



Коррекция тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени агонистами рецептора тромбопоэтина перед плановыми хирургическими операциями или инвазивными процедурами

Т.А. Деева*, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин

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

Цель обзора: рассмотрение звеньев патогенеза тромбоцитопении и возможные пути ее коррекции у пациентов с циррозом печени перед плановыми инвазивными процедурами или хирургическими вмешательствами для оптимизации клинической практики.

Основные положения. Одним из наиболее частых гематологических осложнений у пациентов с циррозом печени является тромбоцитопения, которая наблюдается в 75–86 % случаев на стадии декомпенсации. Тромбоцитопения связана с повышенным риском кровотечений и смертности, она усложняет ведение таких пациентов, особенно перед проведением инвазивных процедур, многие из которых дополнительно сопряжены с риском кровотечения. Последний, в свою очередь, зависит от степени тромбоцитопении, состояния гемостаза пациента и типа инвазивного вмешательства.

Тромбоцитопения умеренной и тяжелой степени может препятствовать оказанию пациентам жизненно важных вмешательств, таких как инвазивные процедуры / операции. Отсроченное оказание медицинской помощи может увеличить время госпитализации и общие затраты на медицинское обслуживание. Для коррекции тяжелой степени тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени при подготовке к плановому инвазивному вмешательству с высоким риском кровотечений рекомендовано рассмотреть возможность использования агонистов рецептора тромбопоэтина (аватромбопаг).

Заключение. Агонисты рецептора тромбопоэтина (аватромбопаг) продемонстрировали высокую эффективность и безопасность среди пациентов с циррозом печени перед плановыми инвазивными процедурами или хирургическими вмешательствами, что позволяет рассматривать их как перспективные препараты первой линии выбора для коррекции тяжелой тромбоцитопении в данной группе пациентов.

Ключевые слова: цирроз печени, тромбоциты, тромбоцитопения, тромбопоэтин, агонисты рецептора тромбопоэтина, аватромбопаг, кровотечение, гемостаз, инвазивные процедуры, хирургические вмешательства

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Деева Т.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Коррекция тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени агонистами рецептора тромбопоэтина перед плановыми хирургическими операциями или инвазивными процедурами. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(6):76–84. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-76-84>

Correction of Thrombocytopenia with Thrombopoietin Receptor Agonists in Patients with Liver Cirrhosis Before Elective Surgery or Invasive Procedures

Tatiana A. Deeva*, Marina V. Maevskaya, Vladimir T. Ivashkin

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

Aim: to review the pathogenesis of thrombocytopenia and possible ways of its correction in patients with liver cirrhosis before elective surgical interventions or invasive procedures to optimize clinical practice.

Key points. Thrombocytopenia is a common hematological complication of liver cirrhosis, affecting up to 75–86 % of patients with decompensated cirrhosis. Thrombocytopenia is associated with increased risks of bleeding and mortality. It complicates the management of patients, especially those who require invasive procedures, many of which carry a risk of bleeding. This risk of bleeding varies with the severity of thrombocytopenia, coagulation status, and type of invasive procedure.

Moderate-to-severe thrombocytopenia can interfere with life-saving interventions, such as invasive procedures/surgeries. Delayed care is associated with longer hospital stays and greater medical costs. Thrombopoietin receptor agonists (avatrombopag) should be considered for the management of cirrhotic patients with severe thrombocytopenia undergoing elective invasive interventions with a high risk of bleeding.

Conclusion. Thrombopoietin receptor agonists (avatrombopag) have demonstrated high efficacy and safety and are considered a promising first-line option for the management of severe thrombocytopenia in patients with liver cirrhosis undergoing elective surgical interventions or invasive procedures.

Keywords: liver cirrhosis, platelet, thrombocytopenia, thrombopoietin, thrombopoietin receptor agonists, avatrombopag, chronic liver disease, bleeding, hemostasis, surgical interventions, invasive procedures

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

For citation: Deeva T.A., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Correction of Thrombocytopenia with Thrombopoietin Receptor Agonists in Patients with Liver Cirrhosis Before Elective Surgery or Invasive Procedures. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(6):76–84. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-76-84>

Цирроз печени (ЦП) представляет собой конечную стадию большинства хронических заболеваний печени. ЦП (от греч. *kirrhos* — «оранжевый» или «цвет загара») — это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов регенерации. Одним из наиболее частых гематологических осложнений у пациентов с прогрессирующими хроническими заболеваниями печени служит тромбоцитопения, которая часто наблюдается как при компенсированном, так и при декомпенсированном ЦП [1].

В клинической практике для оценки первичного гемостаза при ЦП достаточно подсчета тромбоцитов в периферической крови [1]. Тромбоцитопению можно диагностировать при уровне тромбоцитов $< 150 \times 10^9/\text{л}$, и зачастую на ранних стадиях ЦП она обнаруживается как случайная лабораторная находка. На стадии компенсации у пациентов, как правило, отсутствуют жалобы и клинические проявления, наблюдается хорошее качество жизни, и заболевание может протекать скрыто в течение нескольких лет. Тромбоцитопения может служить одним из лабораторных признаков ЦП еще на доклинической стадии. Она связана со сложными изменениями в гемостазе при формировании прогрессирующей печеночной недостаточности и декомпенсации.

Клинически тромбоцитопения может проявляться геморрагическим синдромом (петехии, экхимозы на коже и слизистых оболочках, носовые, десневые, маточные, желудочно-кишечные кровотечения, внутримозговые кровоизлияния и др.).

