

**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)**

**Teză de doctor în științe medicale**

**Conducător științific:**

**Vlada-Tatiana Dumbrava,**  
doctor habilitat în științe medicale,  
profesor universitar, Om Emerit

**Consultant științific:**

**Ion Corcimar,**  
doctor habilitat în științe medicale,  
profesor universitar,  
membru-corespondent al AȘM

**Autor:**

**Lucia Cobîltean**

**CHIȘINĂU, 2016**

**© Cobiltean Lucia, 2016**

## CUPRINS

|   |           |
|---|-----------|
| <b>ADNOTARE (în limbile: română, rusă, engleză).....</b>  | <b>5</b>  |
| <b>LISTA ABREVIERILOR.....</b>  | <b>8</b>  |
| <b>INTRODUCERE.....</b>   | <b>9</b>  |
| <b>1. HEMOSTAZA LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ .....</b>   | <b>16</b> |
| 1.1. Rolul hemostazei în organismul uman .....  | 16        |
| 1.2. Concepții contemporane despre sistemul de hemostază la pacienții cu<br>patologii hepatice de diferită etiologie.....                   | 25        |
| 1.3. Sistemul de hemostază în cadrul patologiilor hepatice de diferită etiologie.....   | 28        |
| 1.4. Aspecte clinice ale dereglărilor în sistemul de hemostază la pacienții cu<br>ciroză hepatică .....                                     | 33        |
| 1.5. Managementul tratamentului coagulopatiilor la pacienții cu patologii<br>hepatice .....   | 37        |
| 1.6. Concluzii la capitolul 1.....  | 41        |
| <b>2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE.....</b>  | <b>42</b> |
| 2.1. Caracteristica materialului clinic.....  | 42        |
| 2.2. Metode de cercetare aplicate în loturile de studiu.....  | 45        |
| 2.3. Metode utilizate la analiza rezultatelor obținute.....   | 49        |
| 2.4. Concluzii la capitolul 2.....  | 53        |
| <b>3. DATELE CLINICE ALE SINDROMULUI HEMORAGIPAR ȘI PARAMETRII<br/>DE HEMOSTAZĂ LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ.....</b>                    | <b>54</b> |
| 3.1. Sindroamele clinice hepatice esențiale .....   | 54        |
| 3.2. Caracteristica sindromului hemoragipar la pacienții cu ciroză hepatică.....  | 55        |
| 3.3. Caracteristica sindromului hemoragipar la pacienții cu ciroză hepatică în<br>funcție de etiologia bolii.....                           | 57        |
| 3.4. Evaluarea factorilor trombocitari la pacienții cu ciroză hepatică în<br>funcție de etiologia și stadiul bolii.....                     | 57        |
| 3.5. Modificările parametrilor hemostazei secundare la pacienții cu ciroză hepatică<br>în funcție de stadiul și etiologia bolii.....        | 66        |
| 3.6. Evaluarea modificărilor anticoagulanților fiziologici la pacienții cu ciroză<br>hepatică în funcție de etiologia și stadiul bolii..... | 71        |
| 3.7. Concluzii la capitolul 3.....  | 76        |

|  |            |
|--|------------|
| <b>4. PARAMETRII HEMOSTAZEI ÎN FUNCȚIE DE MARKERII ESENȚIALI DE LABORATOR AI SINDROAMELOR PATOLOGICE HEPATICE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ ȘI MODIFICAREA LOR ÎN FUNCȚIE DE TRATAMENTUL APLICAT .....</b> | <b>78</b>  |
| 4.1. Sindromul citolitic.....  | 78         |
| 4.2. Sindromul colestatic.....   | 79         |
| 4.3. Sindromul hepatopriv.....   | 81         |
| 4.4. Modificările hemoleucogramei.....   | 82         |
| 4.5. Indicii de corelare a parametrilor hemostazei cu parametrii sindroamelor patologice hepatice.....   | 85         |
| 4.6. Dinamica parametrilor de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică corijați cu plasmă proaspăt congelată.....   | 88         |
| 4.7. Modificările indicilor de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică tratați cu pentoxifilină .....  | 91         |
| 4.8. Evaluarea parametrilor de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică tratați cu hepatoprotectoare.....   | 93         |
| 4.9. Concluzii la capitolul 4.....   | 95         |
| <b>SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE.....</b>  | <b>97</b>  |
| <b>CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI.....</b>  | <b>104</b> |
| <b>BIBLIOGRAFIE .....</b>  | <b>107</b> |
| <b>ANEXE (Testul AUDIT, brevet de invenție, acte de imlementare) .....</b>   | <b>123</b> |
| Anexa 1 (Testul AUDIT) .....   | 124        |
| Anexa 2 (Brevet de invenție) .....   | 125        |
| Anexa 3-5 (acte de implementare) .....   | 126        |
| Anexa 6 (Ancheta pentru colectarea pacienților) .....  | 129        |
| <b>DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII .....</b>   | <b>132</b> |
| <b>CV AL AUTORULUI .....</b>   | <b>133</b> |

## 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 constat 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 коррегирования.

**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 its 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.

## LISTA ABREVIERILOR

**AASLD** – American Association for the Study of Liver Disease  
**ADP** – adenzindifosfat  
**AF** – activitatea fibrinolică  
**ALT** – alaninaminotransferază  
**AST** – aspartataminotransferază  
**AT III** – antitrombina III  
**AUDIT** – Alcohol use disorders identification test  
**CH** – ciroza hepatică  
**CID** – coagulare intravasculară diseminată  
**F** – factor  
**Fbg** – fibrinogen  
**FDP** – produși de degradare a fibrinogenului  
**FEGDS** – fibroesofagogastroduodenoscopie  
**FvW** – factorul von Willebrand  
**HC** – cofactorul heparinei  
**IP** – indice protrombinic  
**PPC** – plasmă proaspăt congelată  
**Pr C** – proteina C  
**Pr S** – proteina S  
**SCR** – Spitalul Clinic Republican  
**TAFI** – inhibitorul fibrinolizei activat de trombină  
**Tc** – tecnețiu  
**TPA** – trombină parțial activă  
**TT** – timp trombinic  
**TTPA** – timpul de trombină parțial activată  
**USG** – ultrasonografie  
**VHB** – virusul hepatic B  
**VHC** – virusul hepatic C  
**VHD** – virusul hepatic D  
**VSH** – viteza de sedimentare a hematiilor  
**γ-GTP** – γ-glutamiltanspeptidază



## INTRODUCERE

### Actualitatea temei și gradul ei de studiere

Bolile ficatului ocupă un loc important în structura mortalității prin patologiiile tractului digestiv în Republica Moldova și în întreaga lume, devenind o problemă de sănătate publică, fapt dovedit prin creșterea morbidității generale, a ratei cronicizării infecției, a invalidizării timpurii a persoanelor apte de muncă și a mortalității prin aceste maladii. Aproximativ 70% din acestea le constituie hepatitele cronice și cirozele hepatice, care au ca substrat diverși factori etiologici și favorizanți, ce diferă de la o țară la alta [1-5]. Pe parcursul ultimilor ani se observă o creștere stabilă a indicilor incidenței și mortalității prin ciroze hepatice în lume, precum și în Republica Moldova. Conform datelor OMS, pe parcursul ultimilor 20 de ani, mortalitatea prin ciroză hepatică a devenit una dintre cele șase cauze majore de deces [2, 6, 7, 8].

În Republica Moldova, situația este și mai gravă. Afecțiunile aparatului digestiv ocupă al treilea loc în structura incidenței generale la adulți după bolile aparatului respirator și leziunile traumatice de diferită genă [2, 4, 7, 9, 10, 11]. Ciroza hepatică este o patologie cu răspândire largă în Republica Moldova. După datele statisticii oficiale, rata incidenței a crescut de 1,6 ori, constituind în anul 1998 - 39,0 cazuri noi la 100 mii de adulți, față de 63,7 cazuri în anul 2011 [11-14].

Prima descriere a cirozei hepatice și definiția acestui proces îi aparțin lui Rene Laennec, făcute încă la mijlocul secolului trecut, în prima ediție a tratatului său „Auscultație medicală”. El descrie foaia de observație a unui soldat care suferă de pleurezie și are un ficat mic, redus la o treime, cu suprafața mamelonată, prezentând la secțiune numeroase granulații de formă ovoidă sau rotundă, de culoare galben-roșietică. [5, 15]. Chiar dacă Laennec nu oferă o noțiune clară asupra acestui proces, pe parcursul anilor, Bouillaud în 1826, apoi Bright în 1827 prezintă explicații privind natura nodulilor de regenerare hepatică în cadrul procesului cirotic și capacitatea lor de a produce obstrucția ramurilor venei porte, devenind cauză a ascitei. De-a lungul anilor, odată cu progresarea științei, definiția de ciroză hepatică suferă numeroase modificări, la care au contribuit savanți ca: A.M. Gubler, J.M. Charcot, V.C. Hanot, F.T. Frerichs, care mai târziu au fost completați de către G.K Mallory, R. Rossele, S.P. Botkin, A.Z. Measnikov, I.P. Pavlov, Șt.G. Nicolau și alții. De asemenea, un aport deosebit le aparține puncției biopsiei hepatice, laparoscopiei, splenoportografiei și manometriei, care au permis o mai bună înțelegere a procesului de cirogeneză și au explicat controversesele apărute anterior [5, 16]. Prezența fibrozei și a nodulilor de regenerare este un proces fundamental și obligatoriu

pentru diagnosticul de ciroză, iar situațiile în care este prezent numai unul dintre aceste procese trebuie diferențiate de cirozele adevărate [1, 2, 4, 6, 9, 15, 17].

Infecția cronică cu virusurile hepatice și consumul cronic de alcool sunt cele mai frecvente cauze de ciroză hepatică [2, 3, 6, 17]. Aproximativ 12-20% din hepatitele cronice VHB pozitive evoluează la stadiul de ciroză, procent care în infecția cronică cu VHC este influențat de durata evoluției infecției și de severitatea leziunii hepatice - 16-24% după 8-14 ani și peste 40% după 40 de ani. Riscul de ciroză la 10 ani este estimat la mai puțin de 10-13% în formele cu activitate minimă de hepatită cronică cu VHC, dar ajunge la 30% după 20 de ani. În formele moderat severe, riscul ajunge la 44-100%, respectiv 95-100% în cele două intervale de timp. În suprainfecția cu VHD, 85% din cazuri evoluează lent sau rapid către ciroză (15% în 12 luni) [17-21].

Influența nocivă a alcoolului asupra ficatului este cunoscută încă de pe timpul lui Vesalius, iar mai apoi a devenit demonstrabilă odată cu dezvăluirea studiilor anatomo-clinice. Consumul cronic abuziv de alcool este asociat cu dezvoltarea cirozei în 8-20% din cazuri, în condițiile apariției fibrozei alcool-induse la 40-60% din cei cu consum de 40-80g/zi prelungit pe o perioadă de 25 de ani [3, 17, 22]. Cirroza complică circa 30% din hepatitele autoimune, iar incidența cirozei biliare primitive ajunge până la 500 cazuri la un milion de femei cu vârsta peste 40 de ani [2, 22].

Rolul ficatului în sistemul de hemostază nu prezintă nicio îndoială, deoarece sinteza factorilor de coagulare are loc anume aici. Celulele hepatice produc cei mai mulți factori implicați în coagulare și fibrinoliză, cu excepția factorului Von Willebrand, produs de celulele endoteliale ale vaselor sangvine și a factorului VIII sintetizat parțial în splină. Celulele reticuloendoteliale ale ficatului joacă un rol activ în clearance-ul endotoxinelor și al proceselor de degradare a fibrinei. Sunt determinate perturbări în sistemul de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică de diferită etiologie, dar nu este elucidat gradul dereglărilor în funcție de stadiul patologiei. Sindromul hemoragipar și dereglările de coagulare contribuie semnificativ la morbiditatea secundară și la creșterea mortalității prin afecțiunile hepatice.

Analizând datele literaturii expuse pe parcursul ultimilor ani, efectul bolilor hepatice asupra hemostazei poate fi exprimat astfel [19, 24]:

- Reducerea sintezei factorilor de coagulare: insuficiența hepatocitară, deficitul sau malabsorbția vitaminei K.
- Reducerea sintezei inhibitorilor coagulării.
- Producerea unor proteine anormale sau disfuncționale.

- Creșterea activității fibrinolitice: reducerea clearance-ului activatorilor fibrinolizei, reducerea sintezei inhibitorilor fibrinolizei.
- Reducerea clearance-ului hepatic al factorilor de coagulare activați.
- Coagularea intravasculară diseminată.
- Anomalii trombocitare: numerice, funcționale.

Cu toate acestea, multe laturi ale problemei date rămân încă puțin elucidate, printre care ar fi și întrebările: Care perturbări de hemostază pot agrava mai semnificativ evoluția bolii? Care ar fi frecvența manifestărilor clinice în funcție de dereglările instalate? Sunt cunoscute studii ce oglindesc modificarea anticoagulanților fiziologici la pacienții cu ciroză hepatică, dar este interesantă și neelucidată dinamica lor pe fond de tratament și în funcție de etiologia și stadiul CH.

Luând în considerație cele expuse mai sus despre rolul ficatului în sistemul de coagulare și dereglările de hemostază apărute în cadrul patologiilor hepatice, considerăm important de a studia incidența și tipurile cele mai frecvente de dezordine hemostatică la pacienții cu ciroză, posibilitățile și necesitățile de corecție a lor la diferite stadii ale bolii, pentru a promova metode de diagnostic și tratament timpuriu, în scopul înlăturării complicațiilor posibile și profilaxiei lor.

**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 lucrării:**

- ✓ 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.

**Noutatea științifică a realizărilor obținute.** 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.

**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.

**Importanța teoretică.** Studiul dat a permis analiza complexă a particularităților hemostazei la pacienții cu ciroză hepatică în diferite stadii ale bolii, precum și a gamei manifestărilor clinice ale sindromului hemoragipar. Deoarece în cadrul evoluției cirozei hepatice pot avea loc dereglări de hemostază atât hemoragice, cât și de natură trombotică, tratamentul de corecție va fi selectat individual și deseori 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.

#### **Aprobarea rezultatelor științifice.**

Materialele tezei au fost prezentate și discutate la:

- conferințele Departamentului Medicina Internă nr. 4, Disciplina de gastroenterologie;
- conferințele științifice anuale ale 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)” al IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal № 5 din 15.12.2014).

#### **Publicații 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 la unul internațional.

#### **Sumarul compartimentelor 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 5 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.

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

În *Introducere* se argumentează necesitatea cercetării științifice, sunt reflectate datele statistice privind frecvența cirozelor hepatice în Republica Moldova și gradul de invalidizare a populației; este arătat rolul ficatului în menținerea echilibrului sistemului de hemostază. Sunt formulate scopul și obiectivele cercetării date. Descrierea și expunerea inovației științifice și a rezultatelor obținute confirmă aspectul științific al studiului efectuat și importanța lui în medicină.

În *Capitolul 1 - „Hemostaza la pacienții cu ciroză hepatică”* - este descris rolul hemostazei în organismul uman, de asemenea sunt abordate rezultatele cercetărilor științifice privind dereglările de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică, efectuate de cercetători și savanți din alte țări. Acest capitol conține în special o sinteză a rezultatelor expuse în literatura de specialitate privind importanța hemostazei și rolul ficatului în acest sens în organismul uman. Au fost relevate particularitățile clinice determinate de modificările în sistemul de hemostază la pacienții cu patologii hepatice, îndeosebi în cadrul cirozei hepatice, precum și valorile parametrilor de hemostază în condiții de normă și de patologie. În același timp, sunt analizate variantele de corecție a dereglărilor de coagulare și necesitatea aplicării lor în funcție de stadiul bolii și complicațiile instalate.

În *Capitolul 2 - „Material și metode de cercetare”* - sunt expuse detaliat metodologia utilizată, metodele și materialele de cercetare folosite în cadrul studiului științific efectuat. Studiul analitic a inclus 116 pacienți cu ciroză hepatică de diferită etiologie și în diferit stadiu al bolii. Tot aici am efectuat caracteristica clinică a pacienților cu ciroză hepatică incluși în studiu în funcție de: stadiul bolii, etiologia boli, manifestările sindroamelor clinice de bază (asteno-vegetativ, dispeptic, dur, hemoragipar, de hipertensiune portală, hepato-splenomegalia etc), examinările paraclinice efectuate pentru precizarea diagnosticului. Lotul martor a fost constituit din 30 de persoane practic sănătoase. Repartizarea pacienților a fost efectuată în funcție de: sex, vârstă, stadiul bolii și gradul ei de compensare, etiologia bolii. Acest studiu a avut ca scop elucidarea manifestărilor clinice determinate de dereglările de hemostază, determinarea modificărilor parametrilor de hemostază în funcție de stadiul bolii și de etiologie, precum și analiza posibilităților de management al coagulopatiilor. Diagnosticul a fost stabilit în baza efectuării unor cercetări clinice complexe, de laborator și instrumentale. Stadializarea bolii s-a efectuat conform clasificării clinice a cirozei hepatice după Child-Pugh.

În *Caritolul 3 - „Datele clinice ale sindromului hemoragipar și parametrii de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică”* - este redată una din esențele scopului propus spre realizare. Acest compartiment conține rezultatele cercetărilor parametrilor de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică analizați în funcție de vârstă, sex, etiologia și stadiul bolii. De

asemenea, parametrii de hemostază au fost evaluați în funcție de semnele clinice al sindromului hemoragipar. Au fost constatate interreleții între modificările parametrilor de hemostază și manifestările clinice ale sindromului hemoragipar.

În *Capitolul 4 - „Parametrii hemostazei în funcție de markerii esențiali de laborator ai sindroamelor patologice hepatice la pacienții cu ciroză hepatică și modificarea lor în funcție de tratamentul aplicat”* - sunt studiate valorile indicilor biochimici ce caracterizează sindroamele hepatice de bază. Sunt reflectați indicii de corelare a parametrilor studiați cu sindroamele clinice și paraclinice de bază. De asemenea au fost cercetați parametrii hemostazei primare, celei secundare și valorile anticoagulanților fiziologici în funcție de tratamentul aplicat pacienților. Acest compartiment reprezintă o altă esență a scopului stabilit inițial. Este analizată dinamica indicilor de hemostază pe fond de utilizare a plasmei proaspăt congelate, a pentoxifilinei și a preparatelor hepatoprotectore.

Rezultatele studiului și importanța lor sunt expuse în *sinteze, concluzii și recomandări practice*.

# 1. HEMOSTAZA LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

## 1.1. Rolul hemostazei în organismul uman

Hemostaza este un proces biologic important, de protecție a organismului împotriva accidentelor hemoragice și trombotice, și are rolul de a menține echilibrul fluidocoagulant în stare funcțională, atât în situațiile de confort, cât și în diferite stări patologice. Din punct de vedere fiziologic, hemostaza reprezintă interacțiunea armonioasă a factorilor vasculari, plachetari, de coagulare și fibrinolitici, ce sunt implicați în trei mecanisme de bază: vascular, plachetar și plasmatic [25, 26, 27]. Deși mecanismele hemostazei se află într-o interdependență continuă în cadrul unui sistem integral și nu pot fi privite separat, totuși se evidențiază hemostaza primară și cea secundară [27].

**Hemostaza primară**, de fapt, este realizată de mecanismele vascular și plachetar, în rezultat formând trombul plachetar cu efect protector imediat. **Hemostaza secundară** are ca scop consolidarea definitivă a trombului friabil, astfel conferindu-i eficiență până la vindecarea leziunii [27, 28, 29].

Peretele vascular este un element cu rol de bază în menținerea homeostazei organismului prin numeroasele funcții deținute. Anume lui i se datorează procesele de vasoconstricție și permeabilitate selectivă, de asemenea este indiscutabil rolul lui în reacția hemostatică și participarea la răspunsul inflamator, precum și implicarea în angiogeneză. Peretele vascular este constituit din trei straturi: intimă, medie și adventice, dar din punctul de vedere al hemostazei endoteliul sau intima are rolul cel mai important [27, 29].

Endoteliul vascular nu este o simplă structură ce desparte sângele de țesuturi, ci îndeplinește funcția de barieră fiziologică între componentele sângelui și subendoteliu, ce deține o trombogenitate înaltă, iar prin procesele biochimice realizate la acest nivel are capacitatea de a iniția, potența sau limita procesul de hemostază, posedă receptori atât pentru factorii de coagulare, cât și pentru mediatorii de adeziune moleculară, astfel participând la procesul imunologic. Celulele endoteliale participă la procesul de sinteză a factorului von Willebrand (FW),  $\alpha_2$ - macroglobulinei, activatorului plasminogenului și tromboplastinei tisulare, necesare în procesul de hemostază, iar la nivelul membranei bazale se conține: colagen, elastină și microfibrile, prostaciclina, glicozaminoglicani, fibronectină și trombospondină, ce servesc ca liganzi în procesul de adezivitate celulară. Deci, în condiții normale, la interacțiunea suprafeței endoteliului vascular cu sângele se realizează proprietățile ei anticoagulante, antiagregante și profibrinolitice [30, 31, 32].



**Mecanismul plachetar** are ca rezultat formarea trombusului plachetar, care are o importanță decisivă în hemostaza primară. Trombocitele interacționează cu peretele vascular deteriorat, astfel declanșând adeziunea și agregarea, ulterior promovând coagularea. Adeziunea are ca scop recunoașterea secvențelor colagenului subendotelial de către receptorii specifici ai trombocitului. Acest proces, sub acțiunea substanțelor active procoagulante din circulația sangvină, precum adenzindifosfatul (ADP), serotonina, fibrinogenul, enzimele lizozomale,  $\beta$ -tromboglobulina, factorul neutralizant al heparinei, calciul intracelular și acidul arahidonic eliberat din membrana trombocitară, ca rezultat formând tromboxanul-A<sub>2</sub>, produce un efect agregant puternic. Activitatea procoagulantă a trombocitelor se realizează în prezența ionilor de Ca<sup>++</sup> prin mai multe mecanisme independente. Unul dintre aceste mecanisme este protejarea factorilor de coagulare fixați pe trombocite de acțiunea AT III sau a proteinei C activate. Etapa finală a hemostazei plachetare este reparația vasculară și tisulară, care se desfășoară în trei faze: exudativă, de colagenizare și de diferențiere [27, 33].

**Mecanismul plasmatic** se declanșează ca urmare a proceselor dezvoltate anterior. El reprezintă nu altceva decât hemostaza secundară. La această etapă are loc activarea unei cascade de proteine precursorale ale coagulării, a enzimelor de coagulare, care în final favorizează formarea trombinei. Acest mecanism este constituit din trei etape clasice: activarea tromboplastinică, trombinoformarea și fibrinoformarea. În procesul primei subetape se realizează complexul protrombinazic pe calea activării endogene sau exogene a coagulării. Următoarea etapă presupune formarea trombinei, care este o enzimă importantă a hemostazei și ia parte la reacțiile inflamatoare și de cicatrizare. La etapa finală, cu ajutorul factorului XIII, sub influența trombinei și ionilor de Ca<sup>++</sup> are loc formarea fibrinei active, ce servește ca substrat al cheagului hemostatic definitiv [28, 29, 34].

Factorii de coagulare existenți în plasma sangvină, în cazul unei activități necontrolate, pot desfășura o activitate trombotică cu risc trombogen major. Pentru prevenirea acestor complicații, există un întreg sistem inhibitor, ce posedă efect de diluare. Acest sistem este compus din inhibitorii componentelor active ale sistemului de contact, inhibitorii serinproteazelor procoagulante și inhibitorii cofactorilor V și VIII. Luând în considerație rolul lor în exercitarea funcției inhibitoare și frecvența modificării pe fond de patologie, cei mai importanți dintre ei ar fi AT III, heparin cofactorul II (HC II), trombomodulina, proteinele C și S [27, 35].

Antitrombina III (AT III) este cel mai puternic inhibitor, glicoproteină din grupul serinelor, care are proprietatea - prin intermediul receptorilor argininici - de a influența enzimele de coagulare activate, și anume factorii IIa și Xa, și mai puțin factorii IXa, XIIa, Xia și

kalicreina. Este recunoscută influența minoră a AT III asupra f VIIa și a plasminei, precum și efectele antiinflamatoare [33, 35].

O altă funcție importantă a sistemului hemostatic este fibrinoliza, care favorizează liza cheagurilor și a firelor de fibrină ce se formează permanent în interiorul arborelui vascular, astfel menținând fluiditatea normală. Fibrinoliza se realizează după un model asemănător coagulării. Acest proces parcurge două etape în dezvoltarea sa: etapa de inițiere și etapa de liză proteică, ce pot fi desfășurate pe cale endogenă și pe cale exogenă. Indiferent de calea realizării, are loc formarea plasminei, o enzimă cu capacitate digestivă atât asupra fibrinei și fibrinogenului, cât și asupra altor proteine, precum factorii V și VIII. Funcționalitatea acestui sistem permite înlăturarea depunerilor de fibrină și asigură menținerea căilor sangvine în stare fiziologică perfectă [27].

### **Hemostaza fiziologică**

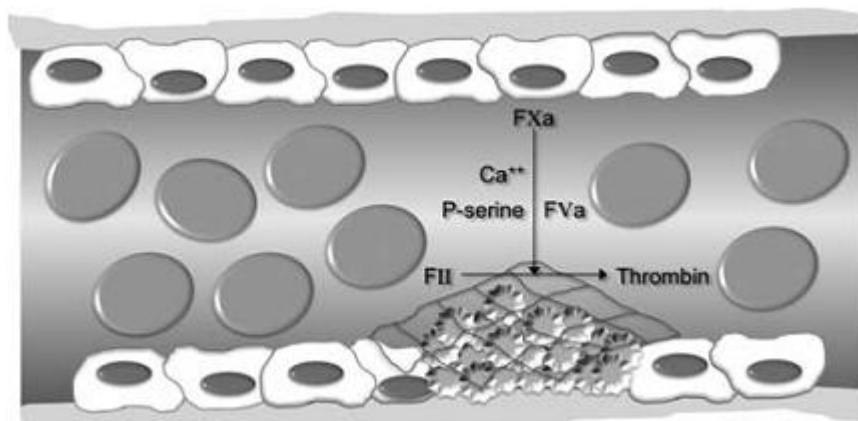
Coagularea fiziologică normală, implică de fapt interacțiunea mai multor componente, și anume: endoteliul vascular, plachetele și glicoproteinele plasmatice. Acest proces este bine controlat prin mecanismele de feedback pozitive și negative, precum și de controlul echilibrat de sistemul de fibrinoliză [27, 29, 36].

Endoteliul vascular joacă un rol important în menținerea stării fluide a sângelui, ulterior menține limitarea formării cheagului doar la nivel local. După producerea leziunii vasculare, anume celulele endoteliale stimulează factorii procoagulanți de tipul factorului tisular, activatorul inhibitorului plasminogenului, factorul von Willibrand și, de asemenea, receptorii activați de proteaze. Totodată, celulele endoteliale, în scopul inhibării formării cheagului, accelerează inhibitorul căii factorului tisular, al sulfatului de heparină, trombomodulinei, receptorului endotelial al proteinei C, ecto-ADP-azei, prostacilinei, precum și a unei metalo-proteaze care are rolul de a limita activitatea procoagulantă a factorului von Willibrand (FvW) [28, 29, 33, 35].

Trombocitele sau plachetele sunt celule sangvine anucleare, care derivă din megacariocite. Ele conțin multiple proteine necesare în procesul de coagulare, precum și factori de creștere, cu efect reparator asupra țesuturilor [37].

Trombocitele au mai multe funcții în instalarea hemostazei: de aderare, degranulare, agregare, fuziune și ulterior servesc ca factor procoagulant [31]. Ca urmare a leziunii, matricea subendotelială, bogată în FvW și colagen, favorizează aderarea plachetelor prin intermediul receptorilor glicoproteici, în rezultat are loc activarea receptorilor plachetari ce se pot lega de fibrinogen și FvW, pentru a înfăptui agregarea. După ce plachetele au fost activate, are loc

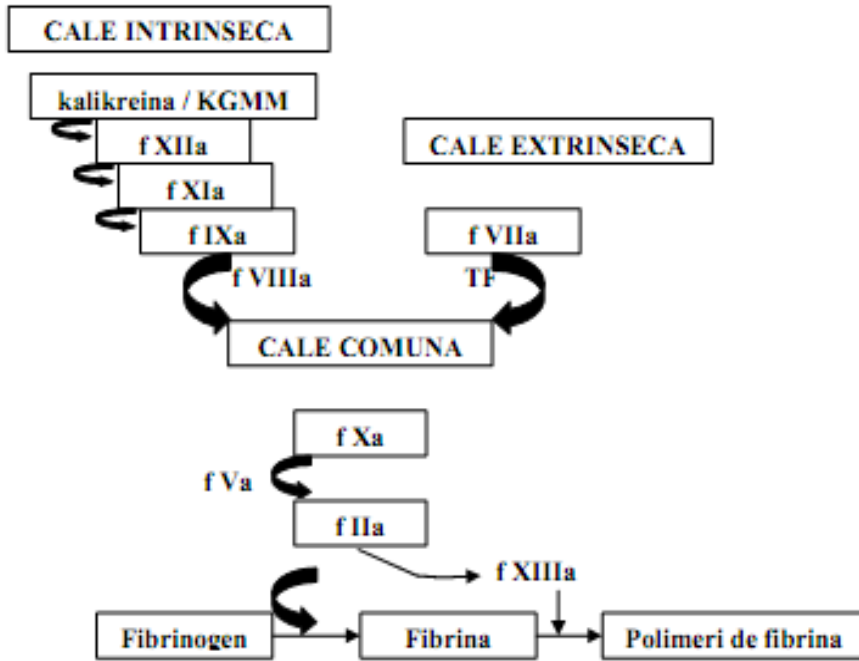
eliberarea continuă în spațiul extracelular a granulelor alfa și a celor dense, dar procesul de degranulare este dependent de sinteza procoagulanților. Factorii procoagulanți, în special ADP, inițiază un mecanism de feedback pozitiv, care ulterior accentuează eliberarea de ADP și tromboxan A2 și facilitează agregarea secundară. Rolul procoagulant al plachetelor este realizat și prin furnizarea de membrane fosfolipidice, ce servesc ca substrat pentru desfășurarea reacțiilor proteinelor coagulării [29, 32] (Figura 1.1).



Sursă: Tripodi A. Int Emerg Med., 2010. [38]

Fig. 1.1. Rolul trombocitului în procesul de hemostază

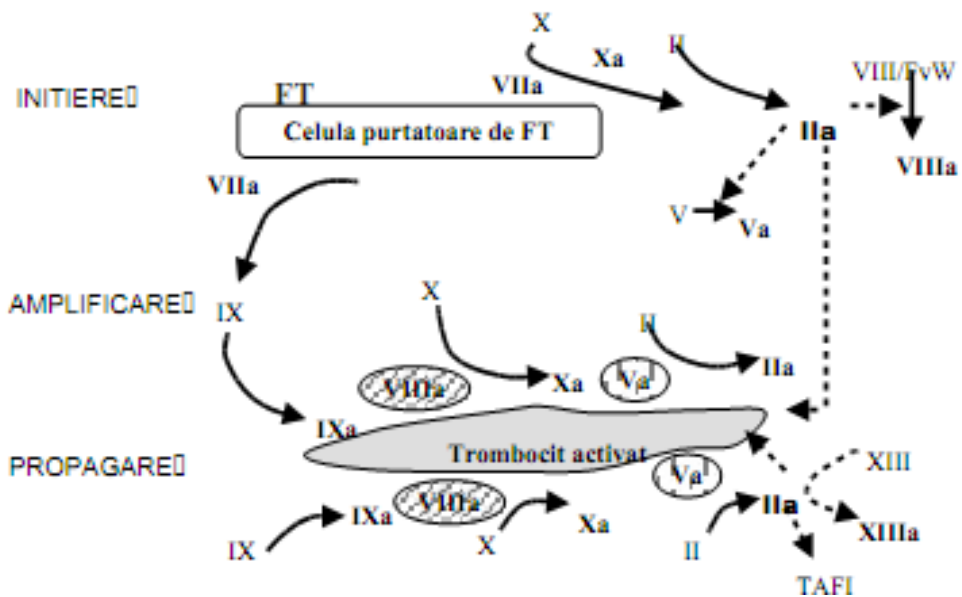
Modelul clasic al coagulării reprezintă acțiunea glicoproteinelor plasmatică în cascadă și se realizează pe două căi: intrinsecă și extrinsecă. Aceste căi se întâlnesc la nivelul activării factorului X și formează o cale comună. Ulterior are loc formarea trombinei și stimularea particulelor polimerizate de fibrinogen și a monomerilor de fibrină, care contribuie la stabilizarea cheagului plachetar. Acest model este util pentru a percepe mai bine testele de laborator, care evaluează hemoaza, dar nu reflectă real procesul de coagulare in vivo [27, 29, 34] (Figura 1.2).



