



Оригинальная статья

Причины отсутствия тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени и тромбозом воротной вены: исследование «случай – контроль»

Надинская М.Ю.¹ • Кодзоева Х.Б.^{1,2} • Гуляева К.А.¹ • Хэн М.-Д.Э.¹ • Королева Д.И.¹ • Ивашкин В.Т.¹

Надинская Мария Юрьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>
✉ 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация.
E-mail: nadinskaya_m_yu@staff.sechenov.ru

Кодзоева Хава Багаудиновна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии¹; врач-терапевт терапевтического отделения²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7510-6553>.
E-mail: kod_eva@bk.ru

Гуляева Ксения Александровна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3462-0123>.
E-mail: xen59@mail.ru

Хэн Мария-Дорис Эмильевна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9275-2733>.
E-mail: khen-mariya@mail.ru

Королева Диана Ивановна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9978-1518>.
E-mail: dnakoroleva@mail.ru

Ивашкин Владимир Трофимович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>.
E-mail: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru

Обоснование. Осложнения цирроза печени (ЦП) – тромбоцитопения и тромбоз воротной вены (ТВВ) – имеют сходные патогенетические механизмы. Однако данные о взаимосвязи между ТВВ и содержанием тромбоцитов у пациентов с ЦП неоднозначны.

Цель – изучить у пациентов с ЦП и ТВВ факторы, влияющие на содержание тромбоцитов.

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование «случай – контроль». В группу «Случай» включены 114 пациентов с ЦП различной этиологии и впервые выявленным ТВВ, не обусловленным инвазией гепатоцеллюлярным раком. Из базы данных пациентов с ЦП без ТВВ в группу «Контроль» методом стратифицированной рандомизации по полу, возрасту и этиологии ЦП отобрано 228 пациентов. Пациенты в обеих группах разделены на подгруппы в зависимости от наличия/отсутствия тромбоцитопении ($< 150 \times 10^9/\text{л}$ / $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$). Проанализирована этиология ЦП, выраженность портальной гипертензии (асцит, печеночная энцефалопатия, варикозное расширение вен пищевода/желудка и кровотечения из них, длинник селезенки, диаметр воротной вены), лабораторные параметры (содержание лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, концентрация гемоглобина, общего белка, альбумина, общего билирубина, фибриногена, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, протромбин); определена частота впервые выявленных злокачественных опухолей. Вычислены отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ), построены модели логистической регрессии; рассчитана точность модели, вычислена площадь под ROC-кривой – AUC.

Результаты. Различий по степени выраженности тромбоцитопении между группами «Случай» и «Контроль» не установлено: тяжелую степень имели 15,8% (18 пациентов) vs 13,6% (31 пациент), $p = 0,586$; среднюю – 41,2% (47 пациентов) vs 46,1% (105 пациентов), $p = 0,398$; легкую – 31,6% (36 пациентов) vs 24,5% (56 пациентов), $p = 0,168$. Доля пациентов без тромбоцитопении в группе «Случай» составила 11,4% (13 пациентов), в группе «Контроль» – 15,8% (36 пациентов), разница

между группами незначима ($p = 0,276$). В подгруппах пациентов без тромбоцитопении, как в группе «Случай», так и в группе «Контроль», частота алкогольной этиологии ЦП, содержание лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и концентрация фибриногена были статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в подгруппах пациентов с тромбоцитопенией. В модель, построенную на исход «отсутствие тромбоцитопении», в группе «Случай» включены содержание лейкоцитов, концентрация гемоглобина и альбумина, наличие впервые выявленных злокачественных опухолей (точность модели 90,4%, AUC 0,873), в группе «Контроль» – содержание нейтрофилов и длинник селезенки (точность модели 86,4%, AUC 0,855). При одновременном обнаружении ТВВ и содержании тромбоцитов $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ ОШ для всех впервые выявленных злокачественных опухолей составило 26,3 (95% ДИ 7,37–93,97; $p < 0,0001$), для впервые выявленного гепатоцеллюлярного рака, не инвазирующего воротную вену, – 17,42 (95% ДИ 4,84–62,65; $p < 0,0001$). **Заключение.** У пациентов с ЦП частота тромбоцитопении и степень ее выраженности не различаются в зависимости от наличия или отсутствия ТВВ. Отсутствие тромбоцитопении у пациентов с ТВВ ассоциировано с высоким риском выявления злокачественных опухолей, прежде всего гепатоцеллюлярного рака.

Ключевые слова: портальная гипертензия, воротная вена, тромбоциты, гепатоцеллюлярный рак, длинник селезенки, точность модели, логистическая регрессия

Для цитирования: Надинская МЮ, Кодзоева ХБ, Гуляева КА, Хэн МДЭ, Королева ДИ, Ивашкин ВТ. Причины отсутствия тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени и тромбозом воротной вены: исследование «случай – контроль». Альманах клинической медицины. 2023;51(4):207–217. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-025.

Поступила 08.07.2023; доработана 28.08.2023; принята к публикации 30.08.2023; опубликована онлайн 11.09.2023

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России; 123182, г. Москва, ул. Щукинская, 1, Российская Федерация



У 56–78% пациентов с циррозом печени (ЦП) заболевание осложняется тромбоцитопенией и у 25% – тромбозом воротной вены (ТВВ) [1, 2]. Большинство случаев тромбоцитопении при циррозе характеризуется легкой или средней степенью снижения содержания тромбоцитов [1, 3]. Ключевым патогенетическим фактором развития тромбоцитопении у пациентов с ЦП служит повышение фагоцитарной активности макрофагов селезенки вследствие портальной гипертензии [3–5]. Хорошо известно, что в регуляции образования тромбоцитов принимает участие тромбопоэтин (ТПО) и интерлейкины (ИЛ): ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-11. Главный фактор тромбоцитопоэза – ТПО, синтезируемый в печени. При снижении ее синтетической функции возникает дефицит ТПО, способствующий тромбоцитопении [1, 6]. В развитие тромбоцитопении также вносят вклад миелосупрессия в результате применения противовирусных препаратов и прямого токсического воздействия алкоголя, разрушение тромбоцитов при выработке антитромбоцитарных антител [7].

ТВВ – осложнение ЦП, частота которого зависит от степени снижения синтетической функции печени: так, у пациентов с ЦП класса В/С по шкале Чайлда – Пью частота ТВВ в 2–3 раза выше, чем у пациентов с классом А [8, 9]. Другим фактором риска ТВВ выступает выраженная портальная гипертензия, характеризующаяся снижением скорости кровотока в воротной вене (ВВ), формированием порто-системных коллатералей, включая варикозное расширение вен пищевода/желудка (ВРВ) и кровотечения из них, а также наличием асцита [10, 11]. В последние годы изучается еще один фактор риска ТВВ у пациентов с ЦП – так называемое хроническое системное воспаление низкой степени активности (от англ. low-grade inflammation), поддерживаемое провоспалительными медиаторами (С-реактивный белок, ИЛ-1 β , ИЛ-6, фактор некроза опухоли- α), повышенная концентрация которых обусловлена увеличением кишечной проницаемости и нарушением кишечного микробиома вследствие портальной гипертензии, а также возникновением злокачественных опухолей, наиболее часто – гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) [10, 12].

