спасения у пациентов с ЦП и тяжелой тромбоцитопенией для ее коррекции в случае необходимости проведения экстренных процедур или при развитии периоперационных кровотечений [43]. Необходимо принимать во внимание, что перелитые тромбоциты имеют короткий срок жизни (3–4 дня), который при ЦП становится еще меньше за счет секвестрации перелитых тромбоцитов увеличенной селезенкой [8, 34, 43, 98, 99]. Сама процедура может осложняться тяжелыми посттрансфузионными реакциями, такими как острое повреждение легких [100–103], перегрузка объемом сосудистого русла [100–103], аллергические и анафилактические трансфузионные реакции [104, 105], острые гемолитические

трансфузионные реакции [104, 106], септический шок [104, 107, 108].

В настоящее время в качестве альтернативы для коррекции тяжелой ($< 50 \times 10^9/\text{л}$) тромбоцитопении перед проведением плановых инвазивных/хирургических вмешательств используются аТПО-р. Первоначально эти препараты были разработаны для лечения пациентов с иммунной тромбоцитопенией [109]. У пациентов с хроническими заболеваниями печени аТПО-р оказывают заместительный эффект в условиях сниженной продукции ТПО [110].

Связывание лиганда (ТПО или аТПО-р) с рецептором ТПО (с-MPL) на мегакариоците вызывает конформационное изменение рецептора с последующей активацией различных сигнальных путей, включая JAK2/STAT5 (Janus kinase 2 / Signal transducers and activators of transcription 5, янус-киназа 2 / Трансдукторы сигнала и активаторы транскрипции 5), PI3K/AKT (Phosphatidylinositol-3 kinase / Serine-threonine protein kinase, also known as protein kinase B, фосфатидилинозитол-3 киназа / серин-треониновая протеинкиназа AKT, также известная как протеинкиназа B), ERK (Extracellular signal-regulated kinase, киназа, регулируемая внеклеточными сигналами). Это приводит к увеличению скорости созревания, количества, размера и плоидности мегакариоцитов; снижению их апоптоза и в итоге, повышенной продукции тромбоцитов [109, 111, 112].

В нескольких недавно опубликованных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (РКИ) изучалась эффективность применения препаратов второго поколения — непептидных аТПО-р для коррекции тромбоцитопении у пациентов с ЦП при подготовке к плановым операциям / инвазивным процедурам: элтромбопага, аватромбопага и лусутромбопага [113–119].

Результаты исследования ELEVATE [119] продемонстрировали эффективность элтромбопага при проведении плановых операций / инвазивных процедур: доля пациентов, не нуждавшихся в периоперационном переливании концентрата тромбоцитов, составила 72 % в группе элтромбопага vs. 19 % в группе плацебо ($p < 0,001$); различий в частоте периоперационных кровотечений между группами не отмечено. Однако во время исследования зарегистрированы серьезные нежелательные явления: в группе элтромбопага у шести пациентов развился тромбоз воротной вены (в группе плацебо — у одного), что привело к досрочному прекращению исследования. Это послужило основанием для отказа от регистрации и использования элтромбопага для коррекции тяжелой тромбоцитопении у пациентов с ЦП [119].

Эффективность аватромбопага для коррекции тромбоцитопении у пациентов с хроническими заболеваниями печени перед плановыми инвазивными процедурами изучалась в рамках международной многоцентровой программы ADAPT, которая объединила идентичные по дизайну РКИ

третьей фазы клинических испытаний: ADAPT-1 и ADAPT-2 [113, 114]. Взрослые пациенты с хроническими заболеваниями печени ($\text{MELD} \leq 24$) и тяжелой тромбоцитопенией были стратифицированы на две группы: в первую были включены пациенты с концентрацией тромбоцитов $< 40 \times 10^9/\text{л}$, во вторую — с концентрацией тромбоцитов в диапазоне от 40 до $50 \times 10^9/\text{л}$. Доза аватромбопага составила 60 и 40 мг в день для первой и второй групп соответственно, длительность лечения — 5 дней. Запланированные инвазивные/хирургические вмешательства выполнялись через 5–8 дней от последнего приема препарата или плацебо.

Анализ объединенных данных двух исследований ADAPT показал, что концентрация тромбоцитов в день процедуры составляла $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ у большинства пациентов, получавших аватромбога — 77,6 % по сравнению с 15,8 % из группы плацебо ($p < 0,0001$) [114]. Максимальная концентрация тромбоцитов достигалась к 5–8-му дню по окончании приема аватромбопага и возвращалась к исходным значениям в течение месяца. Аватромбогаг был значительно эффективнее плацебо по снижению потребности в трансфузиях концентрата тромбоцитов — 75,8 % vs. 31,7 % пациентов ($p < 0,0001$) [114].

Проведенный анализ в подгруппах позволил установить, что аватромбогаг был одинаково эффективен при инвазивных процедурах / оперативных вмешательствах как низкого, так и высокого риска геморрагических осложнений. В программе ADAPT оценивался риск кровотечений при проведении следующих процедур: лапароцентез; торакоцентез; эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией, лигированием/склерозированием ВРВП; колоноскопия с биопсией, полипэктомией; бронхоскопия с биопсией; биопсия печени, почки; лечение ГЦР (абляционная терапия этанолом, РЧА, химиоэмболизация); сосудистые процедуры (катетеризация, трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование); вмешательства на желчевыводящих путях; установка нефростомической трубки; лапароскопические вмешательства; стоматологические процедуры [113, 114].

На эффективность аватромбопага не влияли пол, возраст, этническая принадлежность пациента, этиология заболевания и степень тяжести ЦП по шкале Чайлда — Пью или MELD [113, 114]. Профиль безопасности был аналогичен плацебо: общая частота серьезных нежелательных явлений во время лечения составила 7,3 % в группе получавших аватромбогаг и 9 % — в группе плацебо ($p > 0,05$) [114].

Эффективность аватромбопага у пациентов с хроническими заболеваниями печени/ЦП при подготовке к плановым инвазивным/хирургическим вмешательствам (ЭГДС с биопсией, лигированием ВРВП; колоноскопия с биопсией, полипэктомией; биопсия печени; ректороманоскопия; пластика паховой/пупочной грыжи; лапароцентез;

РЧА при ГЦР; катетеризация сосудов; цервикальная эпидуральная инъекция; выскабливание эндометрия; микродискэктомия $L_{\text{III}}-L_{\text{IV}}$; стоматологические процедуры) оценена в наблюдательном когортном исследовании четвертой фазы [115]. В условиях реальной клинической практики прием аватромбопага по схеме, описанной в программе ADAPT, хорошо переносился, приводил к увеличению концентрации тромбоцитов ко дню проведения процедуры в среднем на $41,1 \times 10^9/\text{л}$ и характеризовался высокой долей пациентов (98 %), не нуждавшихся в переливании концентрата тромбоцитов после приема первой дозы и в течение 7 дней после процедуры; тромбоэмболические осложнения или летальные исходы не зарегистрированы [115].

