

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 616.36-004+616.005.1-08

COBÎLTEAN LUCIA

**DEREGLĂRILE HEMOSTAZEI ȘI TRATAMENTUL LA
PACIENȚII CU CIROZE HEPATICE**

321.01 – BOLI INTERNE (GASTROENTEROLOGIE)

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2016

Teza a fost elaborată în cadrul Departamentului Medicina Internă, Disciplina de gastroenterologie al IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

Conducător științific:

Dumbrava Vlada-Tatiana – dr. hab. șt. med., profesor universitar, Om Emerit.

Consultant științific:

Corcimaru Ion – dr. hab. șt. med., profesor universitar, membru-corespondent al AȘM.

Referenți oficiali:

Țîbîrnă Ion – dr. hab. șt. med., profesor universitar, IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

Mihu Ion – dr. hab. șt. med., profesor universitar, IMSP Institutul Mamei și copilului.

Componența consiliului științific specializat:

Matcovschi Sergiu – Președinte, dr. hab. șt. med., profesor universitar;

Vengher Inna – Secretar științific, dr. șt. med., conferențiar cercetător;

Spînu Constantin – dr. hab. biol., profesor universitar, Centrul Național de Sănătate Publică;

Bodrug Nicolae – dr. hab. șt. med., profesor universitar, IP USMF „Nicolae Testemițanu”;

Holban Tiberiu – dr. hab. șt. med., profesor universitar, IP USMF „Nicolae Testemițanu”;

Pântea Victor – dr. hab. șt. med., profesor universitar, IP USMF „Nicolae Testemițanu”;

Vataman Eleonora – dr. hab. șt. med., profesor universitar, IMSP Institutul de Cardiologie.

Susținerea va avea loc la 06 aprilie 2015, ora 14⁰⁰ în ședința Consiliului științific specializat D 50-321.01 din cadrul IP USMF „Nicolae Testemițanu” din R. Moldova, MD2004, or. Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfînt, 165, bir. 205.

Teza de doctor și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca IP USMF „Nicolae Testemițanu” și pe pagina web a C.N.A.A. (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la 04 martie 2015

Secretar științific al Consiliului științific specializat:

Vengher Inna

Dr. șt. med., conferențiar cercetător

Conducător științific:

Vlada-Tatiana Dumbrava

dr. hab. șt. med., profesor universitar,
Om Emerit

Consultant științific:

Ion Corcimaru

Dr. hab. șt. med., profesor universitar,
membru-corespondent al AȘ RM.

Autor:

Lucia Cobîltean

(©Cobîltean Lucia, 2016)

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Bolile ficatului ocupă un rol important în structura mortalității prin patologiiile tractului digestiv în Republica Moldova și în întreaga lume, astfel devenind o problemă de sănătate publică prin creșterea ratei morbidității generale, a cronicizării infecției, a invalidizării precoce a persoanelor apte de muncă și a creșterii mortalității prin aceste maladii. Pe parcursul ultimilor ani se observă o creștere stabilă a indicilor incidenței și mortalității prin ciroze hepatice în lume, și nu în ultimul rând în Republica Moldova unde afecțiunile aparatului digestiv ocupă al treilea loc în structura incidenței generale la adulți după bolile aparatului respirator și leziunile traumatice de diferită geneză. Ciroza hepatică este o patologie larg răspândită în Republica Moldova. După datele statisticii oficiale rata incidenței a crescut de 1,6 ori, constituind în anul 1998 la 100 mii de adulți 39,0 cazuri noi, față de 63,7 cazuri în anul 2011. [11]

Rolul ficatului în sistemul de hemostază este determinat de faptul, că sinteza factorilor de coagulare are loc anume aici. Celulele hepatice produc cei mai mulți factori implicați în coagulare și fibrinoliză, iar cele reticuloendoteliale joacă un rol important în procesul de degradare a fibrinei. Conform datelor literaturii expuse pe parcursul ultimilor ani sistemul de hemostază în cadrul patologiilor hepatice suferă următoarele modificări: are loc reducerea sintezei factorilor de coagulare, a inhibitorilor coagulării; se produc proteine anormale sau disfuncționale; are loc creșterea activității fibrinolitice; se reduce clearance-ul hepatic al factorilor de coagulare activați; sunt determinate multiple anomalii trombocitare de ordin numeric și funcțional; apare coagularea intravasculară diseminată. [6]

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare. Datele literaturii științifice care elucidează dereglările în sistemul de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică sunt ades contraversate. Unele studii demonstrează apariția frecventă a manifestărilor hemoragice la pacienții cu patologii hepatice [1], pe când altele sunt de părerea posibilelor complicații trombotice [5] care ar fi mai severe pentru evoluția bolii și mai complicate din punct de vedere al corijării. S-ar părea că determinarea parametrilor de hemostază modificați rezolvă problema apariției complicațiilor, dar rămân totuși și semne de întrebare: Care perturbări de hemostază pot agrava mai esențial evoluția bolii? Care ar fi frecvența manifestărilor clinice în funcție de modificările instalate în sistemul de hemostază?

Dacă tot mai des apare ipoteza dezvoltării dereglărilor de ordin trombotic la pacienții cu ciroză hepatică, atunci se pune întrebarea: care sunt modificările la nivelul sistemului anticoagulant în cadrul patologiilor hepatice? Unele studii arată scăderea antitrombinei III și proteinei C la pacienții cu ciroză hepatică [4,7], dar este interesantă dinamica lor în funcție de stadiul bolii și de tratamentul aplicat, care au o oglindire destul de vagă în literatura de specialitate.

De obicei, in vitro testele de laborator ne sugerează că la pacienții cu ciroză hepatică sistemul de hemostază este într-un echilibru stabil cu o ușoară tendință spre coagulare, dar totuși datele clinice ne arată frecvența complicațiilor hemoragice la aceste persoane. Unul dintre motivele principale ale acestor contradicții este lipsa testelor de laborator care ar arăta modificările în sistemul de hemostază anume la locul injuriei tisulare. Anume aici ne vine în ajutor descrierea modernă a cascadei de coagulare unde este expunerea factorului tisular către

suprafața vasculară, are loc eliberare de trombină, se stimulează coagularea locală și concomitent se inițiază fibrinoliza. Din cauza dificultății de studiu a modificărilor produse în sistemul de hemostază la locul traumatismului este puțin cunoscut despre influența factorilor de coagulare asupra riscului de sângerare sau hipercoagulare. Unele studii efectuate în condiții de circulație sangvină activă [2], privind influența oxidului nitric asupra endoteliului vascular în cadrul patologiilor hepatice [7] sau rolul heparinoizilor endogeni asupra sistemului de coagulare [6, 12] probabil vor permite pe viitor de a elucida teste de laborator pentru evaluarea sistemică a riscurilor privind coagularea la pacienții cu patologii hepatice cronice. Însă, până la elucidarea unui asemenea complex de teste este necesar de a pune în evidență testele utile cliniciștilor pentru aprecierea nemijlocită a riscului de sângerare sau hipercoagulare.

Scopul studiului: evaluarea dereglărilor de hemostază la pacienții cu ciroze hepatice, determinarea manifestărilor clinice ale sindromului hemoragipar și aprecierea eficienței metodelor de corecție a hemostazei în funcție de stadiul bolii.

Obiectivele studiului:

- ✓ Evaluarea manifestărilor clinice ale sindromului hemoragipar la pacienții cu ciroză hepatică (în funcție de etiologie și stadiul patologiei).
- ✓ Aprecierea hemostazei primare și celei secundare la bolnavii cu ciroză hepatică în funcție de etiologie și stadiul bolii.
- ✓ Estimarea anticoagulanților fiziologici (antitrombina III, proteina C) la pacienții cu ciroză hepatică.
- ✓ Determinarea modificărilor parametrilor de hemostază pe fond de utilizare a plasmei proaspăt congelate la bolnavii cu ciroză hepatică.
- ✓ Studiarea hemostazei după tratamentul cu pentoxifilină.
- ✓ Determinarea influenței spirulinei platensis (BioR) asupra capacității de agregare a trombocitelor *in vitro* la pacienții cu ciroză hepatică.

Metodologia cercetării științifice: Studiul dat reprezintă o analiză a cercetărilor efectuate prin prisma teoretico-științifică a problemei hemostazei la pacienții cu ciroză hepatică, în conformitate cu scopul și obiectivele propuse inițial. Cercetarea s-a bazat pe examenul clinico-paraclinic, metode imagistice și instrumentale moderne. Pentru selectarea subiecților incluși în studiu s-au utilizat criteriile de includere și de excludere. Grupurile formate în eșantionul de studiu au fost găsite omogene. Analiza statistică s-a efectuat utilizând programe competente precum: Epi Info 7 și EXCEL din pachetul Microsoft office la calculatorul personal. Prin metoda de analiză canonică s-au determinat factorii de risc predispozanți pentru dezvoltarea sindromului hemoragipar la pacienții cu ciroză hepatică. Pentru stabilirea diagnosticului de ciroză hepatică s-au utilizat metode de laborator și instrumentale, care au permis stadializarea bolii conform clasificării Child-Pugh. Studiul parametrilor de hemostază a permis analiza stării verigii trombocitare, a hemostazei secundare, a activității fibrinolitice și a anticoagulanților fiziologici la pacienții cu ciroză hepatică în diferit stadiu al bolii.

Noutatea și originalitatea științifică: Pentru prima dată în Republica Moldova a fost realizat un studiu complex pe un lot reprezentativ de pacienți cu ciroză hepatică de diferită etiologie, care a permis elucidarea particularităților clinice ale coagulopatiilor, precum și a modificărilor sistemului de hemostază, subliniind veriga trombocitară, hemostaza secundară și

anticoagulanții fiziologici. S-a determinat scăderea numărului de trombocite și a capacității lor de agregare, apărute chiar în stadiul inițial al bolii, care au progresat odată cu avansarea procesului. Valoarea numerică a trombocitelor a arătat o corelație inversă importantă cu dimensiunile splinei la acești pacienți. Evaluarea hemostazei secundare a arătat modificarea valorilor indicelui protrombinic, TTPA și TT, demonstrând accentuarea lor în funcție de stadiul bolii. Anticoagulanții fiziologici studiați la pacienții cu ciroză hepatică au manifestat o scădere a valorilor atât față de lotul-martor, cât și odată cu progresarea procesului patologic. Analiza valorilor parametrilor de hemostază în funcție de factorul etiologic al bolii nu a demonstrat o superioritate specifică.

Măsurile de tratament aplicate în scopul corijării dereglărilor de hemostază instalate sunt bine-venite la pacienții cu ciroză hepatică, dar sunt dependente de stadiul bolii, de complicațiile apărute și trebuie să fie selectate după caz.

A fost determinată și demonstrată capacitatea de a induce agregarea trombocitelor in vitro a spirulinei platensis (BioR), care poate fi utilizată drept metodă de apreciere a capacității de agregare trombocitare.

Semnificația teoretică: Studiul dat a permis analiza complexă a particularităților hemostazei la pacienții cu ciroză hepatică în diferit stadiu al bolii, precum și gama manifestărilor clinice a sindromului hemoragipar. Deoarece în cadrul evoluției cirozei hepatice pot fi dereglări de hemostază, atât hemoragice cât și de natură trombotică, tratamentul de corecție v-a fi selectat individual și cel mai frecvent dictat de complicații.

Valoarea aplicativă a lucrării constă în determinarea particularităților parametrilor de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de stadiul și etiologia bolii, precum și în aprecierea necesității măsurilor terapeutice la diferite etape ale bolii, astfel contribuind la determinarea celor mai sensibili și necesari parametri de diagnostic, precum și la aplicarea măsurilor eficiente de corecție. Este oportună determinarea parametrilor de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică pentru un diagnostic timpuriu al posibilelor complicații de natură hemoragică sau trombotică. Acest fapt va permite selectarea unui tratament timpuriu ce ar ameliora procesul cirotic. De asemenea, utilizarea spirulinei platensis (BioR) în scopul aprecierii capacității de agregare a trombocitelor este o metodă utilă în practica medicală și permite de a aprecia fără utilaje performante funcția de agregare plachetară la pacienții cu ciroză hepatică.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

- ✓ Sindromul hemoragipar se întâlnește frecvent la pacienții cu ciroză hepatică și frecvența acestuia crește odată cu progresarea procesului patologic independent de factorul etiologic al bolii.
- ✓ Scăderea numărului de trombocite și a capacității lor de agregare la pacienții cu ciroză hepatică progresează odată cu avansarea procesului și denotă agravarea stării pacientului prin apariția complicațiilor hemoragice.
- ✓ Indicele protrombinic, TTPA și TT sunt parametrii hemostazei secundare care se modifică la pacienții cu ciroză hepatică și progresează odată cu avansarea procesului.
- ✓ La pacienții cu ciroză hepatică are loc scăderea anticoagulanților fiziologici: antitrombina III și proteina C, ce se accentuează odată cu progresarea bolii independent de factorul etiologic.