Таким образом, развитие ТВВ и тромбоцитопении у пациентов с ЦП обусловлено действием общих патогенетических процессов: снижением синтетической функции печени и развитием портальной гипертензии [8]. Однако данные о взаимосвязи между ТВВ и содержанием тромбоцитов у этих пациентов неоднозначны: в одних

исследованиях выявлена ассоциация ТВВ с низким числом тромбоцитов, в то время как в других такая связь не установлена [11, 13–15]. Несмотря на наличие тромбоцитопении у пациентов с ЦП и ТВВ протромботический потенциал тромбоцитов может быть повышен, о чем свидетельствуют измененные тромбоцитарные индексы [16]. Использование этих индексов в условиях реальной клинической практики пока ограничено.

В ряде исследований показано, что у каждого пятого пациента с ЦП тромбоцитопения отсутствует [6, 17, 18]. Это может быть связано как с сохранной синтетической функцией печени и минимальными признаками портальной гипертензии, так и с факторами, вызывающими реактивное увеличение числа тромбоцитов при инфекционных, воспалительных процессах, злокачественных опухолях [19]. Актуальных исследований, посвященных изучению факторов, которые влияют на содержание тромбоцитов у пациентов с ЦП и ТВВ, найти не удалось.

Цель – изучить у пациентов с ЦП и ТВВ факторы, влияющие на содержание тромбоцитов.

Материал и методы

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное исследование «случай – контроль», одобренное Локальным комитетом по этике Сеченовского Университета (протокол № 31–20 заседания от 11.11.2020).

Для проведения исследования использована электронная база обезличенных медицинских данных пациентов с ЦП из нашего предыдущего исследования [10]. База данных скорректирована, дополнена и включает в себя информацию, созданную на основе первичной медицинской документации 1752 пациентов с диагнозом цирроза печени, наблюдавшихся в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко в период с 01.01.2011 по 31.12.2021. Диагноз цирроза устанавливали на основании клинико-лабораторного и инструментального обследования, морфологического исследования печени.

Все пациенты, включенные в базу данных, подписали информированное согласие на использование обезличенных медицинских данных об их состоянии здоровья, результатов обследования и лечения, иных результатов полученной клинической практики для осуществления научно-исследовательской деятельности, в том числе создания электронных баз обезличенных медицинских данных и публикации исследований, проводимых с использованием этих баз.



Критерии включения, невключения и исключения представлены на рис. 1. В исследование включались пациенты ≥ 18 лет с установленным диагнозом цирроза печени и наличием клинически значимой портальной гипертензии: ВРВ и/или асцита [20]. У всех пациентов с асцитом как единственным проявлением портальной гипертензии при исследовании асцитической жидкости значения сывороточно-асцитического альбуминового градиента составляли $\geq 1,1$ г/дл, а концентрация белка в асцитической жидкости $< 2,5$ г/дл.

В исследование не включались пациенты с наличием на момент госпитализации и в анамнезе состояний/заболеваний, которые приводят к реактивному изменению содержания тромбоцитов (состояние после трансплантации печени, беременность, острый алкогольный гепатит, злокачественные опухоли, гемолитическая анемия, спленэктомия, недавние хирургические вмешательства, переливание компонентов крови, применение препаратов ТПО, эритропоэтина, кортикостероидов, рибавирина, вакцинация / перенесенный COVID-19).

Отбор в группы «Случай» и «Контроль». В группу «Случай» включены пациенты с впервые выявленным ТВВ: при наличии тромба в просвете ствола и/или долевых ветвей ВВ или кавернозной трансформации ВВ по данным протоколов ультразвукового исследования с доплерографией и мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Опухолевая инвазия ВВ служила критерием исключения ($n = 16$). Всего в группу «Случай» включено 114 пациентов: 59 мужчин и 55 женщин, медиана возраста 59 лет. Из общего числа пациентов без признаков ТВВ ($n = 1297$) с помощью стратифицированной рандомизации по полу, возрасту, этиологии цирроза и отношения «случай/контроль» 1:2 отобрано 228 пациентов в группу «Контроль» (см. рис. 1).

Разделение на подгруппы. В зависимости от содержания тромбоцитов пациенты в группах «Случай» и «Контроль» разделены на подгруппу с тромбоцитопенией ($< 150 \times 10^9/\text{л}$) и подгруппу без тромбоцитопении ($\geq 150 \times 10^9/\text{л}$). Проведено сравнение подгрупп по следующим признакам: демографические данные (пол, возраст), этиология заболевания, наличие асцита, печеночной энцефалопатии, ВРВ и кровотечений из них, длинник селезенки и диаметр ВВ по данным ультразвукового исследования, концентрация гемоглобина, содержание лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, концентрация общего белка, альбумина, общего