Данные, подтверждающие эффективность и безопасность лусутромбопага (препарат не зарегистрирован в РФ) у пациентов с ЦП и тяжелой тромбоцитопенией при их подготовке к плановым инвазивным процедурам / хирургическим вмешательствам (профиль процедур сходен с программой ADAPT) получены в ходе двух международных многоцентровых РКИ третьей фазы клинических испытаний: L-PLUS 1 и L-PLUS 2 [116, 117]. В этих исследованиях взрослые пациенты с хроническими заболеваниями печени и тяжелой тромбоцитопенией ($< 50 \times 10^9/\text{л}$) были рандомизированы для приема лусутромбопага 3 мг или плацебо один раз в день в течение 4–7 дней; инвазивные процедуры / оперативные вмешательства выполнялись через 2–5 дней после окончания курса лечения. Еще в одном мультицентровом РКИ 2b фазы клинических испытаний оценена эффективность лусутромбопага в качестве профилактики кровотечений при подготовке пациентов с хроническим заболеванием печени, ГЦР и концентрацией тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ к чрескожной РЧА [120].

Эти три исследования объединены в систематическом обзоре и метаанализе М.Е. Orme et al. [121]. У пациентов, получавших лусутромбогаг, значительно чаще по сравнению с плацебо наблюдался ответ на лечение: относительный риск (ОР) достижения концентрации тромбоцитов в день процедуры $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ и увеличения концентрации тромбоцитов $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$ по сравнению с исходным уровнем в любое время в ходе исследования составил 6,39 (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 3,69–11,07; $p < 0,0001$). Доля пациентов, которым не требовалось переливание концентрата тромбоцитов и экстренной терапии кровотечения в течение как минимум 7 дней после процедуры, была большей в группе пациентов, получавших лусутромбогаг, по сравнению с плацебо (ОР — 3,42; 95% ДИ: 1,86–6,26; $p = 0,0001$). Риск любого кровотечения был значительно ниже при применении лусутромбопага по сравнению с плацебо (ОР — 0,55; 95% ДИ: 0,32–0,95; $p = 0,03$); частота тромбозов была одинаковой при применении лусутромбопага и плацебо (ОР — 0,79; 95% ДИ: 0,19–3,24; $p = 0,74$) [121].

Объединенная оценка эффективности применения всех трех вышеупомянутых аТПО-р (элтромбопаг, аватромбопаг и лусутромбопаг) проведена в систематическом обзоре и метаанализе P.D. Rose [122]. В эту работу включено шесть РКИ с участием 1229 пациентов с ЦП и тяжелой тромбоцитопенией, которым выполнялись плановые инвазивные процедуры / хирургические вмешательства. Применение аТПО-р характеризовалось статистически значимым увеличением концентрации тромбоцитов: взвешенная разность средних значений концентрации тромбоцитов между исходным уровнем и максимальным значением до процедуры составила $35,6 \times 10^9/\text{л}$ (95% ДИ: 28,6–42,7) и была статистически значимо выше в группе аТПО-р ($p < 0,01$); со снижением вероятности переливания концентрата тромбоцитов в перипроцедурный период на 88 %: отношение шансов (ОШ) составило 0,12 (95% ДИ: 0,08–0,17; $p < 0,001$). Профиль безопасности аТПО-р не отличался от плацебо по числу нежелательных явлений (ОШ – 0,87; 95% ДИ: 0,47–1,62; $p = 0,66$), в том числе тромботических осложнений [122]. Это является значимым фактом для клинической практики, учитывая двукратное повышение риска венозной тромбоэмболии у госпитализированных пациентов с хроническими заболеваниями печени по сравнению с пациентами без заболеваний печени [123].

Пептидный аТПО-р второго поколения — ромиплостим — зарегистрирован в РФ только для лечения иммунной тромбоцитопении. Опубликовано несколько небольших одноцентровых несравнительных исследований, в которых данный препарат применялся для коррекции тромбоцитопении у пациентов с хроническими заболеваниями печени/ЦП. Применение ромиплостима подкожно в средней дозе 2–2,5 мг/кг 1 раз в неделю приводило к увеличению концентрации тромбоцитов (дельта от $39 \times 10^9/\text{л}$ до $117 \times 10^9/\text{л}$) в среднем на 12–18-й день после введения первой дозы и характеризовалось высокой долей пациентов, не нуждавшихся в переливании концентрата тромбоцитов. В ходе исследований значимых тромбоэмболических осложнений не отмечено [124–126].

Необходимы дополнительные исследования для оценки эффекта аТПО-р при обширных хирургических вмешательствах (операции в области головы и шеи, открытые операции на органах грудной клетки, лапаротомия, резекции/удаление/трансплантация органов), оценки влияния на число клинических значимых кровотечений, для оценки показателей госпитальной и долгосрочной смертности, продолжительности пребывания в больнице и показателей качества жизни.

Какая концентрация тромбоцитов у пациентов с ЦП необходима для снижения риска геморрагических осложнений при выполнении плановых инвазивных процедур / хирургических вмешательств?

Рекомендация. При выполнении плановых инвазивных процедур / хирургических вмешательств у пациентов с ЦП рекомендуемые значения концентрации тромбоцитов зависят от величины риска и характера процедуры (табл. 3 и 4).
(УДД — 3, условная рекомендация, 100 % согласие).

Тяжелая тромбоцитопения у пациентов с ЦП служит одним из факторов риска геморрагических осложнений при выполнении инвазивных процедур / оперативных вмешательств, а лечение аТПО-р ассоциировано с увеличением концентрации тромбоцитов, уменьшением числа перипроцедурных кровотечений и потребности в переливаниях концентрата тромбоцитов по поводу перипроцедурных геморрагических осложнений. Соответственно, встает вопрос о необходимости коррекции тяжелой тромбоцитопении для достижения необходимой концентрации тромбоцитов перед плановыми инвазивными процедурами / хирургическими вмешательствами. Этот вопрос должен решаться на индивидуальной основе с учетом особенностей пациента и всех факторов, оказывающих влияние на геморрагический риск вмешательства.

В рекомендациях Американской гастроэнтерологической ассоциации (The American Gastroenterological Association, AGA) [102] и Американской коллегии гастроэнтерологов (The American College of Gastroenterology, ACG) [127], Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (ФАР), Национальной ассоциации специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии (НАТГ) [43] пациентам с ЦП и/или печеночной недостаточностью рекомендуется коррекция тромбоцитопении для профилактики перипроцедурных кровотечений, если концентрация тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ и планируется оперативное/инвазивное вмешательство с высоким риском кровотечения.

Профилактическое переливание концентрата тромбоцитов пациентам с ЦП может рассматриваться только в тех ситуациях, когда отсутствуют другие способы коррекции тяжелой тромбоцитопении ($< 50 \times 10^9/\text{л}$) для профилактики перипроцедурного кровотечения при вмешательствах с высоким риском геморрагических осложнений [102, 128].

В работе R. Rai et al. [129] пациентам с ЦП при подготовке к плановым вмешательствам рекомендуется исследовать концентрацию тромбоцитов и проводить коррекцию посредством трансфузий концентрата тромбоцитов непосредственно в начале операции в следующих случаях: при вмешательствах с умеренным риском кровотечений и концентрацией тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ и при вмешательствах с высоким риском кровотечений и концентрацией тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$.