- ✓ Plasma proaspăt congelată induce îmbunătățirea atât a parametrilor verigii trombocitare de hemostază, cât și a parametrilor hemostazei secundare.

Implementarea rezultatelor științifice:

Rezultatele științifice ale studiului au fost aprobate ca valoare și implementate în activitatea curativă curentă a secției Hepatologie a IMSP Spitalul Clinic Republican din Municipiul Chișinău. În baza acestui studiu a fost elaborată o metodă de diagnostic de laborator privind determinarea capacității de agregare a trombocitelor in vitro (brevet de invenție MD 3670 G2).

Aprobarea rezultatelor științifice:

Materialele tezei au fost prezentate și discutate la: conferințele Departamentului Medicina Internă, Disciplina de gastroenterologie; conferințele științifice anuale a IP USMF „Nicolae Testemițanu” 2007, 2008, 2014; conferința Națională în Medicina Internă din Republica Moldova cu participare internațională, Chișinău (19-20 mai 2011).

Rezultatele tezei au fost aprobate în cadrul: ședinței Departamentului Medicina Internă, Disciplina de gastroenterologie a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (proces verbal №7 din 06.11.2014); ședinței Seminarului științific de profil „Boli interne” (Gastroenterologie) a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (proces verbal №5 din 15.12.2014).

Publicațiile la tema tezei:

Ideile de suport și mesajul aplicativ al studiului efectuat au fost relatate în 11 lucrări științifice: 6 articole publicate în reviste științifice recenzate naționale, 5 teze în culegeri internaționale, 4 lucrări sunt fără coautori, 1 brevet de invenție. Rezultatele științifice ale tezei au fost aprobate la 3 foruri științifice naționale de specialitate și unul internațional.

Volumul și structura tezei:

Teza este compartimentată tradițional și constă din introducere, revista literaturii tematice (Capitolul 1), prezentarea materialului clinic și a metodelor de cercetare (Capitolul 2), prezentarea datelor proprii obținute (Capitolele 3 și 4), analiza și sinteza rezultatelor, concluzii, recomandări practice și 6 anexe. Teza este expusă pe 132 de pagini dactilografiate. Materialul iconografic include 17 figuri, 33 de tabele. Lucrarea dată este fundamentată pe 226 de surse bibliografice.

Cuvintele cheie:

Ciroza hepatică, hemostaza primară și secundară, dereglări de coagulare, coagulopatii, sindrom hemoragipar, hipertensiune portală, splenomegalie, managementul dereglărilor de coagulare.

CONȚINUTUL TEZEI

INTRODUCERE

Compartimentul Introducere cuprinde date despre actualitatea și impotranța problemei abordate în acest studiu, scopul și obiectivele cercetării, noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică precum și valoarea aplicativă a lucrării, aprobarea rezultatelor și sumarul tezei.

1. HEMOSTAZA LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

Capitolul primar al tezei este destinat unei analize de sinteză a rezultatelor expuse în literatura de specialitate cu privire la rezultatele cercetărilor în domeniul dereglărilor de

hemostază la pacienții cu ciroză hepatică, efectuate de cercetători și savanți din alte țări. De asemenea, este abordat și descris rolul hemostazei în organismul uman. Chiar dacă mecanismele hemostazei se află într-o interdependență continuă în cadrul unui sistem integral s-au pus în evidență mecanismele hemostazei primare și secundare. Sunt puse în discuție cele două modele reprezentative a coagulării: **modelul clasic** care arată acțiunea glicoproteinelor plasmaticice în cascadă pe două căi: intrinsecă și extrinsecă, și altul fiind **modelul celular** care este bazat doar pe o cale comună, unde are loc interacțiunea dintre factorul tisular și factorul VII și favorizează desfășurarea a trei faze: inițierea, amplificarea și procoagularea.

Concepțiile despre tendința spre stările de sângerare la pacienții cu patologii hepatice au suferit schimbări multiple de-a lungul secolelor. În ultimele decenii, succesele științei moderne vin în ajutor pentru a elucida unele mecanisme a acestor coagulopatii, dar rămân încă multe lucruri discutabile. Este bine cunoscut, că progresarea patologiilor hepatice este asociată cu dereglările de sinteză a proteinelor. Astfel, una din proteinele serice, valorile căreia ar prognoza evoluția bolii la pacienții cu ciroză hepatică este albumina, care reprezintă un criteriu de diagnostic pentru cliniciști și este inclusă în clasificarea Child-Pugh a bolii [1, 7]. Mai puțin însă, este cunoscut faptul, că la pacienții cu patologii cronice hepatice pot fi prezente proteine serice formate ca rezultat a unei degradări metabolice ineficiente sau dereglate. Anume combinația dintre deficitul de proteine și persistența proteinelor ineficiente reprezintă dificultatea de bază în recunoașterea coagulopatiilor la pacienții cu patologii hepatice. Într-un sistem de hemostază sănătos, inițierea procesului de sângerare și coagulare sunt de obicei echilibrate. La pacienții cu ciroză hepatică acest echilibru cel mai des este păstrat, dar are loc dereglarea lui, în special la prezența unei injurii mecanice, așa ca în cazul hemoragiilor varicelare. Totuși, există și alte circumstanțe, care generează dereglări de coagulare la acești pacienți, și anume: dereglările de flux sanguin și prezența periferică a proteinelor protrombotice. Combinația acestor factori și duc la modificări esențiale în balanța fină de hemostază la pacienții cu patologii hepatice cronice [7, 15]. O atenție deosebită s-a acordat publicațiilor din ultimii ani, argumentând actualitatea și necesitatea practică a studiului efectuat.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

Materialul clinic a fost selectat la baza IMSP Spitalului Clinic Republican în cadrul secției de hepatologie, or. Chișinău, Republica Moldova.

În **lotul de studiu** au fost incluși 116 pacienți cu diagnosticul stabilit de ciroză hepatică cu diferit stadiu al bolii și de diferită etiologie din localitățile republicii. Au fost excluși din studiu pacienții cu dereglări autoimune severe, cei ce au suportat splenectomie pentru corijarea hipesplenismului, sau în cazul prezenței trombozei venei porte sau splenice. Pacienții cu tumori inclusiv cei cu carcinom hepatocelular de asemenea nu au făcut parte din acest studiu.

În funcție de stadiul bolii, pacienții au fost repartizați conform clasificării Child-Pugh a cirozei hepatice: Child-Pugh A – 45 (38,7%); Child-Pugh B – 55 (47,5%); Child-Pugh C – 16 (13,8%).

În funcție de etiologia bolii s-au format 5 grupuri de studiu:

- ciroza hepatică de etiologie virală B, confirmată prin efectuarea marcherilor virali: HBs Ag, Hbe Ag și anticorpilor anti HBs, anti Hbe, anti HBc sumar, anti HBc Ig M.

- ciroza hepatică de etiologie virală C, confirmată prin prezența anticorpilor anti HCV și anti HCV Ig M.

- ciroza hepatică de etiologie virală mixtă sau combinată, unde a fost admisă prezența a doi, sau trei viruși, confirmată prin markerii virali caracteristici.

- ciroza hepatică de etiologie alcoolică, unde a fost exclusă etiologia virală sau alți factori și determinat consumul de alcool în abuz.

- ciroză hepatică de altă etiologie, unde s-au inclus combinările dintre factorul viral și cel toxic etilic, toxice de altă geneză și cele criptogene.

Bărbații au constituit 52,6% (61) din lotul de studiu, femeile – 47,4% (55), iar raportul bărbați/femei a fost 1,1/1. Pentru analiza datelor în dependență de vârstă, pacienții au fost repartizați în următoarele categorii: 31-40 ani – 11 (9,5%); 41-50 ani – 49 (42,2%); 51-60 ani – 49 (42,2%); 61-70 ani- 7 (6,1%). Vârsta medie a fost $55,3 \pm 7,2$ ani (33-65 ani).

Lotul-martor a fost contituit din 30 persoane practic sănătoase – 50% (15) femei și 50% (15) bărbați, cu vârsta medie $36,19 \pm 2,56$ ani, în absența patologiei hepatice în anamnezic, lipsa maladiilor gastrointestinale, bolilor aparatului cardio-vascular și a țesutului conjunctiv, a dereglărilor autoimune și celor de tip endocrin, de asemenea și absența abuzului de alcool.

Pentru stabilirea diagnosticului de ciroză hepatică au fost folosite un șir de investigații clinice, de laborator și instrumentale.

Aprecierea gradudului de afectare hepatică s-a efectuat prin evaluarea sindroamelor paraclinice de bază caracteristice cirozei hepatice: sindromul citolitic (ALT și AST); sindromul colestatic (bilirubinei serice și fracțiilor ei, fosfatazei alcaline, γ - glutamiltranspeptidaza); sindromul hepatodepresiv (proteinei generale, albuminei serice). Pentru aprecierea gradului de hipersplenism au fost determinate eritrocitele, leucocitele și trombocitele prin metoda microscopică.

Pentru evaluarea sistemului de hemostază la pacienții studiați a fost investigată hemostaza primară și secundară folosind medodele tradiționale.

- Hemostaza primară a fost investigată prin aprecierea numărului de trombocite și a funcției de agregare a trombocitelor. De asemenea, ca inductor al agregării trombocitelor s-a utilizat spirulina platensis (Bior 0,5%).

- Hemostaza secundară s-a evaluat în funcție de faza de coagulare. Faza I s-a apreciat prin determinarea: timpului de tromboplastină parțial activată (TTPA) Pentru aprecierea fazei II a coagulării s-a determinat indicele protrombinic (IP), Faza III – de fibrinogeneză s-a estimat în baza timpului trombinic (TT), determinarea concentrației fibrinogenului (Fbg), aprecierea activității factorului XIII, testele de paracoagulare: cu etanol și sulfat de protamină.

- Activitatea fibrinolitică (AF) s-a apreciat prin metoda euglobulinică.

- Anticoagulanții fiziologici: antitrombina III (AT III), activitatea proteinei C (PC) a fost evaluată folosind metoda optică cu ajutorul substratului cromogen (norma 70-130%). Inițial, pentru aprecierea activității sistemului proteinei C (proteina C, Proteina S, trumbomodulina și inhibitorul trombinic al proteinei C) s-a folosit ca activator venin de Agkistrodon contortrix (norma $1,1 \pm 0,4$).

Pentru aprecierea etiologiei cirozei hepatice s-au apreciat markerii virali: HBs Ag, anti HBs, Hbe Ag, anti Hbe, anti HBc, anti HBc Ig M, anti HDV, anti HDV Ig M, anti HCV, anti

HCV Ig M- prin metoda imunoenzimatică la aparatul STAT-FAX 303 (USA) utilizând seturile ZAO, Vector-Best (Rusia).

La pacienții cu abuz de alcool în anamneză, în scopul confirmării acestui fapt s-a utilizat chestionarul AUDIT (*Alcohol use disorders identification test*), care a fost elaborat de către specialiștii Organizației Mondiale a Sănătății. Acest chestionar constă din 10 întrebări, fiecare fiind cu răspunsuri punctate de la 0 la 4; în cazul scorului final mai mare de 8, este înalt sugestiv pentru intoxicație alcoolică cronică.

Analiza statistică a datelor a fost efectuată prin utilizarea programelor statistice Epi Info și Microsoft EXCEL la calculatorul personal. Au fost aplicate metode de analiză variațională, corelațională și discriminatorie. Compararea statistică cu determinarea testului de semnificație a permis determinarea diferențelor între valorile medii și procentuale. Gradul de corelare dintre parametrii evaluați a fost estimat cu ajutorul coeficientului de corelație r (Pearson) și interpretat în paralel cu valoarea p ($p < 0,05$ a fost considerată statistic semnificativă). Gradul de asociere a variabilelor a fost evaluat prin coeficientul de congruență χ^2 . Analiza Box-Plot și Scatter-Plot a permis reprezentarea grafică a repartiției valorilor pentru fiecare variabilă. În scopul studierii factorilor de risc relevanți în progresia bolii și dezvoltarea sindromului hemoragipar s-a aplicat analiza discriminantă „pas cu pas”, prin acordarea de ponderi, după valoarea criteriului Wilks-Lambda (λ). Ponderea se calculează pentru fiecare factor de risc în parte. Efectuând analiza factorilor potențiali de risc s-au stabilit cei mai informativi dintre ei prin evidențierea semnificației după valoarea criteriului Wilks.