Sursă: Filipescu D. Congres SRATI, București, 2010. [29]

Fig. 1.2. Modelul clasic al coagulării

Modelul actual însă este bazat doar pe o cale comună, unde are loc interacțiunea dintre factorul tisular și factorul VII, care are un rol esențial și se desfășoară în trei faze: inițierea, amplificarea și procoagularea (Figura 1.3).



Sursă: Hoffman M., Monroe DM. Hematol Oncol Clin North Am., 2007 [33]

Fig. 1.3. Modelul celular al coagulării

În *faza de inițiere*, ce are loc nemijlocit după lezarea țesutului, se produce transformarea endoteliului într-o suprafață activă, care favorizează coagularea localizată. Efectul final al inițierii este generarea trombinei în cantități minime, dar suficiente pentru a iniția formarea cheagului și pentru a activa trombocitele [31].

Ulterior, în timpul *amplificării* cheagului, eliminarea trombinei este crescută, datorită mecanismelor de feedback pozitiv. Trombina formată are ca scop activarea și a unor cofactori nonenzimatici, ca FV și FVIII, ce favorizează formarea protrombinei. Tot aici are loc schimbarea procesului de la nivelul celulei purtătoare de factor tisular la nivelul plachetelor care, după aderare, vor juca un rol central și vor favoriza eliberarea FV. Pe suprafața plachetelor va avea loc activarea FVIII și FXI, cu participarea trombinei legate de receptori, iar FXIa va servi drept cofactor pentru a media activarea FX și FVIIIa [29, 32].

În *faza de propagare* a cheagului, are loc combinarea proteazelor cu cofactorii săi pe suprafața trombocitelor și ca urmare se elimină o cantitate efectiv hemostatică de trombină. Factorul X activat pe suprafața plachetelor contribuie la convertirea unei cantități mari de protrombină în trombină. Trombina determină formarea unui cheag stabil prin transformarea fibrinogenului în fibrină, activează FXIII, care polimerizează monomerii de fibrină, iar fiind în cantități mari, poate activa inhibarea fibrinolizei [27, 29, 34].

Teoria modernă a coagulării nu exclude totuși activarea de contact clasică, drept model al căreia poate servi circulația extracorporală în chirurgia cardiacă, unde are loc inducerea coagulopatiei și inflamației. Eliberarea calicreinei în acest proces produce activarea FXII, care în complex vor amorsa coagularea și fibrinoliza. Răspunsul inflamator sistemic de asemenea este influențat de calicreină prin activarea complementului și neutrofilelor de către aceasta [28, 33, 35].

### **Anticoagulanții fiziologici**

Inhibitorii naturali ai coagulării reprezintă niște serin-proteaze, precum mulți dintre factorii de coagulare. Ei sunt reprezentați de antitrombina III și proteinele C și S, care au rolul de reglare a acestui proces complex. Deficitul acestor proteaze rezultă, de obicei, în evenimente trombotice.

*Antitrombina III* (AT III) este o glicoproteină ce constă din 432 de aminoacizi și posedă patru sectoare de glicolizare cu ajutorul acizilor sialici. După structura sa este omolog cu  $\alpha_1$ -antitripsina și deține în centrul său activ grupa specifică *Arg-Ser*, care are capacitatea de a interacționa cu alte proteaze serinice. Acest inhibitor al coagulării are capacitatea de a forma un

complex stabil cu serin-proteazele plasmatică și totodată înfăptuiește legătura cu grupurile sulfonice pe suprafețele structurilor pentazaharidice ale heparinei [25, 27, 29, 35].

Sinteza AT III are loc în ficat și reprezintă cel mai important inhibitor al sistemului de coagulare a sângelui. Cantitatea de AT III care circulă liber în sângele unei persoane sănătoase este dependentă de protrombina circulantă. Totuși, la scăderea activității AT III în sângele circulant sub 60% care, de obicei, este suficientă pentru a inhiba o doză de trei ori mai mare de trombină decât s-ar putea forma, crește considerabil riscul de apariție a trombozelor. În cazul unui deficit izolat de AT III, riscul dezvoltării complicațiilor trombotice crește proporțional cu scăderea concentrației acesteia în serul pacientului. În afară de inhibarea trombinei, acest anticoagulant favorizează neutralizarea F Xa, F IXa, F Xia, F XIIa, precum și a calicreinei [1, 2, 4, 15].

Activitatea AT III crește practic de zece mii de ori în prezența glicozaminoglicanilor activați și a țesutului traumatizat anterior inițierii procesului de coagulare. De asemenea potențarea activității AT III are loc sub influența heparinei, care este produsă de mastocite și are capacitatea de a conforma molecula acesteia. După formarea complexelor trombin – antitrombin, heparina se eliberează și induce formarea unor complexe noi [28].

Trombina formată în continuare pe calea F IX – F Va, în complex cu trombomodulina activează inhibitorii dependenți de vitamina K: proteina C și cofactorul S. Astfel, aceste proteine, inactivând ulterior F VIIIa și F Va, îi conferă trombinei acțiuni anticoagulante indirecte [27].

**Proteina C** (Pr C) este o proteină plasmatică sintetizată de către ficat. Fiind activată, ea devine asemănătoare structural altor serin-proteaze dependente de vitamina K. Funcția de bază a Pr C în procesul de hemostază constă în inhibarea F Va și VIIIa. În afară de aceasta, Pr C influențează inhibitorul activării plasminogenului, ceea ce amplifică procesul de fibrinoliză [27, 28, 33].

Proteina C reprezintă o verigă a unui sistem complex, care mai este denumit și *sistemul proteinei C*. Acest sistem mai include cofactorul său – proteina S, trombomodulina, receptorii proteinei C pe membrana celulelor endoteliale și proteina C<sub>4</sub> de legătură. Întreg sistemul Pr C, în combinație cu antitrombina au menirea de a neutraliza cofactorii activi din circulația sangvină, astfel limitând și controlând procesul de coagulare [29].

Activarea Pr C are loc pe suprafața celulelor endoteliale în prezența complexului trombin-trombomodulin, rezultând formarea unei proteaze serinice active. Pr C activă are posibilitatea de a inactiva F Va și F VIIIa prin liza lor pe suprafața membranelor trombocitare și a altor celule în prezența ionilor de Ca<sup>++</sup>. Perioada de neutralizare a Pr C activate în plasmă este

de aproximativ 15 minute, iar principalul inhibitor al acestei proteine este inhibitorul activatorului plasminogenului-3, fiind urmat de  $\alpha_2$ -macroglobulină.

Semnificația Pr C în sistemul de hemostază este destul de mare. Deficitul ei conduce la dezvoltarea trombofiliilor, gravitatea cărora corelează cu nivelul deficienței acesteia.

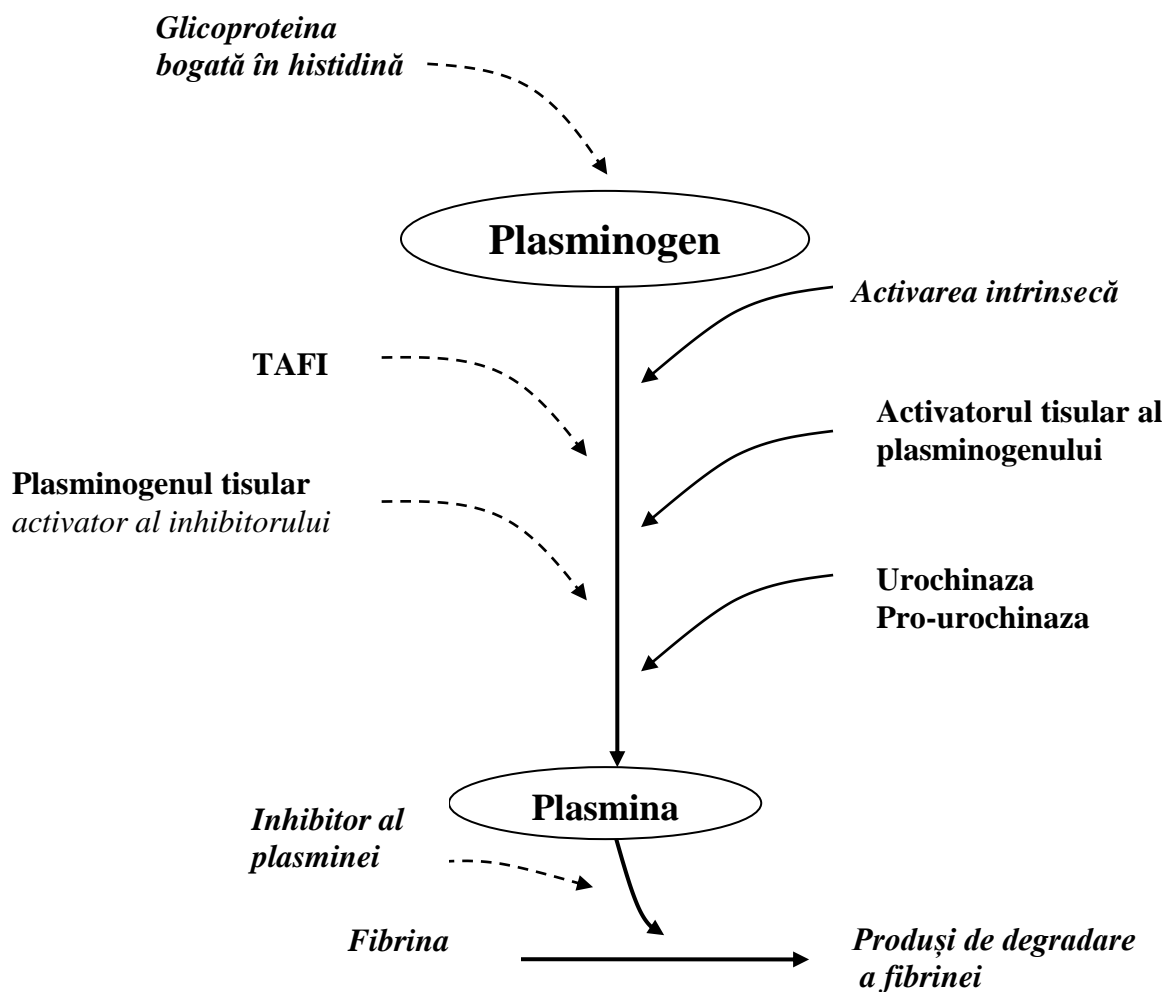
**Proteina S** (Pr S) este, de asemenea sintetizată de către ficat și reprezintă o proteină dependentă de vitamina K. În circulația sangvină, de obicei este parțial în stare liberă, iar parțial în complex cu proteina C<sub>4</sub>, care servește ca transportator pentru Pr S către membrana fosfolipidică. Este important de știut că doar forma liberă circulantă de Pr S are acțiune de cofactor asupra Pr C și a formei ei active. Este cunoscut faptul că activitatea Pr C este mult mai înaltă în prezența cofactorului său S decât în absența acestuia. Deficitul acestei proteine de asemenea poate induce apariția complicațiilor trombotice, care vor fi în corelare cu gradul acestuia [27, 28, 29].

De fapt, sistemul proteinei C este extrem de receptiv la reacțiile inflamatoare din organism. Aceste reacții pot provoca dereglări în sistemul de hemostază în favoarea hipercoagulării. Procesul inflamator instalat are câteva efecte asupra sistemului Pr C. În primul rând, mediatorii de inflamație au capacitatea de a scădea sinteza de trombomodulină, ceea ce scade activitatea Pr C. În al doilea rând în circulație crește activitatea complementului, care va favoriza legarea Pr S, iar partea liberă eficientă pentru acțiune va fi în scădere. Un alt factor ar fi fermenții fagocitari, care detașează trombomodulina de pe suprafața endotelială, astfel scăzând mult activitatea ei. De asemenea este important că stimularea sintezei factorului tisular în procesul inflamator va crește sinteza F IXa și F Xa, care va agrava și mai mult dezechilibrul hemostazei [27, 28, 32].

**Fibrinoliza** este un alt proces important, ce menține homeostaza sistemului sangvin și are rolul de a împiedica formarea și extinderea patologică a cheagului. Ea este activată în paralel cu coagularea și are ca scop înlăturarea cheagurilor, concomitent cu vindecarea și refacerea țesuturilor lezate. De asemenea, fibrinoliza poate fi activată și pe cale tisulară, prin eliberarea activatorului tisular al plasminogenului, care intervine în activarea de contact a coagulării și induce ulterior formarea urochinazei.

În prezența fibrinei, activatorii fibrinolizei pot declanșa activarea plasminogenului în plasmă, care ulterior va liza cheagul. Ca urmare a acestui proces are loc formarea produșilor de degradare a fibrinei, care au efect anticoagulant, și are interrelație cu polimerizarea fibrinei. Plasmina – o enzimă proteolitică – fiind în stare liberă în circulație, poate induce efecte fibrinolitice, influențând aderarea trombocitelor prin scăderea numărului receptorilor plachetari.

[39]. Această acțiune a ei este rapid controlată de  $\alpha_1$ -antiplazmină, care în mod fiziologic nu permite o dereglare a homeostazei sistemului sangvin [28, 29] (Figura 1.4).



Sursă: Tripodi A. Int Emerg Med., 2010. [39]

Fig. 1.4. Reprezentare schematică a procesului de fibrinoliză

Sunt cunoscuți și alți inhibitori ai fibrinolizei, de tipul inhibitorilor activatorilor plasminogenului – de tip 1 și de tip 2, deficitul cărora determină o tendință spre sângerare [27, 29].

Concluzionând cele expuse, putem menționa că rolul hemostazei în organismul uman este indiscutabil. Ea are un scop protector important atât în cazul prezenței leziunilor, cât și în cadrul unui proces inflamator. Alterarea uneia dintre verigile acestui sistem complex poate induce modificări serioase trombotice și hemoragice cu consecințe fatale.



## **1.2. Concepții contemporane despre sistemul de hemostază în cadrul patologiilor hepatice de diferită etiologie**

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 ale acestor coagulopatii, dar rămân încă multe aspecte discutabile. Este bine cunoscut faptul că progresarea patologiilor hepatice este asociată cu dereglările de sinteză a proteinelor. Astfel, una dintre 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 [39, 40]. Mai puțin însă este cunoscut faptul că la pacienții cu patologii cronice hepatice pot fi prezente proteine serice, formate în rezultatul 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 a celui de coagulare, de obicei, este echilibrată. La pacienții cu ciroză hepatică, acest echilibru cel mai des este păstrat, dar are loc dereglarea lui în special la prezența unei leziuni mecanice, așa cum este în cazul hemoragiilor varicelare. Totuși, există și alte circumstanțe care generează dereglări de coagulare la acești pacienți, și anume: dereglările de flux sangvin și prezența periferică a proteinelor protrombotice. Anume combinația acestor factori duce la dereglări esențiale în echilibrul fin de hemostază la pacienții cu patologii hepatice cronice [28, 40].

Studierea disbalanței verigilor de coagulare la pacienții cu ciroză hepatică ar permite stabilirea unui cadru conceptual în această problemă, care ar fi util cliniciștilor pentru rezolvarea multiplelor probleme în tratamentul acestor pacienți. Sunt cunoscute și chiar utilizate multiple teste de laborator care permit evaluarea coagulopatiilor în general, și anume: determinarea deficitului numeric de trombocite sau a factorilor procoagulanți. Ele sunt utile în diagnosticarea deficiențelor congenitale, precum hemofilia sau trombocitopeniile dobândite, precum purpura trombocitopenică. Unele teste de diagnostic au o valoare deosebită în conduita tratamentului pacienților care necesită preparate anticoagulante. Însă, unii autori ca Tripodi A, Primigdani M etc. au pus în discuție dificultatea utilizării testelor de laborator tradiționale pentru determinarea dereglărilor în cele trei faze fundamentale ale coagulării la pacienții cu ciroză hepatică [39, 40].

În hemostaza primară se implică trombocitele și factorul tisular. La pacienții cu ciroză hepatică are loc scăderea numărului de trombocite chiar la etapele inițiale ale bolii, dar acest fapt nu afectează foarte mult funcția de agregare a plachetelor. Trombocitopenia, de asemenea, se observă și în stadiile mai avansate de patologie hepatică, dar dereglările de hemostază sunt

mai pronunțate, ceea ce ne face să presupunem că are loc și afectarea funcției trombocitare. Luând în considerație faptul că funcția trombocitelor în mare parte depinde de starea fluxului sangvin prin vase, determinarea funcției acestora in vitro nu reprezintă într-utotul realitatea. Lisman T. și colaboratorii săi au efectuat un studiu al trombocitelor în condițiile fluxului sangvin, utilizând serul pacienților cu ciroză hepatică, și au determinat că funcția plachetelor este adecvată datorită prezenței factorului von Willebrand și reducerii activității proteinelor scindate [40, 41, 42]. Acest studiu a permis apariția unor noi idei privind dereglarea hemostazei primare la pacienții cu patologii hepatice cronice. Anterior, determinarea funcției trombocitare și a timpului de sângerare era utilizată ca predictor clinici pentru hemoragia gastrointestinală [43] sau chiar a sângerărilor după hepatectomii masive [44], ulterior fiind abandonate ca teste de rutină. Devine clar că un număr minim de trombocite este practic suficient pentru a activa o cantitate necesară de trombină, care ar asigura o hemostază adecvată. A fost determinată o largă variație a numărului de trombocite la pacienții cu ciroză hepatică, dar se presupune că valoarea lor de  $50 \times 10^9$  este suficientă pentru potențarea trombinei endogene [45].

Formarea cheagului este a doua fază a hemostazei, care la pacienții cu patologii hepatice cronice este dereglată. Este știut faptul că deficitul cantitativ al proteinelor procoagulante este ușor de determinat prin teste de laborator tradiționale, așa ca TTPA și indicele protrombinic sau timpul de protrombină. Totuși, evaluarea doar a testelor tradiționale nu elucidează toate aspectele situației in vivo, în special nu pune în evidență valorile altor componente importante a sistemului de hemostază, precum proteina C, proteina S și antitrombina III. Studiul efectuat de către Tripodi și colaboratorii săi a raportat scăderea activității proteinei C la pacienții cu ciroză hepatică în condițiile prezenței unei cantități adecvate de trombomodulină [40, 46], care la rândul său este cel mai bun activator al acestui anticoagulant. Acest studiu demonstrează încă o dată imperfecțiunea testelor de rutină în aprecierea stării sistemului de coagulare la pacienții cu ciroză hepatică.

Ca urmare, faza finală a coagulării - fibrinoliza – de asemenea nu poate fi elucidată pe deplin prin testele de laborator tradiționale. Utilizând tromboelastografia și determinând timpul de liză a euglobulinelor, putem evalua în special a hiperfibrinola, care este prezentă practic la 31% din pacienții cu ciroză hepatică spitalizați [47, 48]. Sindromul hemoragipar însă manifestat la acești pacienți este cauzat mai probabil de persistența locală a inhibitorului fibrinolizei activate de trombină, care are capacitatea de a crea liza și a produce instabilitatea cheagului prematur. Acest sindrom nu răspunde clinic la administrarea acidului epsilon-aminocapronic [40, 49], iar determinarea paraclinică a acestor modificări deseori este problematică și reprezintă puțin valoarea de diagnostic. Cele relatate reprezintă un alt exemplu al modului învechit de

testare a sistemului de hemostază, ceea ce nu îi permite clinicianului de a lua decizii corecte pentru inițierea tratamentului adecvat al coagulopatiilor la acești pacienți.

Chiar dacă sunt foarte bine cunoscute riscurile dezvoltării hemoragiilor varicelare sau după manipulații invazive, este evidentă tendința spre stabilizare a factorilor coagulanți – spre hipercoagulare – la cea mai mare parte din persoanele cu ciroză hepatică. Acest fapt este confirmat de prezența cheagurilor în circulație la pacienții dați, care ulterior se soldează cu tromboză de venă portă sau tromboză de venă hepatică [50]. Deci, fenomenele trombotice sunt frecvent întâlnite la pacienții cu patologie hepatică, dar, din păcate, de multe ori nu sunt depistate sau sunt trecute cu vederea. Cheagurile macrovasculare circulante reprezintă o problemă majoră atât pentru pacient, cât și pentru clinician, dar persistența stării de hipercoagulare la bolnavii cu patologie hepatică se soldează cu progresarea fibrozei hepatice existente [51] sau cu dezvoltarea ei în cadrul hepatitelor virale C sau al ficatului gras nonalcoolic [52, 53].

Argumentele aduse anterior reprezintă un paradox pentru medicul-practician. 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 leziunii 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 al modificărilor produse în sistemul de hemostază la locul traumatismului există puține cunoștințe despre influența factorilor de coagulare asupra riscului de sângerare sau de hipercoagulare. Unele studii efectuate în condiții de circulație sangvină activă [42] privind influența oxidului nitric asupra endoteliului vascular în cadrul patologiilor hepatice [40, 54] sau rolul heparinoizilor endogeni asupra sistemului de coagulare [28, 55] probabil vor permite pe viitor de a elabora teste de laborator pentru evaluarea sistemică a riscurilor privind coagularea la pacienții cu patologii hepatice cronice. Însă, până la apariția unui asemenea complex de teste, este necesar de a pune în evidență testele utile cliniciștilor pentru aprecierea nemijlocită a riscului de sângerare sau de hipercoagulare. Acest complex de teste ar putea include evaluarea coagulogramei individuale la fiecare pacient, cu elucidarea nemijlocită a factorilor trombocitari atât numeric, cât și funcțional, a unor factori de coagulare,

precum și a elementelor activității fibrinolitice. Stabilirea unui asemenea complex de teste este extrem de importantă în practica medicală pentru conduita pacienților [40].

Ulterior, una din întrebările importante ar viza necesitatea administrării plasmăi proaspăt congelate cu scop profilactic înainte de efectuarea unor proceduri invazive. Această necesitate a fost relatată în studiul lui N. Shah etc. [40, 56], care a utilizat plasmă proaspăt congelată și produși ai sângelui cu scop profilactic la pacienții cu ciroză hepatică înainte de unele proceduri invazive și a avut ca scop demonstrarea scăderii riscului de sângerare la acești pacienți.

### **1.3. Sistemul de hemostază în cadrul patologiilor hepatice de diferită etiologie**

Hemoragia sau manifestările hemoragice este una din problemele clinice comune determinate la pacienții cu patologii hepatice. Deși există părerea că în patologiile hepatice predomină tendința de sângerare, în ultimul timp aceasta a fost schimbată spre prezența dereglărilor atât de ordin hemoragic, cât și de hipercoagulare, dar în cele mai dese cazuri sistemul de coagulare se află într-un echilibru fin. Mai mult decât atât, manifestările hemoragice cu risc vital, așa cum este hemoragia varicelară, sunt mai des legate de prezența hipertensiunii portale decât de dereglările sistemului de coagulare la acești pacienți. Cu toate acestea, există dereglări de hemostază la persoanele cu patologii hepatice: de ordin trombocitar, ale funcției endoteliale, precum și alterarea factorilor de coagulare. Prezența hiperfibrinolizei și a disfibrinogenemiei în condițiile insuficienței renale, prezente la pacienții cu patologii hepatice avansate, poate provoca accentuarea dezordinilor hemostatice [57, 58].

În mod normal, 30% din masa trombocitară circulantă poate suporta schimbări în urma traversării splinei, iar în cazul cirozei hepatice aceste modificări sunt caracteristice pentru 90% din trombocite, ca urmare a hipersplenismului și hipertensiunii portale prezente la acești pacienți. Creșterea rezistenței în circulația portală favorizează redistribuirea fluxului sangvin către splină, astfel crescând clearance-ul trombocitar din circulație [59, 60]. Ulterior, studii clinice efectuate în domeniu au demonstrat doar o corelație inversă între dimensiunile splinei și numărul trombocitelor la pacienții cu patologie hepatică cronică [61, 62, 63], iar decompresia portală (TIPS) nu influențează pozitiv nivelul trombocitelor [64-67]. Sunt relatate date că doar transplantul ortotopic de ficat ar putea rezolva definitiv problema trombocitopeniei în cadrul patologiilor hepatice avansate [59, 68]. Așadar, hipersplenismul și hipertensiunea portală sunt doar unele dintre verigile ce influențează factorii trombocitari la acești pacienți [69].

O altă cauză a apariției trombocitopeniei la bolnavii cu patologie hepatică poate fi supresia medulară, descrisă cel mai frecvent în cazul etiologiei virale [70, 71]. Un studiu cu utilizarea trombocitelor marcate în circulația sangvină a arătat scăderea numărului de trombocite

formate la pacienții cu ciroză hepatică [72]. În unele cazuri, mai frecvent în cazul etiologiei virale C, se raportează prezența anticorpilor antitrombocitari, care au ca scop distrugerea plachetelor [73].

Sunt cunoscute și alte mecanisme care ar influența veriga trombocitară în cadrul patologiilor hepatice, atât pozitiv, cât și negativ [74]. Creșterea producției de oxid nitric și de prostaciclina în endoteliul vascular poate influența activitatea trombocitelor in vivo. Totodată, nivelul crescut al factorului von Willibrand la pacienții cu ciroză hepatică vine în suportul funcției de adeziune trombocitară [75].

La persoanele cu patologie hepatică de etiologie alcoolică, trombocitopenia poate fi indusă de mai multe cauze. Pe de o parte, acțiunea toxică directă a alcoolului poate influența viabilitatea trombocitelor, astfel reducând durata vieții lor, pe de altă parte, este știută acțiunea de supresie a alcoolului consumat asupra măduvei. De asemenea, este cunoscut faptul că persoanele ce fac abuz de alcool nu posedă o rație alimentară adecvată și nu respectă o dietă echilibrată, ceea ce va influența secundar capacitatea funcțională a trombocitelor, din cauza scăderii sintezei de ADP [37, 74, 76].

Trombopoetina a fost identificată ca citochină primară, ce favorizează maturarea megacariocitelor și formarea plachetelor [77]. Ea este sintetizată, în cea mai mare parte, în hepatocit și posedă secvențe de aminoacizi la fel ca și eritropoetina. Trombopoetina circulantă are posibilitatea de a se atașa de receptorii celulelor stem hematopoietice și de megacariocite, astfel inducând proliferarea mai ușoară a megacariocitelor și maturizarea mai rapidă a trombocitelor. Pe parcursul etapelor de megacariocitopoeză, trombopoetina interacționează cu alte citochine hematopoietice, inclusiv cu interleuchina-11, eritropoetina și celulele stromale [78, 79]. Trombopoetina de asemenea se atașează de trombocite, pentru a activa funcția lor, care la rândul lor participă la procesul de degradare a acesteia [78]. Nivelul circulant de trombopoetină este echilibrat de masa trombocitară circulantă, inclusiv și celulele sechestrate în splină [79].

În mod normal, în cazul scăderii numărului de trombocite are loc legarea unei cantități mici de trombopoetină cu trombocitele circulante, în rezultat are loc creșterea concentrației de trombopoetină în circulație, ce vine să stimuleze veriga megacariocitară hematopoietică, precum și funcția trombocitelor. După creșterea numărului trombocitelor, trombopoetina prezentă în exces se leagă de trombocitele circulante și nivelul ei liber se reduce până la valori normale [78, 79].

În cazul pacienților cu ciroză hepatică și/sau fibroză avansată are loc reducerea esențială a funcției hepatocitare, prin urmare se observă scăderea sintezei de trombopoetină [61, 64, 72, 80, 81]. Studii efectuate în domeniu demonstrează o corelare înversă între nivelul seric de

trombopoetină și gradul de fibroză hepatică [61, 64], iar la pacienții trombocitopenici cu patologie hepatică au fost determinate scăderea funcției medulare și valori reduse de trombopoetină circulantă [72, 80, 81].

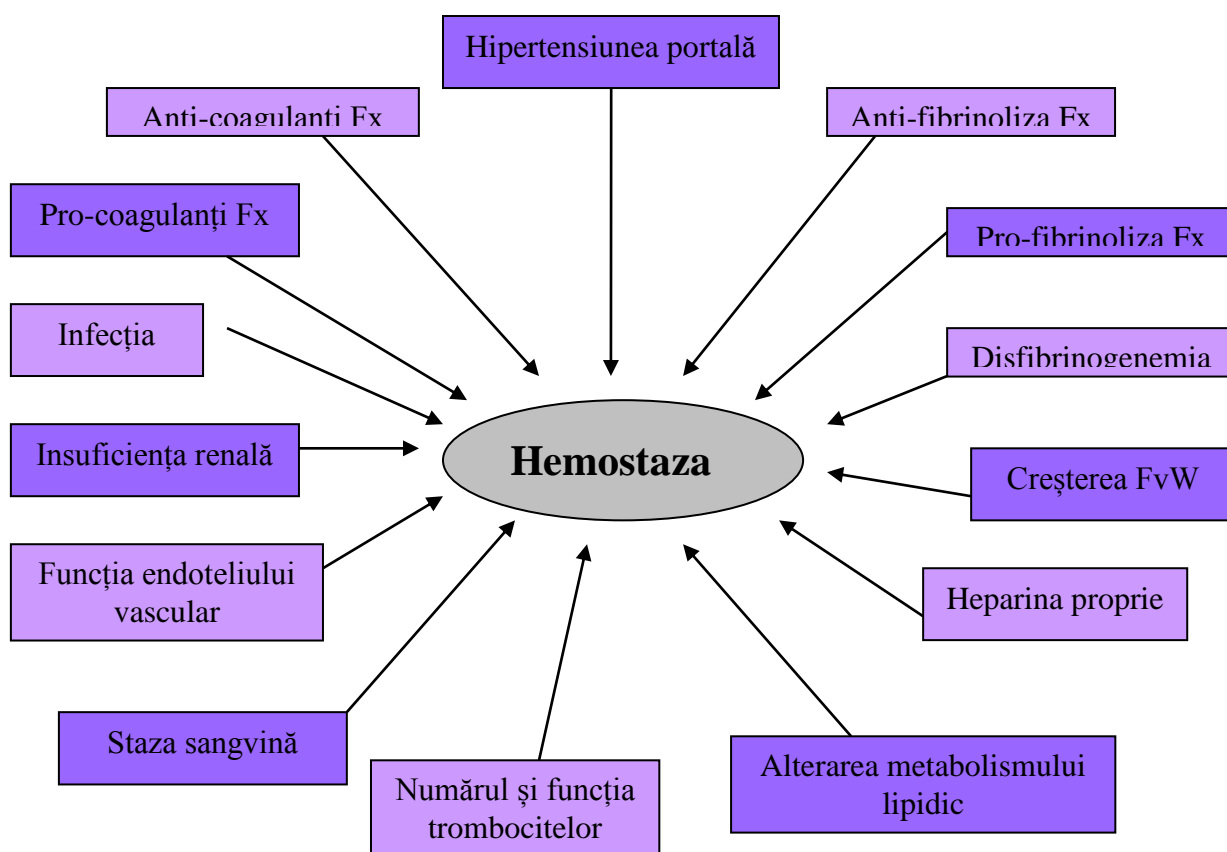
O altă latură a acestei probleme, ar fi degradarea excesivă a trombopoetinei, care se leagă de trombocitele sechestrate în splina congestivă mărită la pacienții cu patologii hepatice, ceea ce de asemenea va conduce la scăderea nivelului acesteia în circulație [77]. Dar totuși, determinarea nivelului trombopoetinei în plasmă nu va reflecta capacitatea ei de sinteză, deoarece este vorba despre un complex întreg de factori participanți: producerea de TPO, degradarea TPO, turnoverul trombocitar, precum și prezența trombocitopeniei [77, 82].

Reducerea nivelului factorilor de coagulare la pacienții cu patologie hepatică cronică este o manifestare frecvent întâlnită. De fapt, scăderea progresivă a capacității funcționale a celulelor hepatice induce deficiența factorilor de coagulare. Importanța determinării modificărilor factorilor de coagulare este indicată de posibilitatea acestora de a relata un pronostic în debutul bolii și de a evalua riscul dezvoltării complicațiilor hemoragice [83]. Inițial, deficitul factorilor de coagulare poate reflecta funcția de sinteză a ficatului, iar varietatea și gradul de deficiență vor corela cu severitatea bolii [84]. Factorul VII este unul dintre primii factori care suferă modificări cantitative, deoarece durata fiziologică a acțiunii lui este de 6 ore. Deficitul lui este înregistrat la 75%-85% din pacienții cu ciroză hepatică, fiind mai exprimat în cazul decompensării bolii, dar circa 30% de pacienți cu patologii hepatice compensate au valori normale de F VII [85, 86, 87].

