

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.135.56>

## ХАРАКТЕР НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Научная статья

Травенко Е.Н.<sup>1,\*</sup>, Породенко В.А.<sup>2</sup>, Быстрова Е.И.<sup>3</sup>, Ильина А.В.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ORCID : 0000-0001-7403-2521;

<sup>2</sup> ORCID : 0000-0001-6353-7380;

<sup>3</sup> ORCID : 0000-0002-5343-254X;

<sup>4</sup> ORCID : 0000-0003-4884-5734;

<sup>1, 2, 3, 4</sup> Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (elenaschon[at]yandex.ru)

### Аннотация

В работе рассмотрены особенности гемостаза у лиц с различными формами алкогольной болезни печени, умерших в стационаре. Проанализированы медицинские карты стационарного больного с выборкой показателей тромбоцитов, протромбинового индекса, международного нормализованного соотношения, а также результаты судебно-медицинской экспертизы трупа и последующего патогистологического исследования. Данные сопоставляли с установлением корреляционных связей гематологических сдвигов и морфофункциональным состоянием печени. Полученные результаты свидетельствуют о нарушениях в сосудисто-тромбоцитарном и коагуляционном звеньях гемостаза при алкогольных гепатите и циррозе, которые проявляют высокую и умеренную корреляционные связи с патоморфологической картиной в виде жировой дистрофии, некроза, воспаления, фиброза и др.

**Ключевые слова:** гемостаз, алкогольная болезнь печени, корреляционный анализ.

## NATURE OF DISORDERS IN THE HAEMOSTASIS SYSTEM IN ALCOHOLIC LIVER DISEASE

Research article

Travenko Y.N.<sup>1,\*</sup>, Porodenko V.A.<sup>2</sup>, Bistrova Y.I.<sup>3</sup>, Ilina A.V.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ORCID : 0000-0001-7403-2521;

<sup>2</sup> ORCID : 0000-0001-6353-7380;

<sup>3</sup> ORCID : 0000-0002-5343-254X;

<sup>4</sup> ORCID : 0000-0003-4884-5734;

<sup>1, 2, 3, 4</sup> Kuban State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Krasnodar, Russian Federation

\* Corresponding author (elenaschon[at]yandex.ru)

### Abstract

The article examines the specifics of haemostasis in patients with various forms of alcoholic liver disease who died in hospital. Medical records of an inpatient with a sample of platelet indices, prothrombin index, international normalized ratio, as well as the results of forensic medical examination of a corpse and subsequent pathohistological examination were analysed. The data were compared with the establishment of correlations between haematological shifts and morphofunctional state of the liver. The obtained results indicate disorders in the vascular-platelet and coagulation links of haemostasis in alcoholic hepatitis and cirrhosis, which show high and moderate correlations with the pathomorphological picture in the form of fatty degeneration, necrosis, inflammation, fibrosis etc.

**Keywords:** haemostasis, alcoholic liver disease, correlation analysis.

### Введение

Проблема гематологических сдвигов при заболеваниях печени издавна привлекает внимание многочисленных исследователей, поскольку нарушения гемостаза, возникающие при хронических гепатитах и, особенно, при циррозах печени, являются довольно частыми осложнениями, затрудняющими лечение [1], [2]. Их взаимосвязь с характером и степенью поражения печеночной ткани подтверждена на различных экспериментальных моделях токсических гепатитов и циррозов печени [3]. Вместе с тем имеющиеся многочисленные публикации в отношении характера выраженности и направленности гематологических отклонений диаметрально противоположны; часть авторов указывает вообще на сохранность гемостатического баланса даже в условиях тяжелого поражения печени [4], [5].