3. DATELE CLINICE ALE SINDROMULUI HEMORAGIPAR ȘI PARAMETRII DE HEMOSTAZĂ LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

3.1. Sindroamele clinice hepatice esențiale

În lotul de studiu au fost incluși 116 pacienți cu ciroză hepatică de diferită etiologie și în diferit stadiu al bolii conform clasificării Child-Pugh din Republica Moldova: 61 (52,6%) bărbați și 55 (47,4%) femei, vârsta medie constituind $50,3 \pm 7,25$ ani. Pentru evaluarea clinică a pacienților au fost analizate următoarele sindroame: asteno-vegetativ (astenie fizică, oboseală rapidă, dereglarea somnului), dispeptic (meteorism, greață, vomă, eructații, pirozis, scaun frecvent, constipații, garguiment intestinal), sindromul dolor (dureri în hipocondrul drept, hipocondrul stâng, în regiunea epigastrică, dureri difuze în abdomen și/sau etajul inferior al abdomenului), evaluarea hipertensiunii portale (ascita, prezența rețelei venoase abdominale, splenomegalia), sindromul hemoragipar (epistaxis, gingivoragii, echimoze, modificări vasculitice, hemoragie digestivă superioară sau inferioară), sindromul icteric, semne extrahepatice prezente (febra, scăderea ponderală, hipogonadismul, ginecomastia).

Analizând manifestările clinice la pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiu s-a determinat prezența sindromului asteno-vegetativ la toate persoanele 100% (116 pacienți), de asemenea s-a remarcat o frecvență înaltă a sindromului hemoragipar 92,2% (107 pacienți), iar la examenul obiectiv s-a determinat splenomegalia în 90,6% (105 pacienți) și hepatomegalia în 90,1% cazuri (104 pacienți). La examenul ultrasonografic al cavității abdominale hepatomegalia și splenomegalia a fost depistată practic la toți pacienții examinați. Prezența sindromului dolor a fost atestată la 69,8% (81 pacienți), manifestat prin dureri în diferite regiuni ale abdomenului și sindromul dispeptic prezent în 64,6% (75 pacienți). Frecvența destul de înaltă a acestor sindroame

probabil este datorată și maladiilor digestive asociate la aceste persoane, precum: colecistita cronică acalculoasă, pancreatita cronică latentă, gastropatia cronică sau duodenopatia cronică.

Ascita s-a întâlnit la 56,1% (65 pacienți) fiind de diferită intensitate: minimală în 16,4% (19), moderată în 37,1% (43) și ascită avansată s-a depistat la 2,6 % (3). La examenul EcoDoppler a sistemului portal s-a determinat creșterea dimensiunilor venei portae la 51 pacienți (43,9%), iar vena lienală a fost apreciată ca dimensiuni supranormale la 72 pacienți (62,1%).

Frecvența sindromului icteric a fost de 39,7% (46 pacienți) la care s-au exclus careva factori mecanici sau hematologici. Manifestările extrahepatice s-au determinat în 23,4% (24) și au fost determinate de febră în 12,9% (12persoane), hipogonadism în 6,1% (7pacienți) și ginecomastie relevantă la 4,4% (5 pacienți).

3.2. Caracteristica sindromului hemoragipar la pacienții cu ciroză.

Evaluând starea clinică a pacienților, privind sindromul hemoragipar, am detaliat spectrul manifestărilor clinice, incidența cărora în grupul de studiu a constituit 92,2% (107 pacienți). Ca semne clinice a sindromului hemoragipar au fost înregistrate: epistaxisul în 75,8% (88 pacienți), gingivoragiile în 50% (58 pacienți), echimoze s-au determinat la 28,4% (33 pacienți), manifestări cutanate vasculitice în 6,1% (7 pacienți) și hemoragie digestivă superioară la 0,9% (1 pacient) din lotul de studiu. La pacienții de sex masculin sindromul hemoragipar a fost înregistrat cu o frecvență de 88,5% (n=54), iar la sexul feminin- 96,4% (n=53), fără a se înregistra o diferență semnificativă a frecvenței în funcție de sexul pacienților.

Tabelul 3.1. Manifestările sindromului hemoragipar la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de sex

Manifestări clinice	Bărbați (n=61)	Femei (n=55)
Epistaxis	77,1% (n=47)	74,6% (n=41)
Gingivoragii	39,3% (n=24)	61,8% (n=34)
Echimoze	19,7% (n=12)	38,2% (n=21)
Modificări vasculitice	4,9% (n=3)	7,3% (n=4)
Hemoragii digestive	1,6% (n=1)	0

Analiza manifestărilor sindromului hemoragipar la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de sex a arătat o frecvență mai mare a gingivoragiilor și echimozelor la sexul feminin versus lotul de bărbați cu o semnificație statistică importantă (Tabelul 3.1.) ($p<0,05$).

Sindromul hemoragipar s-a întâlnit cu o frecvență practic egală la pacienții cu ciroză hepatică în stadiul Child-Pugh B și C, pe când în stadiul Child-Pugh A determinarea acestor modificări a fost mai rară, dar fiind fără diferențe statistic veridice în loturile studiate ($p>0,05$).

Ulterior, am considerat necesar de a evalua frecvența manifestărilor hemoragipare la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de stadiul bolii (Tabelul 3.2).

Tabelul 3.2 Spectrul manifestărilor clinice în dependență de stadiul Child-Pugh

Manifestări clinice	Child-Pugh A(45p)	Child-Pugh B(55p)	Child-Pugh C(16p)
Epistaxis	66,6% (30p)	78,2% (43p)	93,8% (15p)
Gingivoragii	32,3% (15p)	58,2% (32p)	68,8% (11p)
Echimoze	15,5% (7p)	29,1% (16p)	61,5% (10p)
Modificări vasculitice	2,2% (1p)	10,9% (6p)	0
Hemoragii digestive	2,2% (1p)	0	0

S-a determinat, că cele mai frecvente manifestări hemoragice au fost prezentate prin: epistaxis, gingivoragii și echimoze fiind mai exprimate la pacienții cu ciroză hepatică în stadiul Child-Pugh B și C ($p<0,05$), pe când modificările vasculitice și hemoragiile digestive au fost constatate mai rar în lotul studiat și nu au prezentat o diferență statistică ($p>0,05$).

Privind repartizarea clinice sindromului hemoragipar în funcție de etiologia bolii s-a determinat prezența modificărilor hemoragipare indiferent de etiologie practic în aceeași măsură, în cazul etiologiei etilice fiind chiar la 100%.

3.3. Caracteristica sindromului hemoragipar la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de etiologia bolii

Au fost evaluate manifestările hemoragipare la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de etiologia bolii, care au pus în evidență următoarele date (tabelul 3.3):

Tabelul 3.3 Manifestări hemoragipare în funcție de etiologia bolii

Manifestări clinice	Pacienți cu CH virală (n=91)	Pacienți cu CH etilică (n=7)	Pacienți cu CH de altă etiologie (n=18)
Epistaxis	76,9% (n=70)	85,7% (n=6)	66,7% (n=12)
Gingivoragii	48,3% (n=44)	61,4% (n=5)	50% (n=9)
Echimoze	27,5% (n=25)	57,1% (n=4)	22,2% (n=4)
Modificări vasculitice	6,6% (n=6)	14,3% (n=1)	0
Hemoragii digestive	1,1% (n=1)	0	0

Notă: CH – ciroză hepatică.

Epistaxisul a fost una din cele mai frecvente manifestări a sindromului hemoragipar independent de etiologia bolii. La pacienții cu ciroză hepatică de etiologie etilică gingivoragiile și echimozele cutanate s-au înregistrat mai frecvent decât în cazul altor etiologii ($p<0,05$). Una din cele mai grave manifestări hemoragipare, hemoragia digestivă, s-a înregistrat în grupul pacienților cu ciroză de etiologie virală.

3.4. Evaluarea factorilor trombocitari la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de etiologia și stadiul bolii

Prin evaluarea factorilor trombocitari la pacienții din lotul de studiu s-a remarcat diminuarea nivelului numeric de trombocite la $106,35\pm5,3\times10^9/l$ ($p<0,001$). De asemenea, evaluând capacitatea de agregare a trombocitelor, am determinat diminuarea acesteia prin creșterea timpului de formare a agregatelor: agregarea trombocitelor cu adrenalină – $198,6\pm8,7$ secunde ($p<0,001$), agregarea trombocitelor cu ADP – $166,2\pm9,3$ secunde ($p<0,001$), agregarea trombocitelor cu collagen – $225,2\pm7,6$ secunde ($p<0,001$), iar evaluarea agregării trombocitelor cu sol. BioR 0,5% a constituit $179,3\pm13,3$ secunde ($p<0,001$).

Divizând pacienții cu ciroză hepatică în funcție de sex, am constatat că persoanele de sex masculin au constituit 52,6% (n=61) din numărul total de pacienți cu ciroză hepatică (n=116). La evaluarea cantității și a capacității de agregare a trombocitelor la bolnavii cu ciroză hepatică de sex masculin s-a constatat: trombocitele – $106,3\pm6,4\times10^9/l$, fiind scăzute semnificativ față de lotul-martor ($p<0,001$). Capacitatea de agregare a trombocitelor era prelungită față de lotul-martor: agregarea cu adrenalină – $196,6\pm12,2$ sec., cu ADP – $167,2\pm12,8$ sec. și agregarea trombocitelor cu collagen a constituit – $224,4\pm10,4$ sec., toți parametrii având o semnificație înaltă statistic ($p<0,001$).

Persoanele de sex feminin au constituit 47,4% (n=55) din totalul pacienților cu ciroză hepatică incluși în studiul nostru. Estimând valorile factorilor trombocitari am determinat scăderea numerică a trombocitelor – $106,4 \pm 8,7 \times 10^9/l$ având semnificație statistică față de lotul-martor ($p < 0,001$). Funcția trombocitară de asemenea s-a dovedit a fi alterată: agregarea trombocitelor cu adrenalină – $200,7 \pm 12,7 \text{ sec.}$, cu ADP – $165,0 \pm 13,7 \text{ sec.}$ și agregarea cu collagen – $225,9 \pm 7,7 \text{ sec.}$, toate valorile fiind mai prelungite față de lotul-martor cu semnificație statistică înaltă ($p < 0,001$).

Ulterior, pacienții cu ciroză hepatică au fost divizați în grupuri conform clasificării Child-Pugh.

Tabelul 3.7. Valorile factorilor trombocitari în funcție de stadiul Child-Pugh al cirozei hepatice

Stadiu CH	Nº tromb. ($n \times 10^9/l$)	Agreg. tr. adrenalină (sec.)	Agreg. tr. ADP (sec.)	Agreg. tr. collagen (sec.)	Agreg. tr. sol. BioR (sec.)
CH st. A 45 (38,8%)	$123,6 \pm 9,2^{***}$	$158,9 \pm 14,2^{***}$	$117,2 \pm 9,2^{***}$	$180,1 \pm 12,5^{***}$	$143,1 \pm 14,4^{***}$
CH st. B 55 (47,7%)	$101,8 \pm 7,3^{***}$	$212,0 \pm 11,3^{***}$	$180 \pm 12,8^{***}$	$248,1 \pm 9,4^{***}$	$201,4 \pm 16,3^{***}$
CH st. C 16 (13,8%)	$73,1 \pm 8,1^{***}$	$264,1 \pm 14,2^{***}$	$255,9 \pm 12,2^{***}$	$273,1 \pm 12,5^{***}$	$216,7 \pm 18,7^{***}$
Lotul-martor 30 p.	$240,9 \pm 6,7$	$38,8 \pm 0,7$	$25,4 \pm 0,8$	$46,8 \pm 0,7$	64 ± 3
Valorile p	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Notă: CH – ciroză hepatică; ADP – adenzindifosfat; p – diferența parametrilor în loturile de studiu; *** – valorile $p < 0,001$ diferența parametrilor față de lotul-martor.