Factorii V, X și protrombina, de obicei scad odată cu progresarea bolii, iar valorile lor variază foarte mult [86, 87-90]. Acești factori sunt dependenți de vitamina K și suferă modificări funcționale din cauza diminuării  $\gamma$ -carboxilării. Însă, fibrinogenul și F VIII rămân practic la nivelul valorilor normale la pacienții cu ciroză hepatică, mai mult decât atât, F VIII poate reflecta o creștere ușoară în paralel cu factorul von Willibrand [91]. Valorile fibrinogenului se pot diminua doar în stadiile finale avansate de boală sau în cazul unei insuficiențe hepatice fulminante. Există însă păreri despre incapacitatea funcțională a fibrinogenului, din cauza dezvoltării disfibrinogenemiei la 50%-78% din pacienții cu patologii hepatice avansate [92-94]. Creșterea nivelului acidului sialic poate induce polimerizarea defectă a fibrinogenului în monomeri de fibrină [95]. Prelungirea timpului de trombină poate servi ca un indiciu al prezenței disfibrinogenemiei, în cazul în care nu au fost evaluați produșii de degradare a fibrinogenului sau D-dimerii. Deci, la persoanele cu patologii hepatice cronice de durată, valoarea cantitativă a fibrinogenului este în limitele normei, iar valoarea funcțională este

scăzută. Cu toate acestea, nu este bine determinată semnificația clinică a disfibrinogenemiei, precum și valoarea ei în amplificarea riscului de hemoragie la acești pacienți [96].

Totuși, multe din modificările prezentate sunt compensate datorită scaderii proteinelor anticoagulante, cum ar fi proteina C, proteina S, antitrombina, cofactorul II al heparinei, precum și a  $\alpha_2$ -macroglobulinii, care sunt sintetizate de către ficat. Pentru sinteza lor, aceste proteine necesită prezența vitaminei K, care este redusă la pacienții cu patologii hepatice din cauza scăderii nutriționale, a malabsorbției vitaminelor liposolubile sau în cazul prezenței unor obstrucții biliare. La pacienții cirofici frecvent apar dereglări ale procesului de  $\gamma$ -carboxilare a vitaminei K, care se soldează cu creșterea nivelului de vitamină K hipocarboxilată, de care va depinde calitatea și sinteza factorilor de coagulare [97]. Nivelul factorului inhibitor tisular, sintetizat de către celulele endoteliale, variază de la normal spre scădere ușoară în cazul insuficienței hepatice fulminante [98].



Sursă: Caldwell S.H. et all. Hepatology. 2006 (modificată) [99]

Fig. 1.5. Factori ce pot influența sistemul de hemostază la pacienții cu patologii hepatice

În figura 1.5 este dată o reprezentare schematică a multitudinii factorilor prezenți la pacienții cu patologii hepatice care influențează cert sistemul de hemostază, astfel creând condiții favorabile pentru instalarea complicațiilor hemoragice sau trombotice.

De fapt, creșterea riscului de sângerare și dezvoltarea coagulopatiilor la pacienții cu patologii hepatice sunt dependente de numărul și de gradul de deficit al factorilor de coagulare. În majoritatea cazurilor, factorii de coagulare păstrează un echilibru admisibil la pacienții cu patologii hepatice stabile. Cel mai des, dereglări severe în sistemul de hemostază se întâlnesc la pacienții cu patologii hepatice avansate, care prezintă un risc înalt de hemoragii spontane. Dar totuși, nu se poate evidenția vreun factor de coagulare care ar putea aprecia riscul de hemoragie sau gradul de supraviețuire a acestor pacienți [100, 101].

**Sistemul fibrinolitic.** Datele de laborator pun în evidență scăderea gradului de fibrinoliză la 30%-46% dintre pacienții cu patologii hepatice avansate [102-104]. Activitatea fibrinolitică, de obicei, crește odată cu progresarea bolii, dar sunt date ce demonstrează o variație destul de vastă de la caz la caz [101,102, 104-106]. Evaluarea activității fibrinolitice are loc în baza clearance-ului activatorului tisular al plasminogenului (TPA), precum și a altor enzime fibrinolitice, cu excepția activatorului inhibitorului plasminogenului, care nu prezintă o creștere considerabilă [104, 105, 107]. Alterarea sintezei inhibitorilor fibrinolitici și a inhibitorului fibrinolizei activat de trombină (TAFI) la pacienții cu patologii hepatice contribuie la creșterea valorii plasminei circulante. TAFI elimină porțiunile C-terminale ale resturilor de fibrină, care servesc ca site-uri obligatorii pentru activarea plasminogenului. Valorile TAFI sunt considerabil reduse la pacienții cu ciroză hepatică și prezintă o corelare cu gradul de severitate a bolii [108-110]. De asemenea, reabsorbția lichidului ascitic în sistemul circulant ar putea contribui la creșterea activității fibrinolitice în unele cazuri [111].

Importanța clinică a sistemului de fibrinoliză variază mult individual, precum și în funcție de severitatea bolii. Scăderea gradului de fibrinoliză probabil nu va fi un indiciu de risc înalt pentru hemoragie la pacienții cu patologii hepatice. Mai mult de 30% din bolnavii cu ciroză compensată prezintă date de laborator sugestive pentru o accelerare a fibrinolizei, în absența unor manifestări clinice semnificative de sângerare [102-106]. Totuși, pacienții cu patologii hepatice deseori manifestă un răspuns fibrinolitic exagerat în prezența factorilor de stres atât fiziologici, cât și iatrogeni, în special în cazul unor intervenții chirurgicale [107,112-114]. Majoritatea procedurilor chirurgicale stimulează eliberarea de TPA în țesutul afectat, care va induce mecanisme intense antifibrinolitice, ce se vor solda cu o reacție exprimată de fibrinoliză și sângerare [115]. Liza prematură a trombului vascular la locul leziunii poate fi cauza exacerbării hemoragiei. Unele studii demonstrează o asociere între dereglările din



sistemul fibrinolic și hemoragiile din țesuturile moi, hemoragiile varicelare și cele din timpul intervențiilor chirurgicale [104, 105, 106, 115-117], pe când altele nu susțin această idee [101, 117]. De fapt, hemoragiile pot avea loc oriunde, dar sunt mai exprimate în locurile de liză a țesutului. Pacienții cu patologii hepatice dezvoltă sângerări în locurile inciziilor chirurgicale și ale venepuncției, care uneori pot fi severe și refractare la medicația terapeutică [118].

Deci, starea sistemului de fibrinoliză prezintă interes clinic sporit la pacienții cu sindrom hemoragipar persistent, chiar dacă factorii de coagulare și nivelul trombocitelor au valori optime. Diagnosticul poate fi sugerat în baza scurtării timpului de liză a euglobulinelor, care reflectă starea enzimelor fibrinolitice circulante. În cazul în care fibrinoliza este secundară activării coagulării, se va determina un nivel sporit al D-dimerilor, ca urmare a degradării fibrinei. Afectarea severă a sistemului fibrinolic duce la scăderea esențială a nivelului fibrinogenului și  $\alpha_2$ -antiplasminiei, din cauza atât a consumului, cât și a sintezei insuficiente.

Deseori, echilibrul sistemului de hemostază la pacienții cu patologii hepatice este afectat de suprapunerea altor complicații observate la debutul bolii. Insuficiența renală este una din complicațiile frecvent întâlnite la acești pacienți în stadiile avansate, care poate induce anomalii de hemostază. Riscul de sângerare crește, de obicei, datorită disfuncțiilor trombocitare, alterării contactului dintre trombocit și peretele vascular, precum și din cauza anemiei prezente [119].

O altă problemă importantă și frecvent întâlnită la pacienții cu ciroză hepatică sunt infecțiile bacteriene. Endotoxinele bacteriene au capacitatea de a activa cascada de coagulare, fapt determinat în unele studii, care raportează prezența factorului de necroză tisulară în circulație [120]. Alte studii anterioare au relatat date ce sugerează inhibarea coagulării de către endotoxine prin eliberarea substanțelor endogene heparinoide în cazul cirozei hepatice [121]. Toate acestea determină o interrelație a endotoxinelor cu fragmentele de protrombină, astfel sugerând ideea că infecțiile în ciroza hepatică contribuie la determinarea unor dereglări hemostatice asemănătoare CID-lui.

#### **1.4. Aspecte clinice ale dereglărilor în sistemul de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică**

##### ***Coagularea intravasculară diseminată***

Pacienții cu patologii hepatice cronice frecvent relevă date de coagulare intravasculară diseminată (CID) cronică. Este determinată o variație largă a valorilor și a gradului de activitate a diferitor factori de coagulare, precum și reducerea fibrinogenului care ar exercita o funcție adecvată [122]. Multiple studii demonstrează variabilitatea valorilor protrombinei, fibrinopeptidului A, D-dimerilor și a complexului trombin-antitrombinic în rândurile pacienților cu patologii hepatice cronice [123-128]. Administrarea heparinei scade activitatea factorilor de

coagulare și crește nivelul de supraviețuire a fibrinogenului, confirmând prezența coagulării intravasculare [122, 126]. Frecvența manifestărilor CID și gradul de severitate a acesteia corelează cu stadiul bolii, fapt relatat în mai multe studii clinice [123, 124, 128, 129]. La pacienții cu ciroză hepatică în stadii avansate, cu prezența ascitei, se determină valori crescute ale D-dimerilor și scăderea protrombinei în 93%-100% cazuri [111, 124]. Pe când la pacienții în stadiul compensat al bolii, manifestările CID în testele de laborator nu sunt relevante [128, 130, 131].

Mecanismul-trigger de dezvoltare a CID în cadrul patologiilor hepatice avansate este un proces complex care constă în eliberarea de procoagulanți de către hepatocitele afectate, dereglarea clearance-ului factorilor de coagulare activați, reducerea sintezei de inhibitori ai coagulării și trecerea endotoxinelor în circulația portală. Severitatea CID este invers proporțională cu nivelul antitrombinei III și proteinei C, iar nivelul adecvat de antitrombină prelungește eficiența funcțională a fibrinogenului [123, 125, 132]. Factorul tisular determinat în serul pacienților cu ciroză hepatică avansată a fost în corelație cu gradul de severitate a bolii [133], iar endotoxemia este strict asociată cu alterarea nivelului de protrombină și a D-dimerilor, care reprezintă un factor trigger în activarea coagulării [124]. Un alt factor care posedă acțiune procoagulantă este ligidul ascitic. Anume trecerea lui în circulația sistemică poate explica dezvoltarea CID după șuntarea peritoneo-venoasă.

Totuși, importanța clinică a depistării manifestărilor CID în laborator rămâne până la urmă neclară, deoarece defectele hemostatice sunt similare altor modele de laborator, iar afirmarea legăturii nemijlocite de patologia hepatică prezentă este destul de dificilă. CID este mult mai frecventă la pacienții cu asociere de sepsis sau traume, care servesc ca acceleratori ai coagulării intravasculare. De obicei, testele de laborator clasice caracteristice pentru CID prezintă valori similare la pacienții cu ciroză hepatică, dar este mare probabilitatea că ar reflecta un alt tip de modificări prezente în sistemul de hemostază. Cel mai frecvent, pentru diagnosticarea CID sunt relevante valori crescute ale D-dimerilor și produșilor de degradare a fibrinogenului (FDP), primul fiind mult mai exprimat și capabil de a caracteriza atât coagularea cât și fibrinoliza. Pe de altă parte, valorile crescute ale FDP pot reflecta produșii de degradare a fibrinogenului în cadrul disfibrinogenemiei, care este caracteristică pentru pacienții cu patologii hepatice avansate [131]. Însă, un indice important în acest caz ar fi fibrinogenul, care este în limitele normei la pacienții cirofici compensați, iar în cazul unui CID veridic prezintă valori scăzute. Același fenomen este caracteristic și pentru factorul VIII, care în patologiile hepatice are chiar o tendință de creștere.

### ***Hemoragia – manifestare a coagulopatiei la pacienții cu patologii hepatice***

La pacienții cu ciroză hepatică, în special în stadiile avansate, este alterată funcția de sinteză a ficatului. Studiile efectuate în acest domeniu demonstrează prezența modificărilor parametrilor de laborator caracteristici [134]. Acestea au servit drept bază pentru afirmația că în ciroza hepatică decompensată obligatoriu este prezentă coagulopatia de tip hemoragic [135].

Sinteza scăzută a factorilor de coagulare de către celulele hepatice afectate joacă un rol-cheie în apariția dereglărilor în sistemul de hemostază la pacienții cu patologii hepatice. De obicei, afectarea echilibrului fin al factorilor de coagulare și deseori asocierea infecțiilor se soldează cu apariția coagulopatiilor, care cresc riscul hemoragiei [136].

Cel mai frecvent, pacienții cu ciroză hepatică dezvoltă hemoragii din varicele esofagiene cu o frecvență de 20%-33%. Cauzele nemijlocite ale acestor complicații sunt afectarea vasculară locală și creșterea presiunii sangvine. Hemoragia variceală este o complicație cu risc vital înalt, ce atinge o rată a mortalității de 30%-70% [137]. Ca factori de risc ce contribuie la apariția hemoragiilor digestive pot fi: creșterea bruscă a presiunii intraabdominale, ascita, gastropatia portală hipertensivă, dereglările integrității mucoasei gastrice și esofagiene, apariția stigmelor roșii pe suprafața varicelor prezente, precum și hipoprotrombinemia – rezultatul dereglărilor în sistemul de coagulare. Însă, rolul dereglărilor de hemostază în dezvoltarea hemoragiilor varicilare rămâne discutabil [138]. Pe când alte manifestări hemoragice, cum ar fi epistaxisul, gingivoragiile, echimozele, purpura hemoragică, metroragiile și hemoragiile legate de manipulații medicale invazive, pot fi cauzate anume de defectele hemostatice [139, 140].

Este bine cunoscută ideea, că prelungirea timpului de protrombină cu 3 secunde mai mult de normă crește riscul dezvoltării hemoragiilor după procedurile invazive [141]. Dar totuși, în ultimii ani, tot mai multe studii arată că modificările determinate în hemostaza periferică puțin corelează cu gradul și cu volumul sângerării. Spre exemplu, hemoragiile după biopsia hepatică se consideră a fi întâmplătoare și nu pot fi presupuse în baza testelor de laborator efectuate. De asemenea, valorile modificate ale parametrilor de coagulare nu corelează cu apariția hemoragiilor în țesuturile moi și cu hemoragiile varicelere la pacienții cu ciroză hepatică [142-145].

Printre testele de laborator utilizate pentru aprecierea riscului de hemoragie, cel mai vechi și des utilizat este timpul de sângerare. În cazul cirozei hepatice se utilizează pentru a elucida hemostaza primară și competențele răspunsului vasoconstrictor [146, 147], dar totuși timpul de sângerare nu corelează cu scăderea volumului hemoragiei. Un alt test des utilizat este TTPA, care la fel corelează slab cu riscul dezvoltării hemoragiilor la pacienții cu ciroză hepatică [148]. În cazul dat, apare întrebarea: care este gradul de utilitate practică a acestor teste? [149].

Ca o alternativă a testelor standardizate de coagulare, a fost propusă analiza capacității funcționale a trombocitelor, care nu este pe deplin studiată la pacienții cu patologii hepatice și nu este stabilită încă importanța ei în apreciere riscului de hemoragie.

### ***Tromboza***

Păstrarea echilibrului dintre nivelul procoagulanților și al proteinelor anticoagulante determină înlăturarea riscului dezvoltării hemoragiei sau trombozei. Deși hemoragiile apar mai frecvent, totuși dezechilibrul în sistemul de hemostază la pacienții cu patologii hepatice prezintă o hipercoagulare și predispune către complicații trombotice. Un alt factor ce predispune spre tromboză este deficitul de proteine anticoagulante [38, 93, 101, 109, 123, 125, 136]. Valorile antitrombinei, proteinei C și proteinei S variază de la 30% până la 65%, care reprezintă valori normale, și sunt similare cu deficiențele congenitale [36, 101, 109, 130]. La pacienții cu ciroză hepatică se determină nivele crescute ale F VIII, F vW și fibrinogenului, care sunt niște procoagulanți și contribuie la hipercoagulare [150]. Dacă la pacienții cu ciroză este prezentă mutația genei protrombinei, atunci riscul trombozei crește de șase ori [151]. Însă pacienți la care TP este prelungit prezintă o auto-anticoagulare și, prin urmare, sunt protejați de tromboză. Warfarina, necesară din punct de vedere terapeutic în cazul trombozelor, scade nivelul tuturor factorilor coagulanți dependenți de vitamina K, așa ca F II, F VII, F IX și F X, cu 15%-30% de la valoarea inițială. Dar, luând în considerație faptul că la pacienții cu ciroză hepatică în 40%-60% cazuri acești factori sunt scăzuți [88, 89, 90, 152], iar scăderea nivelului protrombinei și F X manifestă efect anticoagulant, nu este necesară o medicație de prevenire a trombozei în cadrul patologiilor hepatice [153].

Complicațiile trombotice se întâlnesc frecvent la pacienții cu patologii hepatice. O serie întregă de necropsii a arătat prezența trombilor la aceste persoane în unul (54%) sau în mai multe organe (22%) [154]. Tromboza venei porte este una din complicațiile care apar în cadrul maladiilor hepatice și este implicată în progresarea bolii [155]. De asemenea și prevalența ei depinde de stadiul bolii: la pacienții compensați, tromboză veni porte se întâlnește la 1%, pe când în stadiile avansate ale bolii se înregistrează la 8%-25% [156, 157]. Deseori, riscul dezvoltării complicațiilor trombotice este legat de gradul de fibroză hepatică, care sugerează ideea că obstrucțiile vasculare datorate fibrozei pot favoriza dezvoltarea trombilor [158]. Există două ipoteze patogenetice care ar susține această idee, ambele fiind implicate în coagulare și chiar pot fi sinergice. Una din ele este axată pe formarea de microemboli. La pacienții cu ciroză hepatică deseori apar leziuni obliterante în vena portă și vena hepatică, ce se soldează cu

formare de microtrombi, care provoacă ischemie tisulară, moarte celulară și progresarea fibrozei organice [155].

O altă ipoteză sugerează că activarea coagulării în sistemul vascular hepatic poate juca un rol important în dezvoltarea și progresarea procesului fibrotic. Trombina, pe lângă faptul că este un procoagulant puternic, mai posedă și acțiuni celulare multiple. Ea mediază cuplarea proteinei C cu receptorii activatori de proteaze [159]. Prin acești receptori, trombina stimulează celulele hepatice stelate, care sunt responsabile de reparația tisulară, prin urmare astfel s-ar putea influența mecanismele de dezvoltare și progresare a fibrozei [160]. Gradul de activitate a receptorilor trombinici este în dependență de severitatea bolii, fapt ce a fost observat atât la oameni [161], cât și la șoareci [162], cu o hipercoagulabilitate din cauza unei mutații în F V (factor V Leiden), ce vine să accelereze procesul fibrotic în ficat. Antagoniștii receptorilor de trombină au demonstrat experimental o protecție antifibrotică la rozătoare [160], iar preparatele anticoagulante au arătat încetinirea procesului fibrotic la șoareci [162]. Mai mult decât atât, s-a observat că heparinele cu masă moleculară joasă previn dezvoltarea fibrozei hepatice induse de injectarea tetraclorurii de carbon la rozătoare [163]. Aceste observații au permis de a trasa o legătură directă între generarea de trombină și gradul de fibroză [164].

Concluzionând cele expuse, putem menționa că pacienții cu patologii hepatice cronice, în special în stadii avansate, nu prezintă doar coagulopatii de tipul hipocoagulării [165, 166] cum se credea anterior, ci din contra – ei manifestă frecvent riscul dezvoltării unei tromboze [167]. Cel mai frecvent, manifestări trombotice au loc la nivelul sistemului portal [156, 157, 164], dar pot fi întâlnite și în alte ramuri vasculare și sunt cauzate de dereglările protrombotice induse de maladie [168].

### **1.5. Managementul tratamentului coagulopatiilor la pacienții cu patologii hepatice**

Hipertensiunea portală, disfuncțiile endoteliale, infecțiile bacteriene și insuficiența renală sunt factori importanți în dezvoltarea diatezelor hemoragice la pacienții cu ciroză hepatică alături de modificările plasmatică și trombocitare. Respectiv, scăderea hipertensiei portale, restabilirea tonusului vascular, tratamentul și profilaxia infecției virale și ameliorarea funcției renale pot fi considerate măsuri de bază minimale în tratamentul și profilaxia sindromului hemoragipar.

Ca principii de bază în tratamentul hemoragiilor sunt actuale utilizarea concentratelor eritrocitare, trombocitare, a plasmei proaspăt congelate, a concentratului de F VIIa recombinat, desmopresinei, fibrinoliticele, trombopoetinei, antibioticelor [169].

Administrarea vitaminei K, în cazul deficitului ei cauzat de colestază, hipotrofie sau tratament antibacterian, este necesară în condițiile creșterii timpului de protrombină [170]. Este suficientă administrarea a 10 mg de vit. K sub formă de soluție injectabilă, pentru a compensa deficitul acesteia la pacienții cu ciroză hepatică. Administrarea perorală, de obicei nu este eficientă [171].

Tactica de tratament și utilizarea preparatelor hemostatice va fi adaptată la situația clinică concretă, precum și la tipul dereglării de coagulare: trombocitopenie, hipofibrinogenemie sau hiperfibrinoliză.

*Plasma proaspăt congelată* (PPC) este des folosită pentru preîntâmpinarea hemoragiilor la pacienții cu ciroză hepatică anterior unor proceduri invazive, în special în cazul prezenței valorilor crescute ale timpului de protrombină și/sau TTPA [172]. De asemenea, PPC este utilizată în cazul hemoragiilor acute variceale, chiar dacă vine în contradicție cu ghidul AASLD [173]. Unele studii in vitro arată că PPC scurtează timpul de protrombină prelungit, dar în ansamblu nu influențează formarea trombinei [174]. Folosirea frecventă a infuziilor de PPC poate crește volumul sângelui circulant, astfel contribuind la creșterea hipertensiunii în vena portă, iar aceasta ar putea favoriza decompensarea și creșterea riscului de sângerare sau de recidivă a hemoragiei din varicele esofagiene.

Uneori, pentru creșterea numărului scăzut de trombocite la pacienții cu ciroză hepatică, se utilizează *concentratul trombocitar*, deși nu este clar care ar fi valoarea estimativă a plachetelor care servește drept indicație pentru administrarea acestui produs. Majoritatea clinicienilor consideră că valorile trombocitelor cuprinse între  $50 \times 10^9/l$  și  $100 \times 10^9/l$  pot servi ca indicație pentru concentratul plachetar, dar aceasta este limitată de valoarea datelor de laborator și a datelor clinice, care indică alte valori critice [174, 175]. Nu este determinată nici doza necesară pentru transfuzie, de regulă se utilizează un concentrat standardizat pentru adult, ce corespunde la  $330 \pm 33 \times 10^9/l$ . Acest regim de tratament crește ne semnificativ valoarea numerică a trombocitelor și nu influențează testele de hemostază în ansamblu. S-a determinat că eltrombopagul – un agonist al receptorilor de trombopoetină – crește numărul trombocitelor la pacienții cu ciroză hepatică mai mult decât concentratul plachetar, dar studiul a fost întrerupt din cauza complicațiilor trombotice apărute [176].

Utilizarea *F VIIa recombinat* este eficientă pentru corecția rapidă a timpului protrombinic și permite efectuarea procedurilor invazive necesare sau corecția hemoragiilor prezente [177]. Acest procedeu stimulează eliminarea fiziologică de trombină în condițiile dereglărilor vasculare, induce activarea funcției trombocitare în condițiile trombocitopeniei și insuficienței renale, fără a crește volumul de sânge circulant [178, 179, 180]. Administrarea

dozelor unice de F VIIa permite scăderea timpului de sângerare, fără a influența timpul de liză a cheagului. Dar utilizarea metodei date de corecție este limitată din cauza costului înalt al preparatului și a posibilității lui de a crește riscul complicațiilor trombotice în 1%-2% cazuri [181].

Eficacitatea măsurilor terapeutice de corecție depind de aprecierea riscului de hemoragie, de costul procedurii și de riscurile efectelor adverse ale măsurii întreprinse. Unele studii demonstrează, că administrarea F VIIa recombinat este mai eficientă și, în complex, mai eficientă decât utilizarea de PPC ca strategie profilactică [182].

*Concentratul complexului protrombinic* a fost o altă oportunitate de tratament al dereglărilor hemostatice în patologii hepatice, dar interesul s-a diminuat odată cu acumularea noilor informații privind interrelația dintre riscurile hemoragice și valorile factorilor de coagulare la acești pacienți [172]. De regulă, acest derivat al plasmei corijează rapid testele prolongate de coagulare și crește valorile factorilor plasmatici, dar are un efect clinic minimal asupra procesului hemoragic și crește substanțial riscul de tromboză.

Preparatele *antifibrinolitice* administrate per os sau intravenos au rolul de a bloca conexiunea dintre fibrină și plasminogen, prin urmare și convertirea lor în plasmină. Conform metaanalizei Cochrane [183], aceste preparate nu sunt eficiente în managementul hemoragiilor acute variceale. Pe când la pacienții cu transplant hepatic ortotopic, antifibrinoliticele vin să scadă ușor riscul de sângerare și necesitatea în transfuzii masive, dar totuși beneficiile clinice rămân mult prea modeste [177, 184].

Concluzionând asupra celor expuse, putem spune că preparatele hemostatice au un rol incert în prevenirea complicațiilor hemoragice și în tratamentul lor la pacienții cu patologii hepatice avansate. Acest fapt este determinat de factorii de risc ce duc la apariția hemoragiilor: hipertensiunea portală, disfuncțiile endoteliale, infecția bacteriană și insuficiența renală, iar dereglările de hemostază fiind mai puțin importante. Unele articole despre problemele de tratament al hemoragiilor variceale nici nu menționează preparatele hemostatice, totodată acordă o atenție deosebită preparatelor vasoconstrictoare, antibioticelor și procedurilor endoscopice [185].

Preparatele *anticoagulante* sunt un alt grup care tot mai frecvent vine în ajutorul clinicștilor în tratamentul coagulopatiilor de origine trombotică la pacienții cu patologii hepatice, anterior fiind considerate contraindicate. Acești pacienți nu posedă o protecție antitrombotică, deși nu este determinat gradul de risc aterotrombotic vizavi de persoanele fără patologie hepatică [186]. În cazul complicațiilor trombotice prezente, preparatele anticoagulante

și antiagregante sunt indicate ca profilaxie secundară, chiar dacă pacienții manifestă trombocitopenie severă, riscul de hemoragie nu va fi semnificativ.

Astfel, în baza analizei situației în domeniu, reflectată în literatura de specialitate ( în care sunt date certe privind importanța ficatului în sistemul de hemostază și multitudinea modificărilor în acest sistem pe fond de patologii hepatice ce determină dezvoltarea unor complicații fatale) ne-am propus de a identifica manifestările clinice ale sindromului hemoragipar și frecvența lor la pacienții cu ciroză hepatică în diferite stadii ale bolii, a determina posibilele corelări a acestora cu sindroamele clinice de bază prezente, de asemenea am intenționat de a depista factorii de risc ce determină complicațiile hemoragipare și posibilitățile de corecție a acestora. Drept *scop al acestui studiu* a fost: studierea 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.

Reeșind din scopul studiului am trasat următoarele *obiective*:

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



## 1.6. Concluzii la capitolul 1

1. Sistemul de hemostază reprezintă un pilon de bază în menținerea homeostazei organismului uman, funcționalitatea adecvată a căruia este în dependență directă de starea funcțională a ficatului.
2. Dereglările de coagulare la pacienții cu patologii hepatice sunt multifactoriale și depind de modificările produse în echilibrul fin prezent între proteinele pro- și anticoagulante.
3. Reducerea nivelului factorilor pro- și anticoagulanți în cadrul patologiilor hepatice este influențată de unele complicații ce se pot asocia, și anume: asocierea infecțiilor, apariția dereglărilor colestatice, prezența posibilelor dereglări renale etc.
4. Determinarea modificărilor de laborator ale parametrilor de hemostază nu poate prevedea cu certitudine o posibilă complicație hemoragică.
5. În cadrul patologiilor hepatice, în măsură practic egală se pot instala complicații atât hemoragice, cât și de origine trombogenă, ultimele fiind mai slab diagnosticate.
6. Măsurile terapeutice aplicate pentru corecția dereglărilor de hemostază deseori sunt ineficiente, majoritatea prezentând riscul dezvoltării complicațiilor trombotice.
7. Perfuziile masive de plasmă proaspăt congelată accentuează hipertensiunea portală existentă, astfel prezentând un risc pentru exacerbarea hemoragiilor varicelare.

## 2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

### 2.1. Caracteristica materialului clinic

Materialul clinic a fost selectat în baza Spitalului Clinic Republican, în cadrul secției de hepatologie, or. Chișinău, Republica Moldova, în perioada 2003-2006.

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 care au suportat splenectomie în scopul corijării hipersplenismului, 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.

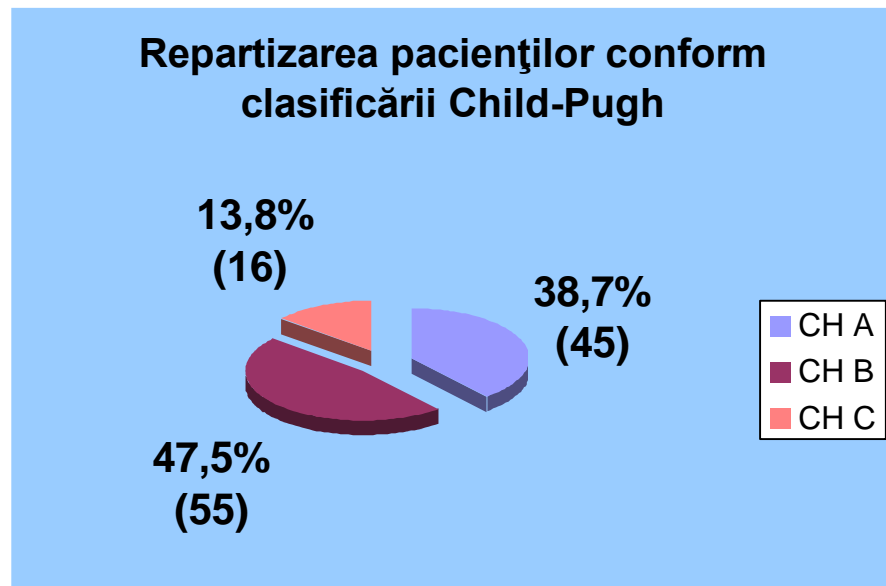
În funcție de stadiul bolii, pacienții au fost repartizați conform clasificării Child-Pugh a cirozei hepatice (Tabelul 2.1).

Tabelul 2.1. Clasificarea Child-Pugh a cirozelor hepatice

| <b> criterii</b>        | <b> 1 punct</b>       | <b> 2 puncte</b>        | <b> 3 puncte</b>      |
|-------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|
| Bilirubina serică       | <35 $\mu\text{mol/l}$ | 35-50 $\mu\text{mol/l}$ | >50 $\mu\text{mol/l}$ |
| Albumina serică         | >35 g/l               | 28-35 g/l               | <28 g/l               |
| Ascita                  | absentă               | moderată                | importantă            |
| Encefalopatia           | absentă               | stadiul I sau II        | stadiul III – coma    |
| Indice de protrombină % | >50%                  | 40-50%                  | <40%                  |

- pacienți cu stadiul A al cirozei hepatice, care au acumulat 5-6 puncte conform clasificării;
- pacienți cu stadiul B al cirozei hepatice, care au acumulat 7-9 puncte conform clasificării;
- pacienți cu stadiul C al cirozei hepatice, care au acumulat 10-15 puncte conform clasificării.

În figura 2.1 este prezentată repartizarea pacienților cu ciroză hepatică, care au constituit lotul de studiu, în funcție de stadiul bolii.