Характер нарушений при патологии печени касается всех звеньев гемостаза, нередко наблюдается состояние гипокоагуляции крови в системном кровотоке с риском развития геморрагического синдрома и состояние гиперкоагуляции, что может привести к внутри- и внепеченочным тромбозам, легочной эмболии, портопульманарной гипертензии, спонтанному бактериальному асцит-перитониту [6]. О гипокоагуляции могут свидетельствовать традиционный стандартный тест определения числа тромбоцитов в периферической крови. Оценку функционального состояния вторичного звена (коагуляционного) осуществляют используя также скрининговые и уточняющие (специфические) тесты исследования свертывающей системы крови – протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение, фибриноген, Д-димер, тромбоэластография и др. [7].

Многие патогенетические аспекты геморрагического синдрома и роль в нем сдвигов в системе гемостаза при заболеваниях печени, в том числе при различных формах ее алкогольного поражения, остаются не изученными.

Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о снижении под влиянием этанола кругооборота и продолжительности жизни тромбоцитов и развитии тромбоцитопении. У 26% пациентов с острой алкогольной интоксикацией количество тромбоцитов в периферической крови снижалось до  $100 \times 10^9/\text{л}$  и менее [8]. Отсутствуют убедительные сведения о сопряженности изменений его с этиологией и клинико-морфологической картиной поражения органа. Разработки по комплексной оценке таких нарушений находятся в стадии поиска решения этой проблемы, что обуславливает интерес к проведению дальнейших исследований в данном направлении.

Цель настоящего исследования – выявить особенности гемостаза у лиц с различными формами алкогольной болезни печени (АБП), умерших в стационаре, используя относительно простой алгоритм выявления дефектного звена в системе свертывания крови, который применяется до настоящего времени, а также провести корреляционный анализ полученных данных с патоморфологическими изменениями печени, выявленных при аутопсии.

### Материалы и методы исследования

Материалами исследования явились 20 медицинских карт стационарного больного в случаях смерти в ГБУЗ «ККБСМП» МЗ КК за 2019-2020 гг. лиц, страдающих алкогольной болезнью печени и направленных на судебно-медицинское вскрытие. Средний возраст погибших составил 52,9 г (нижняя квартиль 49,5, верхняя – 57,5), 85% являлись мужчинами. Произведена выборка гематологических показателей из данных общего анализа крови. Для оценки нарушений первичного звена гемостаза выбран показатель числа тромбоцитов в периферической крови. Для установления нарушений плазменного гемостаза – протромбиновый индекс (ПТИ), который позволяет определить состояние внешнего пути свертывания крови и используется для оценки коагулопатии и тяжести повреждения печени. Поскольку этот показатель может иметь существенные внутри- и межлабораторные различия даже у одного и того же пациента [9], осуществляли регистрацию стандартизованного в соответствии с международными рекомендациями показателя протромбинового теста – международное нормализованное отношение (МНО), который введен, чтобы повысить информативность диагностики свертываемости крови, получить достоверные результаты независимо от используемого реагента для анализа.

Также произведена оценка результатов судебно-медицинской экспертизы (исследования) трупов с патогистологическим заключением. Устанавливали корреляционные связи между гематологическими показателями и патоморфологическими изменениями печени. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica (версия 10).

### Основные результаты и обсуждение

Выявлено, что количество тромбоцитов проявляет сильную связь с характером поражения печени (коэффициент корреляции –  $r = -0,843$ ). Уровень тромбоцитов в крови у лиц с адаптивной гепатопатией (АГП) стремится к верхнему пределу относительной нормы –  $303 \pm 7,07$  (референсные значения –  $180-320 \cdot 10^9/\text{л}$ ). При алкогольном стеатозе (АС) и алкогольном гепатите (АГ) наблюдается снижение абсолютных значений показателей относительно предыдущей группы ( $290,3 \pm 14,0$  и  $284,4 \pm 26,8$  соответственно), но также не превышающее указанного интервала ( $p > 0,1$ ). Показанное статистически значимое уменьшение количества тромбоцитов отмечалось в группе цирроза печени (АЦ) в сравнении с остальными наблюдениями –  $166,4 \pm 37,4$  (рис. 1).