În urma evaluării numărului trombocitelor și capacității lor de agregare indusă de adrenalină, ADP și collagen s-a remarcat o diferență statistică esențială în funcție de stadiu bolii conform clasificării Child-Pugh. Trombocitele au evoluat spre trombocitopenii cu o semnificație veridică statistică ($p < 0,01$), iar funcția de agregare s-a alterat progresiv de la stadiul Child-Pugh A spre C cu o diferență marcată ($p < 0,001$).

Estimând valorile factorilor trombocitari la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de etiologia bolii s-a determinat o diferență evidentă a numărului trombocitelor, fiind spre scădere, cât și a funcției de agregare soldată cu creșterea timpului de formare a agregatelor în toate loturile de studiu față de lotul-martor ($p < 0,001$).

Comparând valorile numerice a trombocitelor în grupurile pacienților cu ciroză hepatică se observă o trombocitopenie mai marcată în cazul etiologiei virale B ($88,2 \times 10^9/l$) și etilice ($88,9 \times 10^9/l$), dar care statistic nu este înalt semnificativă ($p > 0,05$). Funcția de agregare a trombocitelor evaluată prin inducerea de către adrenalină, ADP și collagen este alterată mult în toate grupurile studiate, și nu prezintă o diferență importantă între ele ($p > 0,05$).

Luând în considerație, că în mod normal în splină se conțin 1/3 din trombocitele prezente în organism, iar pe fond de ciroză hepatică are loc mărirea splinei și dezvoltarea hipersplenismului ca rezultat a hipertensiunii portale, am efectuat analiza corelațională a parametrilor splinei, dimensiunilor venei porte și venei lienale ca părți componente a sistemului portal vizavi de cantitatea de trombocite. Cercetarea dată a demonstrat prezența unei corelații inverse a valorilor numerice a trombocitelor cu dimensiunile splinei ($r = -38$; $p < 0,01$).

În rezultatul analizei corelării trombocitelor cu dimensiunile venei porte și venei lienale s-a determinat de asemenea o corelație inversă veridică: $r=-0,21$; $p<0,05$ și $r=-0,25$; $p<0,01$ respectiv. Deci, odată cu creșterea dimensiunilor venei porte și venei lienale pe fond de hipertensiune portală la pacienții cu ciroză hepatică are loc scăderea valorii numerice a trombocitelor.

3.5. Modificările parametrilor hemostazei secundare la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de stadiul și etiologia bolii.

Hemostaza secundară sau plazmatică este înfăptuită prin realizarea a trei faze. Prima fază, de formare a protrombinazei, este apreciată de către valorile timpului tromboplastinei parțial activate (TTPA), faza de formare a trombinei este caracterizată în funcție de valorile protrombinei, iar faza de formare a fibrinei, care reprezintă a treia fază se apreciază prin analiza valorilor factorului XIII și timpului trombinic (TT).

Indicii hemostazei secundare, evaluați la pacienții cu ciroză hepatică, au arătat o scădere a indicelui protrombinic față de valoarea normală a acestuia ($72,7\pm1,0\%$), care este semnificativ față de lotul martor ($p<0,001$) și ar indica un consum al factorilor complexului protrombinic. La 28 pacienți (24,1%) din lotul de studiu s-a constatat indicele protrombinic în limitele normei ($88,5\pm1,0\%$) și nu s-a determinat o diferență semnificativă față de lotul-martor ($p>0,05$). S-a determinat prezența unei corelații semnificative între nivelul protrombinei și prezența sindromului hemoragipar la pacienții cu ciroză hepatică $r=-0,23$ ($p=0,012$). Concentrația fibrinogenului (Fbg) la pacienții cu ciroză hepatică ($2,7\pm0,1\text{g/l}$) nu diferă veridic ($p>0,05$) față de lotul-martor ($2,6\pm0,1\text{g/l}$), ce remarcă păstrarea rezervei de Fbg la pacienții cu afectare hepatică.

Analiza datelor TTPA și TT a pus în evidență deosebiri semnificative, comparativ cu lotul-martor ($p<0,001$). Valori în limitele normei a TTPA au fost înregistrate la 19,8% (23 pacienți), iar la 80,2% (93 pacienți) s-au determinat valori crescute a TTPA $60,7''\pm1,1$ fiind semnificative față de lotul-martor ($p<0,001$), astfel s-a determinat o hipocoagulare la pacienții cu ciroză hepatică. La 0,9% (3 pacienți) din grupul de studiu s-a determinat TT în limitele normei, iar la 113 pacienți (99,1%) TT s-a dovedit a fi $43,6''\pm0,8$ prolongat semnificativ față de lotul-martor ($p<0,001$). Evaluarea datelor obținute a permis determinarea corelației valorilor TTPA și TT cu sindromul hemoragipar – $r=0,22$ ($p=0,02$) și $r=0,25$ ($p=0,008$) respectiv. Analizând manifestările clinice a sindromului hemoragipar separat s-a determinat că corelarea valorilor indicilor de hemostază analizați rămâne semnificativă cu așa manifestări ca: epistaxisul, gingivoragiile, echimozele și hemoragia digestivă ($p<0,01$), pe când manifestările vasculitice nu denotă prezența unei corelații însemnate ($p>0,05$).

Testul cu etanol a fost determinat pozitiv în 10,3% (12 pacienți), iar testul cu sulfat de protamină la 1 pacient (0,9%) a fost pozitiv, ce ar putea indica prezența produșilor de degradare a fibrinogenului la acești pacienți.

Evaluarea factorului XIII la pacienții cu ciroză hepatică a arătat o scădere la $95,5\pm2,3\%$ față de lotul-martor $105\pm0,5\%$, care are semnificație statistică veridică ($p<0,001$). Efectuând, însă analiza corelațională nu s-a observat o dependență a manifestărilor sindromului hemoragipar față de valorile factorului XIII de coagulare ($p>0,05$).

Activitatea fibrinolitica în lotul de studiu a prezentat o scădere a valorilor ($207,4\pm13,4$ min.) față de lotul-martor ($206\pm1,8\text{min.}$), dar nu a fost semnificativă statistic ($p>0,05$).

Fibrinoliza dependentă de factorul XII-a (Hageman) la pacienții cu ciroză hepatică a fost mai prelungită $35,3 \pm 2,3$ min. față de lotul-martor ($8,5 \pm 1,2$ min.), prezentând o diferență semnificativă ($p < 0,001$). Din punct de vedere a manifestărilor clinice nu s-a observat corelare între valorile activității fibrinolitice și evoluția sindromului hemoragipar.

Tabelul 3.10. Indicii hemostazei la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de stadiul bolii Child-Pugh

Indicii	Lotul-martor (n=30)	CH Child-Pugh A (n=45)	CH Child-Pugh B (n=55)	CH Child-Pugh C (n=16)
Indicele protrombinic (%)	$92,1 \pm 0,7$	$78,0 \pm 1,3^{***}$	$71,8 \pm 1,1^{***}####$	$60,5 \pm 3,5^{***}\square\square\square$
TTPA (sec.)	$40,4 \pm 0,7$	$54,2 \pm 1,3^{***}$	$58,7 \pm 1,6^{***}##$	$68,9 \pm 4,7^{***}\square\square$
Timpul de trombină (sec.)	$27,2 \pm 0,6$	$38,1 \pm 0,9^{***}$	$41,8 \pm 0,9^{***}###$	$53,2 \pm 2,8^{***}\square\square\square$
Fibrinogenul (g/l)	$2,4 \pm 0,03$	$2,7 \pm 0,1^*$	$2,6 \pm 0,1^{\#}$	$2,4 \pm 0,2^{*\circ}$
Testul cu etanol (+), %	negativ	1 (2,2%)	6 (10,9%)	5 (25,3%)
Testul cu sulfat de protamină (+), %	negativ	negativ	1 (1,8%)	negativ
Activitatea fibrinolitică (min.)	$207,7 \pm 3,4$	$207,4 \pm 13,4^*$	$197,8 \pm 11,2^{\#}$	$199,1 \pm 18,4^{*\circ}$
Fibrinoliza fact. XII (min.)	$11,4 \pm 0,5$	$24,7 \pm 1,9^{***}$	$40,3 \pm 3,8^{***}##$	$48,3 \pm 6,9^{***}\square\square\square$
Factorul XIII (%)	$102,4 \pm 2,9$	$98,6 \pm 3,6^*$	$94,3 \pm 3,4^{**\#}$	$90,8 \pm 5,3^{**\circ}$

Notă: * – $p > 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, diferența valorilor parametrilor hemostazei față de lotul martor;

– $p > 0,05$; ## – $p < 0,05$; ### – $p < 0,01$; #### – $p < 0,001$, diferența valorilor parametrilor de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică Child-Pugh A și Child-Pugh B;

$\square$ – $p > 0,05$; $\square\square$ – $p < 0,05$; $\square\square\square$ – $p < 0,001$, diferența valorilor parametrilor de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică Child-Pugh A și Child-Pugh C;

$\circ$ – $p > 0,05$; $^{\circ}$ – $p < 0,05$; $^{\circ\circ}$ – $p < 0,01$; $^{\circ\circ\circ}$ – $p < 0,001$, diferența valorilor parametrilor de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică Child-Pugh B și Child-Pugh C;

CH – ciroză hepatică; TTPA – timpul tromboplastinei parțial activate.

Evaluarea parametrilor în funcție de stadiul bolii pune în evidență scăderea indicelui de protrombină, creșterea TTPA și a TT odată cu progresarea bolii ($p < 0,05$; $p < 0,01$), pe când valorile fibrinogenului, a Fact. XIII și activitatea fibrinolitică nu prezintă diferențe semnificative între aceste loturi ($p > 0,05$). Fibrinoliza dependentă de factorul XII denotă o diferență a valorilor la pacienții cu ciroză hepatică în stadiul Child-Pugh A față de stadiul B și C ($p < 0,01$), pe când între stadiile Child-Pugh B și C diferența nu este semnificativă statistic ($p > 0,05$).

Tabelul 3.12. Indicii hemostazei la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de etiologia bolii

Indicii	Lotul martor (n=30)	CH virală (n=91) 78,5%	CH alcool (n=7) 6,0%	CH altă etiol. (n=18) 15,5%
Indicele protrombinic (%)	$92,1 \pm 0,7$	$73,2 \pm 1,1^{***}$	$67,2 \pm 4,1^{***}$	$72,4 \pm 3,4^{***}$

TTPA (sec.)	40,4±0,7	57,51±,3***	64,0±4,1***	60,5±3,0***
Timpul de trombină (sec.)	27,2±0,6	42,1±0,8***	47,0±4,2***	39,4±2,0***
Fibrinogenul (g/l)	2,4±0,03	2,7±0,1*	2,3±0,2*	2,9±0,2*
Testul cu etanol (+), %	negativ	8 (8,8%)	1 (14,3%)	3 (16,6%)
Testul cu sulfat de protamină (+), %	negativ	-	-	1 (5,6%)
Activitatea fibrinolitică (min.)	207,7±3,4	194,2±8,8*	184,1±9,6**	246,4±8,4***
Fibrinoliza fact. XII (min.)	11,4±0,5	32,4±2,1***	43,1±4,4***	46,9±6,2***
Factorul XIII (%)	102,4±2,9	95,2±2,5***	98,0±5,6*	96,1±7,3*

Notă: CH – ciroză hepatică; TTPA – timpul tromboplastinei parțial activate; * – $p>0,05$; ** – $p<0,05$; *** – $p<0,001$, diferența valorilor hemostazei față de lotul-martor.

Analiza comparativă a indicilor de hemostază în grupurile de studiu formate în funcție de etiologia CH nu a demonstrat diferențe semnificative a valorilor ($p>0,05$).

3.6. Evaluarea modificărilor anticoagulanților fiziologici la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de etiologia și stadiul bolii.

Tabelul 3.13 Valorile anticoagulanților fiziologici la pacienții cu ciroză hepatică

Indicii	Lotul-martor (n=30)	Pacienții cu CH (n=116)	p
Antitrombina III (%)	101,9±1,9	88,1±1,9	$p<0,001$
Proteina C (%)	97,5± 2,7	55,8±1,5	$p<0,001$

Notă: CH – ciroză hepatică; p – diferența valorilor anticoagulanților fiziologici la pacienții cu CH comparativ cu lotul martor.

Evaluarea comparativă a valorilor AT III și prot. C la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de stadiul bolii a arătat o diferență statistică semnificativă a AT III la persoanele cu CH A față de pacienții cu CH C ($p<0,001$), demonstrând o scădere evidentă a indicilor AT III la acești pacienții. De asemenea s-a remarcat o scădere semnificativă a AT III la pacienții cu CH C față de persoanele cu CH B ($p<0,01$). Comparând, însă valorile AT III la pacienții cu CH A și CH B nu a fost evidențiată o diferență semnificativă ($p>0,05$).