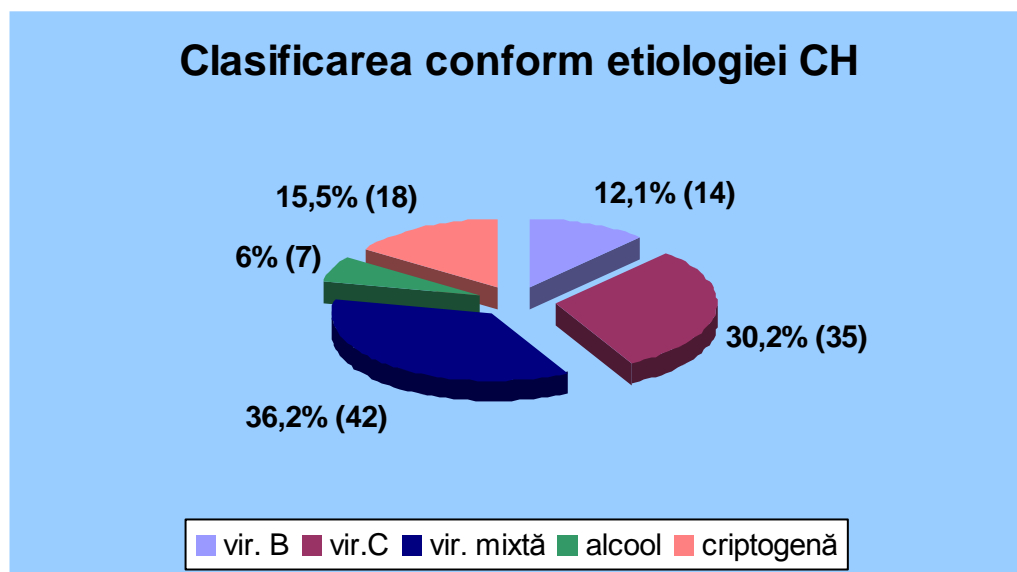
Notă: CH – ciroză hepatică; A, B, C – stadiile cirozei hepatice conform clasificării Child-Pugh.

Fig. 2.1. Componența lotului de studiu în funcție de stadiul bolii

Conform gradului de compensare a cirozei hepatice, s-au format următoarele loturi: compensați – 45 (38,7%); subcompensați – 55 (47,5%); decompensați – 16 (13,8%).

În funcție de etiologia bolii, au fost formate 5 grupuri de studiu (Figura 2.2):

- ciroza hepatică de etiologie virală B, confirmată prin efectuarea markerilor 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 virusuri, confirmată prin markerii virali caracteristici;
- ciroza hepatică de etiologie alcoolică, unde a fost exclusă etiologia virală sau alți factori și a fost determinat consumul de alcool în abuz;
- ciroză hepatică de altă etiologie, unde s-au inclus combinările dintre factorul viral și cel toxic etilic, combinările toxice de altă genă și cele criptogene.



Notă: CH – ciroză hepatică; vir. – virală.

Fig. 2.2. Repartizarea etiologică a lotului de studiu

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 funcție 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±7,2 ani (33-65 ani).

**Lotul - martor** a fost constituit din 30 de persoane practic sănătoase – 50% (15) femei și 50% (15) bărbați, cu vârsta medie 36,19±2,56 ani, în absența patologiei hepatice în anamneză, lipsa maladiilor gastrointestinale, bolilor aparatului cardiovascular și ale 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.

Caracteristica clinică a pacienților incluși în studiu a fost efectuată în baza următoarelor sindroame clinice:

- *Sindromul astenovegetativ*, ce a inclus: astenie fizică, oboseală rapidă, dereglarea somnului, labilitate emoțională, scăderea memoriei.
- *Sindromul dispeptic*, caracterizat prin metiorism, greață, vomă, eructații, pirozis, scaun frecvent sau constipații, gurguiment intestinal, ce se instalează mai frecvent sau se intensifică după alimentație.
- *Sindromul dolor*, manifestat prin dureri de diferită intensitate cu localizare în regiunea hipocondrului drept, stâng și/sau epigastru.

- *Sindromul de hipertensiune portală*, reprezentat de prezența ascitei, rețelei venoase pe abdomen, splenomegaliei.
- *Sindromul hemoragipar*, manifestat prin: epistaxis, gingivoragii, echimoze, vasculită secundară și hemoragii din vasele esofaiene.
- *Insuficiența hepatică* a fost apreciată în baza gradului de encefalopatie, a mirosului hepatic și eritemului palmar.
- *Sindromul icteric*, ce s-a exteriorizat prin icter sclero-tegumentar de intensitate variată, pruritul cutanet.
- *Sindromul endocrin*, caracterizat prin prezența „stelulelor vasculare”, ginecomastiei, atrofiei testiculare.
- *Hepatomegalia, splenomegalia*, apreciate la evaluare obiectivă și prin investigațiile instrumentale.
- *Febra*, având valorile cuprinse între 37 și 37,9°C
- *Scăderea ponderală*, apreciată de la debutul manifest al bolii.
- *Ginecomastia*, ca urmare a deficitului de metabolizare sau de conjugare a hormonilor.
- *Hipogonadismul*, manifestat prin: atrofie testiculară, modificarea caracterelor sexuale secundare, pierderea libidoului și impotență, caracteristice pentru bărbați, și modificarea distribuției țesutului celuloadipos, oligomenoree sau amenoree și infertilitate, caracteristice pentru femei.

## **2.2. Metodele de cercetare folosite în loturile studiate**

În scopul stabilirii diagnosticului și aprecierii gradului de afectare a ficatului, au fost evaluate paraclinic sindroamele de bază, caracteristice cirozei hepatice.

➤ Sindromul citolitic a fost apreciat în baza valorilor transaminazelor ALT și AST, care au fost determinate prin metoda optică unificată cu 2,4 dinitrofenilhidrazină după metoda S. Reitman, S. Frankel în mcmol/ml/oră (Сучков А. В. 1968).

➤ Sindromul colestatic a fost studiat în baza determinării bilirubinei serice și fracțiilor ei prin metoda diazometrică (L. Iendrassik, 1936), fosfatazei alcaline cu ajutorul testului fotometric standardizat (Germania),  $\gamma$ -glutamiltanspeptidaza prin metoda fotometrică propusă de G. Szasz, J. Persijn, 1974.

➤ Sindromul hepatodepresiv a fost reflectat prin aprecierea proteinei generale prin metoda unificată de biuret, la determinarea albuminei serice s-a folosit metoda calorimetrică cu bromcresol.

➤ 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 cea secundară, folosind metode tradiționale.

➤ Hemostaza primară a fost investigată prin aprecierea numărului de trombocite (norma  $180-320 \times 10^9/l$ ) cu ajutorul metodei microscopice tradiționale în frotiul sangvin Fonnio, de asemenea a fost apreciată funcția de agregare a trombocitelor sub influența inductorilor agregării: ADP (norma  $10''-60''$ ), adrenalina (norma  $30''-60''$ ), colagenul (norma  $30''-60''$ ), s-a fixat timpul apariției aglutinării în eprubeta cu plasmă trombocitară la adăugarea inductorului agregării. De asemenea, ca inductor al agregării trombocitelor s-a utilizat preparatul BioR 0,5%, aplicând metoda calitativă macroscopică de apreciere a funcției de agregare.

A fost obținut brevet de invenție pentru propunerea de a utiliza preparatul BioR 0,5% în calitate de inductor al agregării trombocitelor in vitro. Invenția se referă la domeniul medicinei, și anume e un procedeu de laborator utilizat pentru aprecierea funcției de agregare a trombocitelor.

Este cunoscută metoda calitativă macroscopică de apreciere a funcției de agregare a trombocitelor, care constă în determinarea vizuală a prezenței sau absenței agregatelor trombocitare în eprubeta studiată, ce conține plasmă trombocitară și stimulator al agregării.

Pentru realizarea metodei sunt necesare:

1. Soluție de citrat de Na de 3,8% (pentru colectarea sângelui și pregătirea plasmei trombocitare folosite în reacție).
2. Soluție de inductor al agregării – adenzindifosfat (ADP) în soluție izotonică de NaCl.
3. Baie de apă la  $37^{\circ}\text{C}$ .
4. Cronometru.

Ca material de studiu se folosește plasma trombocitară, cea mai optimală fiind concentrația standardizată de trombocite ( $250000$  în 1 mcl). Se recomandă, cu 7-10 zile până la investigare, să fie excluse toate preparatele ce ar putea inhiba agregarea normală a trombocitelor.

Pentru determinare în eprubetă se iau 0,2 ml plasmă trombocitară și se pune pe baia de apă la  $37^{\circ}\text{C}$  pe 1 minut, apoi se adaugă 0,1 ml de inductor al agregării (ADP) și imediat se

pornește cronometrul. Eprubeta se agită permanent și se apreciază timpul formării agregatelor trombocitare. Valori normale ale agregării sunt considerate în limitele 10-60 secunde.

Prin metoda macroscopică poate fi apreciată agregarea trombocitelor sub influența colagenului, adrenalinei și ristocetinei (ristomicinei).

Este cunoscută utilizarea preparatului BioR soluție 0,5% în tratamentul hepatitelor virale B și C, hepatitelor cronice virale mixte, în ciroza hepatică compensată și subcompensată, în tuberculoza pulmonară, stomatite, parodontite marginale și plăgile postoperatorii [2].

Problema rezolvată de invenție este mărirea diapazonului de preparate ce pot servi ca inductori ai agregării trombocitelor in vitro.

Esența invenției constă în utilizarea preparatului BioR soluție 0,5% în calitate de inductor al agregării trombocitelor.

Rezultatul invenției constă în mărirea diapazonului de preparate care pot servi ca inductori ai agregării trombocitelor in vitro.

Prioritatea invenției este determinată de mărirea diapazonului de preparate, ce pot servi ca inductori ai agregării trombocitelor in vitro.

În calitate de inductor al agregării trombocitelor a fost folosit preparatul BioR sub formă de soluție de 0,5%.

Studiul dat a fost efectuat în secția hepatologie a Spitalului Clinic Republican, or. Chișinău. Ca material de studiu au servit pacienți internați în secție, la care a fost apreciată funcția de agregare a trombocitelor, folosind ca inductori ADP, adrenalina și colagenul. De asemenea s-a încercat posibilitatea de a induce agregarea trombocitelor cu preparatul BioR, soluție 0,5%, prin aceeași metodă de determinare.

**Metoda aprecierii agregării trombocitelor cu soluție BioR 0.5%** (metoda macroscopică calitativă descrisă anterior)

*Principiul metode.* Vizual se apreciază prezența sau absența agregatelor trombocitare în eprubeta studiată, ce conține plasmă trombocitară și un inductor al agregării acestora (în cazul dat s-a utilizat BioR).

*Necesarul.* Plasma trombocitară; Soluție BioR 0,5%; baie de apă 37°C; cronometru.

*Modul de apreciere.* Într-o eprubetă se iau 0,2 ml de plasmă trombocitară și se plasează în baia de apă la 37°C. Peste 1 minut s-a adăugat 0,1 ml de sol. BioR 0,5% (ca inductor al agregării) și imediat a fost pornit cronometrul. Agitând permanent eprubeta, a fost fixat timpul apariției agregatelor trombocitare.

**Exemplu:** La pacientul Z, internat în secția hepatologie a Spitalului Clinic Republican, la baza Catedrei de Medicina Internă № 4 a USMF „N. Testemițanu”, cu diagnosticul de ciroză

hepatică a fost determinată agregarea trombocitelor folosind ca inductor al agregării preparatul BioR în soluție 0,5%; formarea agregatelor trombocitare s-a observat peste 210 secunde de la începutul reacției.

Studiul inițial a inclus 55 de pacienți cu ciroză hepatică de diferită etiologie și diferit stadiu al bolii, internați consecutiv în secția hepatologie a Spitalului Clinic Republican, la baza Catedrei de Medicina Internă №4 a USMF „N. Testemițanu”, la care s-a apreciat agregarea trombocitelor, folosind ca inductor sol. BioR.

La pacienții studiați, apariția agregatelor trombocitare s-a fixat între 100 secunde și 300 secunde de la începutul reacției. Analizând datele obținute, s-a observat o corelație pozitivă veridică între rezultatele agregării trombocitelor cu ADP, adrenalina și colagen cu rezultatele obținute la agregarea trombocitelor cu BioR la aceiași pacienți.

Pentru a avea un grup de comparație, aceiași analiză a fost efectuată și la 30 de persoane practic sănătoase. S-a determinat formarea agregatelor trombocitare, în medie reacția fiind fixată la 64 secunde  $\pm 3$ , minimum fiind – 29secunde, iar maximum – 114secunde. Deci, reacția de agregare a trombocitelor, indusă de sol. BioR, a fost fixată atât la pacienții cu ciroză hepatică cât și la persoane practic sănătoase.

La analiza statistică a datelor obținute s-a observat o corelație între stadiul bolii și rezultatele obținute.

➤ Hemostaza secundară a fost evaluată în dependență de faza de coagulare. Faza I s-a apreciat prin determinarea: timpului de tromboplastină parțial activată (TTPA) – metoda H. Bergerhart, L. Roka, 1954 (norma 38"-55"). Pentru aprecierea fazei II a coagulării s-a determinat indicele protrombinic (IP) – metoda Quick (norma 90-105%). Faza III, de fibrinogeneză, a fost estimată în baza timpului trombinic (TT) apreciat prin metoda standardizată (norma 28"-33"), determinarea concentrației fibrinogenului (Fbg) – norma 2-4 g/l, Пырбепр P.A., 1961, aprecierea activității factorului XIII prin determinarea lizei cheagului de fibrină sub influența acidului monocloracetic de 5%, testele de paracoagulare: cu etanol (Godal, 1971) și sulfat de protamină (Lotallo, 1971), care în normă sunt negative [187, 188].

➤ Activitatea fibrinolică (AF) a fost apreciată prin metoda euglobulinică (M. Buckel, 1974), cu norma fiind 180- 300 minute.

➤ Anticoagulanții fiziologici: antitrombina III (AT III) a fost apreciată folosind testul ReaKlot – AT III (HIO „PEHAM”, Moscova) – metoda U. Abildgaard (norma 80-120%), 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  $1,1 \pm 0,4$ ) [189, 190].

Pentru evaluarea 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 a fost utilizat chestionarul AUDIT (*Alcohol use disorders identification test*), care a fost elaborat de către specialiștii Organizației Mondiale a Sănătății (în anexe). Acest chestionar constă din 10 întrebări, fiecare fiind cu răspunsuri apreciate de la 0 la 4 puncte; în cazul scorului final mai mare de 8 este înalt sugestiv pentru intoxicație alcoolică cronică [191, 192].

Aprecierea stării ficatului s-a completat cu ecografia abdominală și ECO-Doppler a sistemului portal (cu aprecierea dimensiunilor ficatului și splinei, a venei porte și venei lienalis, precum și determinarea volumului și vitezei fluxului sangvin prin acestea), scintigrafia hepatică cu folosirea tecnețiu (Tc) radioactiv. Pentru a pune în evidență prezența patologiilor concomitente sau a complicațiilor cirozei hepatice, s-a efectuat: fibroesofagogastroduodenoscopia (FEGDS) și/sau Rx-grafia esofagului și stomacului (cu aprecierea gradului de dilatare a vaselor esofagiene), la necesitate irigoscopia (pentru excluderea cancerului de colon), în cazuri dificile sau dubioase s-a efectuat tomografia computerizată a abdomenului.

Datele obținute în urma investigațiilor clinice, de laborator și instrumentale au fost incluse în fișe speciale, care elucidau debutul maladiei de la momentul stabilirii diagnosticului de ciroză hepatică, factorii etiologici ai bolii, caracteristica sindroamelor clinice prezente și rezultatele testelor de laborator și instrumentale.

### **2.3. Metode utilizate la analiza rezultatelor obținute**

Analiza datelor obținute a fost realizată cu ajutorul programelor Epi Info 7 și EXCEL în cadrul Microsoft Office, aplicînd funcțiile și modulele acestor programe.

Prelucrarea statistică a materialului de studiu a permis calcularea ratelor, valorilor medii ale indicatorilor de proporție.

$$\frac{X * 10^n}{Y} \quad (1),$$

unde :

X - eveniment

Y - mediu care a produs acest eveniment

$10^n$  - multiplicator

MEDIA PONDERATĂ

$$\overline{X}_{ap.} = \frac{\sum_{i=1}^{n=15} xf}{\sum_{i=1}^{n=15} f(n)} \quad (2),$$

unde :

$\sum_{i=1}^{n=15} xf$  - suma produselor variantelor și frecvențelor

$\sum_{i=1}^{n=15} (n)$  - numărul de observații

PROPORȚIA

$$\frac{X * 100}{Y + X} \quad (3),$$

unde:

X - o parte din fenomen

Y + X - fenomen întreg

Verificarea indicilor obținuți a fost efectuată prin calcularea erorilor standard.

## EROAREA STANDARD PENTRU VALORILE RELATIVE

$$ES = \sqrt{\frac{P_e q_e}{n}} \quad \text{sau} \quad ES = \sqrt{\frac{P_e q_e}{n-1}} \quad n \leq 120 \quad (4),$$

unde:

ES - eroarea standard;

$P_e$  - probabilitatea evenimentului

$q_e$  - contraprobabilitatea evenimentului,  $q = 100 - P$

n - numărul de observații

## EROAREA STANDARD PENTRU VALORILE MEDII

$$ES_M = \frac{\sigma_x}{\sqrt{n}} \quad (5),$$

unde:

$ES_M$  - eroarea standard

$\sigma$  - abaterea standard

n - numărul observațiilor

## COMPARAREA STATISTICĂ

$$t_{calc.} = \frac{D}{\sigma D} = \frac{|M_1| - |M_2|}{\sqrt{ES_1^2 + ES_2^2}} \quad (6),$$

unde:

t = testul de semnificație

D = diferența dintre valorile medii sau procentuale

$\sigma D$  = eroarea diferenței

Ulterior stabilim valoarea lui „t tabelar” în felul următor: dacă numărul frecvențelor celor două eșantioane depășește suma de 120, atunci valoarea lui „t tabelar” o cunoaștem ca fiind 1,96 pentru un  $p = 0,05$  (5%); respectiv 2,58 pentru  $p = 0,01$  (1%) sau 3,29 pentru  $p = 0,001$  (0,1%).

Dacă numărul însumat de frecvențe al celor două eșantioane ce se compară este mai mic de 120 de frecvențe, atunci valoarea lui „t tabelar” o citim în tabela testului t în gradul de libertate dat de numărul însumat de frecvențe minus 2.

Gradul de libertate pentru două grupuri de observație se determină după formula:

$$\gamma = (n_1 + n_0) - 2 \quad (7),$$

unde:

$\gamma$  – gradul de libertate

$n_1$  – numărul pacienților în lotul de studiu

$n_0$  – numărul pacienților în lotul de referință.

Interpretarea datelor obținute se face astfel: dacă valoarea lui „t calculat” este mai mare decât valoarea lui „t tabelar”, atunci diferența dintre cele două valori medii sau dintre cele două probabilități este semnificativă din punct de vedere statistic.

„t calculat” > „t tabelar” = diferență **semnificativă** statistic. Dacă, din contra, valoarea lui „t calculat” este mai mică decât valoarea lui „t tabelar”, atunci diferența dintre cele două medii sau cele două probabilități este nesemnificativă din punct de vedere statistic.

„t calculat” < „t tabelar” = diferență **nesemnificativă**. Pentru exemplificare și verificare, în același timp, se vor lua aceleași exemple pe care le-am apreciat, sub aspectul semnificației diferenței și cu ajutorul erorii diferenței.

Analiza de corelație dintre variabilele continue a fost analizată prin determinarea coeficienților de corelație Pearson (când variabilele erau aproximativ normal distribuite), respectiv Spearman (în caz că variabilele nu erau normal distribuite sau erau de ordine).

$$r_{xy} = \frac{\sum_{i=1}^{n=15} d_x d_y}{\sqrt{\sum_{i=1}^{n=15} d_x^2 \sum_{i=1}^{n=15} d_y^2}} \quad (8),$$

unde:

$r_{xy}$  = coeficientul de corelație

$\sum_{i=1}^{n=15} d_x d_y$  = suma produselor dintre abaterile de la media aritmetică a valorilor frecvențelor celor două fenomene (x și y) ce se corelează

$\sum_{i=1}^{n=15} d_x^2$  = suma pătratelor abaterilor de la media aritmetică a valorilor frecvențelor fenomenului x

$\sum_{i=1}^{n=15} d_y^2$  = suma pătratelor abaterilor de la media aritmetică a valorilor frecvențelor fenomenului y

În medicină întâlnim, de obicei, valori ale coeficientului de corelație intermediare valorilor -1 și +1. Pentru interpretarea intensității legăturii de dependență dintre fenomene, se utilizează următoarele criterii:

- ✓ valoarea coeficientului de corelație cuprinsă între  $\pm 1$  denotă o corelație foarte puternică între fenomene;

- ✓ valoarea coeficientului de corelație cuprinsă între  $\pm 0,99$  și  $\pm 0,70$  denotă o corelație puternică;
- ✓ valoarea coeficientului de corelație cuprinsă între  $\pm 0,69$  și  $\pm 0,30$  denotă o corelație medie între fenomene;
- ✓ valoarea coeficientului de corelație cuprinsă între  $\pm 0,29$  și  $\pm 0,0$  exprimă existența unei corelații slabe între fenomene;
- ✓ valoare coeficientului de corelație 0 denotă că legătura dintre fenomene în mod practic o considerăm inexistentă. Cele două fenomene studiate evoluează deci independent unul față de altul.

### **Metoda de analiză canonică**

În baza formulei (1) se obține un coeficient, care este numit canonic și reprezintă coeficientul de corelație, care leagă combinațiile liniare cele mai strâns corelate.

$$\lambda = B(d)/ W(d) \quad (1)$$

unde:

W- dispersia internă dintre grupe de la media

d- variabilă

Prin  $\lambda$  se determină coeficientul canonic funcției discriminante, care este utilizată pentru calcularea coeficientului de corelație canonic (2).

$$r_n = \sqrt{(\lambda_n / 1 + \lambda_n)} \quad (2)$$

Coeficientul de corelație canonic se determină pentru fiecare factor de risc. Cu cât mai mare este  $r_{1,2,3...n}$ , cu atât este mai mare factorul de risc [193].

### **2.4. Concluzii la capitolul 2**

1. Rezumând datele expuse mai sus, putem menționa că studiul dat este bazat pe analiza rezultatelor investigațiilor clinice și paraclinice a 116 pacienți cu ciroză hepatică de diferită etiologie și diferit stadiu al bolii conform clasificării Child-Pugh.

2. În scopul stabilirii diagnosticului, au fost utilizate metode eficiente și performante, care au permis confirmarea diagnosticului, stabilirea stadiului bolii și aprecierea nivelului modificărilor din sistemul de hemostază la acești pacienți.

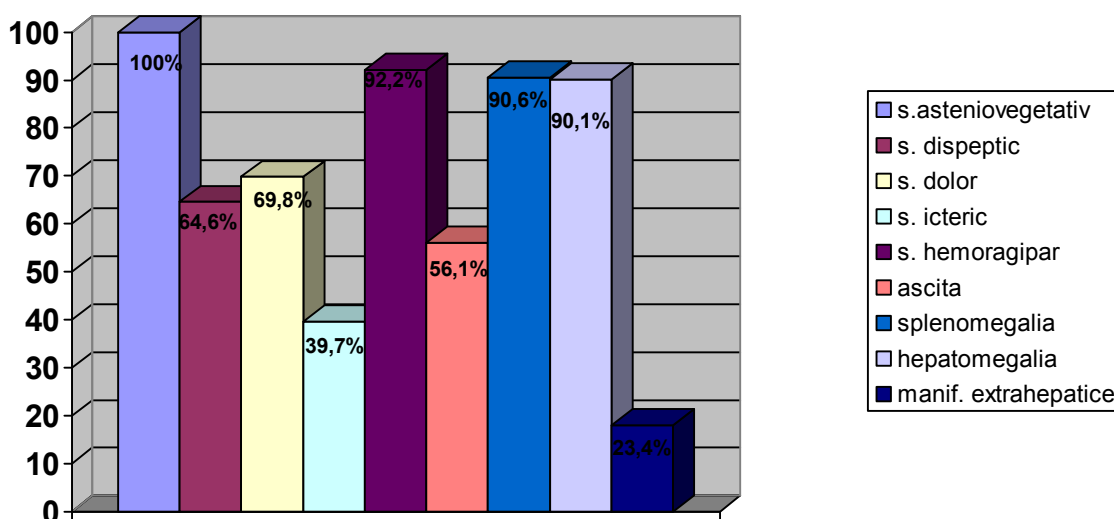
3. Analiza datelor obținute a fost efectuată cu ajutorul funcțiilor și modulelor unor programe statistice competente, precum Epi Info 7 și EXCEL din pachetul Microsoft Office la calculatorul personal.

### 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: astenovegetativ (astenție fizică, oboseală rapidă, dereglarea somnului), dispeptic (meteorism, greață, vomă, eructații, pirozis, scaun frecvent, constipații, gurguiment intestinal), sindromul dolo (dureri în hipocondrul drept, în hipocondrul stâng, în regiunea epigastrică, dureri difuze în abdomen și/sau în etajul inferior al abdomenului), evaluarea hipertensiunii portale (ascita, prezența rețelei venoase abdominale, splenomegalie), sindromul hemoragipar (epistaxis, gingivoragii, echimoze, modificări vasculitice, hemoragie digestivă superioară sau inferioară), sindromul icteric, semne extrahepatice prezente (febră, scădere ponderală, hipogonadism, ginecomastie).

Manifestările clinice întâlnite la pacienții studiați sunt prezentate în figura 3.1



Notă: s. – sindromul.

Fig. 3.1. Caracteristica clinică a pacienților incluși în studiu

Analizând manifestările clinice la pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiu, am atestat prezența sindromului astenovegetativ la toate persoanele – 100% (116 pacienți). De asemenea,

se remarcă 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 au fost depistate practic la toți pacienții examenați. 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% cazuri (75 pacienți). Frecvența destul de înaltă a acestor sindroame este datorată probabil 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 în 2,6% (3) cazuri. La examenul EcoDoppler al sistemului portal s-a determinat creșterea dimensiunilor venei porte la 51 bolnavi (43,9%), iar vena lienală a fost apreciată cu 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. Manifestări extrahepatice au fost atestate în 23,4% (24) și au fost determinate de febră în 12,9% cazuri (12 persoane), hipogonadism în 6,1% (7 pacienți) și ginecomastie relevată la 4,4% (5 pacienți de sex masculin).

### 3.2. Caracteristica sindromului hemoragipar la pacienții cu ciroză hepatică.

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 ale sindromului hemoragipar au fost înregistrate: epistaxisul în 75,8% (88 pacienți), gingivoragiile în 50% (58 pacienți), echimoze s-au determinat la 28,4% (33 bolnavi), manifestări cutanate vasculitice – 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 atesta o diferență semnificativă a frecvenței în funcție de sexul pacienților (Tabelul 3.1).

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 importantă statistic ( $p < 0,05$ ).

Sindromul hemoragipar s-a întâlnit cu o frecvență practic egală la pacienții cu ciroză hepatică în stadiile Child-Pugh B și C, pe când în stadiul Child-Pugh A aceste modificări au fost mai rare, fără diferențe statistic veridice în loturile studiate ( $p > 0,05$ ) (Figura 9).

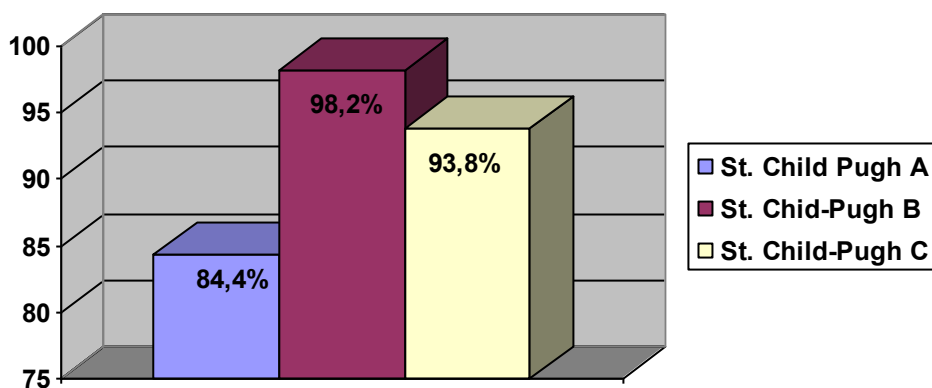


Fig. 3.2. Frecvența sindromului hemoragipar în dependență de stadiul Child-Pugh

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 funcție de stadiul Child-Pugh

| Manifestări clinice    | Child-Pugh A<br>(n=45) | Child-Pugh B<br>(n=55) | Child-Pugh C<br>(n=16) |
|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 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 dovedit că cele mai frecvente manifestări hemoragice au fost prezentate prin: epistaxis, gingivoragii și echimoze, fiind mai exprimate la pacienții cu ciroză hepatică în stadiile Child-Pugh B și C ( $p < 0,05$ ), pe când modificări vasculitice și hemoragiile digestive au fost constatate mai rar în lotul studiat și nu au prezentat o diferență statistică ( $p > 0,05$ ).

Privind repartizarea clinicii 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 de 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

| <b>Manifestări clinice</b> | <b>Pacienți cu CH virală (n=91)</b> | <b>Pacienți cu CH etilică (n=7)</b> | <b>Pacienți cu CH de altă etiologie (n=18)</b> |
|----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--|
| 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 dintre cele mai frecvente manifestări ale sindromului hemoragipar, indiferent 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 dintre 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

În studiul nostru, factorii trombocitari au fost evaluați atât din punct de vedere cantitativ, cât și calitativ. Pentru aprecierea unor particularități clinico-paraclinice la pacienții cu ciroză

hepatică, au fost evaluate numărul trombocitelor și capacitatea de agregare a acestora în funcție de stadiul bolii, de etiologia cirozei hepatice, precum și în funcție de sex și vârsta pacienților.

### ***Lotul-martor***

Analizând factorii trombocitari în lotul-martor (n=30 persoane), am constatat următoarele valori: trombocitele –  $240,9 \pm 6,7 \times 10^9/l$ , agregarea trombocitelor cu ADP a constituit  $25,4 \pm 0,8$  secunde, cu adrenalină –  $38,8 \pm 0,7$  și cu colagen –  $46,8 \pm 0,7$  secunde.

În cazul utilizării sol. Bior 0,5% în calitate de inductor al agregării, rezultatul evaluării a constituit  $64 \pm 3$  secunde. La persoanele sănătoase nu s-au observat diferențe statistice importante la analiza numerică și funcțională a trombocitelor ( $p > 0,05$ ). Ulterior a fost înaintată cererea în scopul obținerii brevetului de invenție pentru utilizarea preparatului sol. BioR ca inductor al agregării trombocitelor in vitro.

### ***Ciroză hepatică***

Prin evaluarea factorilor trombocitari la pacienții din lotul de studiu s-a remarcat diminuarea nivelului numeric de trombocite la  $106,35 \pm 5,3 \times 10^9/l$  ( $p < 0,001$ ). De asemenea, evaluând capacitatea de agregare a trombocitelor, am determinat diminuarea acesteia prin creșterea timpului de formare a agregatelor: agregarea trombocitelor cu adrenalină –  $198,6 \pm 8,7$  secunde ( $p < 0,001$ ), agregarea trombocitelor cu ADP –  $166,2 \pm 9,3$  secunde ( $p < 0,001$ ), agregarea trombocitelor cu colagen –  $225,2 \pm 7,6$  secunde ( $p < 0,001$ ), iar evaluarea agregării trombocitelor cu sol. BioR 0,5% a constituit  $179,3 \pm 13,3$  secunde ( $p < 0,001$ ) (Tabelul 3.4).

Tabelul 3.4. Factorii trombocitari la pacienții cu ciroză hepatică

| <b>Indicii evaluați</b>                      | <b>Lotul martor<br/>(n=30)</b> | <b>Pacienții cu<br/>CH(total)<br/>(n=116)</b> | <b>p</b>    |
|--|--------------------------------|---|-------------|
| Trombocite ( $n \times 10^9/l$ )             | $240,9 \pm 6,7$                | $106,35 \pm 5,3$                              | $p < 0,001$ |
| Agregarea trombocitelor cu adrenalină (sec.) | $38,8 \pm 0,7$                 | $198,6 \pm 8,7$                               | $p < 0,001$ |
| Agregarea trombocitelor cu ADP (sec.)        | $25,4 \pm 0,8$                 | $166,2 \pm 9,3$                               | $p < 0,001$ |
| Agregarea trombocitelor cu colagen (sec.)    | $46,8 \pm 0,7$                 | $225,2 \pm 7,6$                               | $p < 0,001$ |
| Agregarea trombocitelor cu BioR 0,5%         | $64 \pm 3,0$                   | $179,3 \pm 13,3$                              | $p < 0,001$ |

Notă: CH – ciroză hepatică; ADP – adenozindifosfat; p – diferența indicilor față de lotul martor.