На доцирротической стадии тромбоцитопения обнаруживается у 6 % пациентов [2], тогда как у пациентов с прогрессирующим фиброзом или циррозом печени ее частота увеличивается до 75–86 % [3, 4].

По уровню тромбоцитов в плазме крови тромбоцитопению можно условно разделить на [4]:

- **легкую:** количество тромбоцитов — $(100–150) \times 10^9/\text{л}$ ($100\,000–150\,000/\text{мкл}$);
- **умеренно выраженную:** количество тромбоцитов — $(50–100) \times 10^9/\text{л}$ ($50\,000–100\,000/\text{мкл}$);
- **тяжелую:** количество тромбоцитов — менее $50 \times 10^9/\text{л}$ ($< 50\,000/\text{мкл}$).

У пациентов с ЦП почти в 12 раз чаще наблюдается по крайней мере умеренная тромбоцитопения по сравнению с пациентами без цирроза [5].

В исследовании, включавшем 1600 госпитализированных пациентов, было продемонстрировано, что среднее количество тромбоцитов у пациентов с заболеваниями печени составляло приблизительно $130 \times 10^9/\text{л}$ [6]. У 60 % из этих пациентов была легкая тромбоцитопения, у 35 % — умеренная и у 10 % — тяжелая.

С тяжестью течения заболевания печени может наблюдаться усугубление степени тромбоцитопении, которую можно использовать в качестве маркера прогрессирующей болезни печени. Тромбоцитопения тяжелой степени может быть сильным независимым предиктором кровотечений и смертности [7]. При легкой и умеренной степени тромбоцитопении спонтанные кровотечения маловероятны, однако требуется динамическое наблюдение еще и за показателями плазмы крови пациента. По мере снижения количества тромбоцитов может повышаться риск кровотечений, эта корреляция наиболее сильна при снижении количества тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$ (высокий прогностический риск спонтанных кровотечений и смертности) [5, 8].

Массивные спонтанные кровотечения у пациентов с ЦП связаны не только с тяжелой тромбоцитопенией, но и с другими серьезными нарушениями в системе гемостаза, которые включают комбинированные нарушения мегакариоцитарно-тромбоцитарной системы, коагуляционного звена и фибринолиза [8].

Патофизиологические процессы развития тромбоцитопении при ЦП многофакторны (рис. 1) и включают:

- 1) спленомегалию и гиперспленизм с последующим повышением депонирования (секвестрации) циркулирующих тромбоцитов в селезенке;
- 2) снижение синтеза тромбопоэтина в печени (и, возможно, в почках, при их вовлечении в патологический процесс), вследствие чего снижается стимуляция как мегакариопоэза, так и тромбоцитопоэза, что приводит к снижению выработки тромбоцитов и их высвобождению из костного мозга;