Estimarea valorilor prot. C la pacienții cu CH nu a pus în evidență diferențe semnificative a nivelului acestora în grupurile de studiu ($p>0,05$).

4. PARAMETRII HEMOSTAZEI ÎN FUNCȚIE DE MARCHERII ESENȚIALI DE LABORATOR AI SINDROAMELOR PATOLOGICE HEPATICE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ ȘI MODIFICAREA LOR ÎN FUNCȚIE DE TRATAMENTUL APLICAT

În acest capitol au fost analizați parametrii caracteristici ai sindroamelor hepatice de bază în comparație cu valorile prezente la lotul-martor. De asemenea este prezentată analiza în funcție de stadiul bolii conform clasificării Child-Pugh.

La pacienții cu ciroză hepatică au fost studiate interrelațiile indicilor paraclinici ai sindroamelor hepatice de bază, ce caracterizează starea funcțională a ficatului, cu parametrii trombocitari de hemostază, parametrii ce caracterizează hemostaza secundară și valorile

anticoagulanților fiziologici. Studiind parametrii sindromului de citoliză (ALT, AST), am stabilit că activitatea transaminazelor nu are o corelare cu indicii de hemostază, pe când analiza coeficientului Ritis a arătat o corelare inversă cu valoarea protrombinei ($r = -0,32$; $p < 0,05$) și o corelare directă cu TTPA ($r = 0,41$; $p < 0,01$). Evaluând interrelațiile indicilor sindromului colestatic (bilirubina, fosfataza alcalină, γ -GTP), am constatat că nivelul bilirubinei totale are o corelare inversă cu valoarea numerică a trombocitelor ($r = -0,33$; $p < 0,05$) și a protrombinei ($r = -0,49$; $p < 0,001$). Am determinat o corelare directă cu TTPA ($r = 0,48$; $p < 0,001$) și fibrinoliza dependentă de factorul XII-a ($r = 0,48$; $p < 0,001$), precum și pozitivarea testului cu etanol ($r = 0,29$; $p < 0,05$), care reprezintă hemostaza primară și cea secundară. De asemenea, s-a constatat o corelare inversă a bilirubinei totale cu nivelul AT III ($r = -0,27$; $p < 0,05$).

Un alt indice al sindromului colestatic – fosfataza alcalină – a relevat o corelație directă cu numărul de trombocite ($r = 0,31$; $p < 0,05$), TTPA ($r = 0,37$; $p < 0,01$) și faza de liză dependentă de factorul XII ($r = 0,38$; $p < 0,01$), pe când față de indicele de protrombină s-a apreciat o corelare inversă veridică ($r = -0,35$; $p < 0,01$). γ -GTP a manifestat corelare față de valoarea fibrinogenului ($r = 0,38$; $p < 0,01$) și față de valoarea timpului trombinic ($r = 0,33$; $p < 0,05$). Prin sinteza indicilor sindromului hepatopriv s-a determinat o interconexiune a valorilor proteinei generale cu nivelul indicelui de protrombină ($r = 0,28$; $p < 0,05$) și valoarea factorului XIII ($r = 0,38$; $p < 0,01$). Nivelul seric al albuminei corelează strâns cu valoarea protrombinei ($r = 0,53$; $p < 0,001$), a AT III ($r = 0,48$; $p < 0,001$), pe când timpul trombinic ($r = -0,48$; $p < 0,001$), TTPA ($r = -0,42$; $p < 0,001$), pozitivarea testului cu etanol ($r = -0,29$; $p < 0,05$) și activitatea fibrinolitică ($r = -0,27$; $p < 0,05$) determină o corelare inversă.

Estimând valoarea protrombinei ca marker al sindromului hepatopriv, am constatat o corelare directă a acesteia cu valoarea numerică a trombocitelor ($r = 0,34$; $p < 0,01$) și o corelație negativă cu valorile ce determină funcția de agregare cu ADP ($r = -0,46$; $p < 0,001$), adrenalina ($r = -0,34$; $p < 0,05$) și cu collagen ($r = -0,37$; $p < 0,01$). De asemenea, protrombina a prezentat o corelare stânsă cu AT III ($r = 0,42$; $p < 0,001$) și cu valoarea fibrinogenului ($r = 0,39$; $p < 0,01$), pe când față de TTPA ($r = -0,69$; $p < 0,001$) și timpul trombinic ($r = -0,58$; $p < 0,001$) s-a apreciat o corelație negativă veridică.

Analiza discriminantă pentru stabilirea factorilor de risc în dezvoltarea sindromului hemoragipar la pacienții cu ciroză hepatică a pus în evidență trei factori semnificativi: vârsta pacienților <de 50 ani ($\lambda = 0,96$; $p < 0,05$), prezența sindromului dispeptic ($\lambda = 0,96$; $p < 0,05$) și prezența hipersplenismului ($\lambda = 0,95$; $p < 0,05$).

S-a efectuat estimarea factorilor de risc paraclinici, ce predispon către dezvoltarea sindromului hemoragipar la pacienții cu ciroză hepatică. (Tabelul 5.)

Tabelul 4.7. Factorii de risc paraclinici ce favorizează dezvoltarea sindromului hemoragipar

Rangul	Factor de risc	λ	p
1.	Scăderea albuminei	0,96	$p < 0,05$
2.	Creșterea fosfatazei alcaline	0,96	$p < 0,05$
3.	Scăderea protrombinei	0,95	$p < 0,05$
4.	Creșterea TTPA	0,95	$p < 0,05$
5.	Creșterea T. trombinic	0,94	$p < 0,01$

6.	Scăderea trombocitelor	0,94	p<0,05
7.	Agregarea tr. cu ADP	0,91	p<0,001
8.	Agregarea tr. cu adrenalină	0,89	p<0,001
9.	Agregarea tr. cu collagen	0,88	p<0,001
10.	Agregarea tr. cu Bior	0,86	p<0,01

Notă: λ – criteriul Wilks-Lambda; TTPA – timpul tromboplastinei parțial activate; tr. – trombocite; ADP – adenoindifosfat.

În funcție de tratamentul aplicat, pacienții din lotul de studiu au fost divizați în trei subloturi:

- I. – pacienții cu ciroză hepatică în tratamentul cărora s-a utilizat plasmă proaspăt congelată izogrup – n=62 (53,4%) (în medie au fost perfuzate 4 doze de PPC, valoarea maximă constituind 10 doze).
- II. – pacienții cu ciroză hepatică la care în tratament a fost folosită sol. pentoxifilină (cu excepția plasmei proaspăt congelate) – n=24 (20,7%);
- III. – pacienții cu ciroză hepatică la care s-a aplicat tratamentul de bază, cu excepția plasmei proaspăt congelate și sol. pentoxifilină – n=30 (25,9%).

Parametrii trombocitari, evaluați în lotul pacienților tratați cu plasmă proaspăt congelată, au arătat o diferență statistică semnificativă față de lotul-martor, atât până la tratament cât și după aplicarea acestuia (p<0,001). Estimarea indicilor trombocitari în lotul de studiu după 10 zile de tratament, remarcă o dinamică pozitivă a valorii numerice trombocitare și a capacității de agregare a acestora (p<0,001), ceea ce permite de a presupune că utilizarea plasmei proaspăt congelate în tratamentul pacienților cu ciroză hepatică are acțiune favorabilă asupra verigii trombocitare din sistemul hemostatic.

Studierea indicilor hemostatici la pacienții cu ciroză hepatică a arătat o tendință spre îmbunătățire după administrare de plasmă proaspăt congelată. După tratament valoarea indicelui protrombinic ($71,1 \pm 1,3\%$), a TTPA ($58,1 \pm 1,3$ sec.) și factorului XIII ($96,2 \pm 2,7\%$) au manifestat diferențe semnificative spre îmbunătățire față de indicii respectivi de până la tratament (p<0,01; p<0,001; p<0,05). Timpul trombinic ($44,2 \pm 0,9$ sec.), fibrinogenul ($2,5 \pm 0,07$ g/l) și activitatea fibrinolitica ($191,3 \pm 8,8$ min.) nu au arătat modificări esențiale pe fond de tratamentul aplicat (p>0,05).

Analiza anticoagulanților fiziologici a permis determinarea creșterii nivelului proteinei C ($56,2 \pm 1,6\%$) pe fond de plasmă proaspăt congelată față de valoarea inițială a acesteia ($54,4 \pm 1,7\%$) (p<0,05), pe când AT III s-a menținut practic la același nivel atât până (80,4±2,5%), cât și după tratament ($80,5 \pm 2,2\%$) (p>0,05).

Analiza factorilor trombocitari în lotul pacienților cu ciroză hepatică în tratamentul cărora s-a utilizat sol. pentoxifilină a remarcat creșterea numărului trombocitelor după tratament la $130,8 \pm 13,2 \times 10^9$ vizavi de valoarea acestora până la tratament $113,5 \pm 13,7 \times 10^9$, prezentând o diferență statistică semnificativă (p<0,001). S-a observat și o influență pozitivă veridică statistic asupra funcției de agregare a acestora indusă de ADP și collagen (p<0,05), pe când agregarea trombocitelor cu adrenalină și sol. BioR au arătat doar o tendință spre îmbunătățire, dar nu a fost o diferență semnificativă (p>0,05).

Parametrii anticoagulanților fiziologici nu au manifestat modificări esențiale la pacienții cu ciroză hepatică pe fond de tratament cu sol. pentoxifilină. Valoarea AT III ($92,3 \pm 2,9\%$) la prima

vedere chiar a manifestat o tendință spre scădere față de valoarea până la tratament ($95,6 \pm 3,9\%$), dar nesemnificativă ($p > 0,05$), pe când tendința de creștere a proteinei C de asemenea nu a fost importantă ($p > 0,05$).

Un alt grup de studiu au constituit pacienții cu ciroză hepatică în tratamentul cărora s-a utilizat medicația de bază: hepatoprotectoare, soluții de aminoacizi, indicații simptomatice, exceptând plasma proaspăt congelată și sol. pentoxifilină.

Numărul trombocitelor a prezentat o ameliorare evidentă crescând de la $115,3 \pm 10,3 \times 10^9$ până la $131,0 \pm 10,6 \times 10^9$ pe fond de tratament aplicat, ce reprezintă o semnificație înaltă ($p < 0,001$). Analiza parametrilor funcției de agregare a trombocitelor a pus în evidență o ameliorare evidentă a acestora, fiind indusă de către adrenalina ($p < 0,01$), collagen ($p < 0,01$) și sol. BioR ($p < 0,05$), pe când agregarea trombocitelor cu ADP nu a manifestat o modificare semnificativă ($p > 0,05$).

S-a determinat o diferență semnificativă a valorilor fact. XIII la pacienții din lotul dat ($p < 0,01$), pe când alți parametri ce caracterizează hemostaza secundară nu au prezentat modificări semnificative ($p > 0,05$) pe fond de tratament de bază aplicat.

Analizând valorile anticoagulanților fiziologici s-a determinat ameliorarea concentrației proteinei C ($52,0 \pm 3,4\%$) versus valorii acesteia până la tratament, prezentând semnificație statistică ($p < 0,05$). AT III nu a manifestat modificări esențiale pe fond de tratament aplicat ($p > 0,05$).

SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE

Studiul nostru s-a axat pe evaluarea particularităților clinice și paraclinice a modificărilor în sistemul de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică de diferită etiologie și în funcție de stadiul bolii. Au fost evaluate particularitățile clinice a sindromului hemoragipar la acești pacienți, indicii trombocitari, parametrii hemostazei secundare și valorile anticoagulanților fiziologici, precum și dinamica parametrilor paraclinici în funcție de tratamentul aplicat. Actualmente în Republica Moldova nu există un alt studiu similar, ce ar oglindi particularitățile clinice și paraclinice a modificărilor sistemului de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică.

În rezultatul cercetărilor efectuate, *indicii trombocitari* au prezentat modificări atât numerice cât și calitative. S-a determinat, că numărul trombocitelor are o tendință spre scădere la pacienții cu ciroză hepatică și acest fenomen devine mai accentuat odată cu progresarea patologiei, dar totuși studiile efectuate anterior ne permit să presupunem, că trombocitopenia nu este o cauză majoră a dereglărilor de hemostază apărute, deoarece un număr minim de trombocite este practic suficient pentru a activa cantitatea necesară de trombină, care ar asigura o hemostază adecvată [13, 15, 16].