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 –  $106,3 \pm 6,4 \times 10^9/l$ , fiind scăzute semnificativ față de lotul-martor ( $p < 0,001$ ). Capacitatea de agregare a trombocitelor era prelungită față de lotul-martor: agregarea cu adrenalină –  $196,6 \pm 12,2$  sec., cu ADP –  $167,2 \pm 12,8$  sec. și agregarea trombocitelor cu colagen a constituit –  $224,4 \pm 10,4$  sec., toți parametrii având o semnificație înaltă statistic ( $p < 0,001$ ). (Tabelul 3.5)

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 –  $200,7 \pm 12,7$  sec., cu ADP –  $165,0 \pm 13,7$  sec. și agregarea cu colagen –  $225,9 \pm 7,7$  sec., toate valorile fiind mai prelungite față de lotul-martor cu semnificație statistică înaltă ( $p < 0,001$ ) (Tabelul 3.5).

Tabelul 3.5. Variația factorilor trombocitari în funcție de sexul pacienților

| <b>Indicii evaluați</b>                      | <b>Lotul-martor<br/>n=30<br/>(bărbați- 19,<br/>femei-11)</b> | <b>Pacienții cu<br/>CH bărbați<br/>(n=61)</b> | <b>Pacienți cu<br/>CH femei<br/>(n=51)</b> |
|--|--|---|--|
| Trombocite ( $n \times 10^9/l$ )             | $240,9 \pm 6,7$  | $106,3 \pm 6,4^*$                             | $106,4 \pm 8,7^*$                          |
| Agregarea trombocitelor cu adrenalină (sec.) | $38,8 \pm 0,7$   | $196,6 \pm 12,2^*$                            | $200,7 \pm 12,7^*$                         |
| Agregarea trombocitelor cu ADP (sec.)        | $25,4 \pm 0,8$   | $167,2 \pm 12,8^*$                            | $165,0 \pm 13,7^*$                         |
| Agregarea trombocitelor cu colagen (sec.)    | $46,8 \pm 0,7$   | $224,4 \pm 10,4^*$                            | $225,2 \pm 7,7^*$                          |
| Agregarea trombocitelor cu sol. BioR 0,5%    | $64 \pm 3,0$   | $178,9 \pm 16,7^*$                            | $179,7 \pm 11,9^*$                         |

Notă: CH – ciroză hepatică; ADP – adenzindifosfat; \* –  $p < 0,001$ , diferența dintre loturile de pacienți cu ciroză hepatică față de lotul-martor.

Concluzionând asupra datelor expuse anterior, observăm prezența trombocitopeniei atât la bărbați, cât și la femei cu ciroză hepatică, în comparație cu indivizii de același sex din lotul-martor ( $p < 0,001$ ). Funcția de agregare a trombocitelor cu inductori fiziologici este prelungită la ambele sexe și reprezintă o diferență semnificativă față de lotul-martor ( $p < 0,001$ ).

Divizarea pacienților cu ciroză hepatică în funcție de vârstă a relevat că 43,9% (n=51) dintre pacienții cu ciroză hepatică, sunt persoane cu **vârsta până la 50 ani**. Analizând valorile factorilor trombocitari la această categorie de vârstă, s-a determinat un nivel scăzut de trombocite –  $98,6 \pm 7,1 \times 10^9/l$  și prelungirea timpului de agregare cu inductorii fiziologici ai agregării: cu adrenalina –  $204,7 \pm 13,5$  sec., cu ADP –  $177,9 \pm 14,6$  sec., cu colagen –  $233,1 \pm 11,4$  sec. și cu sol. BioR –  $182,2 \pm 16,3$  sec. față de lotul-martor ( $p < 0,001$ ) (Tabelul 3.6).

Prin cercetarea valorilor cantitative și calitative ale trombocitelor la persoane cu **vârsta după 50 de ani**, care au constituit 56,1% (n=65) din pacienții cu ciroză hepatică, s-au estimat următoarele modificări: trombocitopenia a constituit –  $112,4 \pm 7,6 \times 10^9/l$ , fiind semnificativă față de lotul-martor, iar agregarea trombocitelor cu adrenalina –  $193,8 \pm 11,2$  sec., cu ADP –  $156,9 \pm 12,1$  sec., cu colagen –  $229,2 \pm 10,3$  sec. și cu sol. Bior –  $177,9 \pm 13,4$  sec. de asemenea fiind semnificativ prelungite față de pacienții din lotul-martor ( $p < 0,001$ ). Analizând parametrii trombocitari în grupurile de studiu formate am remarcat modificări mai pronunțate atât cantitative cât și calitative trombocitare la persoanele cu vârsta până la 50 de ani versus pacienții cu ciroză hepatică cu vârsta după 50 de ani, deși nu prezintă o semnificație importantă statistic ( $p > 0,05$ ) (Tabelul 3.6).

Tabelul 3.6. Valorile factorilor trombocitari în funcție de vârsta pacienților

| <b>Indicii evaluați</b>                      | <b>Lotul-martor<br/>n=30<br/>(&lt;50 de ani- 16,<br/>&gt;50 de ani-14)</b> | <b>Pacienți cu<br/>CH până la<br/>50 de ani<br/>(n=51)</b> | <b>Pacienți cu CH<br/>după 50 de ani<br/>(n=65)</b> |
|--|--|--|---|
| Trombocite ( $n \times 10^9/l$ )             | $240,9 \pm 6,7$  | $98,6 \pm 7,1^*$   | $112,4 \pm 7,6^{*#}$                                |
| Agregarea trombocitelor cu adrenalina (sec.) | $38,8 \pm 0,7$   | $204,7 \pm 13,5^*$   | $193,8 \pm 11,2^{*#}$                               |
| Agregarea trombocitelor cu ADP (sec.)        | $25,4 \pm 0,8$   | $177,9 \pm 14,6^*$   | $156,9 \pm 12,1^{*#}$                               |
| Agregarea trombocitelor cu colagen (sec.)    | $46,8 \pm 0,7$   | $233,1 \pm 11,4^*$   | $229,2 \pm 10,3^{*#}$                               |
| Agregarea trombocitelor cu BioR 0,5%         | $64 \pm 3,0$   | $182,2 \pm 16,3^*$   | $177,9 \pm 13,4^{*#}$                               |

Notă: CH – ciroză hepatică; ADP – adenozindifosfat; \* –  $p < 0,001$ , diferența dintre loturile de pacienți cu ciroză hepatică față de lotul- martor, # –  $p > 0,05$ , diferența dintre grupurile de studiu formate în funcție de vârstă.

Cercetând modificările trombocitare la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de vârsta acestora, s-a determinat prezența trombocitopeniei, precum și dereglarea funcției de agregare spre scădere atât la pacienții până la 50 de ani, cât și la cei după 50 de ani, care au arătat o diferență semnificativă față de lotul-martor ( $p < 0,001$ ). Diferența obținută între loturile de pacienți cu ciroză hepatică, grupați în funcție de vârstă, nu a avut o de semnificație statistică ( $p > 0,05$ ).

Ulterior, pacienții cu ciroză hepatică au fost divizați în grupuri conform clasificării Child-Pugh: stadiul Child-Pugh A a constituit 38,8% ( $n=45$ ) din pacienții din lotul de studiu, pentru Child-Pugh B au revenit 47,4% ( $n=55$ ) și Child-Pugh C – 13,8% ( $n=16$ ). Au fost estimați parametrii trombocitari, care în stadiul Child-Pugh A au prezentat următoarele valori: trombocite –  $123,6 \pm 9,2 \times 10^9/l$ , arătând o trombocitopenie semnificativă față de lotul-martor ( $p < 0,001$ ). Funcția de agregare a trombocitelor a fost alterată și s-au înregistrat următoarele valori: agregarea trombocitelor cu adrenalină –  $158,9 \pm 14,2$  sec., cu ADP –  $117,2 \pm 9,2$  sec., cu colagen –  $180,1 \pm 12,5$  sec., iar agregarea cu sol. BioR –  $143,1 \pm 14,4$  sec. Toți parametrii agregării au manifestat diferențe importante statistic față de lotul-martor ( $p < 0,001$ ).

La pacienții cu ciroză hepatică în stadiul Child-Pugh B al bolii, trombocitele au constituit  $101,8 \pm 7,3 \times 10^9/l$  arătând o trombocitopenie mai avansată decât în grupul precedent și fiind semnificativă față de lotul-martor ( $p < 0,001$ ). Agregarea trombocitelor cu adrenalină s-a estimat la  $212,0 \pm 11,3$  sec., cu ADP –  $180,1 \pm 12,8$  sec., cu colagen –  $248,1 \pm 9,4$  sec., iar cu sol. BioR –  $201,4 \pm 16,3$  sec., stabilind valori prelungite ale funcției de agregare versus lotului-martor ( $p < 0,001$ ) (Tabelul 3.7).

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

| Stadiu CH              | № tromb.<br>( $n \times 10^9/l$ ) | Agreg. tr.<br>adrenalină<br>(sec.) | Agreg. tr.<br>ADP (sec.) | Agreg. tr.<br>colagen<br>(sec.) | Agreg. tr.<br>sol. BioR<br>(sec.) |
|------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| CH st. A 45<br>(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<br>(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<br>(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.     | $240,9 \pm 6,7$                   | $38,8 \pm 0,7$                     | $25,4 \pm 0,8$           | $46,8 \pm 0,7$                  | $64 \pm 3$                        |
| 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.

Pentru pacienții cu ciroză hepatică în stadiul Child-Pugh C, conform analizei materialului clinic studiat, este caracteristică o trombocitopenie semnificativă ( $p < 0,001$ ) comparativ cu lotul-martor. Numărul trombocitar constituie  $73,1 \pm 8,1 \times 10^9/l$ , iar agregarea trombocitelor, apreciată în secunde, a fost prelungită esențial ( $p < 0,001$ ) față de lotul-martor: agregarea cu adrenalină –  $264,1 \pm 14,2$  sec., cu ADP –  $255,9 \pm 12,2$  sec., cu colagen fiind  $273,1 \pm 12,5$  sec., iar agregarea trombocitelor cu sol. BioR –  $216,7 \pm 18,7$  sec.

În urma evaluării numărului trombocitelor și a capacității lor de agregare indusă de adrenalină, ADP și colagen, s-a remarcat o diferență esențială statistic în funcție de stadiul bolii conform clasificării Child-Pugh. Trombocitele au evoluat spre trombocitopenii cu o semnificație veridică statistic ( $p < 0,01$ ), iar funcția de agregare s-a alterat progresiv de la stadiul Child-Pugh A spre C, cu o diferență marcată ( $p < 0,001$ ) (Tabelul 3.8).

În concluzie putem menționa că alterarea numărului trombocitelor la pacienții cu ciroză hepatică începe chiar din stadiul Child-Pugh A și prezintă o diferență semnificativă statistic față de lotul-martor ( $p < 0,001$ ). Funcționalitatea trombocitelor este scăzută mult la pacienții din grupul de studiu, apreciată prin prelungirea timpului de agregare indus de adrenalină, ADP și colagen, care înregistrează o diferență marcată față de lotul-martor ( $p < 0,001$ ). Toți parametrii trombocitari analizați prezintă diferențe semnificative fiind apreciați în loturile conform stadiului Child-Pugh, și progresează odată cu avansarea bolii.

Divizarea pacienților cu ciroză hepatică în funcție de etiologia bolii a permis obținerea a cinci subgrupe de cercetare:

- I. – pacienți cu ciroză hepatică etiologie virală B, 12,1% (n=14);
- II. – pacienți cu ciroză hepatică etiologie virală C, 30,2% (n=35);
- III. – pacienți cu ciroză hepatică etiologie virală mixtă, 36,2% (n=42);
- IV. – pacienți cu ciroză hepatică etiologie etilică, 6,1% (n=7);
- V. – pacienți cu ciroză hepatică de altă etiologie, 15,5% (n=18).

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, precum și a funcției de agregare, soldată cu creșterea timpului de formare a agregatelor în toate loturile de studiu comparativ cu lotul-martor ( $p < 0,001$ ) (Tabelul 3.8).

Tabelul 3.8. Parametrii trombocitari la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de etiologia bolii

| <b>Etiologia CH</b> | <b>Tromb. (n×10<sup>9</sup>/l)</b> | <b>Agreg. tr. adrenalină (sec.)</b> | <b>Agreg. tr. ADP (sec.)</b> | <b>Agreg. tr. colagen (sec.)</b> |
|---------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| Vir. B (n=14)       | 88,2±13,9*                         | 228,8±23,7*                         | 195,3±28,1*                  | 240,9±20,6*                      |
| Vir. C (n=35)       | 105,9±8,6*                         | 195,7±15,4*                         | 159,6±16,5*                  | 231,6±13,7*                      |
| Vir. mixtă (n=42)   | 97,9±7,4*                          | 187,3±15,3*                         | 154,3±15,2*                  | 209,1±13,8*                      |
| Alcool (n=7)        | 88,9±13,6*                         | 198,6±28,9*                         | 212,4±27,1*                  | 256,4±15,5*                      |
| Altele (n=18)       | 147,7±12,3*                        | 207,1±22,2*                         | 166,1±18,2*                  | 225,7±19,7*                      |
| Lotul-martor (n=30) | 240,9±6,7                          | 38,8±0,7                            | 25,4±0,8                     | 46,8±0,7                         |
| Valorile p          | p>0,05                             | p>0,05                              | p>0,05                       | p>0,05                           |

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

Comparând valorile numerice ale 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 nu este înalt semnificativă statistic ( $p > 0,05$ ). Funcția de agregare a trombocitelor, evaluată prin inducerea de către adrenalină, ADP și colagen, este alterată mult în toate grupurile studiate și nu există o diferență importantă între ele ( $p > 0,05$ ) (Tabelul 3.8).

Luând în considerație faptul 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 urmare a hipertensiunii portale, am efectuat analiza corelațională ale parametrilor splinei, dimensiunilor venei porte și venei lienale ca părți componente a sistemului portal vizavi de cantitatea de trombocite. Cercetarea dată a demonstrat o corelație inversă puternică a valorilor numerice ale trombocitelor cu dimensiunile splinei ( $r = -0,38$ ;  $p < 0,001$ ) prezentată în figura 3.3.

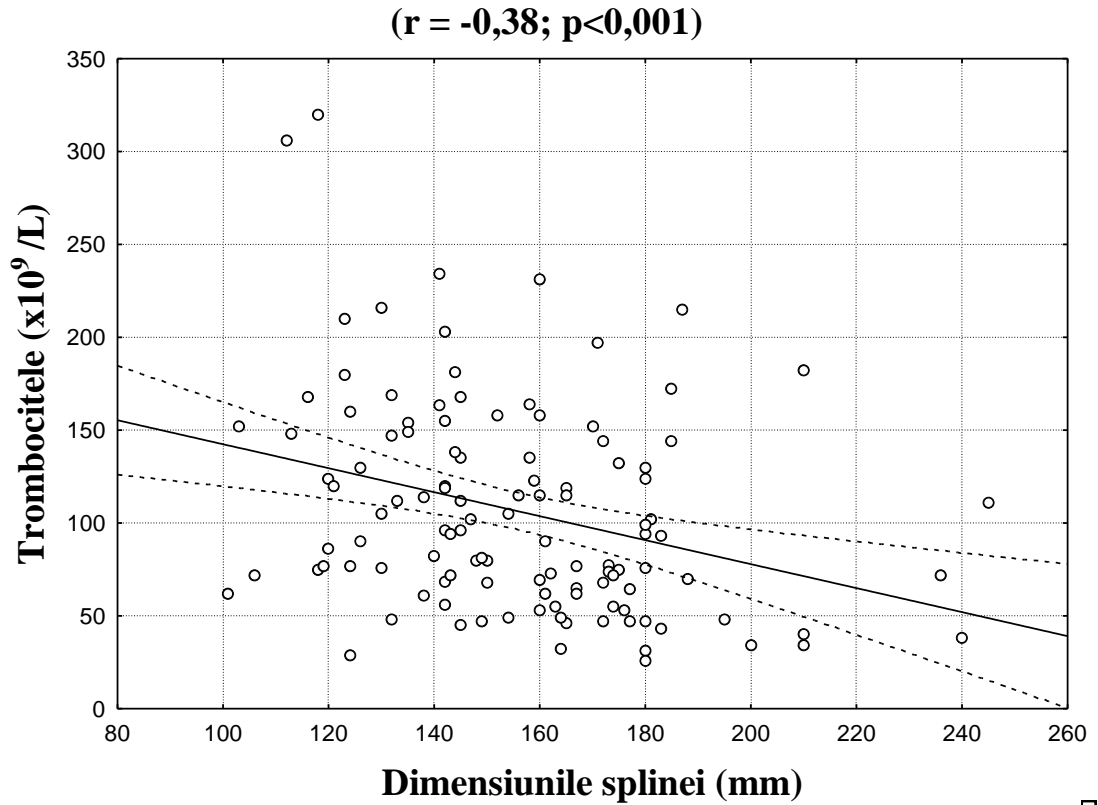


Fig. 3.3. Corelarea valorii numerice a trombocitelor cu dimensiunile splinei

În rezultatul analizei corelării trombocitelor cu dimensiunile venei porte și venei lienale, s-a determinat, de asemenea o corelație inversă însemnată:  $r = -0,21$ ;  $p < 0,05$  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 (Figurile 3.4 și 3.5).



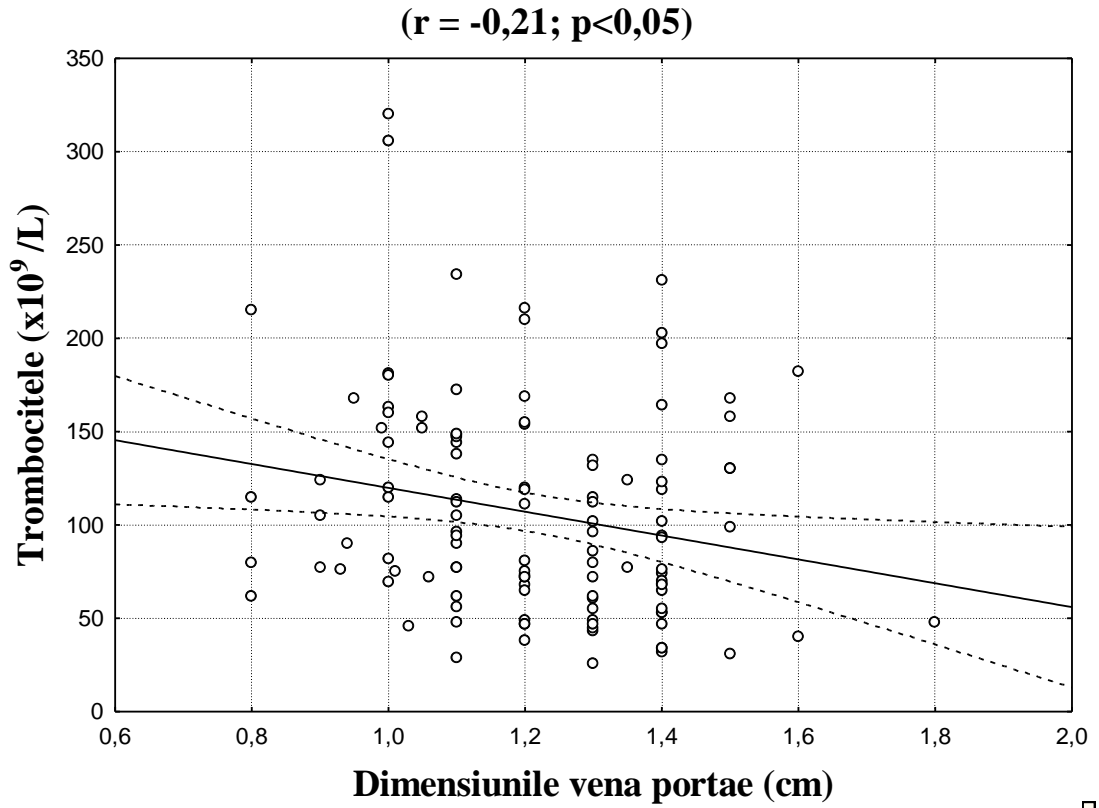


Fig. 3.4. Corelarea valorilor trombocitelor cu dimensiunile venei portea

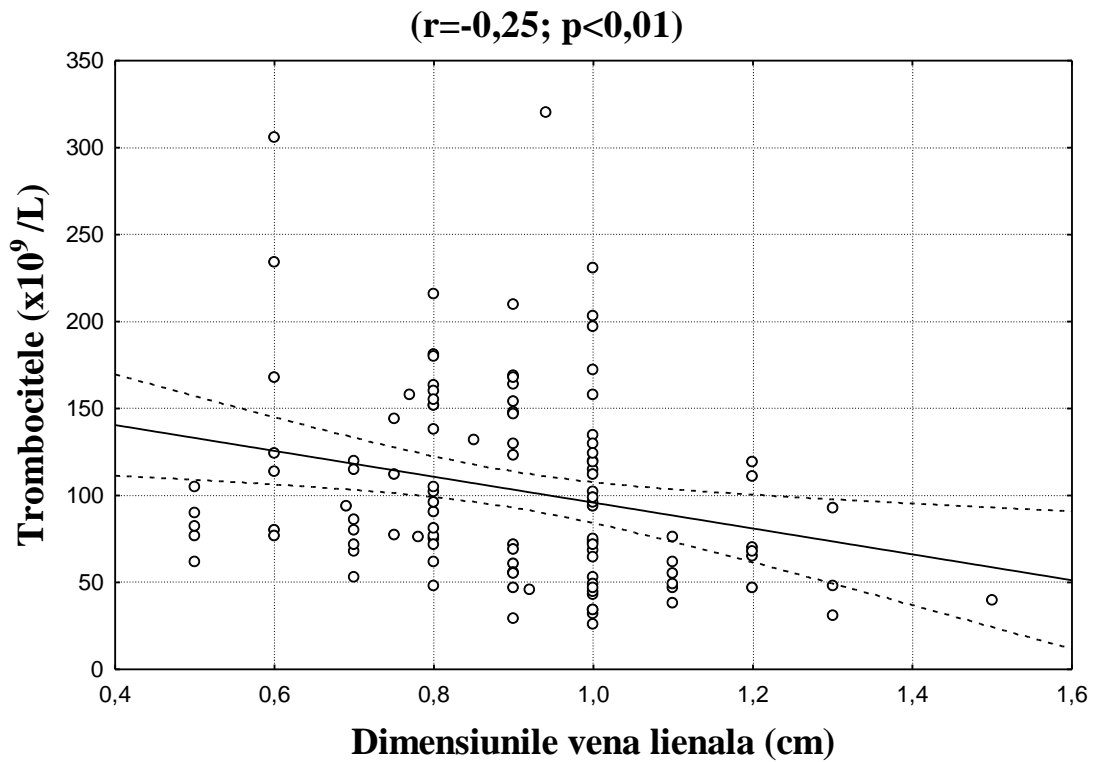


Fig. 3.5. Corelarea valorii trombocitelor cu dimensiunile venei lienale

Așadar, datele obținute ne permit să presupunem influența certă a stării sistemului portal asupra valorilor cantitative de trombocite.

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

Hemostaza secundară sau plasmatică este înfăptuită prin realizarea a trei faze. Ne-am propus analiza modificărilor în fazele hemostazei secundare la pacienții cu ciroză hepatică prin estimarea factorilor ce le caracterizează. 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 a treia fază, de formare a fibrinei, se apreciază prin analiza valorilor factorului XIII și timpului trombinic (TT).

#### ***Lotul-martor***

Determinarea indicilor hemostazei la persoanele din lotul-martor a relevat: indicele protrombinic –  $92,1 \pm 0,7\%$ ; TTPA –  $40,4 \pm 0,7''$ ; TT –  $27,2 \pm 0,6''$ ; Fbg. –  $2,4 \pm 0,03\text{g/l}$ . Testul cu etanol și cel cu sulfat de protamină au fost negative în toate cazurile; activitatea fibrinolitica a constituit –  $207,7 \pm 3,4$  min.; factorul XIII –  $102,4 \pm 2,9\%$ . Acești parametri la persoanele din lotul- martor nu au arătat vreo variație în funcție de sexul acestora.

#### ***Pacienții cu ciroză hepatică***

Analiza rezultatelor parametrilor hemostazei secundare la pacienții cu ciroză hepatică a pus în evidență următoarele date (Tabelul 3.9 ):

Indicii hemostazei secundare, evaluați la pacienții cu ciroză hepatică, au arătat o scădere a indicelui protrombinic față de valoarea normală a acestuia ( $72,7 \pm 1,0\%$ ), 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 indicele protrombinic s-a constatat în limitele normei ( $88,5 \pm 1,0\%$ ) și nu s-a determinat o diferență semnificativă față de lotul-martor ( $p > 0,05$ ). Am 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 ( $2,7 \pm 0,1\text{g/l}$ ) nu diferă veridic ( $p > 0,05$ ) față de lotul-martor ( $2,6 \pm 0,1\text{g/l}$ ), ceea ce arată păstrarea rezervei de Fbg la pacienții cu afectare hepatică.

Tabelul 3.9 Indicii hemostazei la pacienții cu ciroză hepatică

| Indicii                              | Lotul-martor<br>(n=25) | Pacienții cu CH<br>(n=116) | p       |
|--------------------------------------|------------------------|----------------------------|---------|
| Indicele protrombinic (%)            | 92,1±0,7               | 72,7±1,0                   | p<0,001 |
| TTPA (sec.)                          | 40,4±0,7               | 58,3±1,2                   | p<0,001 |
| Timpul de trombină (sec.)            | 27,2±0,6               | 41,9±0,8                   | p<0,001 |
| Fibrinogenul (g/l)                   | 2,4±0,03               | 2,7±0,1                    | p>0,05  |
| Testul cu etanol (+), %              | negativ                | 12 (10,3 %) pozitiv        | -       |
| Testul cu sulfat de protamină (+), % | negativ                | 1 (0,9 %) pozitiv          | -       |
| Activitatea fibrinolică (min.)       | 207,7±3,4              | 201,7±7,8                  | p>0,05  |
| Faza XII (min.)                      | 11,4±0,5               | 35,3±2,3                   | p<0,001 |
| Factorul XIII (%)                    | 102,4±2,9              | 95,5±2,3                   | p<0,001 |

Notă: CH – ciroză hepatică; TTPA – timpul tromboplastinei parțial activate; p – diferența indicilor hemostazei față de lotul martor.

Analiza datelor TTPA și TT a pus în evidență deosebiri semnificative, comparativ cu lotul- martor (p<0,001). Valori ale TTPA în limitele normei au fost înregistrate la 19,8% (23 pacienți), iar la 80,2% (93 pacienți) s-au determinat valori crescute a TTPA 60,7"±1,1, fiind semnificative față de lotul-martor (p<0,001), astfel la pacienții cu ciroză hepatică s-a determinat o hipocoagulare. La 0,9% (3 pacienți) din grupul de studiu s-a determinat TT în limitele normei, iar la 113 bolnavi (99,1%) TT s-a dovedit a fi 43,6"±0,8, prelungit 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 ale 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% cazuri (12 pacienți), iar testul cu sulfat de protamină – la 1 pacient (0,9%) a fost pozitiv, ceea ce ar putea indica prezența produșilor de degradare a fibrinogenului la acești bolnavi.

Evaluarea factorului XIII la pacienții cu ciroză hepatică a arătat o scădere la 95,5±2,3% față de lotul-martor (105±0,5%), care are semnificație veridică statistic (p<0,001). Efectuând

Însă analiza corelațională nu am observat o dependență a manifestărilor sindromului hemoragipar de valorile factorului XIII de coagulare ( $p>0,05$ ).

Activitatea fibrinolitice în lotul de studiu a prezentat o scădere a valorilor ( $207,4\pm 13,4$  min.) față de lotul-martor ( $206\pm 1,8$  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 punctul de vedere al manifestărilor clinice nu s-a observat corelare între valorile activității fibrinolitice și evoluția sindromului hemoragipar.

Putem concluziona că la pacienții cu ciroză hepatică se constată modificări în toate cele trei faze ale hemostazei secundare. Indicele protrombinic are tendință spre scădere semnificativă ( $p<0,001$ ). TTPA, TT și fact. XIII, care ne vorbesc despre faza a doua și a treia, de asemenea suferă modificări semnificative ( $p<0,001$ ). Activitatea fibrinolitice nu prezintă o diferență semnificativă față de lotul-martor, precum și fibrinogenul practic rămâne în limitele normei ( $p>0,05$ ). Testul cu etanol și testul cu sulfat de protamină sunt pozitive într-un lot mic de pacienți și ar putea vorbi despre prezența produșilor de degradare a fibrinogenului.

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

| Indicii                              | Lotul-<br>martor<br>(n=30) | CH<br>Child-Pugh<br>A (n=45) | CH<br>Child-Pugh B<br>(n=55) | CH<br>Child-Pugh C<br>(n=16) |
|--------------------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Indicele protrombinic (%)            | 92,1±0,7                   | 78,0±1,3 <sup>***</sup>      | 71,8±1,1 <sup>***</sup> #### | 60,5±3,5 <sup>***</sup> □□□□ |
| TTPA (sec.)                          | 40,4±0,7                   | 54,2±1,3 <sup>***</sup>      | 58,7±1,6 <sup>***</sup> ##   | 68,9±4,7 <sup>***</sup> □□   |
| Timpul de trombină (sec.)            | 27,2±0,6                   | 38,1±0,9 <sup>***</sup>      | 41,8±0,9 <sup>***</sup> ###  | 53,2±2,8 <sup>***</sup> □□□□ |
| Fibrinogenul (g/l)                   | 2,4±0,03                   | 2,7±0,1 <sup>*</sup>         | 2,6±0,1 <sup>*</sup> #       | 2,4±0,2 <sup>*</sup> □       |
| 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 fibrinolitice (min.)     | 207,7±3,4                  | 207,4±13,4 <sup>*</sup>      | 197,8±11,2 <sup>*</sup> #    | 199,1±18,4 <sup>*</sup> □    |
| Fibrinoliza fact. XII (min.)         | 11,4±0,5                   | 24,7±1,9 <sup>***</sup>      | 40,3±3,8 <sup>***</sup> ##   | 48,3±6,9 <sup>***</sup> □□□  |
| Factorul XIII (%)                    | 102,4±2,9                  | 98,6±3,6 <sup>*</sup>        | 94,3±3,4 <sup>**</sup> #     | 90,8±5,3 <sup>**</sup> □     |

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;

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

° –  $p > 0,05$ ; °° –  $p < 0,05$ ; °°° –  $p < 0,01$ ; °°°° –  $p < 0,001$ , 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.

Analizând indicii hemostazei la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de stadiul bolii conform clasificării Child-Pugh, am determinat o diferență semnificativă a valorilor indicelui protrombinic, TTPT, TT și a fibrinolizei dependente de fact. XII, comparativ cu lotul-martor ( $p < 0,001$ ). Factorul XIII a arătat diferență statistic veridică în stadiile Child-Pugh B ( $94,3 \pm 3,4\%$ ) și C ( $90,8 \pm 5,3\%$ ) față de lotul-martor ( $p < 0,01$ ). Valorile fibrinogenului au demonstrat o tendință spre scădere în stadiul Child-Pugh C ( $2,4 \pm 0,2\text{g/l}$ ) față de lotul-martor, dar diferența nu a fost semnificativă ( $p > 0,05$ ). Activitatea fibrinolitica, de asemenea nu a manifestat o diferență importantă față de lotul-martor (Tabelul 3.10).

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, ale Fact. XIII și activitatea fibrinolitica nu arată 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 stadiile B și C ( $p < 0,01$ ), pe când între stadiile Child-Pugh B și C diferența nu este semnificativă statistic ( $p > 0,05$ ) (Tabelul 3.10).

Ne-am propus analiza indicilor de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de sex. Valorile obținute sunt prezentate în tabelul 3.11.

Evaluarea parametrilor de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de sex a arătat scăderea indicelui protrombinic la bărbați ( $71,5 \pm 1,6\%$ ) și la femei ( $74,1 \pm 1,3\%$ ) față de lotul-martor ( $p < 0,001$ ). Creșterea TTPA la bărbați ( $59,3 \pm 1,8''$ ) și a TT ( $42,2 \pm 1,2''$ ) de asemenea prezintă o diferență semnificativă versus lotul-martor ( $p < 0,001$ ). În grupul de femei cu ciroză hepatică ( $n=55$ ) s-a determinat creșterea TTPA ( $57,3 \pm 1,6''$ ), precum și a TT ( $41,7 \pm 1,1''$ ), cu o diferență importantă față de lotul-martor ( $p < 0,001$ ). Factorul XII s-a dovedit a fi semnificativ scăzut în lotul de bărbați ( $91,9 \pm 3,2\%$ ) comparativ cu lotul-martor ( $p < 0,001$ ), pe când la femei scăderea concentrației plasmatice a factorului XIII nu a prezentat o diferență semnificativă față de lotul-martor ( $p > 0,05$ ). Analiza valorilor Fbg. și ale activității fibrinolitice au fost practic în limitele normei și nu au prezentat o diferență față de lotul-martor. Testul cu etanol a fost pozitiv

în ambele loturi studiate, cu o predominanță ne semnificativă în lotul de bărbați n=7 (11,5%) versus lotul de femei n=5 (9,1%), iar testul cu sulfat de protamină a fost determinat pozitiv numai într-un singur caz în lotul pacienților de sex masculin (1,6%).