В плановых ситуациях при подготовке пациентов к инвазивным/хирургическим вмешательствам с высоким риском кровотечения ($> 1,5$ %) превентивное введение концентрата тромбоцитов

для коррекции тяжелой ($< 50 \times 10^9/\text{л}$) тромбоцитопении целесообразнее заменить приемом аТПО-р второго поколения (аватромбопаг в клинической практике РФ), которые имеют преимущества перед назначением концентрата тромбоцитов, поскольку применяются перорально, не требуют нахождения пациента в медицинском учреждении; на более длительный период, чем трансфузии концентрата тромбоцитов, повышают концентрацию тромбоцитов в крови пациента; обладают хорошим профилем безопасности (количество нежелательных явлений сопоставимо с плацебо) и не сопряжены с увеличением числа тромботических осложнений [113, 114, 130].

На основании анализа литературы и собственного опыта эксперты разработали таблицы, в которых в соответствии со стратифицированным риском (низкий, высокий) геморрагических осложнений плановых инвазивных процедур / хирургических

вмешательств у пациентов с ЦП определен рекомендуемый пороговый уровень тромбоцитов для каждого вмешательства (табл. 3, 4).

Заключение

Положения и рекомендации в данном документе сформулированы экспертами в области ведения пациентов с ЦП и его основными осложнениями в клинической практике. Эксперты хорошо ориентированы в научных исследованиях на тему тромбоцитопении и ее роли в развитии геморрагических осложнений ЦП, компетентны в оценке диагностических и лечебных мер по коррекции тромбоцитопении. Вынесенные положения одобрены главным гастроэнтерологом МЗ РФ, президентом Российского общества по изучению печени и могут быть рекомендованы для широкого применения практикующими врачами.

Таблица 3. Рекомендуемая минимальная пороговая концентрация тромбоцитов при проведении плановых хирургических вмешательств у пациентов с циррозом печени в зависимости от риска кровотечений

Анатомическая область	Примеры операций		Минимальная пороговая концентрация тромбоцитов, $\times 10^9 / \text{л}$
	Высокий риск кровотечения ($> 1,5 \%$)		
Голова и шея	• Операции на центральной нервной системе и головном мозге • Операции на щитовидной железе • Все варианты шейной лимфодиссекции • Тонзиллэктомия • Гайморотомия	• Септопластика • Репозиция костей носа • Подслизистая вазотомия нижних носовых раковин • Офтальмологические операции открытого типа	≥ 100
Грудная клетка	• Тимэктомия • Операции на легких • Операции при новообразованиях средостения	• Видеоассистированная медиастинальная лимфаденэктомия	
Живот, забрюшинное пространство, прямая кишка	• Все виды вмешательств на печени, желчном пузыре, желчных протоках • Резекция желудка / гастростомия • Резекция тонкой/толстой кишки; энтеростомия/колостомия • Резекция поджелудочной железы • Спленэктомия	• Оперативное лечение паховых, бедренных и других грыж • Низкая передняя резекция прямой кишки • Экстирпация прямой кишки • Геморроидэктомия • Операции на надпочечнике	
Почки, мочевыводящие пути, органы малого таза	• Нефротомия/нефрэктомия/нефростомия • Резекция мочевого пузыря / цистэктомия • Сальпингэктомия/сальпингоофорэктомия • Кесарево сечение	• Цистостомия • Удаление кисты яичника • Искусственное прерывание беременности (аборт)	
Опорно-двигательный аппарат	• Эндопротезирование межпозвоночных дисков; тазобедренного, коленного и других суставов	• Остеосинтез титановой пластиной	
Челюстно-лицевая область	• Остеосинтез верхней/нижней челюсти • Сложная экстракция зуба • Операции на височно-нижнечелюстном суставе	• Имплантация зубов с остеопластикой (костная пластика, синус-лифтинг, костная аугментация)	
Низкий риск кровотечения ($\leq 1,5 \%$)			
Живот, прямая кишка, перианальная область	• Лигирование геморроидальных узлов • Операции при трещинах прямой кишки	• Операции при свищах прямой кишки • Иссечение эпителиального копчикового хода	≥ 80
Опорно-двигательный аппарат	• Артроскопическая пластика связок коленного сустава		
Челюстно-лицевая область	• Простая экстракция зуба и другие малые стоматологические хирургические вмешательства		≥ 50

Таблица 4. Рекомендуемая минимальная пороговая концентрация тромбоцитов при проведении плановых инвазивных процедур у пациентов с циррозом печени в зависимости от риска кровотечений

Процедура	Примеры инвазивных процедур		Минимальная пороговая концентрация тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$
	Высокий риск кровотечения ($> 1,5\%$)		
Чрескожная/ Сосудистая	• Нейроаксиальные методы анальгезии/анестезии (катетеризация эпидурального пространства, регионарная эпидуральная или спинальная анестезия и другие)		≥ 100
Чрескожная/ Сосудистая	• Внутривенная игловая биопсия солидных органов (включая печень) / новообразований под ультразвуковым контролем • Лапароскопическая биопсия • Биопсия предстательной железы под ультразвуковым контролем • Внутривенная биопсия органов	• Внутривенные процедуры/инъекции • Внутрисуставные инъекции • Пункционная декомпрессия межпозвоночных дисков • Дренирование абсцессов различной локализации • Радиочастотная катетерная/чрескожная абляция	≥ 80
Чрескожная/ Сосудистая	• Трансвентрикулярное внутривентрикулярное портосистемное шунтирование • Ангиография/коронарная ангиография/венография с вмешательством	• Чресвентрикулярная артериальная химиоэмболизация или радиоэмболизация	≥ 50
Эндоскопическая	• Эндоскопическое удаление полипов из кишки, женских половых органов (> 2 полипов, размер $\geq 1\text{ см}$) • Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография с папиллосфинктеротомией • Эндоскопическое ультразвуковое исследование с тонкоигльной аспирацией • Баллонная энтероскопия	• Терапевтическая бронхоскопия • Эндоскопическое расширение стриктуры или резекция слизистой оболочки • Чрескожная эндоскопическая установка гастростомы • Цистогастротомия • Эндоскопическая склеротерапия	≥ 80
Низкий риск кровотечения ($\leq 1,5\%$)			
Чрескожная/ Сосудистая	• Люмбальная пункция • Биопсия / удаление новообразований кожи • Установка/удаление центрального катетера	• Трансвентрикулярное измерение градиента венозного давления в печени (с биопсией печени) • Диагностическая коронарная ангиография и катетеризация правых отделов сердца	≥ 50
Эндоскопическая	• Диагностическая ЭГДС и стандартное лигирование варикозно расширенных вен пищевода, желудка • Колоноскопия (с биопсией слизистой оболочки и / или удалением 1 полипа $< 1\text{ см}$ в диаметре) • Энтероскопия	• Капсульная эндоскопия • Эндоскопическая ретроградная холангиопан-креатография без папиллосфинктеротомии • Эндоскопическое ультразвуковое исследование • Трансэзофагеальная эхокардиография	
Чрескожная/ Сосудистая	• Лапароцентез • Торакоцентез • Дренирование плевральной, брюшной полости	• Замена дренажного катетера • Катетеризация мочеочника • Установка кава-фильтра • Диагностическая венография	≥ 30
Стоматологическая	• Местная анестезия	• Санация ротовой полости (лечение кариеса, удаление налета, глубокая очистка зубов и другие терапевтические процедуры)	

Состав экспертной группы

Бессонова Е.Н., Гейвандова Н.И., Жаркова М.С., Киценко Е.А., Корочанская Н.В., Куркина И.А., Маевская М.В., Меликян А.Л., Морозов В.Г., Надинская М.Ю., Хоронько Ю.В.