Cauzele trombocitopeniei la pacienții cu ciroză hepatică sunt determinate de factori multipli: hipersplenismul și hipertensiunea portală reprezintă un mecanism important în creșterea clearanșului trombocitar din circulație, supresia medulară prezentă în special la pacienții cu etiologie virală a cirozei hepatice poate determina o scădere a numărului trombocitelor [9], unele studii sugerează ideea prezenței anticorpilor antitrombocitari, care au ca scop distrugerea trombocitelor, fapt menționat mai frecvent în cazul etiologiei virale C [10].

Cercetările efectuate, arată o scădere a numărului de trombocite la pacienții incluși în studiu ca rezultat a prezenței factorilor predispozanți. S-a determinat o accentuare a

trombocitopeniei odată cu progresarea bolii. Acest fapt poate fi datorat accentuării hipertensiunii portale, cât și hipersplenismului prezent la pacienții cu ciroză hepatică. Factorii etiologici de asemenea au aportul său în inducerea și favorizarea dereglărilor trombocitare. S-a remarcat o scădere mai evidentă a numărului de trombocite la persoanele cu ciroză hepatică de etiologie virală și etilică. Prezența virusurilor hepatotrope și capacitatea lor mutagenă induc formarea de anticorpi antitrombocitari care au capacitatea de a distruge plachetele [10]. La persoanele cu consum sporit de alcool poate fi acțiunea toxică directă a alcoolului asupra trombocitelor, precum și deficitul nutrițional frecvent depistat, așa ca deficitul de vitamina B₁₂ și acidul folic [14], ceea ce scade viabilitatea lor și respectiv durata vieții acestora [8]. De asemenea toxicitatea alcoolului favorizează depresia medulară, astfel reducând capacitatea de proliferare a liniei megacariocitare.

Un alt factor, ce influențează numărul trombocitelor, poate fi scăderea trombopoietinei în circulație, care este o citochină primară în maturarea megacariocitelor și formarea plachetelor. Acest fapt, este datorat alterării funcției hepatocitare și scăderii capacității de sinteză a celulelor hepatice alterate. Chiar dacă, nivelul redus al trombocitelor cer stimularea sintezei de trombopoietină, procesul dat nu poate fi susținut de către ficatul afectat [10, 13].

Este determinat, că o cantitate de $50 \times 10^9/l$ trombocite poate asigura potențierea trombinei endogene, astfel asigurând homeostaza sistemului de coagulare [2, 3, 13, 15]. În studiul nostru valorile trombocitelor $<50 \times 10^9/l$ au fost estimate la 19 pacienți (16,2%) din lotul total, celelalte persoane posedând un număr de trombocite capabil de a menține o coagulare normală. Estimarea numărului plachetelor la pacienți în funcție de vârstă și sexul acestora nu a arătat o diferență statistic importantă ($p > 0,05$), ceea ce exclude influența acestor factori asupra modificărilor din veriga trombocitară. Dar totuși, nu este suficientă doar cantitatea adecvată de celule prezentă, o deosebită importanță se atribuie viabilității trombocitelor și capacității lor funcționale.

Evaluând capacitatea de agregare a trombocitelor, s-a constatat prelungirea semnificativă a timpului de agregare a trombocitelor la pacienții cu ciroză hepatică ($p < 0,001$), ce sugerează o alterare a capacității funcționale a acestora. Datele literaturii de specialitate demonstrează alterarea funcției trombocitare ce devine mai evidentă odată cu progresarea bolii, fiind cauzată de hipertensiunea portală și hipersplenismul secundar, care alterează membrana celulelor, astfel influențând negativ funcționalitatea acestora [13].

Analizând particularitățile hemostazei secundare la pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiu se poate remarca o scădere a indicelui protrombinic mai jos de 70% la 43,9%, TTPA fiind prelungit la 93,2% și TT la 97,4% din persoanele studiate. Cele relatate determină o hipocoagulare la pacienții cu ciroză hepatică. Evaluarea factorului XIII a demonstrat o scădere a acestuia la 65,5% din pacienți. Prezența produșilor de degradare a fibrinogenului, depistați prin pozitivarea testelor de paracoagulare s-a înregistrat doar la 10,3% dintre pacienți, ceea ce ne face să presupunem predominarea proceselor de hipocoagulare asupra hipercoagulării în lotul de studiu. Fibrinogenul a fost determinat în limitele normale la 72,4% dintre persoanele cu ciroză hepatică.

La pacienții cu ciroză hepatică de obicei se remarcă o scădere a majorității factorilor de coagulare datorită reducerii sintezei lor în ficatul afectat, dar capacitatea hemostatică este păstrată și mecanismele acesteia rămân încă slab elucidate. Pacienții cu ciroză hepatică dezvoltă

complicații hemoragice mult mai rar decât pacienții cu deficiențe congenitale similare a factorilor de coagulare, fapt ce poate fi înțeles după analiza parametrilor de coagulare în complex [173]. Testele ce denotă starea factorilor procoagulanți, așa ca IP și TTPA vin în ajutorul cliniciștilor pentru a aprecia riscul dezvoltării complicațiilor hemoragice la pacienții cu ciroză hepatică, dar unele studii recente arată necesitatea aprecierii riscurilor în complex cu dereglările hemodinamice secundare hipertensiiei portale prezente la acești pacienți, care ar juca rolul central în dezvoltarea complicațiilor hemoragice [20].

Nivelul seric al fibrinogenului de obicei este puțin scăzut sau rămâne în limitele normale chiar în cazuri de insuficiență hepatică severă. Totuși, unele studii relatează prezența fibrinogenului molecular modificat asemeni celui fetal, care este incapabil să exercite o funcție adecvată. Disfibrinogenemia asociată unei patologii hepatice crește semnificativ riscul dezvoltării unei hemoragii [17].

Este cunoscut faptul, că hiperfibrinoliza poate fi prezentă în cazul cirozelor decompensate sau în insuficiența hepatică acută [10, 12], dar importanța acestui fapt în dezvoltarea hemoragiilor este încă discutabil [13]. În rezultatul cercetării activității fibrinolitice s-a remarcat o accelerare evidentă doar la 26,7% dintre pacienți, iar la 4,5% s-a înregistrat o scădere a activității fibrinolitice. Aceste date nu au arătat o corelare cu manifestările hemoragipare. Evaluarea activității fibrinolitice în funcție de sexul pacienților, stadiul și etiologia bolii nu au demonstrat diferențe semnificative, fiind practic la același nivel ($p > 0,05$). Studiile efectuate în domeniu relatează date contraste privind dereglările în sistemul fibrinolitic, dar sugerează, totuși, o activitate mai mult sau mai puțin balansată. Acest fapt este probabil rezultatul modificărilor paralele profibrinolitice și antifibrinolitice la pacienții cu patologii hepatice [15].

Anticoagulanții fiziologici fiind sintetizați de către ficat suferă modificări în urma dereglărilor funcționalității organului, apărute pe fond de patologii hepatice. Studiul nostru a evaluat valorile antitrombinei III și proteinei C, care au prezentat o scădere la pacienții cu ciroză hepatică. Antitrombina III s-a dovedit a fi mai joasă de valorile lotului-martor la 74,1% pacienți, iar la 32,8% a fost mai mică de 80%. Analiza datelor în funcție de stadiul bolii conform clasificării Child-Pugh a arătat o scădere a valorilor AT III. Dacă în stadiul A doar la 20% de pacienți s-a determinat AT III mai mică de 80%, atunci în stadiul C aceste cifre sunt estimate la 68,8% din persoanele cu ciroză hepatică în acest stadiu. Ulterior s-a demonstrat prezența unei corelații inverse a valorilor AT III și stadiul cirozei hepatice ($r = -0,25$; $p < 0,05$). Analiza valorilor AT III vizavi de sindroamele clinice și paraclinice de bază la pacienții cu ciroză hepatică a arătat o corelare inversă față de prezența clinică a icterului ($r = -0,25$; $p < 0,05$) și valoarea estimată a bilirubinei serice ($r = -0,28$; $p < 0,05$), fiind de asemenea prezentă față de fracția directă a bilirubinei ($r = -0,29$; $p < 0,001$). Acest fapt denotă influența sindromului de colestază, în special de origine parenchimatosa, asupra valorilor AT III.

Proteina C este parte componentă a unui sistem complex de funcționare care mai include proteina S, ca cofactor al său, trombomodulina, receptorii specifici de pe membrana celulei endoteleale și proteina C₄ de legătură. Inițial, am efectuat un studiu a 30 pacienți cu ciroză hepatică la care s-a determinat activitatea sistemului proteinei C. Rezultatele obținute au arătat valori normale admisibile conform testului standardizat încadrate în limitele $1,1 \pm 0,4$ ($M \pm 2\sigma$), ce permiteau de a presupune un lucru adecvat al acestui sistem. Luând în considerație că proteina C

este componentul de bază al acestui sistem și responsabil de funcționarea lui, ne-am propus determinare valorilor ei nemijlocite. Estimarea acestui parametru a arătat o scădere a concentrației serice a proteinei C la 59,5% dintre pacienții incluși în studiu, fiind <60%. Apreciind aceste date conform stadiului bolii s-a determinat scăderea valorilor PC odată cu progresarea procesului patologic, fiind de 46,7% modificată în stadiul A și 75% în stadiul C al bolii, ulterior însă s-a determinat o corelare slabă între acești doi factori ($r = -1,6$; $p > 0,05$).

Aplicând analiza corelațională a valorilor anticoagulanților fiziologici cu factorii etiologici a bolii nu am determinat o interrelație dintre acestea, ce permite să conchidem că totuși influența de bază asupra lor o deține gradul de afectare a ficatului. Evaluarea relației clinicii sindromului hemoragipar și valorile anticoagulanților fiziologici nu a demonstrat o corelație între acești factori.

Studiul potențialului anticoagulat la pacienții cu patologii hepatice demult a trezit interesul cercetătorilor și cliniciștilor. Numeroase studii arată scădere concentrației de AT III și PC la pacienții cu patologii hepatice, ce devine mai accentuată odată cu progresia bolii. Diminuarea AT III și PC de obicei sunt rezultatul alterării funcției de sinteză a ficatului, dar este determinată și influența accelerării fluxului capilar, care poate stimula consumul excesiv neargumentat a anticoagulanților fiziologici [19]. Sunt raportate date, ce confirmă reducerea mai accentuată a AT III la pacienții cu icter, iar rezolvarea colestazei ameliorează valorile de AT III [18]. Studiile efectuate privitor dezvoltării hemoragiilor, ca rezultat al scăderii valorilor AT III și PC la pacienții cu ciroză hepatică nu au prezentat date pozitive. În cadrul patologiilor hepatice, chiar în prezența reducerii evidente a anticoagulanților fiziologici nu se înregistrează hemoragii datorită instalării concomitente a unor mecanisme protrombotice, iar odată cu îmbunătățirea stării parenchimului hepatic, restabilirea valorilor PC are loc chiar mai rapid decât nivelul de protrombină [19].

Modificările în sistemul de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică frecvent conduc la complicații clinice severe ce necesită aplicarea unor metode curative de corecție. Studiul nostru conține trei grupuri de pacienți cu tactici curative diferite. Plasma proaspăt congelată s-a utilizat în 53,4% cazuri și a demonstrat ameliorarea tuturor verigilor sistemului de coagulare. S-a dovedit creșterea numărului trombocitelor și ameliorarea funcției lor de agregare ($p < 0,001$), îmbunătățirea parametrilor hemostazei secundare ($p < 0,01$) și creșterea nivelului PC ($p < 0,05$). Activitatea fibrinolitică nu a manifestat schimbări semnificative statistic, dar totuși se observă o tendință de ameliorare. Volumul necesar pentru corecția situațiilor clinice create a constituit 2-4 doze la 77,4%, iar 22,6% au necesitat până la 10 doze de PPC, ce a provocat o creștere a fluxului circulant.