Tabelul 3.11. Indicii hemostazei la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de sex

| <b>Indicii</b>                       | <b>Lotul-<br/>martor<br/>(n=30)</b> | <b>CH<br/>bărbați<br/>(n=61)</b> | <b>CH<br/>femei<br/>(n=55)</b> | <b>p</b> |
|--------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------|
| Indicile protrombinic (%)            | 92,1±0,7                            | 71,5±1,6**                       | 74,1±1,3**                     | p>0,05   |
| TTPA (sec.)                          | 40,4±0,7                            | 59,3±1,8**                       | 57,3±1,6**                     | p>0,05   |
| Timpul de trombină (sec.)            | 27,2±0,6                            | 42,2±1,2**                       | 41,7±1,1**                     | p>0,05   |
| Fibrinogenul (g/l)                   | 2,4±0,03                            | 2,6±0,1*                         | 2,7±0,1*                       | p>0,05   |
| Testul cu etanol (+), %              | negativ                             | 7 (11,5%)                        | 5 (9,1%)                       | -        |
| Testul cu sulfat de protamină (+), % | negativ                             | 1 (1,6%)                         | negativ                        | -        |
| Activitatea fibrinolică (min.)       | 207,7±3,4                           | 213,1±10,5*                      | 198,1±11,5*                    | p>0,05   |
| Fibrinoliza fact. XII (min.)         | 11,4±0,5                            | 37,3±3,3**                       | 33,2±3,2**                     | p>0,05   |
| Factorul XIII (%)                    | 102,4±2,9                           | 91,9±3,2**                       | 99,3±3,2*                      | p>0,05   |

Notă: CH – ciroză hepatică; TTPA – timpul tromboplastinei parțial activate; p – diferența valorilor parametrilor hemostazei în funcție de sex;

\* – p >0,05; \*\* – p<0,001, diferența valorilor indicilor hemostazei față de lotul-martor.

Ulterior ne-am propus analiza parametrilor de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de etiologia bolii. Analiza prealabilă a datelor obținute nu a demonstrat o diferență esențială în cazul etiologiei virale diferite, din aceste considerente am decis reunirea pacienților cu ciroză hepatică de etiologie virală într-un singur grup (Tabelul 3.12).

Evaluarea valorilor parametrilor de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de etiologia bolii a pus în evidență prezența diferenței indicelui protrombinic, spre scădere, creșterea TTPA, a TT și a fibrinolizei dependente de fact. XII în proporții egale, în toate loturile de studiu versus lotul-martor (p<0,001). Factorul XIII a arătat o scădere (95,2±2,5%) la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală, care este semnificativă comparativ cu lotul-martor (105±0,5%) (p<0,001), pe când în cazul altor etiologii, valorile fact. XIII nu a prezentat o diferență importantă (p>0,05). Evaluarea Fbg. n-a demonstrat o diferență semnificativă în

grupurile de studiu versus lotul-martor ( $p>0,05$ ). Activitatea fibrinolică este în limitele normei la pacienții cu ciroză hepatică, dar prezintă o scădere în cazul CH de etiologie alcoolică ( $184,1\pm 9,6$  min.) și o creștere la pacienții cu CH de altă etiologie ( $246,4 \pm 8,4$  min.), care reprezintă semnificație față de lotul-martor ( $p<0,05$ ); ( $p<0,001$ ).

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

| <b>Indicii</b>                       | <b>Lotul martor<br/>(n=30)</b> | <b>CH virală<br/>(n=91)<br/>78,5%</b> | <b>CH alcool<br/>(n=7) 6,0%</b> | <b>CH altă etiol.<br/>(n=18) 15,5%</b> |
|--------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|--|
| Indicele protrombinic (%)            | 92,1±0,7                       | 73,2±1,1***                           | 67,2±4,1***                     | 72,4±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 fibrinolică (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 între valori ( $p>0,05$ ).

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

Pentru stabilirea unor particularități clinico-paraclinice la pacienții cu ciroză hepatică, am recurs la studierea valorilor serice ale anticoagulanților fiziologici – antitrombina III și proteina C – în funcție de sex, stadiul bolii conform clasificării Child-Pugh și în funcție de etiologie.

### **Lotul-martor**

Aprecierea nivelului anticoagulanților fiziologici la persoanele din lotul-martor a relevat: Antitrombina III (AT III) – 101,9±1,9%, Proteina C (Pr. C) – 97,5± 2,7%. La persoanele sănătoase, indicii AT III și pr. C nu au prezentat o variație în funcție de sex.

### **Pacienții cu ciroză hepatică**

Determinarea valorilor anticoagulanților fiziologici la pacienții cu ciroză hepatică a relevat valori semnificativ scăzute ale AT III (88,1±1,9%) și a pr. C (55,8±1,5%), comparativ cu indicii analogici atestați la persoanele din lotul-martor:  $t = 5,1$  ( $p < 0,001$ ) și  $t = 13,3$  ( $p < 0,001$ ) respectiv (Tabelul 3.13).

Tabelul 3.13 Valorile anticoagulanților fiziologici la pacienții cu ciroză hepatică

| <b>Indicii</b>       | <b>Lotul-martor<br/>(n=30)</b> | <b>Pacienții cu CH<br/>(n=116)</b> | <b>p</b>    |
|----------------------|--------------------------------|------------------------------------|-------------|
| 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.

Efectuând analiza corelațională a valorilor anticoagulanților fiziologici cu prezența sindromului hemoragiar la pacienții cu CH, nu am identificat o corelare semnificativă a acestora:  $r = -0,07$  pentru AT III ( $p > 0,05$ ) și  $r = 0,08$  pentru prot. C ( $p > 0,05$ ).

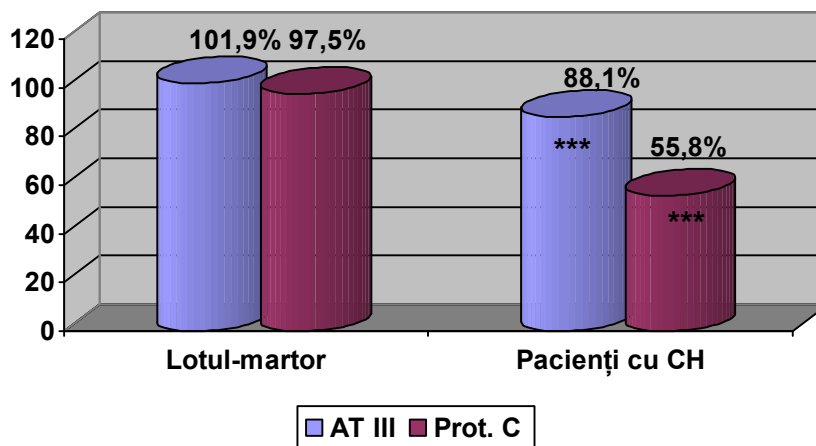


Fig. 3.6. Valorile anticoagulanților fiziologici la pacienții cu CH



Notă: CH – ciroză hepatică; AT III – antitrombina III; \*\*\* –  $p < 0,001$ , diferența valorilor la pacienții cu CH versus lotul-martor.

Au fost evaluate valorile AT III și pr. C la pacienții cu CH în funcție de stadiul bolii, care au relevat: AT III –  $91,9 \pm 2,8\%$  și Pr C –  $58,8 \pm 3,0\%$  pentru pacienții cu CH Child-Pugh A; AT III –  $89,3 \pm 2,7\%$  și pr. C –  $54,5 \pm 1,9\%$  pentru persoanele cu CH Child-Pugh B și AT III –  $73,1 \pm 1,9\%$ ; pr. C –  $51,7 \pm 3,4\%$  pentru pacienții cu CH Child C (Figura 3.6).

Analiza comparativă a valorilor anticoagulanților fiziologici la pacienții cu CH în diferit stadiu al bolii a demonstrat o diferență semnificativă a indicilor AT III și prot. C comparativ cu lotul martor ( $p < 0,001$ ) (Tabelul 3.14).

Tabelul 3.14. Valorile anticoagulanților fiziologici în funcție de stadiul bolii Child-Pugh

| Indicii     | Lotul-martor<br>(n= 30) | CH st. A<br>(n= 45) | CH st. B<br>(n= 55) | CH st. C<br>(n= 16)   |
|-------------|-------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|
| AT III (%)  | $101,9 \pm 1,9$         | $91,9 \pm 2,8^*$    | $89,3 \pm 2,7^*$    | $73,1 \pm 1,9^*$      |
| Prot. C (%) | $97,5 \pm 2,7$          | $58,8 \pm 3,0^*$    | $54,5 \pm 1,9^*$    | $51,7 \pm 3,4^{*\pm}$ |

Notă: CH – ciroză hepatică; AT III – antitrombina III; \* –  $p < 0,001$ , diferența valorilor anticoagulanților fiziologici față de 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 bolnavi. 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 ( $p > 0,05$ ) (Figura 3.7).

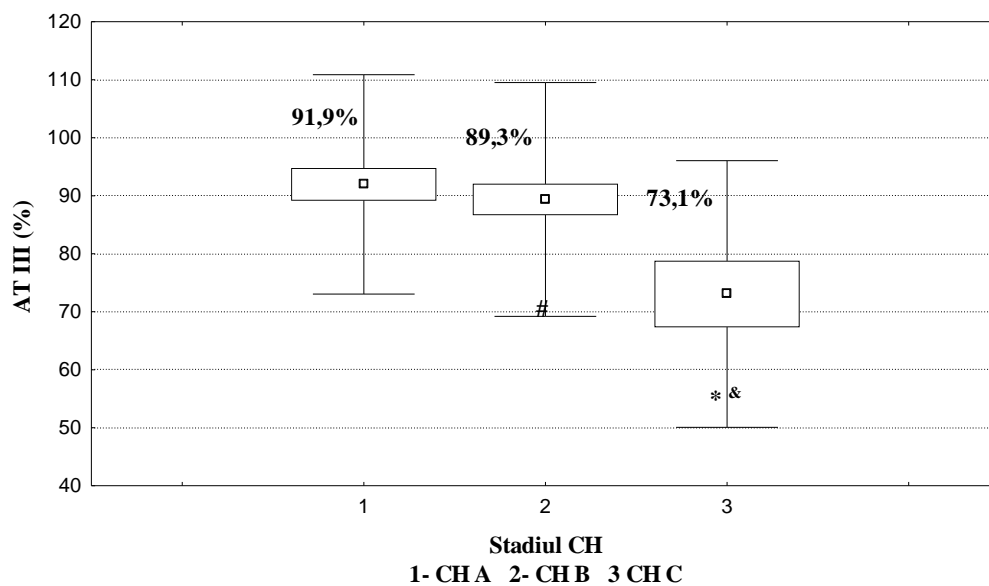


Fig. 3.7. Valorile AT III în funcție de stadiul bolii

Notă: CH – ciroză hepatică; AT III – antitrombina III; # –  $p > 0,05$ , diferența dintre CH A și CH B; \* –  $p < 0,001$ , diferența dintre CH A și CH C; & –  $p < 0,01$ , diferența dinter CH B și CH C.

Estimarea valorilor prot. C la pacienții cu CH nu a pus în evidență diferențe semnificative ale nivelului acesteia în grupurile de studiu ( $p > 0,05$ ) (Figura 3.8).

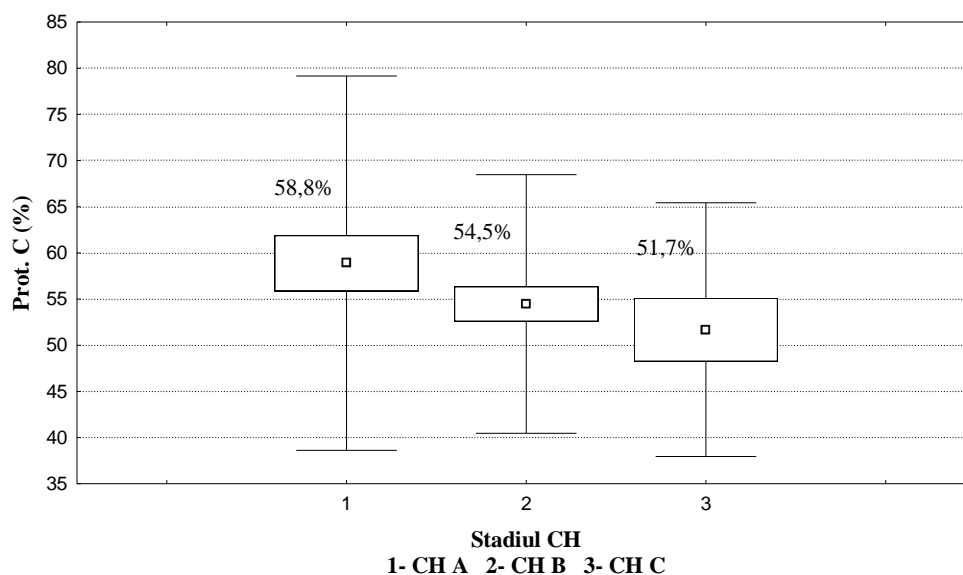


Fig. 3.8. Valorile Proteinei C în funcție de stadiul bolii

Notă: CH – ciroză hepatică;  $p > 0,05$  – diferența valorilor prot. C în loturile de studiu conform stadiului bolii.

Efectuând analiza parametrilor anticoagulanților fiziologici la pacienții cu CH în funcție de etiologia bolii, am obținut următoarele date (Tabelul 3.15):

Tabelul 3.15. Valorile anticoagulanților fiziologici în funcție de etiologia bolii

| <b>Grupurile de studiu</b> | <b>Antitrombina III (%)</b> | <b>Proteina C (%)</b> |
|----------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| CH virală (n=91)           | 89,0±2,1                    | 55,6±1,7              |
| CH alcool. (n=7)           | 75,4±7,4                    | 49,1±3,1              |
| CH altă etiologie (n=18)   | 88,4±4,8                    | 59,3±4,4              |
| Lotul-martor (n=30)        | 101,9±1,9                   | 97,5± 2,7             |
| p                          | p<0,001                     | p<0,001               |

Notă: CH – ciroză hepatică; p – diferența valorilor anticoagulanților fiziologici față de lotul-martor.

Evaluarea anticoagulanților fiziologici la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de etiologia bolii a relevat o scădere a valorilor AT III în cazul CH de etiologie virală (89,0±2,1%), CH de etiologie etilică (75,4±7,4%) și în cazul altor etiologii (88,4±4,8%), care sunt deviate semnificativ versus lotul-martor  $t = 4,5$  ( $p < 0,001$ );  $t = 3,5$  ( $p < 0,01$ );  $t = 2,6$  ( $p < 0,05$ ). Analizând valorile AT III în grupurile de studiu, se observă o scădere mai evidentă a acestora la pacienții cu CH de etiologie etilică, dar nu este semnificativă comparativ cu celelalte grupuri formate ( $p > 0,05$ ) (Figura 3.9).

Estimarea valorilor prot. C la pacienții cu CH în funcție de etiologia bolii a relevat următoarele date: la pacienții cu CH virală – 55,6±1,7%, în cazul etiologiei etilice – 49,1±3,1% și în CH de altă etiologie – 59,3±4,4%. Fiind comparate cu valorile prot. C obținute în lotul-martor, s-a observat o diferență semnificativă:  $t = 13,1$  ( $p < 0,001$ );  $t = 11,8$  ( $p < 0,001$ );  $t = 7,4$  ( $p < 0,001$ ). Se observă o scădere mai pronunțată a prot. C la pacienții cu CH de etiologie etilică, dar care nu prezintă o diferență semnificativă statistic ( $p > 0,05$ ) față de grupurile cu altă etiologie a bolii (Figura 3.9).

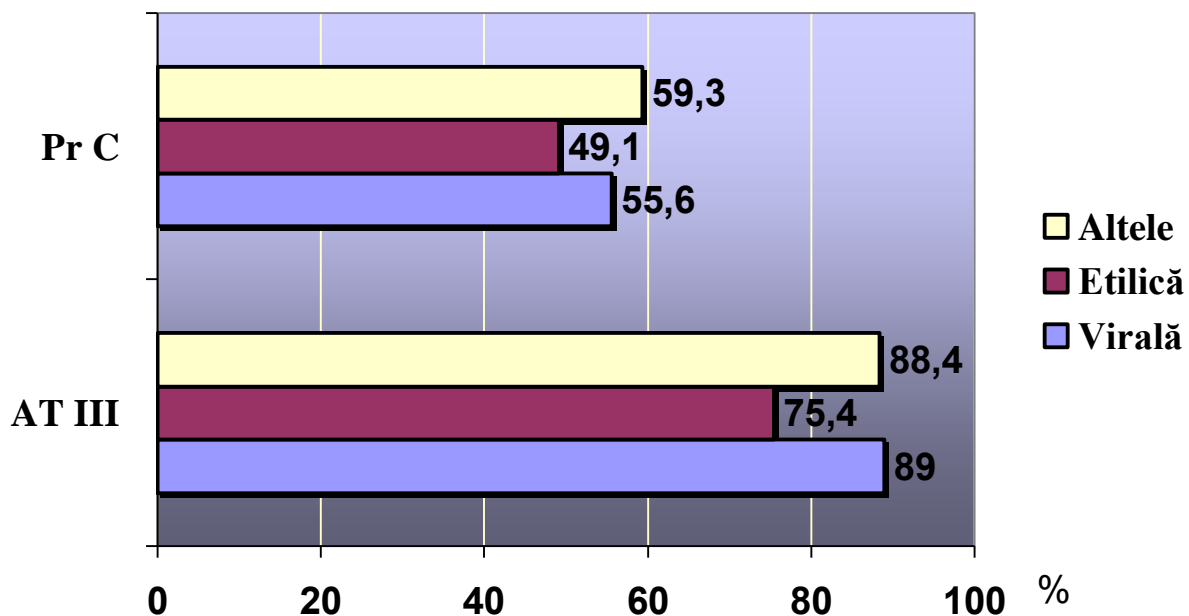


Fig. 3.9. Valorile AT III și Proteinei C în funcție de etiologia bolii

Notă: CH – ciroză hepatică; AT III – antitrombina III; Pr C – proteina C; diferența valorilor AT III și prot. C în grupurile de studiu formate în funcție de etiologia bolii a fost nesemnificativă,  $p > 0,05$ .

Analiza interrelațiilor valorilor anticoagulanților fiziologici la pacienții cu CH cu manifestările clinice ale sindromului hemoragipar a arătat o corelare a apariției echimozelor cu valoarea AT III ( $r=0,25$ ;  $p < 0,01$ ), pe când dezvoltarea altor manifestări hemoragice la pacienții cu CH nu a corelat cu valorile AT III și prot. C:  $r = 0,06$  ( $p > 0,05$ ) și  $r = 0,08$  ( $p > 0,05$ ) respectiv.

### 3.7 Concluzii la capitolul 3

Concluzionând cele expuse, remarcăm că cele mai frecvente sindroame clinice la pacienții cu ciroză hepatică sunt: astenovegetativ, sindromul hemoragipar, precum și prezența hepato- și splenomegaliei, confirmate clinic cât și prin examenul USG. Frecvența manifestărilor hemoragice a constituit 92,2% din totalul pacienților, ocupînd locul II în ierarhia manifestărilor clinice, și s-a repartizat în mod egal în funcție de sexul pacienților.

Epistaxisul, gingivoragiile și echimozele sunt cele mai des înregistrate manifestări hemoragice, care, fiind estimate în funcție de stadiul bolii, au demonstrat o diferență statistică importantă ( $p < 0,05$ ).

Semnele clinice hemoragipare estimate în funcție de etiologia bolii nu au prezentat o prevalență a lor determinată de factorul provocator ( $p > 0,05$ ).

La pacienții cu ciroză hepatică se determină multiple modificări ale parametrilor de hemostază, care sunt dependente de stadiul maladiei, dar nu depend de factorul etiologic.

Trombocitopenia ce se dezvoltă la pacienții cu ciroză hepatică este influențată atât de starea ficatului, cât și de prezența hipertensiunii portale și a hipersplenismului. Aceste concluzii sunt confirmate prin diferența semnificativă a valorilor numerice prezentate în funcție de stadiul bolii ( $p < 0,001$ ) și corelația inversă evidentă cu parametrii evaluați al sistemului portal: dimensiunile splinei ( $r = -0,31$ ;  $p < 0,001$ ); dimensiunile venei porte ( $r = -0,21$ ;  $p < 0,01$ ) și dimensiunile venei lienale ( $r = -0,25$ ;  $p < 0,001$ ).

Parametrii hemostazei secundare prezintă dereglări ce se accentuează odată cu progresarea bolii, fiind mai semnificative pentru indicii IP, TTPA, TT și factorul XIII ( $p < 0,001$ ), pe când fibrinogenul rămâne practic în limitele normei.

Anticoagulanții fiziologici de asemenea suferă modificări mai accentuate odată cu progresarea bolii ( $p < 0,001$ ), dar nu corelează cu complicațiile hemoragipare posibile la pacienții cu ciroză hepatică. Este cert faptul că instalarea icterului sau prezența semnelor de colestază influențează negativ valorile AT III, ceea ce se explică prin prezența corelării inverse cu valorile bilirubinei ( $r = -0,27$ ;  $p < 0,01$ ) și cu manifestările clinice ale icterului ( $r = -0,25$ ;  $p < 0,01$ ).

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

##### 4.1. Sindromul citolitic

Citoliza este o reacție nespecifică a hepatocitelor, sub influența unor agenți cauzali, în urma cărora are loc dereglarea permeabilității membranei celulare, care se poate solda cu distrugerea nemijlocită a celulelor hepatice. Indicii biochimici de bază ai sindromului citolitic, ce indică direct afectarea hepatică, sunt: ALT, AST, LDH ș.a. [176].

Descrierea sindromului citolitic la pacienții cu CH a fost efectuată în baza determinării activității aminotransferazelor – ALT, AST, precum și a coeficientului de Ritis (AST/ALT). Aminotransferazele sunt enzime care catalizează transferul reversibil al grupului alfa-amino de la un alfa-aminoacid la un alfa-cetoacid, care reprezintă cosubstratul acestei reacții, ALT fiind o enzimă citoplasmatică, iar AST – citoplasmato-mitocondrială.

##### Lotul-martor

La persoanele sănătoase, valorile ALT și AST nu au depășit limitele normale, constituind  $0,32 \pm 0,01$  mmol/l și  $0,21 \pm 0,01$  mmol/l respectiv. Raportul AST/ALT (coeficientul de Ritis) a fost  $0,68 \pm 0,02$  mmol/l (Tabelul 4.1).

Tabelul 4.1. Valorile markerilor de citoliză la pacienții cu ciroză hepatică

| Indicii          | Lotul-martor<br>n=30 | Pacienții cu CH<br>n= 116 | p           |
|------------------|----------------------|---------------------------|-------------|
| ALT, mmol/l      | $0,32 \pm 0,01$      | $0,97 \pm 0,08$           | $p < 0,001$ |
| AST, mmol/l      | $0,21 \pm 0,01$      | $0,74 \pm 0,06$           | $p < 0,001$ |
| Raportul AST/ALT | $0,68 \pm 0,02$      | $0,91 \pm 0,04$           | $p < 0,01$  |

Notă: CH – ciroză hepatică; p – diferența valorilor markerilor de citoliză la pacienții cu CH versus lotul-martor.

La pacienții cu CH, activitatea ALT ( $0,97 \pm 0,08$  mmol/l) și AST ( $0,74 \pm 0,06$  mmol/l) depășesc valorile respective la persoanele sănătoase de 3,0 și respectiv 3,5 ori, prezentând semnificație veridică ( $p < 0,001$ ). Coeficientul de Ritis a constituit  $0,91 \pm 0,04$ , fiind crescut semnificativ față de lotul-martor ( $p < 0,01$ ).

Efectuând analiza valorilor markerilor de citoliză la pacienții cu CH în funcție de stadiul bolii am stabilit creșterea ALT și AST de 3,1 ori față de valorile respective în lotul-martor ( $p < 0,001$ ) la pacienții în stadiile Child-Pugh A și B. În stadiul Child-Pugh C, devierea ALT a fost de 2,8 ori mai mare de valoarea sa decât la pacienții din lotul-martor ( $p < 0,01$ ). Coeficientul de Ritis, care reprezintă raportul AST/ALT, a fost mărit în toate grupurile de studiu, mai înalt fiind la pacienții cu CH Child-Pugh C – de 1,7 ori mai mare decât în lotul-martor ( $p < 0,01$ ) (Tabelul 4.2).

Tabelul 4.2. Sindromul de citoliză la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de stadiul bolii, conform clasificării Child-Pugh

| Indicii             | Lotul-martor<br>n=30 | CH Child-Pugh A<br>n=55 | CH Child-Pugh B<br>n=45 | CH Child-Pugh C<br>n=16     |
|---------------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| ALT, mmol/l         | 0,32±0,01            | 0,96±0,14***            | 0,98±0,12***            | 0,91±0,22**                 |
| AST, mmol/l         | 0,21±0,01            | 0,71±0,07***            | 0,76±0,1***             | 0,78±0,13***                |
| Raportul<br>AST/ALT | 0,68±0,02            | 0,91±0,06**             | 0,84±0,05*              | 1,16±0,17**                 |
| p                   |                      |                         | $p_1 > 0,05$            | $p_1 > 0,05$ ; $p_2 > 0,05$ |

Notă: CH – ciroză hepatică; \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ , diferența valorilor markerilor de citoliză la pacienții cu CH în diferit stadiu al bolii față de lotul-martor;  $p_1$  – diferența valorilor markerilor de citoliză față de CH Child-Pugh A;  $p_2$  – diferența valorilor markerilor de citoliză la pacienții cu CH Child-Pugh B față de CH Child-Pugh C.

Analiza comparativă a valorilor markerilor de citoliză la pacienții cu CH în diferit stadiu al bolii nu a remarcat diferențe semnificative între grupurile formate ( $p > 0,05$ ).

În cadrul analizei aminotranferazelor s-a constatat creșterea activității ALT și AST la pacienții cu CH față de lotul-martor, fiind semnificative statistic ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ). Coeficientul de Ritis de asemenea a fost determinat semnificativ mărit la persoanele cu CH față de lotul-martor ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ).

#### 4.2. Sindromul colestatic

Sindromul colestatic reprezintă dereglările formării miceliilor biliare cu dereglarea fluxului biliar, rezultatul fiind acumularea hepatică și plasmatică a componentilor biliari. Indicatorii biochimici ai colestazei sunt: bilirubina, acizii biliari, fosfataza alcalină, colesterolul,  $\gamma$ -glutamyltranspeptidaza, fosfolipidele, beta-lipoproteidele ș.a. [6]. Pentru evaluarea

sindromului colestatic la pacienții cu CH, au fost determinați următorii markeri: bilirubina și fracțiile ei, fosfataza alcalină și  $\gamma$ -glutamyltranspeptidaza ( $\gamma$ -GTP).

### Lotul-martor

La persoanele sănătoase, bilirubina totală a constituit  $10,2 \pm 0,6$  mcmol/l, bilirubina directă –  $0,94 \pm 0,3$  mcmol/l, iar bilirubina indirectă –  $9,29 \pm 0,4$  mcmol/l. Aceste valori corespund cu normele acceptate unanim pentru acest test. La indivizii sănătoși, markerii de coleastă au fost: fosfataza alcalină ( $143,3 \pm 4,9$  U/l),  $\gamma$ -GTP ( $22,6 \pm 1,4$  U/l), fiind încadrați în limitele normale, admisibile pentru acești indici.

Tabelul 4.3. Markerii sindromului colestatic la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de stadiul bolii

| Indicii                     | Lotul-martor<br>(n= 30) | CH Child-Pugh<br>A (n=45) | CH Child-Pugh<br>B (n=55) | CH Child- Pugh<br>C (n=16) |
|-----------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Bilirubina<br>(mcmol/l)     | $10,2 \pm 0,6$          | $30,1 \pm 3,3^*$          | $42,8 \pm 7,9^*$          | $93,4 \pm 21,1^*$          |
| - totală                    | $0,94 \pm 0,3$          | $8,29 \pm 1,2^*$          | $18,3 \pm 5,1^*$          | $49,9 \pm 14,04^*$         |
| - directă                   | $9,29 \pm 0,4$          | $21,7 \pm 2,6^*$          | $24,5 \pm 3,1^*$          | $42,8 \pm 7,6$             |
| - indirectă                 |                         |                           |                           |                            |
| Fosfataza<br>alcalină (U/l) | $143,3 \pm 4,9$         | $230,7 \pm 17,5^*$        | $290,3 \pm 22,5^*$        | $294,3 \pm 30,2^*$         |
| $\gamma$ -GTP (U/l)         | $22,6 \pm 1,4$          | $62,2 \pm 7,4^*$          | $91,7 \pm 14,8^*$         | $83,6 \pm 17,2^*$          |

Notă: CH – ciroză hepatică;  $\gamma$ -GTP – gama-glutamyltranspeptidaza; \* –  $p < 0,001$ , diferența markerilor colestatici la pacienții cu CH față de persoanele din lotul-martor.

Analizând testele biochimice ce caracterizează sindromul de coleastă la pacienții cu CH, a fost determinată creșterea bilirubinei totale în toate grupurile de studiu în funcție de stadiul bolii. În CH Child-Pugh A –  $30,1 \pm 3,3$  mcmol/l, CH child-Pugh B –  $42,8 \pm 7,9$  mcmol/l și în CH Child-Pugh C –  $93,4 \pm 21,1$  mcmol/l, aceste valori reprezintă o diferență semnificativă față de persoanele din lotul-martor ( $p < 0,001$ ). De asemenea, analiza valorilor bilirubinei în grupurile de studiu a arătat o creștere mai însemnată odată cu progresarea bolii. Este stabilită o diferență importantă în CH B și CH C versus pacienții cu CH A ( $p < 0,001$ ), precum și CH C față de CH B ( $p < 0,001$ ), însă valorile bilirubinei totale în CH B nu au prezentat o creștere veridică față de CH A ( $p > 0,05$ ) (Tabelul 4.3).

Nivelul fosfatazei alcaline la pacienții cu CH A ( $230,7 \pm 17,5$  U/l); CH B ( $290,3 \pm 22,5$  U/l) și CH C ( $294,3 \pm 30,2$  U/l) a fost evident mai crescut, comparativ cu cel al subiecților sănătoși



( $p < 0,001$ ), totodată s-a remarcat creșterea mai importantă la persoanele cu CH B și CH C față de bolnavii cu CH A ( $p < 0,001$ ). La pacienții studiați se atestă, de asemenea, creșterea valorilor  $\gamma$ -GTP, fiind semnificativă față de lotul-martor ( $p < 0,001$ ), pe când analiza în loturilor de studiu nu a demonstrat o diferență importantă a valorilor  $\gamma$ -GTP ( $p > 0,05$ ) (Tabelul 4.3).

Efectuând estimarea corelațională a markerilor de colestază cu stadiul bolii, am determinat o corelare strânsă a tuturor indicilor: bilirubina totală –  $r = 0,40$ ,  $p < 0,001$ ; fosfataza alcalină –  $r = 0,38$ ,  $p < 0,001$ ;  $\gamma$ -GTP –  $r = 0,28$ ,  $p < 0,01$ .

Deci, markerii sindromului de colestază la pacienții cu ciroză hepatică s-au dovedit a fi crescuți semnificativ în toate stadiile bolii, comparativ cu lotul-martor ( $p < 0,001$ ). De asemenea, s-a determinat creșterea lor odată cu progresarea maladiei. Studiul corelațional a arătat o corelare strânsă a valorilor indicilor de colestază cu stadiul CH ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,01$ ).

### 4.3. Sindromul hepatopriv

La pacienții cu ciroză hepatică au fost apreciați parametrii ce caracterizează funcția de sinteză a ficatului: nivelul proteinei totale și a albuminelor serice și indicele protrombinic.