Работа с литературой и текстом

Гуляева К.А., Деева Т.А.

Научный руководитель проекта

Ивашкин В.Т.

Members of the Expert Group

Bessonova E.N., Geyvandova N.I., Zharkova M.S., Kitsenko E.A., Korochanskaya N.V., Kurkina I.A., Maevskaya M.V., Melikyan A.L., Morozov V.G., Nadin-skaya M.Yu., Khoronko Yu.V.

Work with literature sources and text

Gulyaeva K.A., Deeva T.A.

Scientific Project Director

Ivashkin V.T.

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(6):56–102. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V., et al. Clinical recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on diagnosis and treatment of liver fibrosis, cirrhosis and their complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(6):56–102. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102
- Yoshiji H., Nagoshi S., Akahane T., Asaoka Y., Ueno Y., Ogawa K., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *J Gastroenterol*. 2021;56(7):593–619. DOI: 10.1007/s00535-021-01788-x
- Ufere N.N., Satapathy N., Philpotts L., Lai J.C., Serper M. Financial burden in adults with chronic liver disease: A scoping review. *Liver Transpl*. 2022;28(12):1920–35. DOI: 10.1002/lt.26514
- Iwakiri Y. Pathophysiology of portal hypertension. *Clin Liver Dis*. 2014;18(2):281–91. DOI: 10.1016/j.cld.2013.12.001
- Lingas E.C. Hematological abnormalities in cirrhosis: A narrative review. *Cureus*. 2023;15(5):e39239. DOI: 10.7759/cureus.39239
- Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver Int*. 2017;37(6):778–93. DOI: 10.1111/liv.13317
- Lu Y., Yee Lau W., Wu H., Han X., Gong X., Liu N., et al. Causes of peripheral cytopenia in hepatic cirrhosis and portal hypertensive splenomegaly. *Exp Biol Med* (Maywood). 2017;242(7):744–9. DOI: 10.1177/1535370217693113
- Nilles K.M., Flamm S.L. Thrombocytopenia in chronic liver disease: New management strategies. *Clin Liver Dis*. 2020;24(3):437–51. DOI: 10.1016/j.cld.2020.04.009
- Zeldis J.B., Mugishima H., Steinberg H.N., Nir E., Gale R.P. In vitro hepatitis B virus infection of human bone marrow cells. *J Clin Invest*. 1986;78(2):411–7. DOI: 10.1172/JCI112591
- Klco J.M., Geng B., Brunt E.M., Hassan A., Nguyen T.D., Kreisel F.H., et al. Bone marrow biopsy in patients with hepatitis C virus infection: Spectrum of findings and diagnostic utility. *Am J Hematol*. 2010;85(2):106–10. DOI: 10.1002/ajh.21600
- Ballard H.S. Hematological complications of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 1989;13(5):706–20. DOI: 10.1111/j.1530-0277.1989.tb00408.x
- Brissot P., Pietrangelo A., Adams P.C., de Graaff B., McLaren C.E., Loréal O. Haemochromatosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18016. DOI: 10.1038/nrdp.2018.16
- Mitta A., Curtis B.R., Reese J.A., George J.N. Drug-induced thrombocytopenia: 2019 Update of clinical and laboratory data. *Am J Hematol*. 2019;94(3):E76–8. DOI: 10.1002/ajh.25379
- Bakchoul T., Marini I. Drug-associated thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):576–83. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.576
- Koschade S.E., Moser L.M., Sokolovskiy A., Michael F.A., Serve H., Brandts C.H., et al. Bone marrow assessment in liver cirrhosis patients with otherwise unexplained peripheral blood cytopenia. *J Clin Med*. 2023;12(13):4373. DOI: 10.3390/jcm12134373
- Machlus K.R., Italiano J.E. Jr. The incredible journey: From megakaryocyte development to platelet formation. *J Cell Biol*. 2013;201(6):785–96. DOI: 10.1083/jcb.201304054
- Tavassoli M. Megakaryocyte-platelet axis and the process of platelet formation and release. *Blood*. 1980;55(4):537–45.
- Thon J.N., Italiano J.E. Platelet formation. *Semin Hematol*. 2010;47(3):220–6. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2010.03.005
- de Sauvage F.J., Hass P.E., Spencer S.D., Malloy B.E., Gurney A.L., Spencer S.A., et al. Stimulation of megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis by the c-Mpl ligand. *Nature*. 1994;369(6481):533–8. DOI: 10.1038/369533a0
- Sungaran R., Markovic B., Chong B.H. Localization and regulation of thrombopoietin mRNA expression in human kidney, liver, bone marrow, and spleen using in situ hybridization. *Blood*. 1997;89(1):101–7.
- Nomura S., Ogami K., Kawamura K., Tsukamoto I., Kudo Y., Kanakura Y., et al. Cellular localization of thrombopoietin mRNA in the liver by in situ hybridization. *Exp Hematol*. 1997;25(7):565–72.
- Peck-Radosavljevic M., Wichlas M., Zacherl J., Stiegler G., Stohlawetz P., Fuchsjäger M., et al. Thrombopoietin induces rapid resolution of thrombocytopenia after orthotopic liver transplantation through increased platelet production. *Blood*. 2000;95(3):795–801.
- Stoffel R., Wiestner A., Skoda R.C. Thrombopoietin in thrombocytopenic mice: Evidence against regulation at the mRNA level and for a direct regulatory role of platelets. *Blood*. 1996;87(2):567–73.
- Kaushansky K. Thrombopoiesis. *Semin Hematol*. 2015;52(1):4–11. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2014.10.003
- Broudy V.C., Lin N.L., Kaushansky K. Thrombopoietin (c-mpl ligand) acts synergistically with erythropoietin, stem cell factor, and interleukin-11 to enhance murine megakaryocyte colony growth and increases megakaryocyte ploidy in vitro. *Blood*. 1995;85(7):1719–26.
- Wei P. Thrombopoietin factors. *Cancer Treat Res*. 2011;157:75–93. DOI: 10.1007/978-1-4419-7073-2_5
- Choi E.S., Nichol J.L., Hokom M.M., Hornkoil A.C., Hunt P. Platelets generated in vitro from proplatelet-displaying human megakaryocytes are functional. *Blood*. 1995;85(2):402–13.
- Ito T., Ishida Y., Kashiwagi R., Kuriya S. Recombinant human c-Mpl ligand is not a direct stimulator of proplatelet formation in mature human megakaryocytes. *Br J Haematol*. 1996;94(2):387–90. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1996.d01-1813.x
- Giannini E.G. Review article: Thrombocytopenia in chronic liver disease and pharmacologic treatment op-