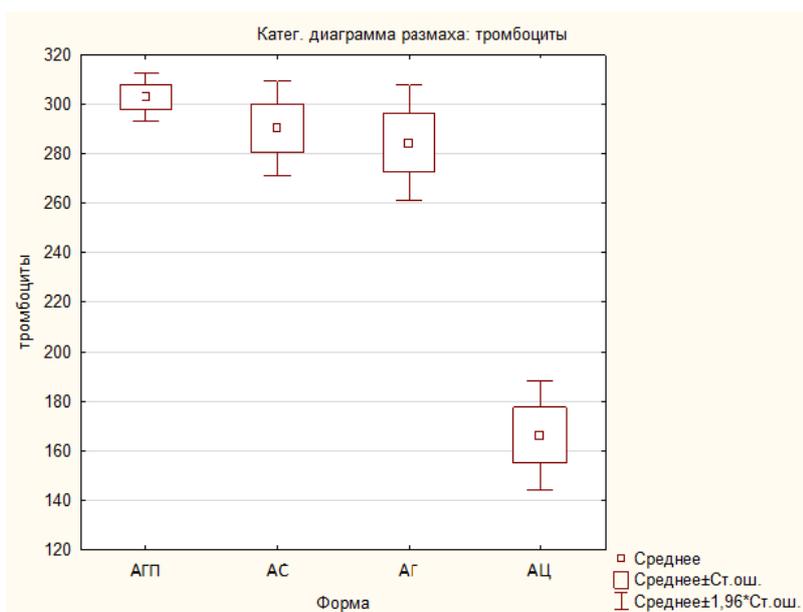


Рисунок 1 - Средние значения уровня тромбоцитов в периферической крови  
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.135.56.1>

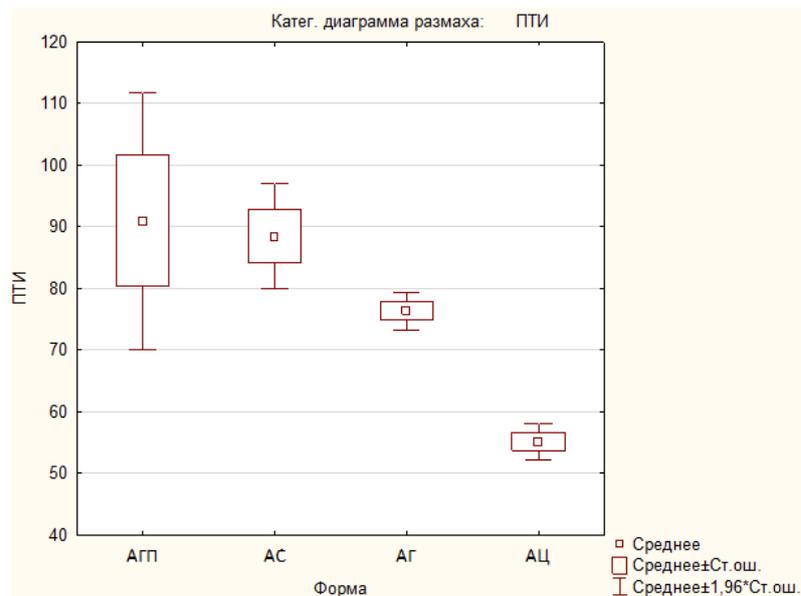


Рисунок 2 - Средние значения ПТИ  
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.135.56.2>

Полученные данные согласуются с результатами других исследователей, установивших, что тромбоцитопения у больных с хроническими заболеваниями печени регистрируется в широком диапазоне пороговых значений (50-90% случаев) [10].

Ряд авторов отмечает изменения в сторону гипокоагуляционного сдвига в виде тромбоцитопении уже на стадии хронического гепатита [11]. Большинство показывает, что у больных циррозом печени понижение активности сосудисто-тромбоцитарного звена свёртывающей системы крови (первичный гемостаз) носит, в основном, выраженный характер и нарастает параллельно прогрессированию воспаления, портальной гипертензии, включая асцит и спленомегалию [12]. Имеется мнение, что снижение количества тромбоцитов в периферической крови считается признаком цирроза печени [13].