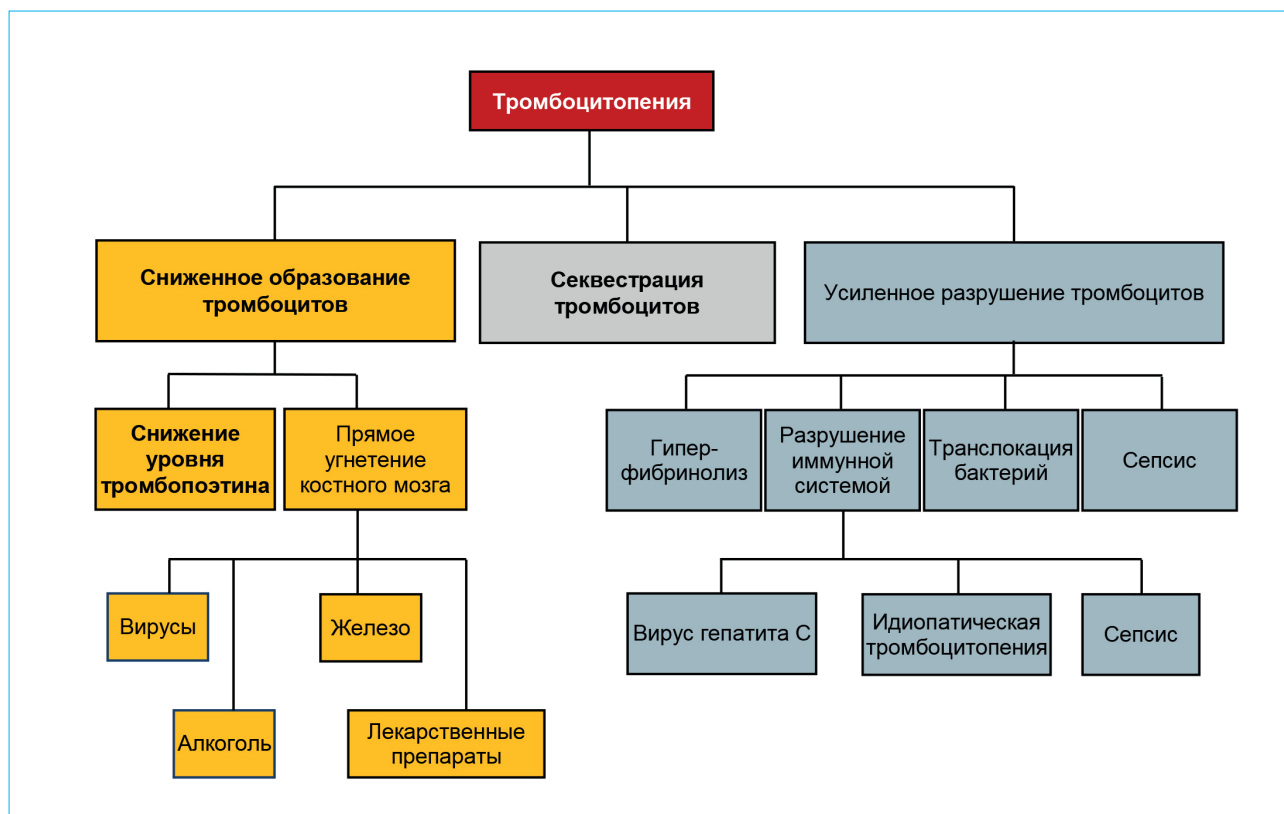


Рисунок 1. Патофизиологические процессы развития тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени

Figure 1. Pathophysiological processes of thrombocytopenia development in patients with liver cirrhosis

3) повышенное разрушение тромбоцитов (гиперфибринолиз, сепсис и т. д.).

Известно, что в норме около 1/3 тромбоцитов депонируются в селезенке. Средняя продолжительность жизни циркулирующих тромбоцитов составляет около 10 дней. При выраженной спленомегалии в результате портальной гипертензии и застойных явлений с гиперспленизмом происходит перераспределение тромбоцитов из пула циркулирующих в плазме крови в сторону селезеночного пула. В увеличенной селезенке может депонироваться до 80–90 % тромбоцитов, при этом продолжительность их жизни не изменяется.

У пациентов с прогрессирующими тяжелыми хроническими заболеваниями печени и/или ЦП наблюдается ребаланс в системе гемостаза с активацией компенсаторных механизмов с лабильным, чрезвычайно неустойчивым равновесием. Характерно снижение и последующее восстановление равновесия в системе гемостаза, включающее согласованное снижение про- и антикоагулянтных компонентов и антифибринолитических белков. Тромбоцитопения у пациентов с ЦП компенсируется повышением плазменного уровня фактора Виллебранда и адгезивных белков тромбоцитов [2, 4]. Однако этот баланс может быть нарушен различными триггерами (например, инфекцией, кровотечением из варикозно расширенных вен, декомпенсацией цирроза

печени, инвазивными процедурами или неадекватной трансфузионной терапией).

В повседневной клинической практике при использовании автоматического гематологического анализатора врач-лаборант может наблюдать ложную тромбоцитопению или псевдотромбоцитопению [8]. Это ложно определяемое низкое количество тромбоцитов *in vitro*, когда в пробирке с кровью взаимодействует этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА). В результате формируются тромбоцитарные агрегаты под действием ЭДТА-зависимых антитромбоцитарных антител [4, 9, 10]. Для исключения псевдотромбоцитопении необходимо проверить периферический мазок на наличие стустков и повторить общий (клинический) анализ крови с использованием других антикоагулянтов (гепарина или цитрата натрия) [4].

Международное профессиональное сообщество считает, что в рутинной клинической практике у пациентов с ЦП нецелесообразно исследовать функциональные свойства тромбоцитов [4, 11]. Даже выраженная тромбоцитопения у данной группы пациентов может сопровождаться повышением протромботических свойств тромбоцитов за счет увеличения концентрации фактора Виллебранда и снижения ADAMTS13 (A disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin-1-like domains, member 13 — дезинтерин

и металлопротеиназа с тромбоспондин-1-подобными доменами, 13-й член семейства) [4].

В настоящее время основными механизмами в развитии тромбоцитопении при ЦП считаются снижение выработки тромбопоэтина печенью в сочетании с прямой супрессией костного мозга, например в результате токсического, ятрогенного или вирус-индуцированного подавления мегакариопоэза [2, 8]. Из этого следует, что в лечении таких пациентов необходимо руководствоваться как можно более ранним устранением этиологического фактора и воздействием на патогенетические механизмы. Перспективным считается направление коррекции тромбоцитопении агонистами рецептора тромбопоэтина.

Известно, что тромбопоэтин — это гликопротеин, синтезируемый главным образом в печени и в меньшей степени в почках. Тромбопоэтин регулирует дифференцировку мегакариоцитов и тромбоцитов. Интересно, что тромбопоэтин — единственный цитокин, стимулирующий как мегакариопоэз, так и тромбоцитопоэз на всех стадиях дифференцировки и созревания (от стволовых клеток до тромбоцитов).

Существует прямая корреляционная взаимосвязь уровня циркулирующего тромбопоэтина, степенью тромбоцитопении и стадиями цирроза печени [2].

Остается дискуссионным вопрос превентивной коррекции тромбоцитопении у пациентов с ЦП в целях профилактики спонтанных геморрагических осложнений. Обычно коррекция расстройств коагуляции при ЦП требуется перед выполнением инвазивных процедур либо хирургических вмешательств или после кровотечения. Тромбоцитопения усложняет ведение пациентов с ЦП, которым требуется проведение инвазивных процедур из-за высокого риска кровотечений, который варьирует в зависимости от степени тромбоцитопении, состояния гемостаза пациента и типа хирургического/инвазивного вмешательства. Это может препятствовать своевременному проведению пациентам жизненно важных операций и быть поводом для оказания отсроченной врачебной помощи с увеличением времени госпитализации пациента и общих затрат на медицинское обслуживание.