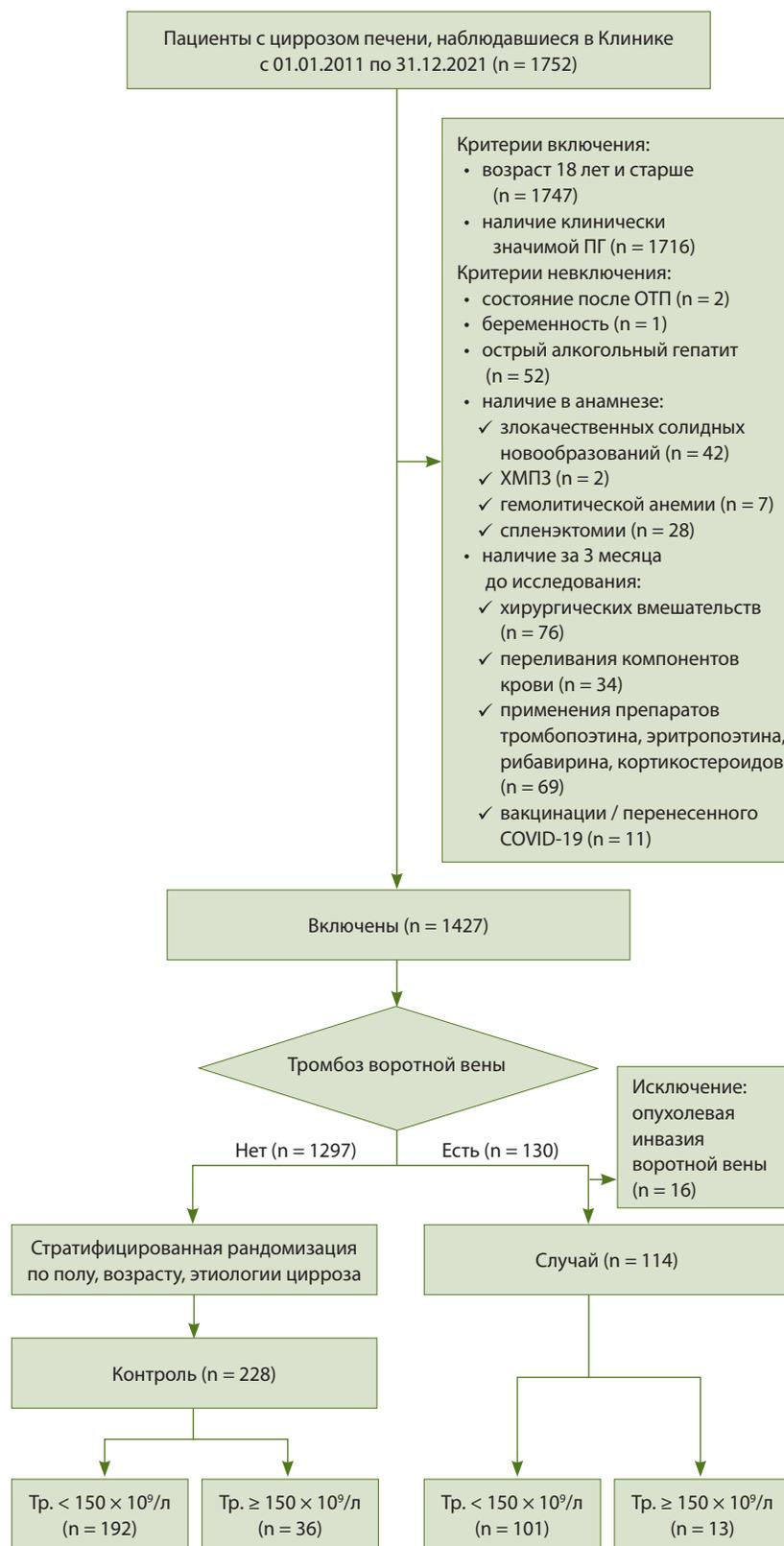


Рис. 1. Поточковая диаграмма включения пациентов в исследование; ОТП – ортотопическая трансплантация печени, ПГ – портальная гипертензия, Тр. – тромбоциты, ХМПЗ – хроническое миелопролиферативное заболевание

**Таблица 1.** Характеристика пациентов с циррозом печени в группах «Случай» и «Контроль»

Характеристика	Группа «Случай» (n = 114)	Группа «Контроль» (n = 228)	Значение <i>p</i>
Мужской пол, n (%)	59 (51,8)	116 (50,9)	0,879
Возраст, годы	59 (51; 65)	58 (52; 63)	0,698
Причины ЦП, n (%)			
злоупотребление алкоголем	28 (24,6)	58 (25,4)	0,861
ХВГ	42 (36,8)	82 (36)	0,874
ХВГ и злоупотребление алкоголем	16 (14)	29 (12,7)	0,735
НАЖБП	16 (14)	35 (15,4)	0,748
ПБХ	9 (7,9)	18 (7,9)	1,000
аутоиммунный гепатит	3 (2,6)	6 (2,6)	1,000
Тяжесть ЦП по шкале Чайльда – Пью, n (%)			
класс А	23 (20,2)	46 (20,2)	1,000
класс В	62 (54,4)	117 (51,3)	0,593
класс С	29 (25,4)	65 (28,5)	0,549
Асцит, n (%)	88 (77,2)	129 (56,6)	< 0,001
ПЭ, n (%)	45 (39,5)	69 (30,3)	0,089
ВРВ, n (%)	105 (92,1)	212 (93)	0,769
Кровотечение из ВРВ в анамнезе, n (%)	36 (31,6)	34 (14,9)	< 0,001
Селезенка, длинник по УЗИ, см	16,2 (14,7; 18,2)	14,9 (13,4; 16,1)	< 0,001
ВВ, диаметр по УЗИ, мм	14 (12,8; 16)	12,5 (11,3; 13,6)	< 0,001
Гемоглобин, г/л	119 (99; 130)	120 (107; 133)	0,244
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	4,1 (3,1; 5,3)	4,5 (3,2; 5,9)	0,104
Нейтрофилы, × 10 ⁹ /л	2,35 (1,81; 3,54)	2,6 (1,7; 3,74)	0,293
Лимфоциты, × 10 ⁹ /л	0,98 (0,64; 1,37)	1,21 (0,84; 1,75)	< 0,001
НЛИ	2,48 (1,93; 3,62)	2,07 (1,47; 3,04)	< 0,001
Тромбоциты, n (%)			
< 50 × 10 ⁹ /л	18 (15,8)	31 (13,6)	0,586
от ≥ 50 до < 100 × 10 ⁹ /л	47 (41,2)	105 (46,1)	0,398
от ≥ 100 до < 150 × 10 ⁹ /л	36 (31,6)	56 (24,5)	0,168
≥ 150 × 10 ⁹ /л	13 (11,4)	36 (15,8)	0,276
Общий белок, г/л	69 (64; 75)	70 (65; 76)	0,260
Альбумин, г/л	32 (27; 36)	30 (26; 34,7)	0,019
Билирубин общий, мг/дл	1,8 (1,3; 2,9)	2,4 (1,5; 3,8)	0,008
МНО	1,29 (1,16; 1,47)	1,24 (1,14; 1,39)	0,032
Фибриноген, г/л	2,5 (2; 3,1)	2,5 (2; 3,1)	0,745

ВВ – воротная вена, ВРВ – варикозное расширение вен (пищевода/желудка), МНО – международное нормализованное отношение, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, НЛИ – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, ПБХ – первичный билиарный холангит, ПЭ – печеночная энцефалопатия, УЗИ – ультразвуковое исследование, ХВГ – хронический вирусный гепатит, ЦП – цирроз печени

Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов и доли от общего числа – n (%), либо в виде медианы и интерквартильного размаха – Me (25-й; 75-й процентиля)

билирубина, фибриногена, международное нормализованное отношение. Определена частота впервые выявленных злокачественных опухолей: ГЦР, не инвазирующего ВВ, других солидных опухолей, хронических миелопролиферативных заболеваний. Степень тяжести тромбоцитопении градируется следующим образом: диапазон от 100 до 150 × 10⁹/л считался легкой, от 50 до 100 × 10⁹/л – умеренной и менее 50 × 10⁹/л – тяжелой тромбоцитопенией, содержание тромбоцитов 450 × 10⁹/л и более расценивали как тромбоцитоз [1].

Статистический анализ данных. Нормальность распределения количественных признаков проверяли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Изученные количественные признаки не соответствовали нормальному распределению и представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й; 75-й процентиля). Качественные признаки описаны в виде числа пациентов с анализируемым признаком и доли от общего числа в группе, выраженной в процентах. Включенные в анализ признаки имели не более 5% пропущенных значений, замена пропущенных значений проводилась медианой в подгруппах с учетом пола, возраста и этиологии заболевания печени. Для проверки статистических гипотез применялся U-критерий Манна – Уитни, критерий хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера. Вычислены отношения шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Исследована ассоциация между наличием/отсутствием тромбоцитопении и изученными признаками путем сравнения подгрупп и построения моделей логистической регрессии с пошаговым включением и исключением предикторов; для полученных моделей рассчитана точность. Выбирались модели с наилучшими показателями качества, оцененного по площади под ROC-кривой – AUC (англ. area under curve – площадь под ROC-кривой). Качество модели определяли согласно экспертной шкале для значений AUC: 0,9–1,0 – отличное качество модели, 0,8–0,9 – очень хорошее, 0,7–0,8 – хорошее, 0,6–0,7 – среднее, 0,5–0,6 – неудовлетворительное. Различия считали статистически значимыми при *p* < 0,05. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы IBM SPSS v.23.0 (SPSS: An IBM Company, США).

Результаты

Анализ в группах пациентов «Случай» и «Контроль» Исходные характеристики пациентов в группах даны в табл. 1. В исследование включено равное количество мужчин и женщин, медиана возраста



составила 58,5 года. В обеих группах причинами ЦП служили: у 36–36,8% пациентов – хронический вирусный гепатит В или С, у 24,6–25,4% – злоупотребление алкоголем, у 12,7–14% – хронический вирусный гепатит в сочетании со злоупотреблением алкоголем. Неалкогольная жировая болезнь печени на стадии цирроза обнаружена у 14–15,4%

пациентов, первичный билиарный холангит – у 7,9%, у 2,6% пациентов цирроз развился в результате аутоиммунного гепатита. Распределение по степени тяжести ЦП в группах было одинаковым: 51,3–54,4% пациентов отнесены к классу В, 25,4–28,5% – к классу С и 20,2% – к классу А по шкале Чайлда – Пью.