Как следует из рисунка 2, показатели ПТИ проявляют сильную корреляцию с формой поражения печени ( $r = -0,898$ ). У лиц с АГП средние значения по группе составили  $90,95 \pm 15,05$  (референсные значения – 90-105%). При АС наблюдается статистически не значимое снижение абсолютных значений показателей относительно предыдущей группы ( $88,45 \pm 6,15$ ) в отличие от группы лиц с гепатитом ( $76,38 \pm 3,48$ ), где оно достоверно как в сравнении с группой АГП, так и с группой АЦ ( $p > 0,1$ ). При АЦ зарегистрировано максимальное и значимое уменьшение индекса ( $55,15 \pm 4,93$ ) относительно всех групп ( $p \leq 0,05$ ), что подтверждает установленные ранее данные [14].

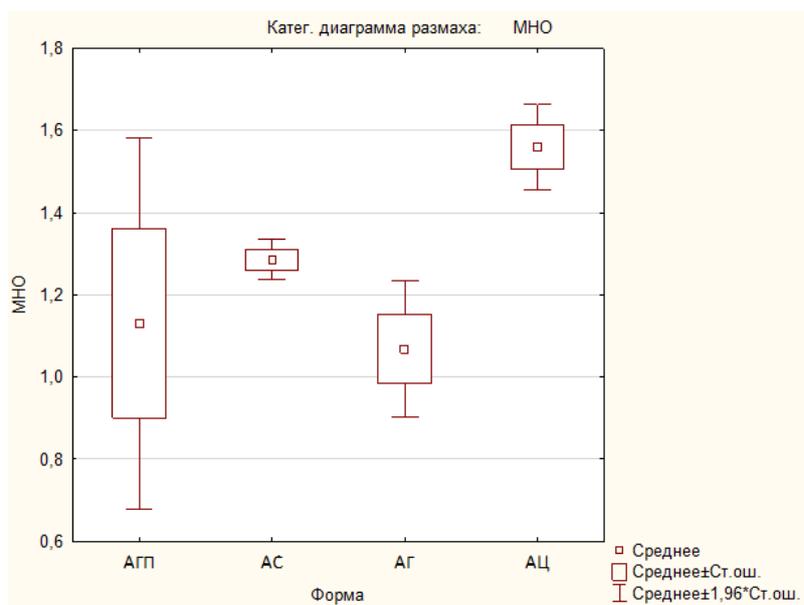


Рисунок 3 - Средние значения МНО  
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.135.56.3>

Анализ значений МНО показал, что они имеют выраженную связь с характером патоморфологического процесса в печени ( $r=0,709$ ). При АГП средние значения по группе составили  $1,13\pm 0,32$  (референсные значения –  $0,85-1,15$  единиц). При стеатозе наблюдается статистически не значимое повышение абсолютных значений ( $1,28\pm 0,03$ ) относительно предыдущей группы ( $p>0,1$ ). При АГ наблюдается недостоверная тенденция к снижению его величины ( $1,068\pm 0,18$ ) относительно групп АГП и АС ( $p>0,1$ ). При АЦ зарегистрировано максимальное и значимое повышение МНО ( $1,56\pm 0,17$ ) относительно всех групп ( $p\leq 0,05$ ).

В ходе исследований выявлены умеренные и сильные корреляционные связи между гематологическими показателями и морфологическими изменениями печени (таблица 1). Тромбоциты проявляют умеренную положительную и отрицательную связь с основными патоморфологическими изменениями печени, характеризующими различную степень ее поражения.