Studiile din ultimii ani subliniază necesitatea administrării compușilor sanguini la pacienții cu patologii hepatice, în special în scopul pregătirii pentru investigații sau măsuri curative invazive, dar nu în scopul corecției modificărilor parametrilor sistemului de hemostază [20]. Plasma proaspăt congelată conține factori de coagulare necesari pacienților cu ciroză hepatică, dar din cauză perioadei de înjumătățire scurte (aproximativ 6 ore) de obicei este necesară repetarea transfuziei. Un studiu retrospectiv pe 80 pacienți a arătat necesitatea de administrare a cel puțin 2-4 doze de PPC la 75% dintre care doar 10% au realizat schimbări evidente a factorilor de coagulare [218, 219]. De fapt, deficiențele grave în sistemul de hemostază pot

impune transfuzii multiple repetate de PPC, chiar pînă la 400, pentru corecția sa, dar rata mortalității prin complicațiile dereglărilor de hemostază rămâne la 5-10% [219]. Aici apare altă problemă importantă cauzată de transfuzii multiple – creșterea volumului circulant și accentuarea hipertensiunii prezente deja în sistemul portal. Hipertensiunea portală prezintă o influență negativă asupra sistemului de coagulare, în special asupra verigii trombocitare și odată ce v-a fi facilitată este parte componentă a unui cerc vicios [17].

Evaluarea parametrilor de hemostază la pacienții din studiul nostru, care au primit în tratament preparate cu efect dezagregant (sol. pentoxifilina) a arătat ameliorarea componentelor trombocitare atât prin creșterea numărului acestora ($p<0,001$), cât și îmbunătățirea funcției lor ($p<0,05$). Parametrii hemostazei secundare de asemenea au marcat o ameliorare, în special indicele protrombinic ($p<0,05$), TTPA ($p<0,05$) și factorul XIII ($p<0,05$), iar anticoagulanții fiziologici nu s-au modificat pe fondalul acestui tratament. Cele expuse, pot fi rezultatul ameliorării funcției hepatice în urma tratamentului aplicat, precum și a influenței pentoxifilinei asupra factorilor protrombotici și procesului fibrotic din ficatul afectat.

Un alt grup de persoane cu ciroză hepatică, care au primit doar tratamentul de bază standizat au arătat de asemenea ameliorarea funcției și cantității de trombocite ($p<0,05$; $p<0,001$), pe când factorii de coagulare și valorile AT III au rămas practic nemodificate ($p>0,05$). Totuși, unul din anticoagulanții fiziologici evaluați PC a arătat o creștere a concentrației după tratament ($p<0,05$), fapt datorat ameliorării funcției hepatice și restabilirii posibilităților de sinteză. PC este un parametru cu capacitate de restabilire precoce pe fond de tratament, chiar mai rapid decât indicele protrombinic [9].

Ameliorarea parametrilor verigii trombocitare este datorată probabil corijării hipertensiunii portale prezente la pacienții cu ciroză hepatică, care este prevăzută în tratamentul de bază standizat și îmbunătățirea funcției hepatice ulterior micșorând progresia gradului de fibroză.

Cercetările în domeniu demonstrează hiperutilitatea trombocitelor în afectarea patologică a țesuturilor, îndeosebi a țesutului hepatic. Acest fapt și conduce la consumul în exces de trombocite rezultând prin trombocitopenie la pacienții cu patologii hepatice, iar ameliorarea proceselor inflamatorii și fibrotice duc la restabilirea factorilor trombocitari [19, 20].

Prin analiza discriminantă pentru stabilirea factorilor clinici de risc în progresia bolii la pacienții cu ciroză hepatică s-a stabilit următoarea ierarhie a factorilor de risc: prezența sindromului dolor ($\lambda=0,95$), prezența sindromului hemoragipar ($\lambda=0,94$), sindromul dispeptic ($\lambda=0,84$) și icterul determinat ($\lambda=0,72$). Estimarea factorilor de risc ce favorizează dezvoltarea sindromului hemoragipar a pus în evidență scăderea albuminei serice ($\lambda=0,96$), creșterea fosfatazei alcaline ($\lambda=0,96$), scăderea nivelului indicelui protrombinic ($\lambda=0,95$), creșterea TTPA ($\lambda=0,95$), scăderea numărului de trombocite ($\lambda=0,94$) și agregarea trombocitelor ($\lambda=0,91-0,86$) în funcție de inductorul agregării.

În rezultatul studiului nostru au fost stabilite interconexiuni corelaționale a parametrilor de hemostază primară și secundară, cât și a anticoagulanților fiziologici cu indicii sindromului de colestază și hepatopriv, care reprezintă sindroame patologice de bază. Aceste corelări denotă influența negativă a proceselor colestatice și a scăderii funcției de sinteză a ficatului asupra sistemului de hemostază. Modificările stabilite se pot solda cu apariția complicațiilor hemoragice sau trombotice la pacienții cu ciroză hepatică și conduc la agravarea bolii.

Considerăm, că reducerea gradului de fibroză hepatică și corejarea hipertensiunii portale sunt două direcții importante în menținerea balanței sistemului de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

CONCLUZII:

1. Conform rezultatelor cercetării noastre, la pacienții cu ciroză hepatică s-a constatat o frecvență înaltă a sindromului hemoragipar – 92,2% (107 pacienți) din lotul de studiu, cea mai frecventă manifestare fiind epistaxisul depistat la 88 pacienți (75,8%) urmat de gingivoragii determinate la 58 pacienți (50%), echimoze stabilite la 33 pacienți (28,4%), modificări de tip vasculitic la 7 bolnavi (6,1%) și hemoragie digestivă superioară prezentă la 1 (0,9%) pacient din lotul studiat. Analiza manifestărilor sindromului hemoragipar în funcție de stadiul bolii denotă o creștere a frecvenței odată cu progresarea procesului patologic, astfel, în stadiul Child-Pugh A fiind întâlnit în 84,4% cazuri, în stadiul Child-Pugh B – în 98,2% și în stadiul Child C – în 93,8% cazuri, pe când factorul etiologic nu a demonstrat o influență specifică.
2. În urma studiului parametrilor hemostazei primare și celei secundare la pacienții cu ciroză hepatică s-a constatat scăderea numărului de trombocite și a capacității lor de agregare chiar din stadiul inițial al bolii, care au progresat odată cu avansarea procesului, pe când factorul etiologic nu a avut influențe semnificative. A fost determinată o corelare semnificativă a valorii numerice a trombocitelor cu dimensiunile splinei ($r = -0,38$; $p < 0,001$), dimensiunile venei lienale ($r = -0,25$; $p < 0,01$) și venei porte ($r = -0,21$; $p < 0,05$). De asemenea, scăderea numărului de trombocite, precum și creșterea timpului de agregare a acestora s-au dovedit a fi factori de risc pentru apariția sindromului hemoragipar ($\lambda = 0,94$; $p < 0,01$). Scăderea indicelui protrombinic, creșterea TTPA și TT au constituit parametrii hemostazei secundare ce au suferit modificări semnificative la pacienții din lotul de studiu și au marcat o progresie în funcție de stadiul bolii; modificarea acestor parametri reprezintă factori de risc în dezvoltarea sindromului hemoragipar ($\lambda = 0,95$, $p < 0,05$; $\lambda = 0,95$, $p < 0,05$; $\lambda = 0,94$, $p < 0,01$).
3. Evaluarea anticoagulanților fiziologici la pacienții cu ciroză hepatică a pus în evidență scăderea valorilor acestora comparativ cu lotul-martor. Prin analiza comparativă s-a stabilit scăderea valorilor AT III și PC odată cu progresarea bolii, fiind $91,2 \pm 2,8\%$ și respectiv $58,8 \pm 3,0\%$ în stadiul Child-Pugh A, iar în stadiul Child-Pugh C – $73,1 \pm 1,9\%$ și $51,7 \pm 3,4\%$ respectiv ($p < 0,001$); nu a fost determinată o corelare semnificativă a valorilor anticoagulanților fiziologici cu manifestările sindromului hemoragipar ($r = -0,07$; $p > 0,05$ pentru AT III și $r = -0,08$; $p > 0,05$ pentru Pr C)
4. Utilizarea plasmei proaspăt congelate la pacienții cu ciroză hepatică a arătat îmbunătățirea parametrilor ce caracterizează veriga trombocitară, precum și a hemostazei secundare, totuși aceasta necesită monitorizare, pentru prevenirea complicațiilor trombotice și/sau agravarea hipertensiunii portale.
5. Utilizarea preparatelor dezagregante (pentoxifilina) în tratamentul pacienților cu ciroză hepatică ameliorează starea sistemului de coagulare prin creșterea nivelului de trombocite

și îmbunătățirea funcției lor, de asemenea se remarcă și o dinamică pozitivă a parametrilor hemostazei secundare. Anticoagulanții fiziologici nu au manifestat o dinamică semnificativă pe fond de tratament cu pentoxifilină.

6. În studiul nostru a fost stabilită capacitatea *Spiruline platensis* (sol. BioR) de a induce agregarea trombocitelor in vitro (brevet de invenție MD 3670 G2), astfel, sol. BioR a fost utilizată drept inductor al agregării trombocitare cu scop de diagnostic.
7. În cercetarea de față a fost soluționată problema științifică privind identificarea manifestărilor clinice ale sindromului hemoragipar și a frecvenței lor la pacienții cu ciroză hepatică în diferit stadiu al bolii; am determinat corelarea acestora cu sindroamele clinice de bază prezente; au fost determinați factorii de risc ce pot induce complicații hemoragipare și au fost apreciate posibilitățile de corecție a acestora.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. În practica gastroenterologului, hepatologului, internistului este bine-venită evaluarea parametrilor de hemostază: a factorilor trombocitari, indicelui protrombinic, TTPA, TT, AT III și PC pentru determinarea gradului de afectare a parenchimului hepatic. Aceste indicații pot fi clasificate în funcție de nivelul instituției medicale. La nivelul instituțiilor medicale primare se recomandă aprecierea valorii numerice a trombocitelor și a indicelui protrombinic; în cadrul instituțiilor medicale secundare este indicată aprecierea TTPA și TT; la nivelul instituțiilor medicale terțiare se recomandă aprecierea capacității de agregare a trombocitelor, precum și a valorilor AT III și PC pentru evaluarea mai amplă a sistemului de hemostază.
2. Este necesară utilizarea plasmei proaspăt congelate în tratamentul pacienților cu ciroză hepatică complicată cu sindrom hemoragipar manifest, dozarea fiind individuală în funcție de dereglările parametrilor de hemostază prezente.
3. Pentoxifilina este indicată în tratamentul pacienților cu ciroză hepatică pentru îmbunătățirea parametrilor trombocitari de hemostază, fapt datorat ameliorării procesului fibrotic din ficat.
4. Se recomandă utilizarea soluției BioR ca inductor al agregării trombocitare pentru aprecierea capacității funcționale de agregare, fiind o metodă accesibilă și ușor de aplicat în practică.

BIBLIOGRAFIE

1. Tripodi A., Primignani M., Mannucci PM. Abnormalities of hemostasis and bleeding in chronic liver disease: the paradigm is challenged. *Intern Emerg Med.*, 2010, vol. 5, p. 7-12.
2. Nowatari T. et all. Role of platelets in chronic liver disease and acute liver injury. In: *Hepatology Research*, 2014, vol. 44, p. 165-172.
3. Tanaka K.A., Key N.S., Levy J.H. Blood coagulation: hemostasis and thrombin regulation. In: *Anesth. Analg.*, 2009, vol. 108, p. 1433-1446.
4. Tripodi A. et all. An imbalance pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology*, 2009, vol. 6, p. 2105-2111.