Таблица 2. Характеристика пациентов с циррозом печени в группах «Случай» и «Контроль» при разделении их на подгруппы в зависимости от наличия/отсутствия тромбоцитопении

Характеристика	Группа «Случай» (n = 114)		Значение p	Группа «Контроль» (n = 228)		Значение p
	наличие тромбоцитопении (n = 101)	отсутствие тромбоцитопении (n = 13)		наличие тромбоцитопении (n = 192)	отсутствие тромбоцитопении (n = 36)	
Мужской пол, n (%)	52 (51,5)	7 (54)	0,873	93 (48,4)	23 (63,9)	0,089
Возраст, годы	59 (50; 66)	60 (57; 66)	0,672	59 (52; 63)	57 (46; 63)	0,349
Алкогольная этиология, n (%)	35 (34,6)	9 (69)	0,016	65 (33,8)	22 (61)	0,003
Асцит, n (%)	76 (75,2)	12 (92)	0,168	103 (53,6)	26 (72)	0,040
ПЭ, n (%)	38 (37,6)	7 (54)	0,261	58 (30,2)	11 (31)	0,967
ВРВ, n (%)	94 (93,1)	11 (85)	0,288	178 (92,7)	34 (95)	0,709
Кровотечение из ВРВ в анамнезе, n (%)	34 (33,7)	2 (15)	0,183	31 (16,1)	3 (8,3)	0,228
Селезенка, длинник по УЗИ, см	16,2 (14,8; 18,7)	15,3 (13,4; 17,7)*	0,196	14,9 (13,7; 16,4)	13,6 (12,3; 15,5)	0,007
ВВ, диаметр по УЗИ, мм	14 (12,7; 15,8)	15 (13; 16,1)*	0,273	12,5 (11,2; 13,3)	12,7 (11,4; 14)	0,513
Гемоглобин, г/л	120 (100; 130)	114 (82; 127)	0,102	119 (107; 133)	128 (102; 137)	0,169
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	3,9 (2,9; 5,2)	6 (3,8; 9,1)	0,031	4,2 (3; 5,3)	7,6 (6,1; 14,3)	< 0,001
Нейтрофилы, × 10 ⁹ /л	2,3 (1,78; 3,17)	3,61 (2,08; 7,11)	0,016	2,27 (1,62; 3,2)	4,98 (3,5; 9,18)	< 0,001
Лимфоциты, × 10 ⁹ /л	0,92 (0,62; 1,25)	1,76 (1,11; 2)	< 0,001	1,15 (0,81; 1,57)	2,1 (1,51; 2,6)	< 0,001
НЛИ	2,45 (1,96; 3,48)	2,55 (1,73; 3,89)	0,538	2,03 (1,44; 2,99)	2,66 (1,77; 4,49)	0,012
Общий белок, г/л	68,5 (63,8; 74,2)	73 (66,6; 80,2)	0,372	70 (65; 75)	68,4 (64,3; 77)	0,285
Альбумин, г/л	32 (27; 35,8)	32,1 (26,5; 37)	0,781	30 (26; 34,9)	31 (25,3; 34,8)	0,604
Билирубин общий, мг/дл	1,7 (1,3; 2,9)	2,4 (1,3; 3,5)	0,384	2,3 (1,5; 3,7)	3 (1,6; 6,2)	0,178
МНО	1,3 (1,16; 1,49)	1,18 (1,16; 1,29)	0,436	1,24 (1,13; 1,4)	1,26 (1,12; 1,39)	0,790
Фибриноген, г/л	2,4 (1,9; 3)	3,2 (2,6; 4)	0,029	2,4 (1,9; 3)	3,1 (2,35; 3,88)	0,032
Впервые выявленные злокачественные опухоли, n (%)	16 (15,8)	8 (62)*	< 0,001	11 (5,7)	5 (13,9)	0,079
ГЦР	15 (14,8)	6 (46)*	0,007	9 (4,7)	4 (11,1)	0,128
не ГЦР	1 (1)	2 (15)	0,003	2 (1)	1 (2,8)	0,402
ХМПЗ	1 (1)	–	–	–	–	–

ВВ – воротная вена, ВРВ – варикозное расширение вен (пищевода/желудка), ГЦР – гепатоцеллюлярный рак, МНО – международное нормализованное отношение, НЛИ – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, ПЭ – печеночная энцефалопатия, УЗИ – ультразвуковое исследование, ХМПЗ – хронические миелопролиферативные заболевания

Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов и доли от общего числа – n (%) либо в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме (25-й; 75-й процентиля)

* p < 0,05 при сравнении с аналогичной подгруппой без ВВ



По степени тяжести тромбоцитопении и доле пациентов без тромбоцитопении различий между группами «Случай» и «Контроль» не установлено.

Показатели выраженности портальной гипертензии (частота асцита и кровотечений из ВРВ, длинник селезенки и диаметр ВВ), значения нейтрофильно-лимфоцитарного индекса, концентрация альбумина в сыворотке крови и показатель международного нормализованного отношения были статистически значимо выше у пациентов с ТВВ. Концентрация общего билирубина и содержание лимфоцитов были статистически значимо выше в группе пациентов без ТВВ. По остальным изученным параметрам различий между группами не установлено.

Анализ в подгруппах пациентов с содержанием тромбоцитов $< 150 \times 10^9/\text{л}$ и $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$

Частота алкогольной этиологии цирроза, содержание лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и фибриногена были статистически значимо выше в подгруппах пациентов с содержанием тромбоцитов $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ как в группе с ТВВ, так и без него (табл. 2).

У пациентов в группе «Случай» впервые выявленные злокачественные опухоли статистически значимо чаще наблюдались в подгруппе без тромбоцитопении. Среди опухолей наиболее часто диагностирован ГЦР, реже – рак желудка, колоректальный рак, злокачественные новообразования репродуктивной системы. Хроническое миелопролиферативное заболевание (маскированная форма) установлено у одной пациентки с ТВВ и тромбоцитопенией.

В группе «Контроль» более высокое значение длинника селезенки отмечено в подгруппе с тромбоцитопенией, более высокая частота асцита

и большее значение нейтрофильно-лимфоцитарного индекса – в подгруппе без тромбоцитопении.

При сравнении подгрупп пациентов без тромбоцитопении между собой (пациенты группы «Случай» vs пациенты группы «Контроль») установлены статистически значимые различия по частоте всех впервые выявленных злокачественных опухолей, впервые выявленного ГЦР, длиннику селезенки и диаметру ВВ: более высокие значения этих параметров отмечены у пациентов с ТВВ.

У пациентов без тромбоцитопении ОШ для любых злокачественных опухолей составило 3,56 (95% ДИ 1,68–7,51; $p = 0,0009$), для ГЦР – 2,87 (95% ДИ 1,28–6,46; $p = 0,0107$). При сочетании двух признаков – наличия ТВВ и отсутствия тромбоцитопении – ОШ для всех злокачественных опухолей составило 26,3 (95% ДИ 7,37–93,97; $p < 0,0001$), для ГЦР – 17,42 (95% ДИ 4,84–62,65; $p < 0,0001$).