Таблица 1 - Прослеживаемые корреляционные связи

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.135.56.4>

Показатель	Патоморфологические проявления							
	Диаметр воротной вены	Увеличение селезенки	Жировая дистрофия 3-4 ст.	Фиброз 2-4 ст.	Увеличение площади и гепатоцитов и ядер	Некроз гепатоцитов	Обеднение сосудистого рисунка	Изменение желчных протоков
Тромбоциты ( $10^9/л$ )	- 0,55	- 0,55	0,66	0,74	- 0,71	- 0,53	- 0,53	- 0,53
ПТИ (в %)	- 0,64	0,69	-	0,81	- 0,73	0,49	0,59	0,75
МНО (в ЕД)	-	- 0,53	-	- 0,79	0,69	- 0,59	-	0,52

Примечание: коэффициент корреляции —  $r$

Протромбиновый индекс и МНО демонстрируют сильную корреляционную связь с развитием фиброза 2-4 степени и умеренную с другими изменениями.

### Заключение

Приведенные данные свидетельствуют о том, что для алкогольной болезни печени в форме АГП и АС клинически значимых отклонений в системе гемостаза не наблюдается. АГ свойственны статистически незначимые нарушения в сосудисто-тромбоцитарном и коагуляционном звеньях только на начальных стадиях развития фиброза и, возможно, компенсированного баланса системы гемостаза. С учетом установленной сильной корреляционной связи с фиброзом 2-4 степени, следует прогнозировать эти изменения в сторону значимых (дисбаланс) на более поздних стадиях. При ЦП определяются выраженное угнетение каскада свертывания крови.

Проблема требует дальнейшего углубленного изучения, в том числе разработки интегральных гематологических показателей, а также проведения клинико-морфологических параллелей между ними, что, на наш взгляд, определяет разработку новых подходов к диагностике и более объективную верификацию алкогольных и неалкогольных поражений печени.

### Конфликт интересов

Не указан.

### Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

### Conflict of Interest

None declared.

### Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

### Список литературы / References

1. Бытырова А.С. Современные представления о системе гемостаза при хронических заболеваниях печени (обзор литературы) / А.С. Батырова, М.И. Баканов, А.Н. Сурков // Клиническая лабораторная диагностика. — 2015. — 8. — С. 40–44.
2. Coluccio C. Hepatitis B in Patients with Hematological Diseases: An update / Chiara Coluccio // World J. Hepatol. — 2017. — Sep 8. — 9 (25). — p. 1043-1053. — DOI: 10.4254/wjh.v9.i25.1043.