5. Patrick G. et all. New concepts of coagulation and bleeding in liver disease. In: Intern. Emerg. Med., 2010, vol. 5, p. 3-6.
6. Annie-Jeyachiristy S. et all. Changes in the level of cytosolic calcium, nitric oxide and nitric oxide synthase activity during platelet aggregation: an in vitro study in platelets from normal subjects and those with cirrhosis. J Biosci., 2008, vol. 1, p. 45-53.
7. Patrick G. et all. New concepts of coagulation and bleeding in liver disease. Intern Emerg Med., 2010, vol. 5 p. 3-6.
8. Aguilar C. Potential usefulness of thrombopoietin receptor agonists in haemophiliatics with thrombocytopaenia due to chronic liver disease. In: Blood Coagul. Fibrinolysis, 2013, vol. 24, p. 231-236.
9. Tripodi A. et all. Thrombin generation in plasma from patients with cirrhosis supplemented with normal plasma: considerations on the efficacy of treatment with fresh-frozen plasma. In: Intern. Emerg. Med., 2012, vol. 7, p. 139-144.
10. Violi F. et all. Patients with liver cirrhosis suffer from primary haemostatic defects? Fact or fiction? In: J. Hepatol., 2011, vol. 55 (6 supl.), p. 1415-1427.
11. Gramma R. et all. Analiza stării de sănătate a populației Republicii Moldova prin prisma indicatorilor statistici pentru perioada anilor 2005-2009. Chișinău, 2010. 102p.
12. Тугушев АС. et all. Оценка системы гемостаза при циррозе печени. Запорожский Медицинский Журнал, 2011, том 13, 74-75 с.
13. Zucker M.L. et. all. Mechanism of thrombocytopenia in chronic hepatitis C as evaluated by the immature platelet fraction. In: J. Lab. Hematol., 2012, vol. 34, p. 525-532.
14. Hancox SH., Smith BC. Liver disease as a cause of thrombocytopenia. Q J Med., 2013, vol. 106, p. 425-431.
15. Marks P.W. Hematologic manifestation of liver disease. In: Semin. Hematol., 2013, vol. 50, p. 216-221.
16. Mannucci PM., Tripodi A. Liver disease, coagulopathies and transfusion therapy. Blood Transfus., 2013, vol. 11, p. 32-36.
17. Abshire TC. Bleeding risks with liver disease. In: Transfusion Medicine and Hemostasis. Clinical and Laboratory aspects. Elsevier, 1st ed., 2009, p. 565-574.
18. Jody L., Kujovich MD. Hemostatic defects in end stage liver disease. Crit Care Clin., 2005, vol. 21, p. 563-587.
19. Caldwell SH. et all. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: Pathophysiology and critical assessment of current management. Hepatology, october 2006, p. 1039-1046.
20. Anwar B., Hassan K., Asif N. Hematological Manifestation of Chronic Liver Disease. Hematology Updates, 2011, p. 41-45.

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI

• Articole științifice din Registrul Național al revistelor de profil (cu categorie):

Categoria B

1. Vlada Dumbrava, Ion Corcimar, **Lucia Cobîltean**. Modificările hemostazei primare și secundare la pacienții cu ciroză hepatică. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2008, 2 (16), p. 136-141. ISSN: 1857-0011.
2. **Lucia Cobîltean**, Vlada-Tatiana Dumbrava, Nicolae Proca, Maria Cojuhari. Modificările antitrombinei III și proteinei C la pacienții cu ciroză hepatică. În: Sănătate publică, economie și management în medicină. Chișinău, 2013, 5(50), p. 103-106. ISSN: 1729-8687.

Categoria C

3. **Lucia Cobîltean**. Modificări de hemostază în patologii hepatice. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, vol.III, ediția VII. Probleme actuale în medicina internă. Chișinău, 2006, p. 246-250.
4. **Lucia Cobîltean**. Modificări trombocitare la pacienții cu ciroză hepatică. În: Anale științifice ale Universității de Stat din Moldova, vol.III, ediția IX. Probleme actuale în medicina internă. Chișinău, 2008, p. 105-109.
5. **Lucia Cobîltean**. Manifestările clinico-paraclinice ale dereglărilor hemostazei la pacienții cu ciroză hepatică. Materialele conferinței științifice dedicate jubileului de 190 ani de la fondarea Spitalului Clinic Republican. În: Arta Medica. Ediție specială. Chișinău, 2007, p. 198-201. ISSN: 1810-1852.
6. **Cobîltean L.**, Dumbrava V., Corcimar I., Proca N., Ipatii C. Hemostaza primară și sindromul hemoragipar la pacienții cu ciroză hepatică. Rezumate Congresul II de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională. In: Arta Medica. Ediție specială. Chisinau, Moldova, 2008, 3(30), p. 204-207. ISSN: 1810-1852.

• Teze la forurile științifice internaționale (peste hotare):

7. Думбрава В.А., **Кобылтян Л.К.** Тромбоцитарные изменения у пациентов с циррозом печени. В: Материалы Двенадцатой Российской конференции „Гепатология сегодня”. Москва, Россия, 2007, с. 7. ISSN: 1382-4376.
8. **Кобылтян Л.К.**, Думбрава В.А. Клинические проявления геморрагического синдрома у пациентов с циррозом печени. В: Материалы Тринадцатой Российской конференции „Гепатология сегодня”. Москва, Россия, 2008, с. 11. ISSN: 1382-4376.
9. **Кобылтян Л.К.** Изменения вторичного гемостаза у пациентов с циррозом печени. В: Тезисы XVII Российского конгресса „Гепатология сегодня”. Москва, Россия, 2012, стр. 57.
10. Vlada Dumbrava, **Lucia Cobîltean**. Insuficiența funcției trombocitare la pacienții cu ciroze hepatice. În: Volum de rezumate. Al XV-lea congres național de hepatologie cu participare internațională. București, România, 28-29 octombrie 2005, p. 108.
11. **Lucia Cobîltean**, Vlada Dumbrava. Modificări hemoragipare la pacienții cu ciroze hepatice. Programme and Abstracts of the XVIth National Congress of Hepatology. În: Romanian Journal of Hepatology. Bucharest, Romania, 2006, vol.2, nr.1, ISSN: 1841-6187.

ADNOTARE

Cobîltean Lucia, „Dereglările hemostazei și tratamentul la pacienții cu ciroze hepatice”, teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2016. Teza este expusă pe 132 de pagini și include: introducere, 4 capitole, concluzii, bibliografie din 226 de surse, 6 anexe, 17 figuri și 33 tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 11 lucrări științifice, inclusiv 2 fără coautori.

Cuvinte-cheie: ciroză hepatică, hemostază, dereglări de coagulare, coagulopatii, sindrom hemoragipar, hipertensiune portală, managementul dereglărilor de coagulare.

Domeniul de studiu: Boli interne (Gastroenterologie).

Scopul studiului: evaluarea dereglărilor de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică și determinarea metodelor de corecție a hemostazei în funcție de stadiul bolii.

Obiectivele studiului: evaluarea manifestărilor clinice ale coagulopatiilor la pacienții cu ciroză hepatică; aprecierea parametrilor hemostazei primare, celei secundare și a valorilor anticoagulanților fiziologici în funcție de etiologia și stadiul bolii; determinarea modificărilor parametrilor de hemostază în funcție de tratamentul aplicat.

Noutatea și originalitatea științifică au constatat în elucidarea particularităților clinice ale sindromului hemoragipar, precum și a modificărilor parametrilor sistemului de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică, studiu efectuat pentru prima dată în Republica Moldova. Au fost stabilite modificările numerice și funcționale ale trombocitelor în funcție de stadiul bolii. Evaluarea hemostazei secundare și a anticoagulanților fiziologici a permis evidențierea celor mai sensibili parametri ce pot determina activitatea procesului. Măsurile de tratament aplicate sunt determinate de stadiul bolii, de complicațiile apărute și trebuie să fie selectate după caz.

Problema științifică soluționată în teză. Studiul a identificat manifestările clinice ale sindromului hemoragipar și frecvența lor la pacienții cu ciroză hepatică în diferite stadii ale bolii, a determinat corelarea acestora cu sindroamele clinice de bază prezente; au fost depistați factorii de risc ce determină complicațiile hemoragice și posibilitățile de corecție a acestora.

Semnificația teoretică. Rezultatele cercetării efectuate au permis relevarea particularităților clinice și paraclinice în sistemul de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică și posibilitățile de corecție a acestora în funcție de modificările determinate.

Valoarea aplicativă a lucrării: a fost efectuată determinarea valorilor parametrilor de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică, ceea ce va permite aprecierea timpurie a complicațiilor posibile și corijarea lor la timp.

Implementarea rezultatelor științifice: Rezultatele studiului au fost aprobate ca valoare și apoi implementate în activitatea curativă curentă a secției de Hepatologie a IMSP Spitalul Clinic Republican (certificate de implementare – anexa 3-5).

АННОТАЦИЯ

Кобылтян Лучия, „Нарушение гемостаза и лечение больных с циррозом печени”, на соискание научной степени кандидата медицинских наук, Кишинэу, 2016. Диссертация состоит из 132 страниц, содержит введение, 4 главы, выводы, список использованной литературы который содержит 226 источников, 17 рисунков и 33 таблицы. Результаты исследований изложены в 11 публикациях, включая 2 без соавторов.

Ключевые слова: цирроз печени, гемостаз, нарушения гемостаза, коагулопатии, геморрагический синдром, портальная гипертензия, коррекция нарушений гемостаза.

Область исследования: Внутренние болезни (Гастроэнтерология и гепатология).

Цель исследования: определение нарушений гемостаза у пациентов с циррозом печени и выявление вариантов коррекции в зависимости от стадии заболевания.

Задачи исследования: изучение клинических проявлений геморрагического синдрома, определение нарушений в системе гемостаза выделяя тромбоцитарное звено, вторичный гемостаз и физиологические антикоагулянты у пациентов с циррозом печени в зависимости от этиологии и стадии заболевания; определение изменений параметров гемостаза в зависимости от назначенного лечения.

Научная новизна и оригинальность исследования состояли в выявлении клинических проявлений геморрагического синдрома и изменений в системе гемостаза у больных с циррозом печени из Республики Молдова. Определение вариантов коррекции гемостаза у данных больных с использованием наиболее чувствительных параметров в зависимости от осложнений и стадии заболевания. **Решенная научная проблема.** Исследование выявило клинические проявления и частоту геморрагического синдрома у пациентов с циррозом печени в различных стадиях заболевания, а также их корреляцию с основными присутствующими клиническими синдромами, были определены факторы риска для развития геморрагических осложнений и возможности их корригирования.

Теоретическая значимость работы заключается в подробном описании особенностей геморрагического синдрома и изменений параметров гемостаза у больных с циррозом печени, что позволяет выбрать наиболее удачный момент и вариант их коррекции. **Практическая значимость** состоит в определении параметров гемостаза у больных с циррозом печени, что позволяет выявить риск геморрагических осложнений и выбрать верный метод коррекции. **Внедрение результатов исследования.** Результаты данного исследования были внедрены и используются в отделении гепатологии РКБ.

SUMMARY

Cobiltean Lucia, „ Hemostasis disorders and treatment in patients with liver cirrhosis”, the thesis of doctor in medicine, Chisinau, 2016. The present thesis is exposed on 132 pages and includes: introduction, 4 chapters, conclusions, bibliography from 226 literary sources, 6 annexes, 17 figures and 33 tables. The achieved results are published in the 11 scientific sources, including 2 articles without co-authors.

Keywords: liver cirrhosis, primary and secondary hemostasis, coagulopathy, bleeding syndrome, portal hypertension, splenomegaly, management of coagulation disorders.

The studied domain: Internal Diseases (Hepatology).

The aim of the study. The study of hemostasis disorders of patients with liver cirrhosis and determine correction methods depending on the disease stage.

The objectives of the study: evaluation of clinical aspects of coagulopathy of patients with liver cirrhosis, assessment of parameters of primary and secondary hemostasis and physiological anticoagulants values depending on the etiology and disease stage. The determination of the changes of hemostasis parameters depending on the treatment.

Novelty and originality of the study was to determine the clinical manifestations of hemorrhagic syndrome and changes in the hemostatic system of patients with liver cirrhosis in the Republic of Moldova. Identification of options for correction of hemostasis disorders of these patients using the most sensitive parameters, depending on the stage of the disease and complications.

The scientific problem solved in the thesis. The study identified clinical manifestations and frequency of the bleeding syndrome in patients with liver cirrhosis in different stage of the disease, were determined correlations with basic clinical syndromes, risk factors of bleeding complications and possibilities of their correction.

Theoretical significance of the study lies in the detailed description of the features of hemorrhagic syndrome and changes in the parameters of hemostasis of patients with cirrhosis of the liver, so you can choose the opportune moment, and one of it`s correction methods.

Applicable value of this study is the determination of the parameters of hemostasis of patients with liver cirrhosis which allows to identify the risk of bleeding complications, and choosing the right method of correction.

The results have been introduced. The results of this study have been introduced and used in the Department of Hepatology in the Republican Clinical Hospital.

COBÎLTEAN LUCIA

**DEREGLĂRILE HEMOSTAZEI ȘI TRATAMENTUL LA PACIENȚII
CU CIROZE HEPATICE**

321.01 – BOLI INTERNE (GASTROENTEROLOGIE)

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 12.02.2016

Formatul de hârtie: 60x84 1/16

Hârtie offset. Tipar offset.

Tiraj: 50 ex.

Coli de tipar: 2,0

Comanda nr. 9

Foto-Graf Prestigiu SRL
str. Albișoara 80/3, MD-2005, or. Chișinău, Republica Moldova.