В подгруппах пациентов без тромбоцитопении медиана содержания тромбоцитов не различалась и составила $203 \times 10^9/\text{л}$ у пациентов в группе «Случай» и $223 \times 10^9/\text{л}$ в группе «Контроль». Тромбоцитоз отмечен у двух пациентов: у одного в группе «Случай» с алкогольным ЦП класса С по Чайлду – Пью и впервые выявленным ГЦР, не инвазирующим ВВ, и у одного пациента в группе «Контроль» с первичным билиарным холангитом класса А по Чайлду – Пью, а также сопутствующим язвенным колитом в стадии обострения и тяжелой железодефицитной анемией.

В лучшую модель логистической регрессии на исход «содержание тромбоцитов $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ » в группе «Случай» включены следующие предикторы: содержание лейкоцитов, концентрация гемоглобина и альбумина, наличие злокачественных опухолей (табл. 3). Точность модели составила

Таблица 3. Модели логистической регрессии на исход «содержание тромбоцитов $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ » у пациентов в группах «Случай» и «Контроль»

Переменная	Коэффициент В	ОШ	95% ДИ	Значение p	Тест Вальда
Модель для группы «Случай»					
Злокачественные опухоли	3,468	32,061	5,059–203,191	$< 0,001$	13,548
Гемоглобин, г/л	-0,037	0,964	0,934–0,995	0,024	5,100
Альбумин, г/л	0,174	1,190	1,031–1,374	0,017	5,684
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,227	1,254	1,057–1,448	0,009	6,761
Модель для группы «Контроль»					
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,355	1,427	1,238–1,644	$< 0,001$	24,084
Селезенка, длинник по УЗИ, см	-0,204	0,816	0,676–0,984	0,033	4,528

ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, УЗИ – ультразвуковое исследование



90,4% (95% ДИ 83,4–95,1%), качество модели оценено как очень хорошее: AUC 0,873 (95% ДИ 0,743–1,0) (рис. 2).

В лучшую модель логистической регрессии в группе «Контроль» включены такие предикторы, как содержание нейтрофилов и длинник селезенки (см. табл. 3). Точность модели составила 86,4% (95% ДИ 81,3–90,6%), качество модели оценено как очень хорошее: AUC 0,855 (95% ДИ 0,791–0,918).

Обсуждение

Тромбоцитопения в нашем исследовании наблюдалась у подавляющего большинства пациентов с ЦП – 85,7%. В исследование включались пациенты с наличием признаков клинически значимой портальной гипертензии: ВРВ и/или асцита; почти у 80% пациентов степень тяжести ЦП соответствовала классу В или С по Чайлду – Пью, что позволяет предположить участие в развитии тромбоцитопении двух основных механизмов: портальной гипертензии и снижения синтеза ТПО.

Эти результаты согласуются с данными других исследований, в которых показано, что частота и степень выраженности тромбоцитопении ассоциированы с тяжестью заболевания печени [21, 22]. Так, в исследовании F.N. Bashour и соавт. [23] частота тромбоцитопении среди пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и фиброзом F3–4 составила 64% по сравнению с 5,5% у пациентов с фиброзом F1–2. В исследовании A.A. Qamar и соавт. [17] среди пациентов с компенсированным ЦП 77,9% пациентов имели тромбоцитопению. Сходные значения – 76% – получены в работе E. Giannini и соавт. [18]; тяжелая тромбоцитопения наблюдалась только у 1%, при этом 61,4% пациентов имели клинически значимую портальную гипертензию, 65% – степень тяжести ЦП класса В или С по Чайлду – Пью. В нашем исследовании общая частота тромбоцитопении и частота тяжелой тромбоцитопении были больше, чем в представленных выше работах, что может быть обусловлено более высокой долей пациентов с клинически значимой портальной гипертензией и классами В или С по Чайлду – Пью. Для пациентов без ТВВ длинник селезенки как показатель степени портальной гипертензии вошел в модель, построенную на исход «содержание тромбоцитов $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ », с отрицательным коэффициентом В, то есть чем более выражена спленомегалия, тем ниже вероятность нормального или повышенного содержания тромбоцитов.

Частота и степень выраженности тромбоцитопении у пациентов с ЦП в группах «Случай»

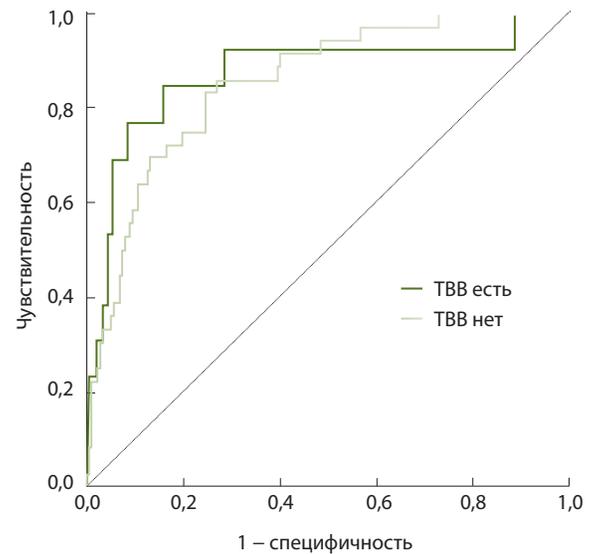


Рис. 2. ROC-кривые для моделей на исход «содержание тромбоцитов $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$ » для пациентов с циррозом печени в группах с тромбозом воротной вены (ТВВ) и без ТВВ

и «Контроль» не различались. Эти группы также не различались по степени тяжести ЦП по шкале Чайлда – Пью, но выраженность портальной гипертензии (частота асцита и кровотечений из ВРВ, длинник селезенки, диаметр ВВ) была больше в группе с ТВВ, что потенциально могло увеличить частоту и тяжесть тромбоцитопении в данной группе. В настоящее время имеются неоднозначные данные об особенностях содержания тромбоцитов у пациентов с ТВВ. В метаанализе J. Rap и соавт. [8] низкое содержание тромбоцитов отмечено как фактор риска ТВВ только в когортных исследованиях, в перекрестных исследованиях ассоциации между содержанием тромбоцитов и ТВВ не установлено.

Следует отметить, что абсолютное содержание тромбоцитов не отражает тенденции к геморрагическим осложнениям или ТВВ у каждого конкретного пациента с ЦП. Так, даже выраженная тромбоцитопения у пациентов с ЦП может сопровождаться изменением их свойств в сторону повышения протромботического потенциала за счет увеличения концентрации фактора Виллебранда, ADAMTS-13 (англ. a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains, member 13 – дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондин-1-подобными доменами, элемент 13), повышения отношения «фактор VIII / протеин С» [24, 25].

Несмотря на наличие патогенетических факторов развития тромбоцитопении у всех включенных



в исследование пациентов, у 11,4% (13 пациентов) в группе «Случай» и 15,8% (36 пациентов) в группе «Контроль» содержание тромбоцитов в периферической крови составило $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$.

Среди изученных факторов в подгруппах пациентов без тромбоцитопении по сравнению с подгруппами с тромбоцитопенией установлена более высокая частота алкогольной этиологии цирроза, как в группе «Случай», так и в группе «Контроль». Хорошо известно, что у пациентов с алкогольной зависимостью часто наблюдается тромбоцитопения (среди госпитализированных – до 81%), которая развивается в результате прямого повреждающего действия алкоголя на выработку тромбоцитов и ускорения их деградаци и апоптоза [26]. После отмены алкоголя содержание тромбоцитов обычно в течение недели возвращается к норме или даже превышает ее – развивается так называемый рикошетный тромбоцитоз (англ. rebound thrombocytosis) [26]. Аналогично у пациентов с алкогольной этиологией цирроза на момент госпитализации прекращает действовать токсический фактор и число тромбоцитов может реактивно повышаться.