В 2024 г. вышел согласительный документ Российского общества по изучению печени (РОПИП) по коррекции тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени перед плановыми хирургическими вмешательствами или инвазивными процедурами [4]. В данном документе освещены основные вопросы стратификации риска геморрагических осложнений; прогностического значения тромбоцитопении; необходимости и методов медикаментозной коррекции разной степени тромбоцитопении и снижения риска геморрагических осложнений у пациентов с ЦП. Экспертами разработаны таблицы, в которых определен минимальный рекомендуемый пороговый уровень тромбоцитов

для проведения плановых хирургических вмешательств или инвазивных процедур у пациентов с ЦП с учетом риска геморрагических осложнений (низкий или высокий).

Помимо уровня тромбоцитов на риск перипроцедурального/периоперационного кровотечения влияют следующие факторы:

- характер, объем самого вмешательства;
- плазменный гемостаз, тесно ассоциированный с функцией печени и тяжестью цирроза печени;
- системные факторы (сепсис, острое повреждение почек, феномен острой печеночной недостаточности на фоне хронической и т. д.);
- опыт хирурга и хирургической бригады;
- тяжесть цирроза печени (MELD > 25) и избыточная масса тела (ИМТ ≥ 40 кг/м²);
- лекарственный анамнез (прием антиагрегантов, антикоагулянтов и любых препаратов, которые могут потенциально влиять на гемостаз);
- индивидуальные характеристики пациента, в том числе генетические особенности.

При оценке риска периоперационных геморрагических осложнений у пациентов с ЦП можно выделить инвазивные процедуры и хирургические вмешательства с высоким и низким риском кровотечений [4].

Процедурами с *низким риском* прогнозируемого кровотечения считаются те, при которых сильное кровотечение возможно в <1,5 % случаев и/или, если оно все же возникает, его можно *легко остановить*.

Процедурами с *высоким риском* прогнозируемого кровотечения считаются те, при которых сильное кровотечение, вероятно, произойдет в > 1,5 % случаев, и/или при возникновении которого его будет *трудно остановить*, или если кровотечение приведет к *непоправимым последствиям* (например, кровотечение в центральной нервной системе и высокий риск последующей инвалидизации) [4].

Перед экспертами стояла важная задача стратификации риска периоперационных (возникающих во время/после операции) либо перипроцедурных (возникающих во время/после инвазивной процедуры) геморрагических осложнений у пациентов с ЦП на основании данных литературы и собственного многолетнего опыта. Для этого все **плановые оперативные вмешательства** были сгруппированы в зависимости от анатомической области и степени риска кровотечений. Например, для выполнения плановой холецистэктомии минимальный уровень тромбоцитов у пациентов с ЦП должен составлять > 100 × 10⁹/л [4]. Все **плановые инвазивные процедуры** были сгруппированы на эндоскопические, чрескожные/сосудистые, стоматологические и по степени риска кровотечений. Например, плановый лапароцентез (парацентез) может быть безопасным у пациентов с ЦП и количеством тромбоцитов > 30 × 10⁹/л, в то время как плановую биопсию печени рекомендовано проводить только пациентам с умеренно выраженной тромбоцитопенией

(уровень тромбоцитов $> 80 \times 10^9/\text{л}$) [4]. С более подробной информацией можно ознакомиться в согласительном документе специалистов по коррекции тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени перед плановыми хирургическими вмешательствами или инвазивными процедурами [4].

Как правило, в клинической практике для коррекции тяжелой тромбоцитопении у пациентов с ЦП перед инвазивными вмешательствами используют переливание концентрата тромбоцитов. Однако трансфузия тромбоцитов имеет ряд ограничений и противопоказаний: риск образования антитромбоцитарных антител после неоднократных переливаний; короткий срок хранения концентрата; непродолжительная эффективность; риск посттрансфузионных осложнений и инфицирования; высокая стоимость; сложность производства и транспортировки, малый срок хранения; внутривенный путь введения, что требует пребывания пациента в лечебном учреждении (стационаре) [11].

Альтернативным и перспективным вариантом коррекции тяжелой тромбоцитопении у пациентов с ЦП перед проведением плановых инвазивных

вмешательств могут быть агонисты рецептора тромбопоэтина (аТПО-р). Данные препараты обладают рядом преимуществ: имеют таблетированную форму, что позволяет назначать их амбулаторно; на более длительный период повышают уровень тромбоцитов в крови пациентов (+3 недели); обладают хорошим профилем безопасности (количество нежелательных явлений сопоставимо с плацебо) и более предсказуемым эффектом [11–13].

Алгоритм оценки степени тромбоцитопении и риска кровотечений у пациентов с хроническими заболеваниями печени / циррозом печени и возможная лечебная тактика при плановых инвазивных вмешательствах представлены на рисунке 2.