#### Lotul-martor

La persoanele din lotul-martor, valorile indicilor sindromului hepatopriv nu au depășit limitele normelor stabilite, constituind pentru: proteina totală –  $72,5 \pm 0,5$  g/l, albumina serică –  $44,4 \pm 0,7$  g/l, indicele protrombinic –  $92,1 \pm 0,7\%$  (Tabelul 4.4).

Tabelul 4.4. Parametrii ce caracterizează sindromul hepatopriv la pacienții cu CH

| Indicii                 | Lotul-martor<br>(n=30) | CH stadiul A<br>(n=45) | CH stadiul B<br>(n=55) | CH stadiul C<br>(n=16) |
|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Proteina totală,<br>g/l | $72,5 \pm 0,5$         | $73,3 \pm 1,1^*$       | $69,6 \pm 1,2^*$       | $66,3 \pm 2,0^{***}$   |
| Albumina serică,<br>g/l | $44,4 \pm 0,7$         | $38,4 \pm 0,8^{***}$   | $32,6 \pm 0,8^{***}$   | $29,3 \pm 5,8^{***}$   |
| Protrombina, %          | $92,1 \pm 0,7$         | $78,0 \pm 1,3^{***}$   | $71,8 \pm 1,1^{***}$   | $60,5 \pm 1,1^{***}$   |

Notă: CH – ciroză hepatică; \* –  $p > 0,05$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ , diferența indicilor sindromului hepatopriv la pacienții cu CH versus lotul-martor.

S-a observat că proteina totală are tendință de scădere la pacienții cu ciroză hepatică și este semnificativă în CH Child-Pugh C ( $66,3 \pm 2,0$  g/l) comparativ cu lotul-martor ( $p < 0,001$ ). La pacienții cu CH A, nivelul proteinei serice este practic la același nivel cu valoarea acesteia din

lotul-martor –  $73,3 \pm 1,1 \text{ g/l}$  ( $p > 0,05$ ), deci în stadiu inițial de boală proteina totală nu suferă modificări față de normele stabilite. În cazul CH B, proteina totală constituie  $69,6 \pm 1,2 \text{ g/l}$  are tendință spre scădere, dar nu se remarcă o diferență importantă față de lotul-martor ( $p > 0,05$ ). Analiza valorilor proteinei totale în grupurile de studiu a arătat o diferență semnificativă la pacienții cu CH C versus persoanele cu CH A ( $p < 0,001$ ). Valoarea albuminei serice s-a constatat a fi scăzută în toate loturile de studiu: CH A –  $38,4 \pm 0,8 \text{ g/l}$ , CH B –  $32,6 \pm 0,8 \text{ g/l}$ , CH C –  $29,3 \pm 5,8 \text{ g/l}$ , comparativ cu lotul-martor, arătând o diferență semnificativă ( $p < 0,001$ ). Compararea rezultatelor obținute în grupurile de studiu de asemenea denotă o scădere importantă a valorilor albuminei serice la pacienții cu CH B și CH C față de persoanele cu CH A ( $p < 0,001$ ).

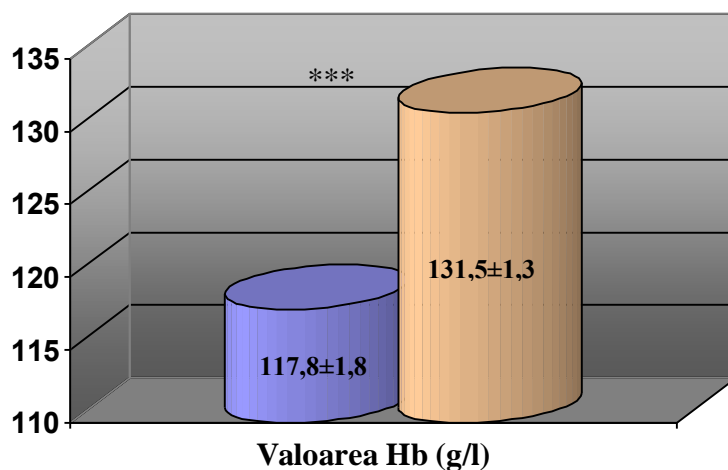
Un alt marker ce caracterizează sindromul hepatopriv este indicele protrombinic. La pacienții cu ciroză hepatică s-a observat reducerea considerabilă a valorilor indicelui protrombinic comparativ cu lotul-martor ( $p < 0,001$ ). Diferențele obținute în grupurile de studiu au fost descrise detaliat în capitolul dedicat parametrilor de hemostază.

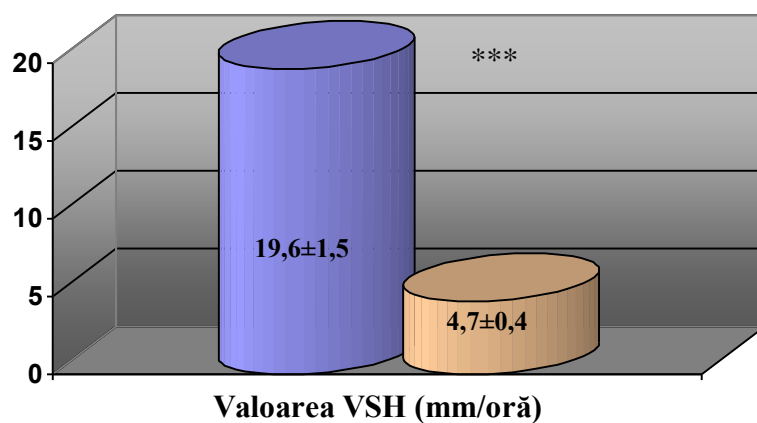
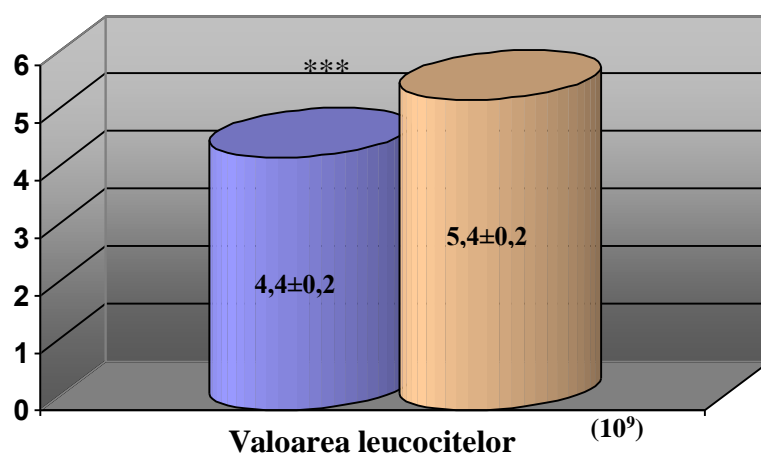
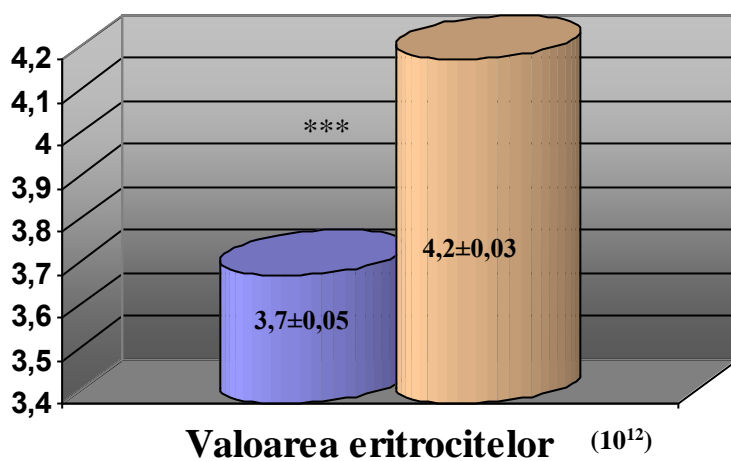
Astfel, la pacienții cu ciroză hepatică se determină alterarea funcției de sinteză a fucaturii prin scăderea nivelului proteinei totale, albuminei serice și indicelui protrombinic, care devin mai accentuate odată cu avansarea bolii ( $p < 0,001$ ).

#### 4.4. Modificările hemoleucogramei

Indicii hemoleucogramei permit evidențierea problemelor inflamatorare la pacienții studiați, precum și a modificărilor trombocitare prezente.

La pacienții cu ciroză hepatică, parametrii hemoleucogramei au prezentat diferențe semnificative versus indicii respectivi la persoanele din lotul-martor (Figura 4.1).





■ Pacienții cu CH  
■ Lotul-martor

Fig. 4.1. Parametrii hemoleucogramei la pacienții cu ciroză hepatică

Notă: Hb – hemoglobina; VSH – viteza de sedimentare a eritrocitelor; \*\*\* –  $p < 0,001$ , diferența parametrilor de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică versus persoanele din lotul martor.

La persoanele din lotul-martor, valorile hemoglobinei ( $131,5 \pm 1,3$  g/l), eritrocitelor ( $4,2 \pm 0,03 \times 10^{12}/l$ ), leucocitelor ( $5,4 \pm 0,2 \times 10^9/l$ ) și VSH ( $4,7 \pm 0,4$  mm/oră) corespund valorilor respective publicate în literatura de specialitate. S-a determinat scăderea numărului de leucocite ( $p < 0,001$ ), fapt datorat pancitopeniei induse de hipersplenism și creșterea VSH la pacienții cu ciroză hepatică versus persoanele din lotul-martor ( $p < 0,001$ ), fapt ce ar putea sugera prezența unui sindrom inflamator la aceste persoane. Hemoglobina și eritrocitele au tendință spre scădere la pacienții cu ciroză hepatică și reprezintă o diferență semnificativă, comparativ cu lotul martor ( $p < 0,001$ ) (Figura 4.1).

Estimând indicii hemoleucogramei la pacienții cu CH în funcție de stadiul bolii, am determinat creșterea valorilor VSH odată cu avansarea procesului patologic ( $p < 0,01$ ), ceea ce ar vorbi despre agravarea unui proces inflamator prezent. Dinamica valorilor numerice a eritrocitelor și leucocitelor denotă o scădere a acestora, care este semnificativă la pacienții cu CH C versus persoanele cu CH A și CH B pentru eritrocite ( $p < 0,01$ ), pe când leucocitele nu prezintă o scădere importantă ( $p > 0,05$ ). Valorile modificărilor trombocitare au fost descrise detaliat în capitolul consacrat modificărilor hemostazei primare la pacienții cu CH. În complex, acești indici vorbesc despre prezența hipersplenismului la persoanele din lotul de studiu (Tabelul 4.5).

Tabelul 4.5. Indicii hemoleucogramei la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de stadiul bolii

| Indicii                    | Lotul-martor<br>(n=30) | CH stadiul A<br>(n=45) | CH stadiul B<br>(n=55) | CH stadiul C<br>(n=16) |
|----------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Hemoglobina (g/l)          | $131,5 \pm 1,3$        | $123,2 \pm 2,2^{**}$   | $117,2 \pm 2,5^{***}$  | $104,6 \pm 6,2^{***}$  |
| Eritrocite ( $10^{12}/l$ ) | $4,2 \pm 0,03$         | $3,9 \pm 0,06^{***}$   | $3,7 \pm 0,07^{***}$   | $3,2 \pm 0,16^{***}$   |
| Leucocite ( $10^9/l$ )     | $5,4 \pm 0,2$          | $4,5 \pm 0,2^{***}$    | $4,4 \pm 0,3^{***}$    | $4,5 \pm 0,4^{***}$    |
| Trombocite ( $10^9/l$ )    | $240,9 \pm 6,7$        | $123,7 \pm 9,1^{***}$  | $101,9 \pm 7,2^{***}$  | $73,1 \pm 8,1^{***}$   |
| VSH (mm/oră)               | $4,7 \pm 0,4$          | $12,8 \pm 1,5^{***}$   | $21,9 \pm 2,2^{***}$   | $30,3 \pm 5,1^{***}$   |

Notă: CH – ciroză hepatică; VSH – viteza de sedimentare a eritrocitelor; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ - diferența valorilor parametrilor hemoleucogramei la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de stadiul bolii versus lotul-martor.

Așadar, parametrii hemoleucogramei indică prezența unui sindrom inflamator la pacienții cu ciroză hepatică, ce progresează odată cu debutarea bolii, iar modificările numerice celulare (eritrocite, leucocite, trombocite) caracterizează instalarea hipersplenismului.

#### **4.5. Indicii de corelare a parametrilor hemostazei cu parametrii sindroamelor patologice hepatice**

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,  $\gamma$ -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 ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,01$ ).  $\gamma$ -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 fibrinolitice ( $r = -0,27$ ;  $p < 0,05$ ) 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 ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,001$ ), adrenalină ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ) 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 hemoleucogramei a pus în evidență o corelare negativă strânsă a valorii numerice a trombocitelor cu capacitatea de agregare a acestora cu ADP ( $r = -0,47$ ;  $p < 0,001$ ), adrenalină ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ) și colagen ( $r = -0,49$ ;  $p < 0,001$ ). VSH a manifestat corelare cu valoarea fibrinogenului ( $r = 0,31$ ;  $p < 0,05$ ), care la rândul său este un indice indirect de inflamație.

În scopul studierii factorilor de risc relevanți în progresarea bolii și dezvoltarea sindromului hemoragipar, s-a aplicat analiza discriminantă „pas cu pas”, prin acordarea de ponderi, după valoarea criteriului Wilks-Lambda ( $\lambda$ ). Ponderea se calculează pentru fiecare factor de risc în parte. Efectuând analiza factorilor potențiali de risc, au fost stabiliți cei mai informativi dintre ei prin evidențierea semnificației după valoarea criteriului Wilks.

Au fost analizate manifestările sindroamelor clinice de bază la pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiu privind riscul progresării bolii. Astfel, au fost scoase în evidență șase sindroame paraclinice: sindromul dolo, sindromul hemoragipar, manifestările extrahepatice, sindromul dispeptic, icterul și ascita, care în funcție de nivelul expresivității pot determina progresarea procesului patologic (Tabelul 4.6).

Tabelul 4.6. Factorii clinici de risc ce favorizează progresarea bolii

| <b>Rangul</b> | <b>Factor de risc</b>     | <b><math>\lambda</math></b> | <b>p</b>    |
|---------------|---------------------------|-----------------------------|-------------|
| 1.            | Sindromul dolo            | 0,95                        | $p < 0,05$  |
| 2.            | Sindromul hemoragipar     | 0,94                        | $p < 0,05$  |
| 3.            | Manifestări extrahepatice | 0,89                        | $p < 0,01$  |
| 4.            | Sindromul dispeptic       | 0,84                        | $p < 0,001$ |
| 5.            | Icterul                   | 0,72                        | $p < 0,001$ |
| 6.            | Ascita                    | 0,48                        | $p < 0,001$ |

Notă:  $\lambda$  – criteriul Wilks-Lambda.

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  $< 50$  de ani ( $\lambda = 0,96$ ;  $p < 0,05$ ), prezența sindromului dispeptic ( $\lambda = 0,96$ ;  $p < 0,05$ ) și prezența hipersplenismului ( $\lambda = 0,95$ ;  $p < 0,05$ ).

Au fost estimați factorii de risc paraclinici ce predispun spre dezvoltarea sindromului hemoragipar la pacienții cu ciroză hepatică (Tabelul 4.7).

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

| Rangul | Factor de risc                | $\lambda$ | 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 Timpul trombinic    | 0,94      | p<0,01  |
| 6.     | Scăderea trombocitelor        | 0,94      | p<0,01  |
| 7.     | Agregarea tr. cu ADP          | 0,91      | p<0,001 |
| 8.     | Agregarea tr. cu adrenalină   | 0,89      | p<0,001 |
| 9.     | Agregarea tr. cu colagen      | 0,88      | p<0,001 |
| 10.    | Agregarea tr. cu BioR         | 0,86      | p<0,01  |

Notă:  $\lambda$  – criteriul Wilks-Lambda; TTPA – timpul tromboplastinei parțial activate; tr. – trombocite; ADP – adenzindifosfat.

Luând în considerație importanța dereglărilor de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică ce se soldează cu dezvoltarea sindromului hemoragipar, a fost necesară determinarea influenței tratamentului aplicat asupra sistemului de coagulare. La fel, s-a pus întrebarea despre posibilitatea de corecție a acestor dereglări prin administrarea plasmei proaspăt congelate și prin administrarea terapiei hepatoprotectoare. Corecția modificărilor parametrilor de hemostază ar putea fi una din componentele curative ale tratamentului la pacienții cu ciroză hepatică.

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%).

Grupurile de pacienți formate conform tratamentului aplicat au inclus bolnavi cu ciroză hepatică în diferit stadiu al bolii. Astfel, grupul pacienților în tratamentul cărora s-a utilizat PPC a fost constituit din: 11 persoane cu CH Child-Pugh A (17,7%), 35 cu CH Child-Pugh B (56,5%)

și 16 cu CH Child-Pugh C (25,8%). Lotul de pacienți în tratamentul cărora s-a utilizat sol. pentoxifilină a fost constituit din 17 bolnavi cu CH Child-Pugh A (70,8%) și 7 pacienți cu CH Child-Pugh B (29,2%). Tratamentul de bază hepatoprotector și patogenetic, exceptând PPC și sol. pentoxifilină, s-a aplicat la 17 pacienți cu CH Child-Pugh A (56,7%) și 13 pacienți cu CH Child-Pugh B (43,3%).

Efectuând analiza factorilor etiologici în grupurile de studiu formate conform tratamentului aplicat, am stabilit că în grupul I 11,3% (n=7) au fost de etiologie virală B, 25,8% (n=16) – etiologie virală C, 41,9% (n= 26) – etiologie virală mixtă, 8,1% (n=5) – a constituit etiologia etilică și 12,9% (n=8) au fost procese criptogene. Estimând grupul pacienților în tratamentul cărora s-a utilizat sol. pentoxifilină, am constatat următoarea distribuție conform factorului etiologic: 14,3% (n=3) – etiologie virală B, 38,1% (n=8) – etiologie virală C, 28,6% (n=6) – etiologie virală mixtă, 4,7% (n=1) – etiologie etilică și 14,3% (n=3) a survenit etiologiei criptogene. În grupul III am determinat etiologie virală B la 10% (n=3), etiologie virală C – la 36,7% (n=11), etiologie virală mixtă – 26,7% (n=8), etiologia etilică – în 3,3% (n=1) și etiologia criptogenă s-a stabilit la 23,3% (n=7).

La toți pacienții au fost evaluați indicii hemostazei până la tratament și, respectiv, după 8-14 zile de tratament în staționar (tratamentul a durat în medie 11 zile).

#### **4.6. Dinamica parametrilor de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică corijați cu plasmă proaspăt congelată**

Analiza valorilor parametrilor de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică tratați cu plasmă proaspăt congelată a pus în evidență următoarele rezultate (Tabelul 4.8):

Tabelul 4.8. Dinamica factorilor trombocitari

| <b>Indicii</b>                        | <b>Lotul-martor<br/>n=30</b> | <b>Lotul I, primar,<br/>n=62 (53,4%)</b> | <b>Lotul I, după<br/>tratament</b> | <b>p</b> |
|---------------------------------------|------------------------------|--|------------------------------------|----------|
| Trombocite (10 <sup>9</sup> )         | 240,9±6,7                    | 98,3±6,9***                              | 109,7±6,9                          | p<0,001  |
| Agregarea tr. cu<br>ADP (sec.)        | 38,8±0,7                     | 184,1±12,9***                            | 145,5±10,5                         | p<0,001  |
| Agregarea tr. cu<br>adrenalină (sec.) | 25,4±0,8                     | 208,6±11,9***                            | 183,4±11,3                         | p<0,001  |
| Agregarea tr. cu<br>colagen (sec.)    | 46,8±0,7                     | 238,6±9,8***                             | 214,9±10,2                         | p<0,001  |



|                              |          |               |            |        |
|------------------------------|----------|---------------|------------|--------|
| Agregarea tr. cu BioR (sec.) | 58,4±3,3 | 181,9±17,9*** | 161,7±17,8 | p<0,01 |
|------------------------------|----------|---------------|------------|--------|

Notă: ADP – adenzindifosfat; tr. – trombocite;

\*\*\* – p<0,001, diferența valorilor factorilor trombocitari la pacienții din lotul I față de persoanele din lotul-martor; p – diferența valorilor parametrilor trombocitari la pacienții din lotul I de studiu până și după tratament.

Parametrii trombocitari, evaluați în lotul pacienților tratați cu plasmă proaspăt congelată, au arătat o diferență semnificativă statistic comparativ cu 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 ne permite să presupunem că utilizarea plasmei proaspăt congelate în tratamentul pacienților cu ciroză hepatică are acțiune favorabilă asupra verigii trombocitare din sistemul hemostatic.

Ulterior, au fost analizați indicii hemostazei secundare la acești pacienți, care au relatat următoarele date (Tabelul 4.9):

Tabelul 4.9. Dinamica parametrilor hemostazei secundare

| Indicii                              | Lotul-martor<br>n=30 | Lotul I, primar,<br>n=62 (53,4%) | Lotul I,<br>după<br>tratament | p       |
|--------------------------------------|----------------------|----------------------------------|-------------------------------|---------|
| Indicele protrombinic (%)            | 92,1±0,7             | 68,8±2,5***                      | 71,1±1,3                      | p<0,01  |
| TTPA (sec.)                          | 40,4±0,7             | 61,3±1,7***                      | 58,1±1,3                      | p<0,001 |
| Timpul de trombină (sec.)            | 27,2±0,6             | 44,4±1,2***                      | 44,2±0,9                      | p>0,05  |
| Fibrinogenul (g/l)                   | 2,4±0,03             | 2,6±0,09*                        | 2,5±0,07                      | p>0,05  |
| Testul cu etanol (+), %              | negativ              | 8 (12,9%)                        | -                             | -       |
| Testul cu sulfat de protamină (+), % | negativ              | 1 (1,6%)                         | -                             | -       |
| Activitatea fibrinolitica (min.)     | 207,7±3,4            | 184,6±10,8***                    | 191,3±8,8                     | p>0,05  |
| Faza XII (min.)                      | 11,4±0,5             | 41,5±3,7***                      | 39,6±3,3                      | p<0,01  |
| Factorul XIII (%)                    | 102,4±2,9            | 95,2±2,9***                      | 96,2±2,7                      | p<0,05  |

Notă: TTPA – timpul tromboplastinei parțial activate; \* –  $p > 0,05$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – diferența valorilor parametrilor de hemostază la pacienții din lotul I față de lotul-martor; p – diferența valorilor parametrilor de hemostază la pacienții din lotul I până și după tratamentul aplicat.

Studierea indicilor hemostatici la pacienții cu ciroză hepatică a arătat o tendință spre îmbunătățire după administrarea plasmei proaspăt congelate. După tratament, valorile 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 pînă 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 manifestat 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, comparativ cu valoarea inițială a acesteia ( $54,4 \pm 1,7\%$ ) ( $p < 0,05$ ), pe când AT III s-a menținut practic la același nivel atât pînă ( $80,4 \pm 2,5\%$ ), cât și după tratament –  $80,5 \pm 2,2\%$  ( $p > 0,05$ ) (Tabelul 4.10).

Tabelul 4.10. Dinamica parametrilor anticoagulanților fiziologici

| <b>Indicii</b>       | <b>Lotul-martor<br/>n=30</b> | <b>Lotul I, primar,<br/>n=62 (53,4%)</b> | <b>Lotul I, după<br/>tratament</b> | <b>p</b>   |
|----------------------|------------------------------|--|------------------------------------|------------|
| Antitrombina III (%) | $101,9 \pm 1,9$              | $80,4 \pm 2,5^{***}$                     | $80,5 \pm 2,2$                     | $p > 0,05$ |
| Proteina C (%)       | $97,5 \pm 2,7$               | $54,4 \pm 1,7^{***}$                     | $56,2 \pm 1,6$                     | $p < 0,05$ |

Notă: \*\*\* –  $p < 0,001$ , diferența valorilor parametrilor anticoagulanților fiziologici la pacienții din lotul I față de lotul-martor; p – diferența valorilor parametrilor anticoagulanților fiziologici la pacienții din lotul I până și după tratamentul aplicat.

Așadar, utilizarea plasmei proaspăt congelate în tratamentul pacienților cu ciroză hepatică are influență asupra tuturor verigilor sistemului de hemostază. Se remarcă creșterea numărului trombocitelor și ameliorarea funcției lor de agregare ( $p < 0,001$ ), are loc corijarea indicilor hemostazei secundare: indicelui protrombinic ( $p < 0,01$ ), TTPA ( $p < 0,001$ ), factorului XIII ( $p < 0,05$ ), de asemenea s-a determinat o influență pozitivă asupra concentrației serice de proteină C ( $p < 0,05$ ).

#### 4.7. Modificările indicilor de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică tratați cu pentoxifilină

La pacienții cu ciroză hepatică la care în tratament s-a utilizat sol. pentoxifilină, de asemenea au manifestat modificări ai factorilor trombocitari. S-a determinat o creștere semnificativă a numărului de trombocite comparativ cu aceeași valoare de până la tratament ( $p < 0,001$ ). La determinarea agregării trombocitelor am obținut următoarele date (Tabelul 4.11):

Tabelul 4.11. Dinamica factorilor trombocitari

| Indicii                               | Lotul-martor<br>n=30 | Lotul II, primar,<br>n=24 (20,7%) | Lotul II, după<br>tratament | p           |
|---------------------------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------|-------------|
| Trombocite ( $10^9$ )                 | 240,9±6,7            | 113,5±13,7***                     | 130,8±13,2                  | $p < 0,001$ |
| Agregarea tr. cu<br>ADP (sec.)        | 38,8±0,7             | 194,7±20,9***                     | 145,5±10,5                  | $p < 0,05$  |
| Agregarea tr. cu<br>adrenalină (sec.) | 25,4±0,8             | 155,7±20,9***                     | 175,7±18,0                  | $p > 0,05$  |
| Agregarea tr. cu<br>colagen (sec.)    | 46,8±0,7             | 217,1±19,4***                     | 225,8±17,3                  | $p < 0,05$  |
| Agregarea tr. cu<br>BioR (sec.)       | 58,4±3,3             | 224,4±17,9***                     | 149,4±17,8                  | $p > 0,05$  |

Notă: ADP – adenzindifosfat; \*\*\* –  $p < 0,001$ , diferența valorilor factorilor trombocitari la pacienții din lotul II față de persoanele din lotul-martor; p – diferența valorilor parametrilor trombocitari la pacienții din lotul II de studiu până și după tratament.

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  $130,8 \pm 13,2 \times 10^9$  versus valoarea acestora până la tratament –  $113,5 \pm 13,7 \times 10^9$ , prezentând o diferență statistic semnificativă ( $p < 0,001$ ). S-a observat și o influență pozitivă statistic veridică asupra funcției de agregare a acestora, indusă de ADP și colagen ( $p < 0,05$ ), pe când agregarea trombocitelor cu adrenalină și sol. BioR a arătat doar o tendință spre îmbunătățire, dar nu a fost o diferență semnificativă ( $p > 0,05$ ).

Estimarea parametrilor hemostazei secundare la persoanele în tratamentul cărora s-a utilizat sol. pentoxifilină a pus în evidență o diferență importantă a indicelui protrombinic, a

TTPA și fact. XIII ( $p < 0,05$ ), pe când alți parametri nu au fost modificați esențial ( $p > 0,05$ ) (Tabelul 4.12).

Tabelul 4.12. Dinamica parametrilor hemostazei secundare

| Indicii                              | Lotul-martor<br>n=30 | Lotul II, primar,<br>n=24 (20,7%) | Lotul II,<br>după<br>tratament | p      |
|--------------------------------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------------------|--------|
| Indicele protrombinic (%)            | 92,1±0,7             | 75,9±1,9 <sup>***</sup>           | 78,7±1,6                       | p<0,05 |
| TTPA (sec.)                          | 40,4±0,7             | 57,9±2,5 <sup>***</sup>           | 55,0±1,9                       | p<0,05 |
| Timpul de trombină (sec.)            | 27,2±0,6             | 40,4±1,2 <sup>***</sup>           | 39,5±0,9                       | p>0,05 |
| Fibrinogenul (g/l)                   | 2,4±0,03             | 2,8±0,15 <sup>*</sup>             | 2,9±0,11                       | p>0,05 |
| Testul cu etanol (+), %              | negativ              | 2 (9,5%)                          | -                              | -      |
| Testul cu sulfat de protamină (+), % | negativ              | -                                 | -                              | -      |
| Activitatea fibrinolică (min.)       | 207,7±3,4            | 206,4±19,6 <sup>*</sup>           | 198,1±19,1                     | p>0,05 |
| Faza XII (min.)                      | 11,4±0,5             | 26,7±3,3 <sup>***</sup>           | 24,4±2,7                       | p>0,05 |
| Factorul XIII (%)                    | 102,4±2,9            | 99,2±4,4 <sup>*</sup>             | 104,3±3,7                      | p<0,05 |

Notă: TTPA – timpul tromboplastinei parțial activate; \* –  $p > 0,05$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ , diferența valorilor parametrilor de hemostază la pacienții din lotul II față de lotul-martor; p – diferența valorilor parametrilor de hemostază la pacienții din lotul II până și după tratamentul aplicat.

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±2,9%) la prima vedere chiar a manifestat o tendință spre scădere față de valoarea de până la tratament (95,6±3,9%), dar ne semnificativă ( $p > 0,05$ ), totodată tendința de creștere a proteinei C de asemenea nu a fost importantă ( $p > 0,05$ ) (Tabelul 4.13).

Tabelul 4.13. Dinamica parametrilor anticoagulanților fiziologici

| Indicii              | Lotul-<br>martor n=30 | Lotul II, primar,<br>n=24 (20,7%) | Lotul II, după<br>tratament | p      |
|----------------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------------|--------|
| Antitrombina III (%) | 101,9±1,9             | 95,6±3,9 <sup>***</sup>           | 92,3±2,9                    | p>0,05 |
| Proteina C (%)       | 97,5± 2,7             | 60,6±3,3 <sup>***</sup>           | 62,9±3,2                    | p>0,05 |

Notă: \*\*\* –  $p < 0,001$ , diferența valorilor parametrilor anticoagulanților fiziologici la pacienții din lotul II față de lotul-martor; p – diferența valorilor parametrilor anticoagulanților fiziologici la pacienții din lotul II până și după tratamentul aplicat.

Concluzionând asupra celor expuse anterior, remarcăm influența sol. pentoxifilină asupra factorilor trombocitari, în special numeric ( $p < 0,001$ ), și agregare indusă de ADP și colagen ( $p < 0,05$ ), precum și asupra unor parametri ai hemostazei secundare: indicele protrombinic, TTPA ( $p < 0,01$ ) și fact. XIII ( $p < 0,05$ ), pe când parametrii anticoagulanților fiziologici nu au prezentat modificări esențiale ( $p > 0,05$ ).

#### 4.8. Evaluarea parametrilor de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică tratați cu hepatoprotectoare

Un alt grup de studiu l-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.

Analiza factorilor trombocitari la acești pacienți a pus în evidență următoarele modificări ale parametrilor după tratamentul aplicat (Tabelul 4.14):

Tabelul 4.14. Dimanica factorilor trombocitari

| Indicii                               | Lotul-martor<br>n=30 | Lotul III, primar,<br>n=30 (25,9%) | Lotul III, după<br>tratament | p           |
|---------------------------------------|----------------------|------------------------------------|------------------------------|-------------|
| Trombocite ( $10^9$ )                 | 240,9±6,7            | 115,3±10,3***                      | 131,0±10,6                   | $p < 0,001$ |
| Agregarea tr. cu<br>ADP (sec.)        | 38,8±0,7             | 138,1±18,0***                      | 122,8±16,6                   | $p > 0,05$  |
| Agregarea tr. cu<br>adrenalină (sec.) | 25,4±0,8             | 182,8±17,5***                      | 168,1±17,5                   | $p < 0,01$  |
| Agregarea tr. cu<br>colagen (sec.)    | 46,8±0,7             | 205,1±15,6***                      | 192,0±16,6                   | $p < 0,01$  |
| Agregarea tr. cu<br>BioR (sec.)       | 58,4±3,3             | 164,0±21,8***                      | 142,1±19,2                   | $p < 0,05$  |

Notă: ADP – adenzindifosfat; \*\*\* –  $p < 0,001$ , diferența valorilor factorilor trombocitari la pacienții din lotul III față de persoanele din lotul-martor; p – diferența valorilor parametrilor trombocitari la pacienții din lotul III de studiu până și după tratament.