- tions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(8):1055–65. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02889.x
30. Giannini E., Botta F., Borro P., Rizzo D., Romagnoli P., Fasoli A., et al. Platelet count/spleen diameter ratio: Proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut.* 2003;52(8):1200–5. DOI: 10.1136/gut.52.8.1200
 31. Надинская М.Ю., Кодзоева Х.Б., Гуляева К.А., Хэн М.Э., Королева Д.И., Ивашкин В.Т. Причины отсутствия тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени и тромбозом воротной вены: исследование «случай — контроль». *Альманах клинической медицины.* 2023;51(4):207–17. [Nadinskaia M.Y., Kodzoeva K.B., Gulyaeva K.A., Khen M.E., Koroleva D.I., Ivashkin V.T. Causes for the absence of thrombocytopenia in patients with liver cirrhosis and portal vein thrombosis: A case-control study. *Almanac of Clinical Medicine.* 2023;51(4):207–17. (In Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2023-51-025
 32. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in liver disease. *Can J Gastroenterol.* 2000;14(Suppl D):60–6. DOI: 10.1155/2000/617428
 33. Buckley M.F., James J.W., Brown D.E., Whyte G.S., Dean M.G., Chesterman C.N., et al. A novel approach to the assessment of variations in the human platelet count. *Thromb Haemost.* 2000;83(3):480–4.
 34. Afzhal N., McHutchison J., Brown R., Jacobson I., Manns M., Poordad F., et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol.* 2008;48(6):1000–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.03.009
 35. Scharf R.E. Thrombocytopenia and hemostatic changes in acute and chronic liver disease: Pathophysiology, clinical and laboratory features, and management. *J Clin Med.* 2021;10(7):1530. DOI: 10.3390/jcm10071530
 36. Wang C.S., Yao W.J., Wang S.T., Chang T.T., Chou P. Strong association of hepatitis C virus (HCV) infection and thrombocytopenia: implications from a survey of a community with hyperendemic HCV infection. *Clin Infect Dis.* 2004;39(6):790–6. DOI: 10.1086/423384
 37. Giannini E.G., Botta F., Borro P., Dulbecco P., Testa E., Mansi C., et al. Application of the platelet count/spleen diameter ratio to rule out the presence of oesophageal varices in patients with cirrhosis: A validation study based on follow-up. *Dig Liver Dis.* 2005;37(10):779–85. DOI: 10.1016/j.dld.2005.05.007
 38. Bashour F.N., Teran J.C., Mullen K.D. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(10):2936–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02325.x
 39. Маевская М.В., Бессонова Е.Н., Гейвандова Н.И., Куценко Е.А., Корочанская Н.В., Морозов В.Г. и др. Роль тромбоцитопении в клинической практике ведения пациентов с циррозом печени: мнение экспертов в области терапевтической и хирургической гепатологии. *Медицинский совет.* 2022;16(23):142–7. [Maevskaya M.V., Bessonova E.N., Geyvandova N.I., Kitsenko E.A., Korochanskaia N.V., Morozov V.G., et al. The role of thrombocytopenia in the clinical management of patients with liver cirrhosis: Opinion of experts in therapeutic and surgical hepatology. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2022;(23):142–7. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-2
 40. Huang X., Lin J., Demner-Fushman D. Evaluation of PICO as a knowledge representation for clinical questions. *AMIA Annu Symp Proc.* 2006;2006:359–63.
 41. Надинская М.Ю., Маевская М.В., Бакулин И.Г., Бессонова Е.Н., Буверов А.О., Жаркова М.С. и др. Диагностическое и прогностическое значение гипергаммонемии у пациентов с циррозом печени, печеночной энцефалопатией и саркопенией (соглашение специалистов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2024;34(1):85–100. [Nadinskaia M. Yu., Maevskaya M.V., Bakulin I.G., Bessonova E.N., Bueverov A.O., Zharkova M.S., et al. Diagnostic and prognostic value of hyperammonemia in patients with liver cirrhosis, hepatic encephalopathy, and sarcopenia (Experts' agreement). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2024;34(1):85–100. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-1-85-100
 42. Provan D., Arnold D.M., Bussell J.B., Chong B.H., Cooper N., Gernsheimer T., et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(22):3780–817. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000812
 43. Заболотских И.Б., Синьков С.В., Лебединский К.М., Буланов А.Ю., Ройтман Е.В. Периперационное ведение пациентов с нарушениями системы гемостаза. *Анестезиология и реаниматология.* 2018;1:58–81. [Zabolotskikh I.B., Sinkov S.V., Lebedinskii 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.)]. DOI: 10.17116/anaesthesiology201801-02158
 44. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; 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):1151–84. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.09.003
 45. Маевская М.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т., Бессонова Е.Н., Гейвандова Н.И., Куценко Е.А. и др. Диагностика расстройств в системе коагуляции, оценка риска геморрагических осложнений при циррозе / заболеваний печени тяжелого течения по глобальным скрининговым тестам системы гемостаза и принципы их коррекции: методические рекомендации. *Медицинский совет.* 2022;16(15):70–82. [Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Ivashkin V.T., Bessonova E.N., Geyvandova N.I., Kitsenko E.A., et al. 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 = Medical Council.* 2022;(15):70–82. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-15-70-82
 46. Baron T.H., Kamath P.S., McBane R.D. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med.* 2013;368(22):2113–24. DOI: 10.1056/NEJMr1206531
 47. Patel I.J., Rahim S., Davidson J.C., Hanks S.E., Tam A.L., Walker T.G., et al. Society of Interventional Radiology Consensus Guidelines for the periprocedural management of thrombotic and bleeding risk in patients undergoing percutaneous image-guided interventions — Part II: Recommendations: Endorsed by the Canadian Association for Interventional Radiology and the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. *J Vasc Interv Radiol.* 2019;30(8):1168–84.e1. DOI: 10.1016/j.jvir.2019.04.017
 48. Northrup 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. DOI: 10.1002/hep.31646
 49. Seeff L.B., Everson G.T., Morgan T.R., Curto T.M., Lee W.M., Ghany M.G., et al. Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(10):877–83. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.03.025
 50. Blasi A., Patel V.C., Adelmeijer J., Azarian S., Hernandez Tejedo M., Calvo A., et al. Mixed fibrinolytic phenotypes in decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure with hypofibrinolysis in those with complications and poor survival. *Hepatology.* 2020;71(4):1381–90. DOI: 10.1002/hep.30915