В настоящее время на мировом рынке зарегистрированы несколько препаратов аТПО-р: элтромбопаг, аватромбопаг, лусутромбопаг и ромиплостим. Последний входит в протоколы лечения только иммунной тромбоцитопении. В Европе для коррекции тяжелой тромбоцитопении у пациентов с хроническими заболеваниями печени / циррозом печени перед хирургическими вмешательствами используются два препарата: аватромбопаг

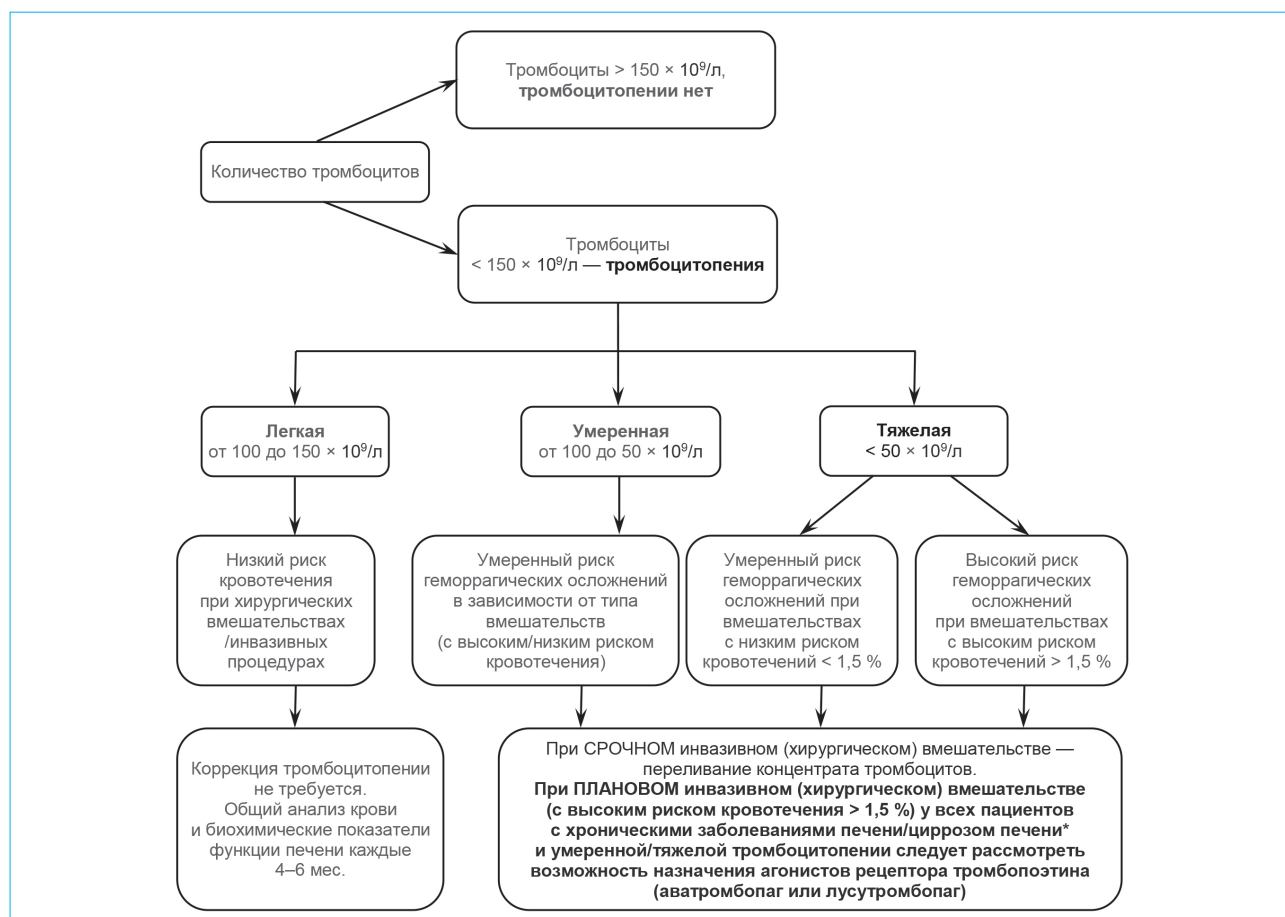


Рисунок 2. Алгоритм оценки степени тромбоцитопении, риска кровотечений у пациентов с хроническими заболеваниями печени / циррозом печени и возможная лечебная тактика; * — всегда требуется индивидуальный подход к терапии

Figure 2. Algorithm for assessing the degree of thrombocytopenia, the risk of bleeding in patients with chronic liver disease/cirrhosis and possible treatment tactics; * — an individual approach to therapy is always required

и лусутромбопаг. В Российской Федерации в настоящее время для этой цели зарегистрирован аватромбопаг.

Аватромбопаг — пероральный низкомолекулярный агонист рецептора тромбопоэтина, непептидной природы, стимулирующий пролиферацию и дифференцировку мегакариоцитов из клеток предшественников костного мозга, что приводит к повышению продукции тромбоцитов. Аватромбопаг имитирует биологический эффект тромбопоэтина путем взаимодействия с трансмембранной частью его рецептора — cMpl, при этом место связывания с естественным тромбопоэтином остается свободным (разные участки связывания) (рис. 3).

Считается, что таким образом аватромбопаг потенцирует действие эндогенного тромбопоэтина (аддитивный эффект), что приводит к увеличению скорости созревания, количества, размера и плоидности мегакариоцитов; снижению их апоптоза и, в итоге, к увеличению продукции тромбоцитов. Данный агонист продемонстрировал высокий профиль безопасности (низкий риск тромбоза, эмболических осложнений и гепатотоксичности; результаты сопоставимы с группой плацебо) [18] и не обладает побочными эффектами элтромбопага, использование которого было ограничено у пациентов с хроническими заболеваниями печени и циррозом печени.