Для обеих групп «Случай» и «Контроль» выделены одинаковые факторы, ассоциированные с отсутствием тромбоцитопении: более высокое содержание лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и концентрация фибриногена. В предиктивную модель отсутствия тромбоцитопении в группе «Случай» включено содержание лейкоцитов, в группе «Контроль» – содержание нейтрофилов. Включение этих переменных в модели может быть связано с развитием хронического системного воспаления низкой степени активности [12]. В ответ на воспаление увеличивается продукция ИЛ-6, который, в свою очередь, стимулирует выработку ТПО гепатоцитами как *in vitro*, так и *in vivo* [27, 28]. Для повышения продукции ТПО необходима сохранная синтетическая функция печени, что объясняет включение концентрации альбумина (с положительным коэффициентом В) в предиктивную модель отсутствия тромбоцитопении у пациентов с ТВВ.

Еще одним фактором в модели отсутствия тромбоцитопении у пациентов с ТВВ служила концентрация гемоглобина с отрицательным коэффициентом В: чем ниже концентрация гемоглобина, тем выше вероятность нормального или повышенного содержания тромбоцитов. В рамках проведенного исследования мы не ставили задачу изучить причины анемии. Принимая во внимание, что самая частая анемия среди пациентов с ЦП – железodefицитная анемия,

а среди пациентов с ТВВ в нашем исследовании 31,6% имели в анамнезе кровотечения из ВРВ, одной из наиболее вероятных причин снижения гемоглобина у наших пациентов можно предположить железodefицитную анемию [29]. Хорошо известно, что при железodefицитной анемии может развиваться реактивное повышение содержания тромбоцитов за счет стимулирующего эффекта эритропоэтина на рецепторы ТПО либо вследствие факторов, независимых от ТПО [30].

Среди пациентов с ТВВ в предиктивную модель отсутствия тромбоцитопении включены все впервые диагностированные злокачественные опухоли. Наиболее часто среди впервые выявленных злокачественных опухолей определялся ГЦР, не инвазирующий ВВ, у меньшего числа пациентов выявлены злокачественные новообразования другой локализации. Тромбоцитоз часто ассоциирован с различными типами рака в результате гиперпродукции клетками опухоли тромбопоэтических факторов, в частности ТПО и ИЛ-6, активирующих мегакариоциты и их предшественники [31, 32].

Распространенность тромбоцитоза у пациентов с ЦП и ГЦР варьирует от 2,7 до 9%, что ниже, чем у пациентов с другими типами солидного рака без сопутствующего цирроза [31, 32]. Это может объясняться исходной тромбоцитопенией, которая обычно наблюдается у пациентов с ЦП. В исследовании А. Zanetto и соавт. [33] у пациентов с ЦП обнаружено более высокое (в рамках тромбоцитопении) содержание тромбоцитов при наличии ГЦР по сравнению с пациентами контрольной группы ($117 \times 10^9/\text{л}$ vs $82 \times 10^9/\text{л}$; $p = 0,046$). В недавно проведенном крупном исследовании Р.Н. Liu и соавт. [34] с участием 4706 пациентов из Тайваня и США тромбоцитоз у пациентов с ГЦР (определен как содержание тромбоцитов $\geq 300 \times 10^9/\text{л}$) был выявлен у 9,0% в когорте из Тайваня и у 6,9% пациентов в когорте из США. Наличие тромбоцитоза у пациентов с ГЦР ассоциировано с неблагоприятным прогнозом, большим объемом опухоли, более частой сосудистой инвазией и наличием отдаленных метастазов [34].

ГЦР и другие опухоли также выступают фактором риска развития ТВВ за счет секреции опухолью тканевого фактора, индукции образования тромбина, гипофиринолиза, повышения уровня протромботических микровезикул, повышения активности и функции тромбоцитов, что в совокупности способствует гиперкоагуляции и тромбозу [33].

В настоящее время клинический анализ крови с определением содержания тромбоцитов



и ультразвуковое исследование сосудов портальной системы с доплерографией – методы, доступные в рутинной клинической практике при наблюдении за пациентами с ЦП. Как показали результаты нашего исследования, если у пациента с ЦП диагностирован ТВВ и содержание тромбоцитов в периферической крови $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$, шансы наличия любых впервые выявленных злокачественных опухолей повышаются в 26,3 раза, ГЦР – в 17,42 раза.

Ограничения исследования

Данное исследование имеет ограничения, к которым относятся ретроспективный дизайн и включение только стационарных пациентов. Однако для редких заболеваний, к которым относится ТВВ, такой дизайн позволяет за короткое время и при использовании минимальных средств изучить факторы риска и потенциальные причинно-следственные связи [35, 36]. Мы минимизировали риск систематических ошибок за счет тщательного анализа первичной медицинской документации, проведения стратифицированной рандомизации с учетом демографических признаков

и этиологии ЦП, включения признаков, имевших не более 5% пропущенных значений.

В качестве направлений для дальнейших исследований можно рассматривать проведение проспективных исследований для детального изучения степени прироста тромбоцитов (в рамках тромбоцитопении или референсных значений) у пациентов с ЦП как фактора риска злокачественных опухолей и так называемого хронического системного воспаления низкой степени активности.

Заключение

У пациентов с ЦП частота тромбоцитопении и степень ее выраженности не различаются в зависимости от наличия или отсутствия ТВВ. Основными причинами тромбоцитопении служат портальная гипертензия и снижение синтетической функции печени. Отсутствие тромбоцитопении ассоциировано с алкогольной этиологией цирроза и выявлением злокачественных опухолей. При сочетании ТВВ с отсутствием тромбоцитопении у пациентов с ЦП шансы обнаружения злокачественных опухолей, прежде всего ГЦР, значительно увеличиваются. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

М.Ю. Надинская – концепция и дизайн исследования, составление и валидизация базы данных, статистический анализ, редактирование

текста; Х.Б. Кодзоева – составление базы данных, статистический анализ, написание текста; К.А. Гуляева – составление базы данных, написание и редактирование текста; М.-Д.Э. Хэн и Д.И. Королева – составление базы данных, анализ литературы, написание текста; В.Т. Ивашкин – руководство проектом, редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

1. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver Int.* 2017;37(6):778–793. doi: 10.1111/liv.13317.
2. Yoshiji H, Nagoshi S, Akahane T, Asaoka Y, Ueno Y, Ogawa K, Kawaguchi T, Kurosaki M, Sakaida I, Shimizu M, Taniai M, Terai S, Nishikawa H, Hiasa Y, Hidaka H, Miwa H, Chayama K, Enomoto N, Shimosegawa T, Takehara T, Koike K. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *J Gastroenterol.* 2021;56(7):593–619. doi: 10.1007/s00535-021-01788-x.
3. Lv Y, Lau WY, Li Y, Deng J, Han X, Gong X, Liu N, Wu H. Hypersplenism: History and current status. *Exp Ther Med.* 2016;12(4):2377–2382. doi: 10.3892/etm.2016.3683.
4. Mitchell O, Feldman DM, Diakow M, Sigal SH. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Hepat Med.* 2016;8:39–50. doi: 10.2147/HMER.S74612.
5. Gallo P, Terracciani F, Di Pasquale G, Esposito M, Picardi A, Vespasiani-Gentilucci U. Thrombocytopenia in chronic liver disease: Pathophysiology and new therapeutic strategies before invasive procedures. *World J Gastroenterol.* 2022;28(30):4061–4074. doi: 10.3748/wjg.v28.i30.4061.
6. Lv Y, Yee Lau W, Wu H, Han X, Gong X, Liu N, Yue J, Li Q, Li Y, Deng J. Causes of peripheral cytopenia in hepatic cirrhosis and portal hypertensive splenomegaly. *Exp Biol Med (Maywood).* 2017;242(7):744–749. doi: 10.1177/1535370217693113.
7. Lim HI, Cuker A. Thrombocytopenia and liver disease: pathophysiology and periprocedural management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2022;2022(1):296–302. doi: 10.1182/hematology.2022000408.
8. Pan J, Wang L, Gao F, An Y, Yin Y, Guo X, Nery FG, Yoshida EM, Qi X. Epidemiology of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2022;104:21–32. doi: 10.1016/j.ejim.2022.05.032.
9. Надинская МЮ, Кодзоева ХБ, Гуляева КА, Хэн МЭ, Королева ДИ, Привалов МА, Текаева АХ, Федоров ВР, Прокофьев СГ. 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. doi: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-45-59. [Nadinskaia MYu, Kodzoeva KB, Gulyaeva KA, Khen ME, Koroleva DI, Privalov MA, Tekaeva AK, Fedorov VR, Prokofev SG. 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. doi: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-45-59.]
10. Надинская МЮ, Кодзоева ХБ, Ульянова КА, Волкова АС, Рогачева СИ, Деханов АС, Стрелкова ДА, Ивашкин ВТ. Факторы риска, ассоциированные с тромбозом воротной вены, у больных с циррозом печени: исследование случай-контроль. Терапевтический архив. 2019;91(2):73–81. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000153. [Nadinskaia MYu, Kodzoeva KhB, Ulyanova KA, Rogacheva SI, Volkova AS, Dekhanov AS, Strelkova DA, Ivashkin VT. Risk factors associated with portal vein thrombosis in liver cirrhosis: A case-control study. Therapeutic Archive. 2019;91(2):73–81. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000153.]
11. Turon F, Driever EG, Baiges A, Cerda E, García-Criado Á, Gilibert R, Bru C, Berzigotti A, Nuñez I, Orts L, Reverter JC, Magaz M, Camprecios G, Olivás P, Betancourt-Sanchez F, Perez-Campuzano V, Blasi A, Seijo S, Reverter E, Bosch J, Borràs R, Hernandez-Gea V, Lisman T, Garcia-Pagan JC. Predicting portal thrombosis in cirrhosis: A prospective study of clinical, ultrasonographic and hemostatic factors. J Hepatol. 2021;75(6):1367–1376. doi: 10.1016/j.jhep.2021.07.020.
12. Violi F, Pignatelli P, Castellani V, Carnevale R, Cammisotto V. Gut dysbiosis, endotoxemia and clotting activation: A dangerous trio for portal vein thrombosis in cirrhosis. Blood Rev. 2023;57:100998. doi: 10.1016/j.blre.2022.100998.
13. Zhang Y, Xu BY, Wang XB, Zheng X, Huang Y, Chen J, Meng ZJ, Gao YH, Qian ZP, Liu F, Lu XB, Shi Y, Shang J, Li H, Wang SY, Yin S, Sun SN, Hou YX, Xiong Y, Chen J, Li BL, Lei Q, Gao N, Ji LJ, Li J, Jie FR, Zhao RH, Liu JP, Lin TF, Chen LY, Tan WT, Zhang Q, Zou CC, Huang ZB, Jiang XH, Luo S, Liu CY, Zhang YY, Li T, Ren HT, Wang SJ, Deng GH, Xiong SE, Liu XX, Wang C, Yuan W, Gu WY, Qiao L, Wang TY, Wu DD, Dong FC, Li H, Hua J. Prevalence and Clinical Significance of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis and Acute Decompensation. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(11):2564–2572.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2020.02.037.
14. Huang X, Fan X, Zhang R, Jiang S, Yang K, Chen S. Systemic inflammation and portal vein thrombosis in cirrhotic patients with gastroesophageal varices. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2020;32(3):401–405. doi: 10.1097/MEG.0000000000001526.
15. Then EO, Are VS, Lopez-Luciano M, Bijjam R, Ofoosu A, Culliford A, Gaduputi V. Elevated International Normalized Ratio: A Risk Factor for Portal Vein Thrombosis in Cirrhotic Patients. Gastroenterology Res. 2019;12(3):135–140. doi: 10.14740/gr1179.
16. Gîrleanu I, Trifan A, Cojocariu C, Dimache M, Singeap AM, Stoica O, Sfarti C, Stanciu C. Platelet indices in patients with de novo portal vein thrombosis and liver cirrhosis. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2013;117(3):641–647.
17. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, Ripoll C, Maurer R, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Makuch R, Rendon G; Portal Hypertension Collaborative Group. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(6):689–695. doi: 10.1016/j.cgh.2009.02.021.
18. Giannini E, Botta F, Borro P, Rizzo D, Romagnoli P, Fasoli A, Mele MR, Testa E, Mansi C, Savarino V, Testa R. 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):1200–1205. doi: 10.1136/gut.52.8.1200.
19. 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):2595–2605. doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2595.
20. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol. 2022;76(4):959–974. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022.
21. Wang CS, Yao WJ, Wang ST, Chang TT, 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):790–796. doi: 10.1086/423384.
22. Giannini EG, Botta F, Borro P, Dulbecco P, Testa E, Mansi C, Savarino V, Testa R. 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):779–785. doi: 10.1016/j.dld.2005.05.007.
23. Bashour FN, Teran JC, Mullen KD. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease. Am J Gastroenterol. 2000;95(10):2936–2939. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.02325.x.
24. Rodríguez-Castro KI, Antonello A, Ferrarese A. Spontaneous bleeding or thrombosis in cirrhosis: What should be feared the most? World J Hepatol. 2015;7(14):1818–1827. doi: 10.4254/wjh.v7.i14.1818.
25. Kalambokis GN, Oikonomou A, Christou L, Kolaitis NI, Tsianos EV, Christodoulou D, Baltayiannis G. von Willebrand factor and procoagulant imbalance predict outcome in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. J Hepatol. 2016;65(5):921–928. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.002.
26. Silczuk A, Habrat B. Alcohol-induced thrombocytopenia: Current review. Alcohol. 2020;86:9–16. doi: 10.1016/j.alcohol.2020.02.166.
27. Wolber EM, Jelkmann W. Interleukin-6 increases thrombopoietin production in human hepatoma cells HepG2 and Hep3B. J Interferon Cytokine Res. 2000;20(5):499–506. doi: 10.1089/10799900050023915.
28. Burmester H, Wolber EM, Freitag P, Fandrey J, Jelkmann W. Thrombopoietin production in wild-type and interleukin-6 knockout mice with acute inflammation. J Interferon Cytokine Res. 2005;25(7):407–413. doi: 10.1089/jir.2005.25.407.
29. Manrai M, Dawra S, Kapoor R, Srivastava S, Singh A. Anemia in cirrhosis: An underestimated entity. World J Clin Cases. 2022;10(3):777–789. doi: 10.12998/wjcc.v10.i3.777.
30. Brissot E, Troade MB, Loréal O, Brissot P. Iron and platelets: A subtle, under-recognized relationship. Am J Hematol. 2021;96(8):1008–1016. doi: 10.1002/ajh.26189.
31. Carr BI, Guerra V, Giannini EG, Farinati F, Ciccarese F, Rapaccini GL, Di Marco M, Benvegnù L, Zoli M, Borzio F, Caturelli E, Chiaramonte M, Trevisani F; Italian Liver Cancer Group. Significance of platelet and AFP levels and liver function parameters for HCC size and survival. Int J Biol Markers. 2014;29(3):e215–223. doi: 10.5301/ijbm.5000064.
32. Lin RJ, Afshar-Kharghan V, Schafer AI. Paraneoplastic thrombocytosis: the secrets of tumor self-promotion. Blood. 2014;124(2):184–187. doi: 10.1182/blood-2014-03-562538.
33. Zanetto A, Campello E, Spiezia L, Burra P, Simioni P, Russo FP. Cancer-Associated Thrombosis in Cirrhotic Patients with Hepatocellular Carcinoma. Cancers (Basel). 2018;10(11):450. doi: 10.3390/cancers10110450.
34. Liu PH, Hsu CY, Su CW, Huang YH, Hou MC, Rich NE, Fujiwara N, Hoshida Y, Singal AG, Huo TI. Thrombocytosis is associated with worse survival in patients with hepatocellular carcinoma. Liver Int. 2020;40(10):2522–2534. doi: 10.1111/liv.14560.
35. Буланов НМ, Блюсс ОБ, Мунблит ДБ, Неклюдов НА, Бутнару ДВ, Кодзоева ХБ, Надинская МЮ, Заикин АА. Дизайн научных исследований в медицине. Сеченовский вестник. 2021;12(1):4–17. doi: 10.47093/2218-7332.2021.12.1.4-17. [Bulanov NM, Blyuss OB, Munblit DB, Nekliudov NA, Butnaru DV, Kodzoeva KhB, Nadinskaia MYu, Zaikin AA. [Studies and research design in medicine]. Sechenov Medical Journal. 2021;12(1):4–17. Russian. doi: 10.47093/2218-7332.2021.12.1.4-17.]
36. Флетчер Р, Флетчер С, Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. 3-е изд. М.: Медиа Сфера; 2004. [Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical epidemiology: the essentials. 3rd ed. Williams & Wilkins; 1996.]