3. Khasanov B.B. Toxic Hepatitis of the Female and the Structural and Functional Formation of the Lean Intestine of the Offspring in the Period of Breastfeeding / B.B. Khasanov, F.Kh. Azizova, D.R. Sobirova [et al.] // *Neuro Quantology*. — 2022. — 20 (6). — p. 3489-3496. — URL: <https://www.neuroquantology.com/article.php?id=3853> (accessed: 08.11.2022).
4. Решетняк В.И. Заболевания печени и гемостаз (обзор) Часть II. Холестатические заболевания печени и гемостаз / В.И. Решетняк, И.В. Маев, Т.М. Решетняк [и др.] // *Общая реаниматология*. — 2019. — 15(6). — С. 80-93. — DOI: 10.15360/1813-9779-2019-6-80-93.
5. Flores B. Hemostasis, Bleeding and Thrombosis in Liver Disease / B. Flores, H.D. Trivedi, S.C. Robson [et al.] // *J. Transl. Sci.* — 2017 — 3(3). — DOI: 10.15761/JTS.1000182.
6. Решетняк В.И. Система гемостаза в норме и при трансплантации печени (обзор) / В.И. Решетняк, С.В. Журавель, Н.К. Кузнецова [и др.] // *Общая реаниматология*. — 2018 — 14 (5) — С. 58–84. — DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-58-84.
7. Скирда И.И. Принцип организации лаборатории гемостаза и алгоритм оценки его нарушений в клинической практике / И.И. Скирда. — URL: <https://transfusiology.com.ua/wp-content/uploads/2019/09/3-Skirda.pdf> (дата обращения: 31.05.2023).
8. Войцеховский В.В. Тромбоцитопении / В.В. Войцеховский, Т.В. Заболотских, С.С. Целуйко // *Амурский медицинский журнал*. — 2017. — 2(18). — С. 7-25.
9. Kovacs M.J. Assessment of the Validity of the INR System for Patients with Liver Impairmen / M.J.Kovacs, A. Wong, K. MacKinnon [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 1994 — 71. — p. 727-730.
10. Intagliata N.M. Changes in Hemostasis in Liver Disease / N.M. Intagliata, S.H. Caldwell // *J. Hepatol.* — 2017. — 67 (6). — p. 1332–1333. — DOI: 10.1016/j.jhep.2017.07.001.
11. Tripodi A. Hemostasis in Acute and Chronic Liver Disease / A. Tripodi // *Semin Liver Dis.* — 2017. — 37 (1). — p. 28–32. — DOI: 10.1055/s-0036-1597770.
12. Маевская М.В. Диагностика расстройств в системе коагуляции, оценка риска геморрагических осложнений при циррозе /заболеваниях печени тяжелого течения по глобальным скрининговым тестам системы гемостаза и принципы их коррекции: методические рекомендации / М.В. Маевская, М.С. Жаркова, В.Т. Ивашкин [и др.] // *Медицинский совет*. — 2022. — (15). — С. 70–82. — DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-15-70-82.
13. Маевская М.В. Роль тромбоцитопении в клинической практике ведения пациентов с циррозом печени: мнение экспертов в области терапевтической и хирургической гепатологии / М.В. Маевская, Е.Н. Бессонова, Н.И. Гейвандова [и др.] // *Медицинский совет*. — 2022 — 16(23). — С. 142-147. — DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-2.
14. Гуляева И. Л. Характеристика показателей системы гемостаза у пациентов с фиброзом и циррозом печени / И.Л. Гуляева, И.А. Булагова, Л.Д. Пестренин // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2018. — 156(8). — С. 21–24. — DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-156-8-21-24.