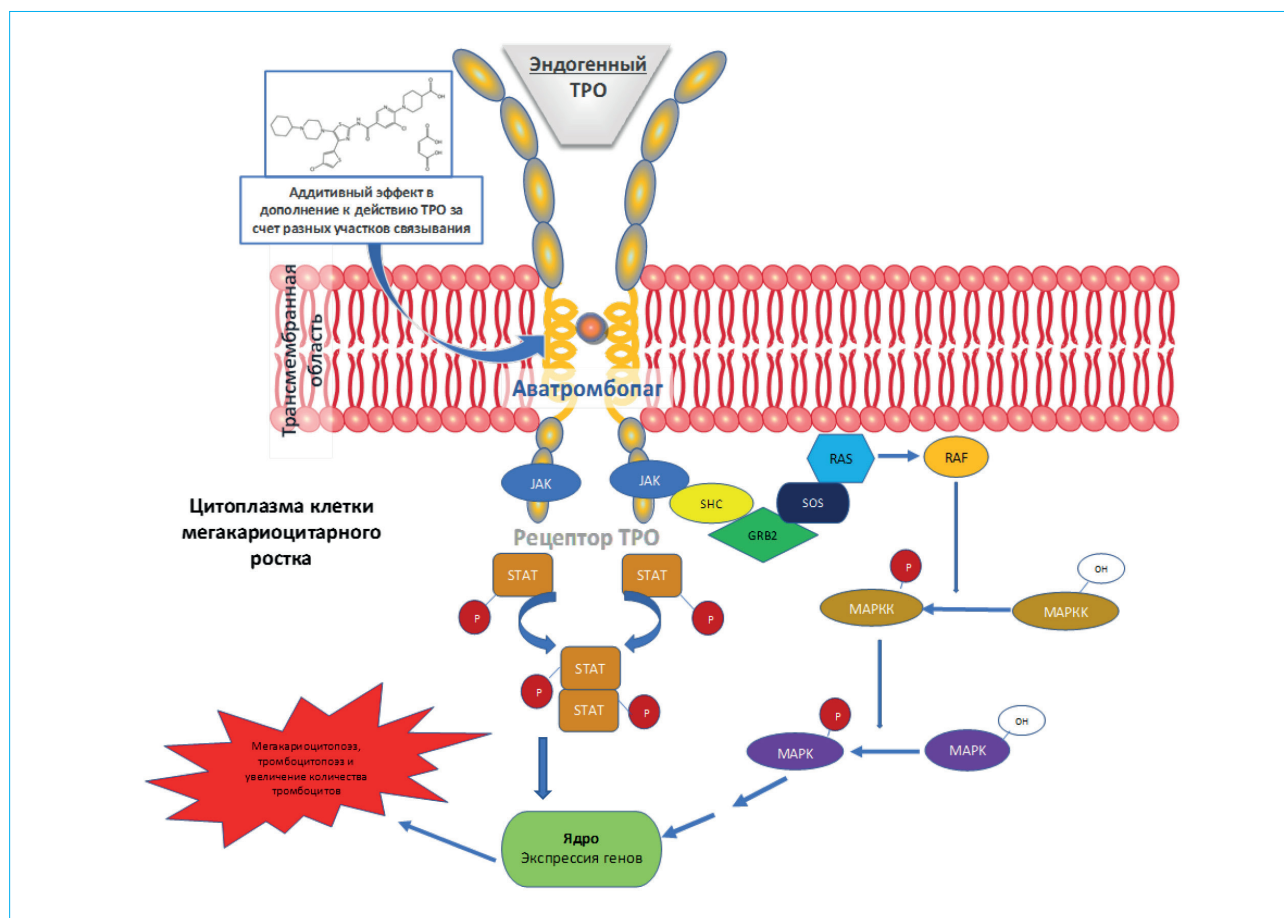


Рисунок 3. Схема передачи сигнала при взаимодействии тромбопоэтина с рецептором и его агонистом (аватромбопаг): TPO (thrombopoietin) — тромбопоэтин; JAK (Janus kinases) — Янус-киназа; STAT (signal transducer and activator of transcription) — сигнальный белок-трансдуктор и активатор транскрипции; P — фосфорилированная форма белка; OH — дефосфорилированная форма белка; SHC (Src family kinase) — киназа семейства Src; GRB2 (growth factor receptor-bound protein 2) — белок, связанный с рецептором фактора роста 2; SOS (Son of sevenless) — фактор обмена гуаниновых нуклеотидов, действующих на RAS; RAS и RAF — компоненты сигнального пути, активирующего MAPKK; MAPKK (mitogen-activated protein kinase kinase) — киназа митоген-активируемой киназы; MAPK (mitogen-activated protein kinase) — митоген-активируемая киназа

Figure 3. Scheme of signal transmission during the interaction of thrombopoietin with the receptor and its agonist (avatrombopag): TPO — thrombopoietin; JAK — Janus kinases; STAT — signal transducer and activator of transcription; P — phosphorylated form of protein; OH — dephosphorylated form of protei; SHC — Src family kinase; GRB2 — growth factor receptor-bound protein 2; SOS (Son of sevenless) — RAS-acting guanine nucleotide exchange factor; RAS and RAF — components of the signaling pathway that activates MAPKK; MAPKK — mitogen-activated protein kinase kinase; MAPK — mitogen-activated protein kinase

Эффективность и безопасность аватромбопага подтверждена в двух многоцентровых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях 3-й фазы — ADAPT-1 и ADAPT-2. В общей сложности в исследование были включены 435 пациентов, из них 277 получали лечение аватромбопагом, а 158 — плацебо. При анализе объединенных данных исследований 3-й фазы ADAPT-1 и ADAPT-2 установлено, что аватромбопаг превосходил плацебо как в целом, так и в подгруппах по исходному количеству тромбоцитов: доля пациентов, которые не нуждались в трансфузии концентрата тромбоцитов или применении другой терапии спасения по поводу кровотечения, была выше в группе аватромбопага [11, 14, 15].