51. Premkumar M., Saxena P., Rangegowda D., Baweja S., Mirza R., Jain P., et al. Coagulation failure is associated with bleeding events and clinical outcome during systemic inflammatory response and sepsis in acute-on-chronic liver failure: An observational cohort study. *Liver Int.* 2019;39(4):694–704. DOI: 10.1111/liv.14034
52. Fisher C., Patel V.C., Stoy S.H., Singanayagam A., Adelmeijer J., Wendon J., et al. Balanced haemostasis with both hypo- and hyper-coagulable features in critically ill patients with acute-on-chronic liver failure. *J Crit Care.* 2018;43:54–60. DOI: 10.1016/j.jccr.2017.07.053
53. Drolz A., Ferlitsch A., Fuhrmann V. Management of coagulopathy during bleeding and invasive procedures in patients with liver failure. *Visc Med.* 2018;34(4):254–8. DOI: 10.1159/000491106
54. Eisen G.M., Baron T.H., Dominitz J.A., Faigel D.O., Goldstein J.L., Johanson J.F., et al. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc.* 2002;55(7):775–9. DOI: 10.1016/S0016-5107(02)70402-1
55. ASGE Standards of Practice Committee; Acosta R.D., Abraham N.S., Chandrasekhara V., Chathadi K.V., Early D.S., et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2016;83(1):3–16. DOI: 10.1016/j.gie.2015.09.035
56. Grabau C.M., Crago S.F., Hoff L.K., Simon J.A., Melton C.A., Ott B.J., et al. Performance standards for therapeutic abdominal paracentesis. *Hepatology.* 2004;40(2):484–8. DOI: 10.1002/hep.20317
57. Lin C.H., Shih F.Y., Ma M.H., Chiang W.C., Yang C.W., Ko P.C. Should bleeding tendency deter abdominal paracentesis? *Dig Liver Dis.* 2005;37(12):946–51. DOI: 10.1016/j.dld.2005.07.009
58. De Gottardi A., Thévenot T., Spahr L., Morard I., Bresson-Hadni S., Torres F., et al. Risk of complications after abdominal paracentesis in cirrhotic patients: A prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(8):906–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.05.004
59. Rowley M.W., Agarwal S., Seetharam A.B., Hirsch K.S. Real-time ultrasound-guided paracentesis by radiologists: Near zero risk of hemorrhage without correction of coagulopathy. *J Vasc Interv Radiol.* 2019;30(2):259–64. DOI: 10.1016/j.jvir.2018.11.001
60. Xiol X., Castellote J., Cortes-Beut R., Delgado M., Guardiola J., Sesé E. Usefulness and complications of thoracentesis in cirrhotic patients. *Am J Med.* 2001;111(1):67–9. DOI: 10.1016/S0002-9343(01)00744-6
61. Shah A., Amarapurkar D., Dharod M., Chandnani M., Baijal R., Kumar P., et al. Coagulopathy in cirrhosis: A prospective study to correlate conventional tests of coagulation and bleeding following invasive procedures in cirrhotics. *Indian J Gastroenterol.* 2015;34(5):359–64. DOI: 10.1007/s12664-015-0584-1
62. Bosch J., Abraldes J.G., Berzigotti A., Garcia-Pagan J.C. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6(10):573–82. DOI: 10.1038/nrgastro.2009.149
63. Vieira da Rocha E.C., D'Amico E.A., Caldwell S.H., Flores da Rocha T.R., Soares E., Silva C.S., Dos Santos Bomfim V., et al. A prospective study of conventional and expanded coagulation indices in predicting ulcer bleeding after variceal band ligation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(9):988–93. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.04.019
64. Kundumadam S., Phatharacharukul P., Reinhart K., Yousef A., Shamseddeen H., Pike F., et al. Bleeding after elective interventional endoscopic procedures in a large cohort of patients with cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11(12):e00288. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000288
65. Sandrasegaran K., Thayalan N., Thavanesan R., Kohli M., Berry W., Shah A., et al. Risk factors for bleeding after liver biopsy. *Abdom Radiol (NY).* 2016;41(4):643–9. DOI: 10.1007/s00261-016-0655-5
66. Ewe K. Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation. *Dig Dis Sci.* 1981;26(5):388–93. DOI: 10.1007/BF01313579
67. Mammen T., Keshava S.N., Eapen C.E., Raghuram L., Moses V., Gopi K., et al. Transjugular liver biopsy: A retrospective analysis of 601 cases. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19(3):351–8. DOI: 10.1016/j.jvir.2007.09.002
68. Procopet B., Bureau C., Métivier S., Selves J., Robic M.A., Christol C., et al. Tolerance of liver biopsy in a tertiary care center: Comparison of the percutaneous and the transvenous route in 143 prospectively followed patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24(10):1209–13. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328355e2ba
69. Potretzke T.A., Saling L.J., Middleton W.D., Robinson K.A. Bleeding complications after percutaneous liver biopsy: Do subcapsular lesions pose a higher risk? *AJR Am J Roentgenol.* 2018;211(1):204–10. DOI: 10.2214/AJR.17.18726
70. Kitchin D.R., Del Rio A.M., Woods M., Ludeman L., Hinshaw J.L. Percutaneous liver biopsy and revised coagulation guidelines: A 9-year experience. *Abdom Radiol (NY).* 2018;43(6):1494–501. DOI: 10.1007/s00261-017-1319-9
71. Estcourt L.J., Desborough M., Hopewell S., Doree C., Stanworth S.J. Comparison of different platelet transfusion thresholds prior to insertion of central lines in patients with thrombocytopenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(12):CD011771. DOI: 10.1002/14651858.CD011771.pub2
72. 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):755–64. DOI: 10.5009/gnl19131
73. Napolitano G., Iacobellis A., Merla A., Niro G., Valvano M.R., Terracciano F., et al. Bleeding after invasive procedures is rare and unpredicted by platelet counts in cirrhotic patients with thrombocytopenia. *Eur J Intern Med.* 2017;38:79–82. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.11.007
74. Perdigão J.P., de Almeida P.C., Rocha T.D., Mota M.R., Soares E.C., Alves A.P., et al. Postoperative bleeding after dental extraction in liver pretransplant patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(3):e177–84. DOI: 10.1016/j.joms.2011.10.033
75. Ward B.B., Weideman E.M. Long-term postoperative bleeding after dentoalveolar surgery in the pretransplant liver failure patient. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(10):1469–74. DOI: 10.1016/j.joms.2006.05.044
76. Intagliata N.M., Rahimi R.S., Higuera-de-la-Tijera F., Simonetto D.A., Farias A.Q., Mazo D.F., et al. Procedural-related bleeding in hospitalized patients with liver disease (PROC-BLeED): An international, prospective, multicenter observational study. *Gastroenterology.* 2023;165(3):717–32. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.05.046
77. Park J.G., Park S.Y., Tak W.Y., Kweon 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.e9–15. DOI: 10.1016/j.crad.2017.03.001
78. Goto E., Tateishi R., Shiina S., Masuzaki R., Enooku K., Sato T., et al. Hemorrhagic complications of percutaneous radiofrequency ablation for liver tumors. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(5):374–80. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181b7ed76
79. Cocero N., Bezzi M., Martini S., Carossa S. Oral surgical treatment of patients with chronic liver disease: Assessments of bleeding and its relationship with thrombocytopenia and blood coagulation parameters. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(1):28–34. DOI: 10.1016/j.joms.2016.08.033
80. Medina J.B., Andrade N.S., de Paula Eduardo F., Bezinielli L., Franco J.B., Gallottini M., et al. Bleeding during and after dental extractions in patients with liver cirrhosis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018;47(12):1543–9. DOI: 10.1016/j.ijom.2018.04.007
81. McCluskey S.A., Karkouti K., Wijesundera D.N., Karkizawa K., Ghannam M., Hamdy A., et al. Derivation of a risk index for the prediction of massive blood transfusion