Causes for the absence of thrombocytopenia in patients with liver cirrhosis and portal vein thrombosis: A case-control study

M.Yu. Nadinskaia¹ • Kh.B. Kodzoeva^{1,2} • K.A. Gulyaeva¹ • M.-D.E. Khen¹ • D.I. Koroleva¹ • V.T. Ivashkin¹

Background: Complications of liver cirrhosis (LC), such as thrombocytopenia and portal vein thrombosis (PVT), have similar pathophysiology. However, the association between PVT and platelet count in LC patients is contradictory.

Aim: To assess factors affecting the platelet count in patients with LC and PVT.

Materials and methods: This was a retrospective case-control study. The cases were 114 patients with LC of various etiologies and newly diagnosed PVT unrelated to invasive hepatocellular carcinoma. From the database of LC patients without PVT, 228 controls were randomly selected with stratification by gender, age and etiology of cirrhosis. The patients from both groups were divided into subgroups with thrombocytopenia ($< 150 \times 10^9/L$) and without thrombocytopenia ($\geq 150 \times 10^9/L$). We analyzed the LC etiology, portal hypertension severity (ascites, hepatic encephalopathy, gastroesophageal varices and associated bleedings, the spleen length, and portal vein diameter), laboratory parameters (white blood cell counts, neutrophils, lymphocytes, hemoglobin levels, total protein, albumin, total bilirubin, fibrinogen, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and prothrombin); also, the rates of newly diagnosed malignant tumors was assessed. The statistical analysis included calculation of odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI), logistic regression models with assessment of the model accuracy, and the area under the ROC curve (AUC).

Results: There were no differences in the severity of thrombocytopenia between the case and control groups: thrombocytopenia was severe in 15.8% (18 patients) vs 13.6% (31 patients, $p = 0.586$); moderate, in 41.2% (47 patients) vs 46.1% (105 patients, $p = 0.398$) and mild, in 31.6% (36 patients) vs 24.5% (56 patients, $p = 0.168$). The proportion of the patients without thrombocytopenia was 11.4% (13 patients) in the case group and 15.8% (36 patients) in the control group, with the between-group

difference being non-significant ($p = 0.276$). In the subgroups of patients without thrombocytopenia (both in the cases and in the controls), the proportion alcoholic etiology of LC, white blood cells counts, neutrophils, lymphocytes, and fibrinogen concentrations were significantly higher ($p < 0.05$) than in those with thrombocytopenia. The model based on the outcome "absence of thrombocytopenia" included white blood cells counts, hemoglobin and albumin levels, the presence of newly diagnosed malignant tumors in the case group (model accuracy 90.4%, AUC 0.873), and neutrophil counts and spleen length in the control group (model accuracy 86.4%, AUC 0.855). In the patients with PVT and platelet counts of $\geq 150 \times 10^9/L$, the OR for all newly diagnosed malignant tumors was 26.3 (95% CI 7.37–93.97, $p < 0.0001$), for newly diagnosed hepatocellular carcinoma without portal vein invasion 17.42 (95% CI 4.84–62.65, $p < 0.0001$). **Conclusion:** In LC patients, the prevalence and severity of thrombocytopenia are not different depending on the PVT presence or absence. The absence of thrombocytopenia in PVT patients is associated with a higher risk of malignant tumors identification, primarily that of hepatocellular carcinoma.

Key words: portal hypertension, portal vein, platelets, hepatocellular carcinoma, spleen length, model accuracy, logistic regression

For citation: Nadinskaia MYu, Kodzoeva KhB, Gulyaeva KA, Khen MDE, Koroleva DI, Ivashkin VT. 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):207–217. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-025.

Received 8 July 2023; revised 28 August 2023; accepted 30 August 2023; published online 11 September 2023

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

M.Yu. Nadinskaia, the study concept and design, database management and validation, statistical analysis, text editing; Kh.B. Kodzoeva, database management, statistical analysis, text writing; K.A. Gulyaeva, database management, text writing and editing; M.-D.E. Khen and D.I. Koroleva, database management, literature analysis, text writing; V.T. Ivashkin, project management, text editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Maria Yu. Nadinskaia – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>; Ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119991, Russian Federation.

E-mail: nadinskaya_m_yu@staff.sechenov.ru

Khava B. Kodzoeva – Postgraduate Student, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology¹; Internist, Department of Internal Medicine²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7510-6553>. E-mail: kod_eva@bk.ru

Kseniya A. Gulyaeva – Postgraduate Student, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3462-0123>. E-mail: xen59@mail.ru

Mariia-Doris E. Khen – Student, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9275-2733>. E-mail: khen-mariya@mail.ru

Diana I. Koroleva – Student, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9978-1518>. E-mail: dnakoroleva@mail.ru

Vladimir T. Ivashkin – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Head of Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>. E-mail: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119991, Russian Federation

² Academician V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs; ul. Shchukinskaya 1, Moscow, 123182, Russian Federation