Взрослые пациенты с хроническими заболеваниями печени ($\text{MELD} \leq 24$) и тяжелой тромбоцитопенией ($< 50 \times 10^9/\text{л}$ на этапе включения) 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 $50 \times 10^9/\text{л}$. Далее группы разделили на основную и контрольную (плацебо) подгруппы. Основная подгруппа получала дозу аватромбопага в зависимости от исходного уровня тромбоцитов: при концентрации $< 40 \times 10^9/\text{л}$ — 60 мг в день, от 40 до $50 \times 10^9/\text{л}$ — 40 мг в день. Контрольная подгруппа получала плацебо. Курс лечения составил 5 дней. Запланированные операции/вмешательства выполнялись через 5–8 дней от последнего приема препарата или плацебо. Эффективность лечения оценивалась по такому критерию, как доля пациентов, которым не требовались трансфузии концентрата тромбоцитов или иные неотложные меры из-за пери- или постпроцедурного кровотечения в течение 7 дней после запланированного и выполненного вмешательства.

Анализ объединенных данных двух исследований ADAPT показал, что аватромбопаг был значительно эффективнее плацебо в снижении потребности в трансфузиях концентрата тромбоцитов или других неотложных мерах трансфузии: 66,9 % vs. 28,6 % — в группе с исходно низким, 88,0 % vs. 35,8 % — в группе с исходно более высоким количеством тромбоцитов ($p < 0,0001$ для каждой группы). Важно отметить, что у большинства пациентов (93,8 %), получавших аватромбопаг, количество тромбоцитов в день процедуры составляло $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ в сравнении с 38,0 % пациентов из группы плацебо [14].

Субанализ исследований ADAPT-1 и ADAPT-2 показал, что аватромбопаг был одинаково эффективен при инвазивных процедурах или оперативных вмешательствах любой степени риска кровотечений. На эффективность аватромбопага не влияли пол пациента, его возраст, этническая принадлежность, этиология или степень тяжести ЦП согласно шкалам Чайлда — Пью или MELD [14, 15].

На фоне лечения данным аТПО-р у пациентов с хроническими заболеваниями печени и тяжелой тромбоцитопенией отмечено удвоение среднего количества тромбоцитов ко дню инвазивной процедуры с постепенным снижением их к исходному уровню к 35-му дню [14]. На 17-й день среднее количество тромбоцитов оставалось в пределах $50 \times 10^9/\text{л}$ или более, у 3 пациентов количество тромбоцитов превысило $200 \times 10^9/\text{л}$ [15].

Дополняют информацию о применении аТПО-р (аватромбопаг) у пациентов с хроническими заболеваниями печени / циррозом печени при подготовке к плановым инвазивным/хирургическим вмешательствам данные наблюдательного когортного исследования 4-й фазы (реальная клиническая практика), опубликованного в 2023 г. [16]. В этом исследовании лечение аватромбопагом хорошо переносилось, увеличивало среднее количество тромбоцитов ко дню проведения процедуры и снижало потребность в интраоперационном переливании концентрата тромбоцитов. Аватромбопаг не вызывал побочных эффектов, связанных с лечением, в ходе исследования отсутствовали тромбоэмболические осложнения или смертельные исходы.

Эффект аватромбопага обычно развивается через 3–5 дней, и максимальное количество тромбоцитов достигается через 10–13 дней [17]. В зависимости от исходной концентрации тромбоцитов аватромбопаг принимают в дозе 40 или 60 мг в сутки в течение 5 дней вместе с пищей за 10–13 дней до даты планируемого инвазивного вмешательства или операции. Процедуру необходимо провести через 5–8 дней после последнего приема аватромбопага [18].

Данный препарат увеличивает количество тромбоцитов через 3–5 дней в среднем на 30 тысяч, оказывает дозозависимое действие. Пациенты с гепатоцеллюлярным раком без тромбоза воротной вены могут получать данный препарат для проведения локорегиональной терапии [19].

Предпочтение пероральным низкомолекулярным аТПО-р второго поколения (в РФ — аватромбопаг) в сравнении с трансфузиями концентрата тромбоцитов обусловлено простотой и безопасностью их использования в клинической практике. Агонисты рецептора тромбопоэтина в условиях экстренной медицинской помощи пациентам с геморрагическими осложнениями на фоне ЦП не используются. Коррекция тромбоцитопении в этих случаях осуществляется согласно разработанным стандартам локального и системного гемостаза [1].

Противопоказаниями к применению аТПО-р могут быть тромботические осложнения в анамнезе у пациента [18], в том числе тромбоз воротной вены. В настоящее время препараты аТПО-р не рекомендованы к использованию пациентам с иммунной тромбоцитопенией в сочетании с коронавирусной инфекцией (COVID-19)

из-за высокого потенциального риска тромбообразования [20].

Заключение

Тромбоцитопения — одно из наиболее частых гематологических отклонений при циррозе печени, которое встречается у 75–86 % пациентов. Центральными механизмами в развитии тромбоцитопении при циррозе печени служат секвестрация тромбоцитов в увеличенной селезенке и дефицит тромбопоэтина.