- in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12(11):1584–93. DOI: 10.1002/lt.20868
82. Conte D., Fraquelli M., Fornari F., Lodi L., Bodini P., Buscarini L. Close relation between cirrhosis and gallstones: Cross-sectional and longitudinal survey. *Arch Intern Med.* 1999;159(1):49–52. DOI: 10.1001/archinte.159.1.49
 83. Acalovschi M. Gallstones in patients with liver cirrhosis: Incidence, etiology, clinical and therapeutical aspects. *World J Gastroenterol.* 2014;20(23):7277–85. DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7277
 84. Надинская М.Ю., Кодзоева Х.Б., Гуляева К.А., Хан М.Э., Королева Д.И., Привалов М.А. и др. Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени разных классов по Child-Pugh. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023;33(2):45–59. [Nadinskaia M.Yu., Kodzoeva Kh.B., Gulyaeva K.A., Khen M.-D.E., Koroleva D.I., Privolov M.A., et al. Risk factors of portal vein thrombosis in patients with different Child–Pugh classes liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2023;33(2):45–59. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-45-59
 85. Perkins L., Jeffries M., Patel T. Utility of preoperative scores for predicting morbidity after cholecystectomy in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(12):1123–8. DOI: 10.1016/s1542-3565(04)00547-6
 86. Curr G., Iapichino G., Melita G., Lorenzini C., Cucinotta E. Laparoscopic cholecystectomy in Child-Pugh class C cirrhotic patients. *JSLs.* 2005;9(3):311–5.
 87. Delis S., Bakoyannis A., Madariaga J., Bramis J., Tassopoulos N., Dervenis C. Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patients: The value of MELD score and Child-Pugh classification in predicting outcome. *Surg Endosc.* 2010;24(2):407–12. DOI: 10.1007/s00464-009-0588-y
 88. de Goede B., Klitsie P.J., Lange J.F., Metselaar H.J., Kazemier G. Morbidity and mortality related to non-hepatic surgery in patients with liver cirrhosis: A systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012;26(1):47–59. DOI: 10.1016/j.bpg.2012.01.010
 89. Dolejs S.C., Beane J.D., Kays J.K., Ceppa E.P., Zarzaur B.L. The model for end-stage liver disease predicts outcomes in patients undergoing cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2017;31(12):5192–200. DOI: 10.1007/s00464-017-5587-9
 90. Wetterkamp M., van Beekum C.J., Willis M.A., Glowka T.R., Manekeller S., Fimmers R., et al. Risk factors for postoperative morbidity and mortality after small bowel surgery in patients with cirrhotic liver disease – A retrospective analysis of 76 cases in a tertiary center. *Biology (Basel).* 2020;9(11):349. DOI: 10.3390/biology9110349
 91. Alvaro D., Caporaso N., Giannini E.G., Iacobellis A., Morelli M., Toniutto P., et al. Procedure-related bleeding risk in patients with cirrhosis and severe thrombocytopenia. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(6):e13508. DOI: 10.1111/eci.13508
 92. Braester A. Pseudothrombocytopenia as a pitfall in the treatment of essential thrombocythemia. *Eur J Haematol.* 2003;70(4):251–2. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2003.00033.x
 93. Lisman T., Bongers T.N., Adelmeijer J., Janssen H.L., de Maat M.P., de Groot P.G., et al. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology.* 2006;44(1):53–61. DOI: 10.1002/hep.21231
 94. Kalambokis G.N., Oikonomou A., Christou L., Kolaitis N.I., Tsianos E.V., Christodoulou D., et al. von Willebrand factor and procoagulant imbalance predict outcome in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *J Hepatol.* 2016;65(5):921–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.06.002
 95. Janko N., Majeed A., Commings I., Kemp W., Roberts S.K. Procedural bleeding risk, rather than conventional coagulation tests, predicts procedure related bleeding in cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2022;34(2):192–9. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001948
 96. Clevenger B., Mallett S.V. Transfusion and coagulation management in liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2014;20(20):6146–58. DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6146
 97. de Boer M.T., Christensen M.C., Asmussen M., van der Hilst C.S., Hendriks H.G., Slooff M.J., et al. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth Analg.* 2008;106(1):32–44. DOI: 10.1213/01.ane.0000289638.26666.ed
 98. Hayashi H., Beppu T., Shirabe K., Maehara Y., Baba H. Management of thrombocytopenia due to liver cirrhosis: A review. *World J Gastroenterol.* 2014;20(10):2595–605. DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2595
 99. Gangireddy V.G., Kanneganti P.C., Sridhar S., Talala S., Coleman T. Management of thrombocytopenia in advanced liver disease. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014;28(10):558–64. DOI: 10.1155/2014/532191
 100. Semple J.W., Rebetz J., Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. *Blood.* 2019;133(17):1840–53. DOI: 10.1182/blood-2018-10-860809
 101. Smith N.K., Kim S., Hill B., Goldberg A., DeMaria S., Zerillo J. Transfusion-related acute lung injury (TRALI) and transfusion-associated circulatory overload (TACO) in liver transplantation: A case report and focused review. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;22(2):180–90. DOI: 10.1177/1089253217736298
 102. O'Leary J.G., Greenberg C.S., Patton H.M., Caldwell S.H. AGA clinical practice update: Coagulation in cirrhosis. *Gastroenterology.* 2019;157(1):34–43.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.070
 103. Yuan Y., Dennington P.M., Daly J., Baidya S., Tung J.P. The impact of revised definitions for transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury on haemovigilance reporting. *Vox Sang.* 2023;118(3):199–206. DOI: 10.1111/vox.13402
 104. Delaney M., Wendel S., Bercovitz R.S., Cid J., Cohn C., Dunbar N.M., et al. Transfusion reactions: Prevention, diagnosis, and treatment. *Lancet.* 2016;388(10061):2825–36. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01313-6
 105. Gilstad C.W. Anaphylactic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol.* 2003;10(6):419–23. DOI: 10.1097/00062752-200311000-00004
 106. Tinagat H., Birchall J., Gray A., Haggas R., Massey E., Norfolk D., et al. Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions. Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Force. *Br J Haematol.* 2012;159(2):143–53. DOI: 10.1111/bjh.12017
 107. Eder A.F., Goldman M. How do I investigate septic transfusion reactions and blood donors with culture-positive platelet donations? *Transfusion.* 2011;51(8):1662–8. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03083.x
 108. Katus M.C., Szczepiorkowski Z.M., Dumont L.J., Dunbar N.M. Safety of platelet transfusion: Past, present and future. *Vox Sang.* 2014;107(2):103–13. DOI: 10.1111/vox.12146
 109. Ghanima W., Cooper N., Rodeghiero F., Godeau B., Bussel J.B. Thrombopoietin receptor agonists: Ten years later. *Haematologica.* 2019;104(6):1112–23. DOI: 10.3324/haematol.2018.212845
 110. Olson S.R., Koprowski S., Hum J., McCarty O.J.T., DeLoughery T.G., Shatzel J.J. Chronic liver disease, thrombocytopenia and procedural bleeding risk; are novel thrombopoietin mimetics the solution? *Platelets.* 2019;30(6):796–8. DOI: 10.1080/09537104.2018.1542125
 111. Broudy V.C., Lin N.L. AMG531 stimulates megakaryopoiesis in vitro by binding to Mpl. *Cytokine.* 2004;25(2):52–60. DOI: 10.1016/j.cyto.2003.05.001
 112. Erickson-Miller C.L., Delorme E., Tian S.S., Hopson C.B., Landis A.J., Valoret E.I., et al. Preclinical activity of eltrombopag (SB-497115), an oral, non-peptide thrombopoietin receptor agonist. *Stem Cells.* 2009;27(2):424–30. DOI: 10.1634/stemcells.2008-0366
 113. Terrault N., Chen Y.C., Izumi N., Kayali Z., Mitrut P., Tak W.Y., et al. Avatrombopag before procedures reduc-