### Список литературы на английском языке / References in English

1. Bytyrova A.S. Sovremennyye predstavleniya o sisteme gemostaza pri khronicheskikh zabolevaniyakh pecheni (obzor literatury) [Modern Ideas about the Hemostasis System in Chronic Liver Diseases (literature review)] / A.S. Batyrova, M.I. Bakanov, A.N. Surkov // *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical Laboratory Diagnostics]*. — 2015. — 8. — p. 40–44. [in Russian].
2. Coluccio C. Hepatitis B in Patients with Hematological Diseases: An update / Chiara Coluccio // *World J. Hepatol.* — 2017. — Sep 8. — 9 (25). — p. 1043-1053. — DOI: 10.4254/wjh.v9.i25.1043.
3. Khasanov B.B. Toxic Hepatitis of the Female and the Structural and Functional Formation of the Lean Intestine of the Offspring in the Period of Breastfeeding / B.B. Khasanov, F.Kh. Azizova, D.R. Sobirova [et al.] // *Neuro Quantology*. — 2022. — 20 (6). — p. 3489-3496. — URL: <https://www.neuroquantology.com/article.php?id=3853> (accessed: 08.11.2022).
4. Reshetnyak V.I. Zabolevaniya pecheni i gemostaz (obzor) Chast II. Kholestaticheskie zabolevaniya pecheni i gemostaz [Liver Diseases and Hemostasis (review) Part II. Cholestatic Liver Disease and Hemostasis] / Reshetnyak, I.V. Maev, T.M. Reshetnyak, S.V. Zhuravel A[et al.] // *Obshchaya reanimatologiya [General Resuscitation]*. — 2019. — 15(6). — p. 80-93. — DOI: 10.15360/1813-9779-2019-6-80-93. [in Russian].
5. Flores B. Hemostasis, Bleeding and Thrombosis in Liver Disease / B. Flores, H.D. Trivedi, S.C. Robson [et al.] // *J. Transl. Sci.* — 2017 — 3(3). — DOI: 10.15761/JTS.1000182.
6. Reshetnyak V.I. Sistema gemostaza v norme i pri transplantatsii pecheni (obzor) [The Hemostasis System is Normal and in Liver Ransplantation (review)] / V. I. Reshetnyak, S.V. Zhuravel, N.K. Kuznetsova [et al.] // *Obshchaya reanimatologiya [General Resuscitation]*. — 2018. — 14 (5). — p. 58–84. — DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-58-84. [in Russian].
7. Skirda I.I. Printsip organizatsii laboratorii gemostaza i algoritm otsenki ego narushenij v klinicheskoy praktike [The Principle of Organization of the Laboratory of Hemostasis and the Algorithm for Assessing its Violations in Clinical Practice] / I.I. Stack. — URL: <https://transfusiology.com.ua/wp-content/uploads/2019/09/3-Skirda.pdf> (accessed: 31.05.2023). [in Russian].
8. Vojtsekhovskij V.V. Trombotsitopenii [Thrombocytopenia] /V.V. Vojtsekhovskij, T.V. Zabolotskikh, S.S. Tselujko // *Амурский медицинский журнал [Amur Medical Journal]*. — 2017. — 2(18). — p. 7-25. [in Russian].
9. Kovacs M.J. Assessment of the Validity of the INR System for Patients with Liver Impairmen / M.J.Kovacs, A. Wong, K. MacKinnon [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 1994 — 71. — p. 727-730.
10. Intagliata N.M. Changes in Hemostasis in Liver Disease / N.M. Intagliata, S.H. Caldwell // *J. Hepatol.* — 2017. — 67 (6). — p. 1332–1333. — DOI: 10.1016/j.jhep.2017.07.001.
11. Tripodi A. Hemostasis in Acute and Chronic Liver Disease / A. Tripodi // *Semin Liver Dis.* — 2017. — 37 (1). — p. 28–32. — DOI: 10.1055/s-0036-1597770.

12. Maevskaya M.V. Diagnostika rasstrojstv v sisteme koagulyatsii, otsenka riska gemorragicheskikh oslozhnenij pri tsirroze /zabolevaniyakh pecheni tyazhelogo techeniya po globalnym skringingovym testam sistemy gemostaza i printsipy ikh korrleksii: metodicheskie rekomendatsii [Diagnosis of Disorders in the Coagulation System, Assessment of the Risk of Hemorrhagic Complications in Severe Cirrhosis / Liver Disease According to Global Screening Tests of the Hemostasis System and Principles for Their Correction: guidelines] / M.V. Maevskaya, M.S. Zharkova, V.T. Ivashkin, [et al.] // Meditsinskij sovet [Medical Council]. — 2022. — (15). — p. 70–82. — DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-15-70-82. [in Russian].

13. Maevskaya M.V. Rol trombocitopenii v klinicheskoy praktike vedeniya patsientov s tsirrozom pecheni: mnenie ekspertov v oblasti terapevticheskoy i khirurgicheskoy gepatologii [The Role of Thrombocytopenia in the Clinical Practice of Managing Patients with Liver Cirrhosis: the Opinion of Experts in the Field of Therapeutic and Surgical Hepatology] / M.V. Maevskaya, E.N. Bessonova, N.I. Gejvandova [et al.] // Meditsinskij sovet [Medical Council]. — 2022 — 16(23). — p. 142-147. — DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-2. [in Russian].

14. Gulyaeva I. L. Kharakteristika pokazatelej sistemy gemostaza u patsientov s fibrozom i tsirrozom pecheni [Characteristics of Hemostasis System Parameters in Patients with Liver Fibrosis and Cirrhosis] / I.L. Gulyaeva, I.A. Bulatova, L.D. Pestrenin // Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and Clinical Gastroenterology]. — 2018. — 156(8). — p. 21–24. — DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-156-8-21-24. [in Russian].