Превентивное лечение тромбоцитопении в целях профилактики спонтанных геморрагических осложнений у пациентов с циррозом печени — вопрос дискуссионный из-за недостатка данных исследований. При оценке риска периферического кровотечения во внимание принимается множество факторов, и в настоящее время нужно руководствоваться экспертным согласительным документом, который поможет практикующим врачам в клинической практике в ведении таких пациентов [4]. При плановой

подготовке пациентов с циррозом печени к инвазивным/хирургическим вмешательствам с различными рисками геморрагических осложнений может быть целесообразна коррекция тяжелой тромбоцитопении с использованием пероральных низкомолекулярных агонистов рецептора тромбопоэтина. По сравнению с плацебо использование аТПО-р (аватромбопэг) приводило к статистически достоверному увеличению количества тромбоцитов, снижению частоты переливаний концентрата тромбоцитов и снижению общей частоты кровотечений во время или после инвазивных процедур либо хирургических вмешательств, не повышая при этом частоту тромбозов.

Таким образом, агонисты рецептора тромбопоэтина второго поколения могут стать новым стандартом лечения тромбоцитопении у пациентов с хроническими заболеваниями печени или циррозом печени, которые готовятся к плановым инвазивным процедурам или хирургическим вмешательствам. Необходимы дальнейшие исследования в этой области.

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.)].
- Moore A.H. Thrombocytopenia in cirrhosis: A review of pathophysiology and management options. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2019;14(5):183–6. DOI: 10.1002/cld.860
- Abdel J. Current advance in thrombopoietin receptor agonists in the management of thrombocytopenia associated with chronic liver disease: Focus on avatrombopag. *Clin Med Insights Blood Disord*. 2019;12:1179545X19875105. DOI: 10.1177/1179545X19875105
- Маевская М.В., Надинская М.Ю., Бессонова Е.Н., Гейвандова Н.И., Жаркова М.С., Киценко Е.А. и др. Коррекция тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени перед плановыми хирургическими вмешательствами / инвазивными процедурами (соглашение специалистов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(3):115–34. [Maevskaya M.V., Nadinskaia M.Yu., Bessonova E.N., Geyvandova N.I., Zharkova M.S., Kitsenko E.A., et al. Correction of thrombocytopenia before elective surgery/invasive procedures in patients with liver cirrhosis (Experts' Agreement). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(3):115–34. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-1032-2784
- 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
- 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
- Bleibel W., Caldwell S., Curry M., et al. Peripheral platelet count correlates with liver atrophy and predicts long-term mortality on the liver transplant waiting list. *Transplant Int*. 2013;26(4):435–42. DOI: 10.1111/tri.12064
- Пропедевтика внутренних болезней: учебник. Под ред. В.Т. Ивашкина. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. [Propaedeutics of internal diseases: textbook. Ed. by V.T. Ivashkin. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. (In Russ.)].
- Provan D., Arnold D.M., Bussel 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
- 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
- Flisiak R., Antonov K., Drastich P., Jarcuska P., Maevskaya M., Makara M., et al. Practice guidelines of the Central European Hepatologic Collaboration (CEHC) on the use of thrombopoietin receptor agonists in patients with chronic liver disease undergoing invasive procedures. *J Clin Med*. 2021;10(22):5419. DOI: 10.3390/jcm10225419
- Under the auspices of the Italian Association for the Study of Liver Diseases (AISF) and the Italian Society of Internal Medicine (SIMI). Hemostatic balance in patients with liver cirrhosis: Report of a consensus conference. *Dig Liver Dis*. 2016;48(5):455–67. DOI: 10.1016/j.dld.2016.02.008
- Kaufman R.M., Djulbegovic B., Gernsheimer T., Kleinman S., Timmouth A.T., Capocelli K.E., et al. Platelet transfusion: A clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med*. 2015;162(3):205–13. DOI: 10.7326/M14-1589

14. 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
15. Terrault N., Chen Y.C., Izumi N., Kayali Z., Mitrut P., Tak W.Y., et al. Avatrombopag before procedures reduces need for platelet transfusion in patients with chronic liver disease and thrombocytopenia. *Gastroenterology.* 2018;155(3):705–18. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.05.025
16. 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
17. Drug Trial Snapshot: Doptelet. URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trial-snapshot-doptelet>
18. Doptelet. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/doptelet>
19. 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. *Medical Council.* 2022;16(23):142–7. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-2
20. Pavord S., Thachil J., Hunt B.J., Murphy M., Lowe G., Laffan M., et al. Practical guidance for the management of adults with immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. *Br J Haematol.* 2020;189(6):1038–43. DOI: 10.1111/bjh.16775

Сведения об авторах

Деева Татьяна Андреевна* — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог, доцент кафедры биологической химии Института цифрового биодизайна и моделирования живых систем, 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;
105043, г. Москва, ул. 5-я Парковая, 21, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3126-141X>

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: liver.orc@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

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).
Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Information about the authors

Tatiana A. Deeva* — Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist, Assistant Professor of the Department of Biological Chemistry of the Institute of Digital Biodesign and Modeling of Living Systems, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: deeva_t_a@staff.sechenov.ru;
105043, Moscow, 5-ya Parkovaya str., 21, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3126-141X>

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: liver.orc@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Поступила: 14.09.2024 Принята: 09.11.2024 Опубликовано: 30.12.2024
Submitted: 14.09.2024 Accepted: 09.11.2024 Published: 30.12.2024

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author