- es need for platelet transfusion in patients with chronic liver disease and thrombocytopenia. *Gastroenterology*. 2018;155(3):705–18. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.05.025
114. 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;2020:5421632. DOI: 10.1155/2020/5421632
 115. Satapathy S.K., Sundaram V., Shiffman M.L., Jamieson B.D. Real-world use of avatrombopag in patients with chronic liver disease and thrombocytopenia undergoing a procedure. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(40):e35208. DOI: 10.1097/MD.00000000000035208
 116. 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):1192–200. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.11.047
 117. 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):1336–48. DOI: 10.1002/hep.30561
 118. Kawaguchi T., Komori A., Seike M., Fujiyama S., Watanabe H., Tanaka M., et al. Efficacy and safety of eltrombopag in Japanese patients with chronic liver disease and thrombocytopenia: A randomized, open-label, phase II study. *J Gastroenterol*. 2012;47(12):1342–51. DOI: 10.1007/s00535-012-0600-5
 119. Afzal 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):716–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1110709
 120. Tateishi R., Seike M., Kudo M., Tamai H., Kawazoe S., Katsube T., et al. A randomized controlled trial of lusutrombopag in Japanese patients with chronic liver disease undergoing radiofrequency ablation. *J Gastroenterol*. 2019;54(2):171–81. DOI: 10.1007/s00535-018-1499-2
 121. Orme M.E., Bentley R., Marcella S., Peck-Radosavljevic M., Perard R., Wedemeyer H., et al. Systematic review with meta-analysis: Efficacy and safety of lusutrombopag for severe thrombocytopenia in patients with chronic liver disease undergoing invasive procedures. *Adv Ther*. 2022;39(9):4169–88. DOI: 10.1007/s12325-022-02235-w
 122. Rose P.D., Au M., Woodman R.J., Tee D., Chin-naratha M.A. Pre-procedural use of thrombopoietin-receptor agonists in cirrhosis and severe thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2021;53(11):1396–403. DOI: 10.1016/j.dld.2021.07.015
 123. Subhani M., Sheth A., Ahmed J., Wijayasiri P., Gardezi S.A., Enki D., et al. Incidence and prevalence of venous thromboembolism in chronic liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2022;215:19–29. DOI: 10.1016/j.thromres.2022.05.004
 124. Moussa M.M., Mowafy N. Preoperative use of romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic hepatitis C and liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(2):335–41. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07246.x
 125. Al-Samkari H., Marshall A.L., Goodarzi K., Kuter D.J. Romiplostim for the management of perioperative thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2018;182(1):106–13. DOI: 10.1111/bjh.15280
 126. Marshall A.L., Goodarzi K., Kuter D.J. Romiplostim in the management of the thrombocytopenic surgical patient. *Transfusion*. 2015;55(10):2505–10. DOI: 10.1111/trf.13181
 127. Simonetto D.A., Singal A.K., Garcia-Tsao G., Caldwell S.H., Ahn J., Kamath P.S. ACG clinical guideline: Disorders of the hepatic and mesenteric circulation. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(1):18–40. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000486
 128. Neuberger J., Patel J., Caldwell H., Davies S., Hebditch V., Hollywood C., et al. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. *Gut*. 2020;69(8):1382–403. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321299
 129. Rai R., Nagral S., Nagral A. Surgery in a patient with liver disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2012;2(3):238–46. DOI: 10.1016/j.jceh.2012.05.003
 130. Markham A. Avatrombopag: A review in thrombocytopenia. *Drugs*. 2021;81(16):1905–13. DOI: 10.1007/s40265-021-01613-y

Сведения об авторах

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, консультант лечебно-диагностического отделения Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: mvmaevskaya@me.com;
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Надинская Мария Юрьевна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: nadinskaya_m_yu@staff.sechenov.ru;
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Information about the authors

Marina V. Maevskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, Consultant at the Diagnostic and Treatment Department of the University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: mvmaevskaya@me.com;
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Maria Yu. Nadinskaia* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: nadinskaya_m_yu@staff.sechenov.ru;
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Бессонова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Свердловской области; руководитель Свердловского областного гепатологического центра, ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1». Контактная информация: benbessonova@yandex.ru; 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>

Гейвандова Наталья Иогановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; консультант гастроэнтерологического отделения, ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница». Контактная информация: ngeyvandova@yandex.ru; 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5920-5703>

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: zharkova_m_s@staff.sechenov.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Киценко Евгений Александрович — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского». Контактная информация: kitsenko-surgeon@mail.ru; 119991, г. Москва, Абрикосовский пер., 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8268-3129>

Корочанская Наталья Всеволодовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 3, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель гастроэнтерологического центра, ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2». Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru; 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Куркина Ирина Александровна — врач-трансфузиолог высшей категории, заведующая отделением клинической трансфузиологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: kyrkinaia@rambler.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1762-4760>

Меликян Анаит Леоновна — доктор медицинских наук, заведующая отделением стандартизации методов лечения гематологических заболеваний, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: anoblood@mail.ru; 125167, г. Москва, Новый Зыковский пр., 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2119-3775>

Elena N. Bessonova — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Polyclinic Therapy, Ural State Medical University; Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Sverdlovsk Region, Head of the Sverdlovsk Regional Hepatological Center, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1. Contact information: benbessonova@yandex.ru; 620102, Yekaterinburg, Volgogradskaya str., 185. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>

Natalia I. Geyvandova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy, Stavropol State Medical University; Consultant, Gastroenterology Department, Stavropol Regional Clinical Hospital. Contact information: ngeyvandova@yandex.ru; 355017, Stavropol, Mira str., 310. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5920-5703>

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Hepatology Department, V. Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: zharkova_m_s@staff.sechenov.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Evgeniy A. Kitsenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky. Contact information: kitsenko-surgeon@mail.ru; 119991, Moscow, Abrikosovsky lane, 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8268-3129>

Natalia V. Korochanskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgery No. 3, Kuban State Medical University; Head of the Gastroenterological Center, Regional Clinical Hospital No. 2. Contact information: nvk-gastro@mail.ru; 350063, Krasnodar, Sedina str., 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Irina A. Kurkina — Transfusiologist of the Highest Category, Head of the Department of Clinical Transfusiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: kyrkinaia@rambler.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1762-4760>

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

Морозов Вячеслав Геннадиевич — доктор медицинских наук, профессор, директор, Медицинская компания «Гепатолог».
Контактная информация: viacheslavmorozov@yandex.ru;
443063, г. Самара, ул. Сердобская, 36А.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-7891>

Хоронько Юрий Владиленович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: khoronko507@gmail.com;
344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3752-3193>

Деева Татьяна Андреевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологической химии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: deeva_t_a@staff.sechenov.ru;
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3126-141X>

Гуляева Ксения Александровна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: xen59@mail.ru;
119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3462-0123>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); главный внештатный специалист гастроэнтеролог МЗ РФ, президент Российского общества по изучению печени (РОПИП).
Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Viacheslav G. Morozov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Medical Company “Hepatologist”.
Contact information: viacheslavmorozov@yandex.ru;
443063, Samara, Serdobskaia str., 36A.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-7891>

Yury V. Khoronko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Rostov State Medical University.
Contact information: khoronko507@gmail.com;
344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky lane, 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3752-3193>

Tatiana A. Deeva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Biological Chemistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: deeva_t_a@staff.sechenov.ru;
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3126-141X>

Kseniya A. Gulyaeva — Postgraduate, Department of Propae-
deutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: xen59@mail.ru;
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3462-0123>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Propaeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; President of the Russian Scientific Liver Society.
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Поступила: 20.03.2024 Принята: 24.05.2024 Опубликовано: 30.06.2024
Submitted: 20.03.2024 Accepted: 24.05.2024 Published: 30.06.2024