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, având o semnificație înaltă ( $p < 0,001$ ). Analiza parametrilor funcției de agregare a trombocitelor a constatat o ameliorare evidentă a acesteia, fiind indusă de către adrenalină ( $p < 0,01$ ), collagen ( $p < 0,01$ ) și sol. BioR ( $p < 0,05$ ), pe când agregarea trombocitelor cu ADP nu a condus la o modificare semnificativă ( $p > 0,05$ ).

Ulterior, am efectuat analiza parametrilor hemostazei secundare la pacienții cu medicația de bază aplicată (Tabelul 4.15).

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 fondul tratamentului de bază aplicat.

Tabelul 4.15. Dinamica parametrilor hemostazei secundare

| Indicii                              | Lotul-martor<br>n=30 | Lotul III,<br>primar, n=30<br>(25,9%) | Lotul III,<br>după<br>tratament | p      |
|--------------------------------------|----------------------|---------------------------------------|---------------------------------|--------|
| Indicele protrombinic (%)            | 92,1±0,7             | 77,8±1,5***                           | 78,9±1,0                        | p>0,05 |
| TTPA (sec.)                          | 40,4±0,7             | 53,0±1,7***                           | 52,1±1,4                        | p>0,05 |
| Timpul de trombină (sec.)            | 27,2±0,6             | 38,2±1,2***                           | 38,9±0,9                        | p>0,05 |
| Fibrinogenul (g/l)                   | 2,4±0,03             | 2,7±0,12*                             | 2,8±0,09                        | p>0,05 |
| Testul cu etanol (+), %              | negativ              | 2 (6,7%)                              | -                               | -      |
| Testul cu sulfat de protamină (+), % | negativ              | -                                     | -                               | -      |
| Activitatea fibrinolică (min.)       | 207,7±3,4            | 230,7±13,5***                         | 235,7±12,3                      | p>0,05 |
| Faza XII (min.)                      | 11,4±0,5             | 30,7±2,9***                           | 29,9±2,5                        | p>0,05 |
| Factorul XIII (%)                    | 102,4±2,9            | 91,4±5,3***                           | 93,2±3,4                        | p<0,01 |

Notă: TTPA – timpul tromboplastinei parțial activate; \* –  $p > 0,05$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ , diferența valorilor parametrilor de hemostază la pacienții din lotul III față de lotul-martor; p – diferența valorilor parametrilor de hemostază la pacienții din lotul III până și după tratamentul aplicat.

Analizând valorile anticoagulanților fiziologici, am determinat ameliorarea concentrației proteinei C ( $52,0 \pm 3,4\%$ ) versus valoarea acesteia până la tratament, prezentând semnificație statistică ( $p < 0,05$ ). AT III nu a manifestat modificări esențiale pe fond de tratament aplicat ( $p > 0,05$ ) (Tabelul 4.16).

Tabelul 4.16. Dinamica parametrilor anticoagulanților fiziologici

| <b>Indicii</b>       | <b>Lotul-martor<br/>n=30</b> | <b>Lotul III, primar,<br/>n=30 (25,9%)</b> | <b>Lotul III, după<br/>tratament</b> | <b>p</b> |
|----------------------|------------------------------|--|--------------------------------------|----------|
| Antitrombina III (%) | 101,9±1,9                    | 96,9±3,5***                                | 92,1±3,1                             | p>0,05   |
| Proteina C (%)       | 97,5± 2,7                    | 52,0±3,4***                                | 54,4±3,0                             | p<0,05   |

Notă: \*\*\* –  $p<0,001$ , diferența valorilor parametrilor anticoagulanților fiziologici la pacienții din lotul III față de lotul-martor; p – diferența valorilor parametrilor anticoagulanților fiziologici la pacienții din lotul III până și după tratamentul aplicat.

#### 4.9. Concluzii la capitolul 4

1. Au fost constatate interconexiuni corelaționale a parametrilor de hemostază primară și secundară, precum și a anticoagulanților fiziologici cu indicii sindromului de coleastă și cel hepatopriv, precum și cu parametrii hemoleucogramei, pe când indicii sindromului citolitic nu au corelat cu parametrii de hemostază. Aceste corelări denotă influența negativă a valorilor crescute ale parametrilor de coleastă, precum și a scăderii parametrilor sindromului hepatopriv asupra sistemului de hemostază, ceea ce ulterior se poate solda cu dezvoltarea complicațiilor hemoragice la pacienții cu ciroză hepatică, conducând la agravarea bolii.

2. O importanță considerabilă în studierea indicilor de hemostază a avut-o efectuarea analizei discriminante, care a stabilit prioritatea indicilor studiați în probabilitatea apariției sindromului hemoragiar la acești pacienți. În așa fel, scăderea albuminei, a indicelui protrombinei serice, a numărului de trombocite, precum și creșterea TTPA, a timpului trombinic și prelungirea timpului de agregare a trombocitelor servesc drept factori de risc pentru dezvoltarea sindromului hemoragiar.

3. Putem presupune așadar că evoluția cirozei hepatice este influențată de complicațiile apărute, în special de sindromul hemoragiar, respectiv de valorile parametrilor de hemostază, atât primară, cât și secundară.

4. Am constatat ameliorarea parametrilor de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică pe fond de tratament cu plasmă proaspăt congelată izogrup. Factorii trombocitari prezintă diferențe importante atât din punct de vedere numeric, cât și al funcției de agregare induse. Hemostaza secundară este influențată la nivelul tuturor fazelor sale, pe când din anticoagulanții fiziologici studiați doar proteina C este ameliorată semnificativ prin administrarea plasmei proaspăt congelate.

5. Utilizarea sol. pentoxifilină în tratamentul pacienților cu ciroză hepatică ameliorează capacitatea numerică a trombocitelor și a funcției de agregare a lor cu unii inductori, pe când

hemostaza secundară este influențată la nivelul fazelor II și III, iar anticoagulanții fiziologici nu suferă modificări pe fond de tratament.

6. Tratamentul de bază aplicat pacienților ameliorează parțial veriga trombocitară a coagulării și determină o creștere a proteinei C, posibil datorită utilizării preparatelor de aminoacizi. Hemostaza secundară practic nu a fost influențată pe fond de tratament aplicat.

7. Așadar, cea mai importantă influență asupra sistemului de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică îi aparține totuși plasmei proaspăt congelate izogrup, aplicate în tratamentul acestora.



## SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE

Sistemul de hemostază reprezintă o verigă de importanță majoră în organismul uman, având ca scop protecția acestuia împotriva accidentelor hemoragice și trombotice. Pentru asigurarea acestui proces vital, se antrenează un grup de factori tisulari, vasculari, celulari și umorali, care respectă o ordine bine determinată. Datorită interacțiunii acestor factori are loc asigurarea fluidității sangvine, pe de o parte, iar pe de altă parte – oprirea sângerării în condițiile lezării sau alterării vasculare [27].

Este indiscutabil aportul ficatului în procesul de hemostază, anume hepatocitul fiind locul de sinteză a majorității factorilor de coagulare. Componentii sistemului fibrinolic, plasminogenul, precum și anticoagulanții fiziologici de asemenea au locul de sinteză în ficat. Se consideră că gradul de exercitare a funcției hepatice este direct proporțional cu activitatea factorilor de coagulare din circulație, iar patologiiile hepatice reprezintă una dintre cauzele dezechilibrului în sistemul de hemostază [2, 6].

Ciroza hepatică este patologia care ocupă un loc important în clasamentul maladiilor frecvent întâlnite și prezintă un risc înalt de mortalitate. Conform datelor OMS, se remarcă o tendință de creștere a morbidității și a mortalității prin această maladie pe parcursul ultimilor 20 de ani, la moment fiind plasată pe locul 9 printre cauzele de deces în lume. În Republica Moldova, indicii morbidității și mortalității prin ciroză hepatică depășesc de trei ori aceiași indici determinați în țările Europei. Această patologie ocupă locul III printre cauzele de deces în republica noastră [2, 17]. Factorii predispozanți ai maladiei cel mai frecvent sunt infecțiile cu virusuri hepatice și abuzul de alcool, care au o răspândire largă în Republica Moldova [2, 7].

Studiul nostru s-a axat pe evaluarea particularităților clinice și paraclinice ale modificărilor din sistemul de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică de diferită etiologie și în funcție de stadiul bolii. Au fost evaluate particularitățile clinice ale 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 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, 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 [36, 74, 194].

Cauzele trombocitopeniei la pacienții cu ciroză hepatică sunt determinate de multipli factori: hipersplenismul și hipertensiunea portală reprezintă un mecanism important în creșterea clearance-ului trombocitar din circulație [59]; supresia medulară prezentă în special la pacienții cu etiologie virală a cirozei hepatice poate determina o scădere a numărului trombocitelor [70]. Unele studii sugerează ideea prezenței anticorpilor antitrombocitari, care au ca scop distrugerea plachetelor, fapt menționat mai frecvent în cazul etiologiei virale C [73].

Cercetările efectuate arată o scădere a numărului de trombocite la pacienții incluși în studiu ca urmare a prezenței factorilor predispozanți. S-a determinat o accentuare a trombocitopeniei odată cu progresarea bolii. Acest fapt poate fi datorat accentuării hipertensiunii portale, precum și hipersplenismului prezent la pacienții cu ciroză hepatică [59]. Factorii etiologici de asemenea au aportul lor în inducerea și favorizarea dereglărilor plachetare. S-a remarcat o scădere mai evidentă a numărului de trombocite la persoanele cu etiologie virală și etilică a cirozei hepatice. Prezența virusurilor hepatotrope și capacitatea lor mutagenă induc formarea anticorpilor antitrombocitari, care au capacitatea de a distruge plachetele [73]. La persoanele cu consum sporit de alcool poate avea loc acțiunea toxică directă a alcoolului asupra trombocitelor, precum și deficitul nutrițional frecvent depistat, precum deficitul vitaminei B<sub>12</sub> și acidului folic [195], ceea ce scade viabilitatea lor și, respectiv, durata vieții acestora [64, 65]. 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 cere stimularea sintezei de trombopoietină, procesul dat nu poate fi susținut de ficatul afectat [74, 77, 78].

Este determinat că o cantitate de  $50 \times 10^9/l$  trombocite poate asigura potențarea trombinei endogene, astfel asigurând homeostaza sistemului de coagulare [26, 37, 41, 42, 45, 74]. 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 primară normală. Estimarea numărului de trombocite la pacienți în funcție de vârsta 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 ( $p < 0,001$ ), ceea 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 [74, 113].

Conform unor relatări din literatură, modificările verigii trombocitare a sistemului hemostatic pot fi influențate și de implicarea activă a plachetelor în procesele de reparare și regenerare a țesuturilor, inclusiv a celui hepatic. Unii autori reflectă aspectele de regenerare a țesutului hepatic induse de către trombocite [37, 196, 197, 198], alții arată rolul lor în prevenirea progresării procesului fibrotic, demonstrând că la pacienții cu patologii hepatice cronice cărora li s-au efectuat transfuzii de masă trombocitară se remarcă o îmbunătățire a funcției hepatice [37, 199 – 202], dar actualmente aceste date rămân a fi contradictorii și reprezintă un teren de studiu [203, 204, 205]. De asemenea unele studii prezintă splenectomia ca metodă de tratament pentru corecția trombocitopeniei, pentru a contribui astfel la asigurarea unei funcții hepatice mai bune [37, 206, 207].

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 demonstrează 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 din cauza 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 ale factorilor de coagulare, fapt ce poate fi înțeles după analiza parametrilor de coagulare în complex [26]. Testele ce denotă starea factorilor procoagulanți, așa ca IP și TTPA, vin în ajutorul clinicștilor, pentru a aprecia riscul dezvoltării complicațiilor hemoragice la pacienții cu ciroză

hepatică, dar unele studii recente arată necesitatea aprecierii riscurilor în compex cu dereglările hemodinamice secundare hipertensiei portale prezente la acești pacienți, care ar juca rolul central în dezvoltarea complicațiilor hemoragice [132, 208, 209].

Nivelul seric al fibrinogenului de obicei este puțin scăzut sau rămâne în limite 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 apariției unei hemoragii [113, 210].

Este cunoscut faptul că hiperfibrinoliza poate fi prezentă în cazul cirozelor decompensate sau în insuficiența hepatică acută [26, 113], dar importanța acestui fapt în dezvoltarea hemoragiilor este încă discutabilă [26, 99]. 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, de stadiul și etiologia bolii nu au demonstrat diferențe semnificative, fiind practic la același nivel ( $p > 0,05$ ). Studiile efectuate în domeniu relatează date contrare privind dereglările în sistemul fibrinolic, dar sugerează totuși o activitate mai mult sau mai puțin echilibrată. Acest fapt este probabil rezultatul modificărilor paralele profibrinolitice și antifibrinolitice la pacienții cu patologii hepatice [36, 132].

Anticoagulanții fiziologici, fiind sintetizați de către ficat, suferă modificări în urma dereglărilor funcționale ale 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 cât 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 cu 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 și față de fracția directă a bilirubinei ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ). Acest fapt denotă influența sindromului de colestază, în special de origine parenchimotoasă, asupra valorilor AT III.

Proteina C este parte componentă a unui sistem complex de funcționare, care mai include proteina S, ca un cofactor al său, trombomodulina, receptorii specifici de pe membrana celulei

endoteleale și proteina C<sub>4</sub> de legătură. Inițial, am efectuat un studiu pe 30 pacienți cu ciroză hepatică, la care am 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 ne-au permis să presupunem o funcționare adecvată al acestui sistem. Luând în considerație faptul că proteina C este componentul de bază al acestui sistem și responsabil de funcționarea lui, ne-am propus determinarea valorilor ei nemijlocite. Estimarea acestui parametru a arătat o scădere a concentrației serice a proteinei C la 59,5% din pacienții incluși în studiu, fiind  $< 60\%$ . Apreciind aceste date conform stadiului bolii, am 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 am determinat o corelare slabă între acești doi factori ( $r = -0,16$ ;  $p > 0,05$ ).

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

Studiul potențialului anticoagulant la pacienții cu patologii hepatice demult a trezit interesul cercetătorilor și cliniciștilor. Numeroase studii arată scăderea concentrației de AT III și PC la pacienții cu patologii hepatice, care devine mai accentuată odată cu progresarea bolii [211]. Diminuarea AT III și PC de obicei este rezultatul alterării funcției de sinteză a ficatului, dar este determinată și influența accelerării fluxului capilar, care poate stimula consumul excesiv neargumentat al anticoagulanților fiziologici [212, 213]. Sunt raportate date ce confirmă reducerea mai accentuată a AT III la pacienții cu icter, iar rezolvarea colestazei ameliorează valorile de AT III [212, 214]. Studiile efectuate privind dezvoltarea hemoragiilor ca urmare a 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 [212, 215], iar odată cu îmbunătățirea stării parenchimului hepatic, restabilirea valorilor PC are loc chiar mai rapid decât a nivelului de protrombină [216].

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% din pacienți, iar 22,6% au necesitat până la 10 doze de PPC, ceea ce a provocat o creștere a fluxului circulant.

Studiile din ultimii ani subliniază necesitatea administrării compușilor sangvini 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 [188]. Plasma proaspăt congelată conține factori de coagulare necesari pacienților cu ciroză hepatică, însă din cauză perioadei de înjumătățire scurte (aproximativ 6 ore), de obicei este necesară repetarea transfuziei. Un studiu retrospectiv pe 80 de 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 [217, 218]. De fapt, deficiențele grave în sistemul de hemostază pot impune transfuzii multiple repetate de PPC – chiar până la 400 – pentru corecția sa, dar rata mortalității prin complicațiile dereglărilor de hemostază rămâne la 5-10% [218]. Aici apare altă problemă importantă cauzată de transfuziile multiple – creșterea volumului circulant și accentuarea hipertensiunii prezente deja în sistemul portal. Hipertensiunea portală are o influență negativă asupra sistemului de coagulare, în special asupra verigii trombocitare, și odată ce va fi facilitată este parte componentă a unui cerc vicios [219,220].

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 fundalul acestui tratament. Cele expuse, pot fi rezultatul ameliorării funcției hepatice în urma tratamentului aplicat, precum și al influenței pentoxifilinei asupra factorilor protrombotici și a procesului fibrotic din ficatul afectat.

Un alt grup de persoane cu ciroză hepatică, care au primit doar tratamentul de bază standardizat, 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 timpurie pe fond de tratament, chiar mai rapid decât indicele protrombinic [216].

Ameliorarea parametrilor verigii trombotice este datorată probabil corijării hipertensiunii portale prezente la pacienții cu ciroză hepatică, care este prevăzută în tratamentul de bază standardizat și îmbunătățirii funcției hepatice, ulterior micșorând progresarea gradului de fibroză.

Cercetările în domeniu demonstrează hiperutilitatea trombocitelor în afectarea patologică a țesuturilor, îndeosebi a țesutului hepatic. Anume acest fapt conduce la consumul în exces de trombocite, rezultând prin trombocitopenie la pacienții cu patologii hepatice, iar ameliorarea proceselor inflamatoare și fibrotice duce la restabilirea factorilor plachetari [36, 96, 195].

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

În rezultatul studiului nostru au fost stabilite interconexiuni corelaționale ale parametrilor de hemostază primară și secundară, precum și ale anticoagulanților fiziologici cu indicii sindromului de coleastă și celui hepatopriv, care sunt 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 corijarea hipertensiunii portale sunt două direcții importante în menținerea echilibrului 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 hemoragiar – 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 hemoragiar 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 hemoragiar ( $\lambda = 0,94$ ;  $p < 0,01$ ). 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 hemoragiar ( $\lambda = 0,95$ ,  $p < 0,05$ ;  $\lambda = 0,95$ ,  $p < 0,05$ ;  $\lambda = 0,94$ ,  $p < 0,01$ ).
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 hemoragiar ( $r = -0,07$ ;  $p > 0,05$  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 *Spirulinei 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. Chira O. Bolile cronice ale ficatului. Craiova: Editura medicală, 1994, p. 28-32.
2. Dumbrava V.-T. Bazele hepatologiei. Chișinău, 2010, vol. II, p. 76-77, 147-148.
3. Dumbrava V.-T, Lupașco Iu., Berliba E. Ficatul și alcoolul. Chișinău, 2008, p. 17-19.
4. Georgescu M. Bolile ficatului. București, 1996, p. 139-143.
5. Dumbrava V.-T. ș. a. Răspândirea și caracteristica clinică și de laborator a hepatopatiilor la persoane supuse acțiunii profesionale și habituale al alcoolului. În: Materialele Conferinței a II-a Republicane 15-16 mai 2003, „Actualități în gastroenterologie: aspecte terapeutice și chirurgicale”. Chișinău, 2003, p. 179-185.
6. Dumbrava V.-T. Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național. Chișinău, 2005, p. 7.
7. Raportul statistic „Privind bolnavii cu hepatite cronice și ciroze hepatice” (Forma 27) pentru anii 1998-2011.
8. WHO. European Status Report on Alcohol and Health 2010. 2010, p. 381.
9. Buligescu L. Bolile ficatului, căilor biliare și pancreasului. București: Editura medicală, 1981, vol. 1, p. 719-723.
10. Solomon L. Impactul cirozei hepatice asupra sănătății publice. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină (revistă științifico-practică), Chișinău, 2014, nr. 1(52), p. 15-17. Categoria B.
11. Taucci L., Spinei L., Dumbrava V.-T. Factorii de risc în cronicizarea hepatitelor virale. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, 2008, nr. 1(23), p. 15-17.
12. Tintiuc D. Mortalitatea prin bolile cronice netransmisibile a populației Republicii Moldova. În: Materialele Congresului II al specialiștilor în domeniul Sănătății Publice și Managementului Sanitar. Chișinău, 1999, p. 46-47.
13. Țârdea M. ș. a. Reducerea consumului nociv de alcool: analiza cost-eficacității strategiilor de control în Republica Moldova. OMS, 2011, 47 p.
14. Gramma R. ș. a. Analiza stării de sănătate a populației Republicii Moldova prin prisma indicatorilor statistici pentru perioada anilor 2005-2009. Chișinău, 2010, 102 p.
15. Grigorescu M. Tratat de hepatologie. București, 2004, p. 652-653.
16. Доклад о состоянии здравоохранения в мире, 2001 г. Психическое здоровье: новое понимание, новая надежда. Всемирная Организация Здравоохранения, 2001, с. 194-199.
17. Babiuc C., Dumbrava V.-T. Medicina internă. Chișinău, 2010, vol. II, p. 350-409.

18. Buligescu L. Tratat de hepato-gastroenterologie. București. 2000, p. 435-515.
19. Ciurea T., Pascu O., Stanciu C. Gastroenterologie și hepatologie. Actualități 2003. București: Editura Medicală, 2003, p. 609-729.
20. Lupașco Iu. Particularitățile evoluției hepatitelor cronice virale tip B și C. În: Materialele Conferinței a II-a Republicane „Actualități în gastroenterologie: aspecte terapeutice și chirurgicale”, 15-16 mai 2003 Chișinău, 2003, p. 207-211.
21. Pântea V. Hepatitele virale C, B și D acute și cronice. Particularitățile clinice, epidemiologice, imunologice, evolutive și de tratament. Chișinău, 2011, 103 p.
22. Consumul și abuzul de alcool în Republica Moldova: evaluarea situației și impactul. Chișinău, 2008, 24 p.
23. Grigorescu M. Tratat de hepatologie. București, 2004, p. 487-653.
24. Violi F. et al. Prognostic value of clotting and fibrinolytic systems in a follow-up of 165 liver cirrhotic patients. In: C.A.L.C. Group Hepatology, 1995, vol. 22, p. 96.
25. Gayton A. Hemostaza și coagularea sângelui. În: Fiziologie. Ediția a 5-a în limba română sub redacția Cârmaciu R., 1996, p. 247-255.
26. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. Москва, 1988.
27. Șerban M., Schramm W. Hemostazeologie clinică. Timișoara, 2001, 745 p.
28. Filipescu D. Ghid de evaluare preoperatorie a riscului hemoragic. În: Actualități în anestezie, terapie intensivă și medicina de urgență. Timișoara, 2006, p. 55-85.
29. Filipescu D. Hemostaza normală și patologică. În: Congres SRATI, București, 2010, p. 261-282.
30. Levy J.H. et. al. Multidisciplinary approach to the challenge of hemostasis. In: Anesth. Analg., 2010, vol. 110, p. 354-364.
31. Aitkenhead A.R., Smith G., Rowbotham D.J. Hematological disorders and blood transfusion. In: Textbook of Anesthesia, fifth edition. Churchill Livingstone-Elsevier, 2007, p. 431-443.
32. Tanaka K.A., Key N.S., Levy J.H. Blood coagulation: hemostasis and thrombin regulation. In: Anesth. Analg., 2009, vol. 108, p. 1433-1446.
33. Enache F. ș. a. Starea de hipercoagulabilitate plasmatică. Studii și cercetări de Medicina Internă, 1984, p. 1.
34. Hoffman M., Monroe D.M. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. In: Hematol. Oncol. Clin North. Am., 2007, vol. 21, p. 1-11.
35. Иванов Е.П. Руководство по гемостазиологии. Минск, Беларусь, 1991.
36. Corcimaru I. Hematologie. Chișinău: CEP Medicina, 2007, 388 p.

37. Nowatari T. et al. Role of platelets in chronic liver disease and acute liver injury. In: *Hepatology Research*, 2014, vol. 44, p. 165-172.
38. Romero Gomez M. et al. Antiphospholipid antibodies are related to portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. In: *J. Clin. Gastroenterol.*, 2000, vol. 31, p. 237-240.
39. Tripodi A., Primignani M., Mannucci P.M. Abnormalities of hemostasis and bleeding in chronic liver disease: the paradigm is challenged. In: *Intern. Emerg. Med.*, 2010, vol. 5, p. 7-12.
40. Patrick G. et al. New concepts of coagulation and bleeding in liver disease. In: *Intern. Emerg. Med.*, 2010, vol. 5, p. 3-6.
41. Lisman T. et al. No evidence for an intrinsic platelet defect in patients with liver cirrhosis – studies under flow conditions. In: *J. Thromb. Hemost.*, 2006, vol. 9, p. 2070-2072.
42. Lisman T. et al. Elevated levels of von Willebrand in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. In: *Hepatology*, 2006, vol. 1, p. 53 -61.
43. Basili S. et al. Bleeding time does not predict gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis The CALC Group. Coagulation abnormalities in liver cirrhosis. In: *J. Hepatol.*, 1996, vol. 5, p. 574-580.
44. Wong A.Y. et al. Desmopresin does not decrease blood loss and transfusion requirements in patients undergoing hepatectomy. In: *Can. J. Anaesth.*, 2003, vol. 1, p. 14-20.
45. Tripodi A. et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. In: *Hepatology*, 2006, vol. 2, p. 440-445.
46. Tripodi A. et al. An imbalance pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. In: *Gastroenterology*, 2009, vol. 6, p. 2105-2111.
47. Hu K.Q. et al. Hyperfibrinolytic activity in hospitalized cirrhotic patients in a referral liver unit. In: *Am. J. Gastroenterol.*, 2001, vol. 5, p. 1581-1586.
48. Ferro D., Celestini A., Violi F. Hyperfibrinolysis in liver disease. In: *Clin. Liver. Dis.*, 2009, vol. 13, p. 21-31.
49. Gunawan B., Runyon B. The efficacy and safety of epsilon-aminocaproic acid treatment in patients with cirrhosis and hyperfibrinolysis. In: *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006, vol. 1, p. 115-120.
50. Northup P.G. et al. Hypercoagulation and thrombophilia in liver disease. In: *J. Thromb. Haemost.*, 2008, vol. 1, p. 2-9.

51. Northup P.G. et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. In: *Am. J. Gastroenterol.*, 2006, vol. 7, p. 1524-1528.
52. Stephen H. et al. Coagulation disorders and portal vein thrombosis in cirrhosis. *AASLD. The liver meeting*. 2013, p. 159-164.
53. Poujol-Robert A. et al. Genetic and acquired thrombotic factors in chronic hepatitis C. In: *Am. J. Gastroenterol.*, 2004, vol. 3, p. 527-531.
54. Wanless I.R., Shiota K. The pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis and other fatty liver disease: a four-step model including the role of lipid release and hepatic venular obstruction in the progression to cirrhosis. In: *Semin. Liver Dis.*, 2004, vol. 1, p. 99-106.
55. Annie-Jeyachiristy S. et al. 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. In: *J. Biosci.*, 2008, vol. 1, p. 45-53.
56. Smalberg J.H., Leebeek F.W. Superimposed coagulopathic conditions in cirrhosis: infection and endogenous heparinoids, renal failure, and endothelial dysfunction. In: *Clin. Liver Dis.*, 2009, vol. 1, p. 33-42.
57. Nagral A. Hematological problems and liver disease. In: *Tropical Gastroenterol.*, 2009, vol. 30, p. 65-70.
58. Буланова ЕЛ. Нарушения гемостаза у больных с поражениями печени. В: *Достижения Биологии та Медицини*, 2012, с. 70-75.
59. Pradella P. et al. Platelet production and destruction in liver cirrhosis. In: *Hepatol.*, 2011, vol. 54, p. 894-900.
60. Dumbrava V-T. ș. a. Ficatul și medicamentele. *Îndrumar metodic*. Chișinău, 2004, 91 p.
61. Adinolfi L.E. et al. Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis. In: *Br. J. Hematol.*, 2001, vol. 113, p. 590-595.
62. Sanjo A. et al. Role of elevated platelet-associated immunoglobulin G and hypersplenism in thrombocytopenia of chronic liver disease. In: *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2003, vol. 18, p. 638-644.
63. Zucker M.L. et al. Mechanism of thrombocytopenia in chronic hepatitis C as evaluated by the immature platelet fraction. In: *J. Lab. Hematol.*, 2012, vol. 34, p. 525-532.

64. Giannini E. et al. Serum thrombopoietin levels are linked to liver function in untreated patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis. In: *J. Hepatol.*, 2002, vol. 37, p. 572-577.
65. Mannucci P.M., Tripodi A. Hemostatic defects in liver and renal dysfunction. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2012, p. 168-173.
66. Dienstag J.L., McHutchison J.G. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. In: *Gastroenterology*, 2006, vol. 130, p. 213-264.
67. Liangpunsakul S., Ulmer B.J., Chalasani N. Predictors and implications of severe hypersplenism in patients with cirrhosis. In: *Am. J. Med. Sci.*, 2003, vol. 326, p. 111-116.
68. Ciroza hepatică compensată la adult. Protocol clinic național, 19. Chișinău, 2008, 68 p.
69. de Franchis R., Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V Consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. In: *J. Hepatol.*, 2010, vol. 53, p. 762-780.
70. Drews R.E. Critical issues in hematology: anemia, thrombocytopenia, coagulopathy, and blood product transfusions in critically ill patients. In: *Clin. Chest. Med.*, 2003, vol. 24, p. 607-629.
71. Dumbrava V.-T. Anatomia, fiziologia ficatului. Hepatitele cronice. Cirozele hepatice. Chișinău, 2003, vol. 1, 329 p.
72. Koruk M. et al. Serum thrombopoietin levels in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis, and its relationship with circulating thrombocyte counts. In: *Hepatogastroenterol.*, 2002, vol. 49, p. 1645-1648.
73. Garcia-Suarez J. et al. HCV-associated thrombocytopenia: clinical characteristics and platelet response after recombinant  $\alpha 2\beta$ -interferon therapy. In: *Br. J. Haematol.*, 2000, vol. 110, p. 98-103.
74. Weksler B.B. Review article: the pathophysiology of thrombocytopenia in hepatitis C virus infection and chronic liver disease. In: *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2007, vol. 27, p. 13-19.
75. Peak-Radosavljevic M. Review article: coagulation disorders in chronic liver disease. In: *Pharmacol. Ther.*, 2007, vol. 27, p. 21-28.
76. Boala hepatică alcoolică. Protocol clinic național, 44. Chișinău, 2008, 48 p.
77. Rios R. et al. The role of thrombopoietin in the thrombocytopenia of patients with liver cirrhosis. In: *Am. J. Gastroenterol.*, 2005, vol. 100, p. 1311-1317.

78. Jelkmann W. The role of the liver in the production of thrombopoietin compared with erythropoietin. In: *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2001, p. 791-801.
79. 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.
80. El-Sayed R. et al. Relation of serum levels of thrombopoietin to thrombocytopenia in extrahepatic portal vein obstruction versus cirrhotic children. In: *Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2011, vol. 33, p. 267-270.
81. Peck-Radosavljevic M. et al. Thrombopoietic induces rapid resolution of thrombocytopenia after orthotopic liver transplantation through increased platelet production. In: *Blood*, 2000, vol. 95, p. 795-801.
82. McCormick P.A., Murphy K.M. Splenomegaly, hypersplenism and coagulation abnormalities in liver disease. In: *Bailliere's Clin. Gastroenterol.*, 2000, vol. 14, p.1009-1020.
83. Baltz J.G. et al. Mortality after percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with cirrhosis: a case series. In: *Gastrointest. Endosc.*, 2010, vol. 72, p.1072-1075.
84. Rodriguez-Inigo E. et al. Expression of factor VII in the liver of patients with liver disease: correlations with the disease severity and impairment in the hemostasis. In: *Blood Coagul. Fibrinolysis.*, 2004, vol. 12, p. 193-202.
85. Grren G. et al. Factor VII as a marker of hepatocellular synthetic function in liver disease. In: *J. Clin. Pathol.*, 1976, vol. 29, p. 971-976.
86. Deitcher S.R. Interpretation of the international normalised ratio in patients with liver disease. In: *Lancet*, 2002, vol. 359, p. 47-55.
87. Kerr R. New insights into haemostasis in liver failure. In: *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 2003, vol. 14 (1 suppl.), p. 43-48.
88. Tripodi A. et al. The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INR (liver)) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation. In: *Hepatol.*, 2007, vol. 46, p. 520-527.
89. Biland L. et al. Quantitative estimation of coagulation factors in liver disease. The diagnostic and prognostic value of factor XIII, factor V and plasminogen. In: *Thromb Haemost.*, 1976, vol. 34, p. 427-439.
90. Hedner U. Recombinant coagulation factor VIIa: from concept to clinical application in hemophilia treatment in 2000. In: *Semin. Thromb. Hemost.*, 2000, vol. 26, p. 363-366.



91. Hollestelle M.J. et al. Factor VIII expression in liver disease. In: *Thromb. Haemost.*, 2004, vol. 91, p. 267-275.
92. Rijken D.C. et al. Evidence for an enhanced fibrinolytic capacity in cirrhosis as measured with two different global fibrinolysis tests. In: *J. Thromb. Haemost.*, 2012, vol. 10, p. 116-122.
93. Marks P.W. Hematologic manifestation of liver disease. In: *Semin. Hematol.*, 2013, vol. 50, p. 216-221.
94. Francis J.L., Armstrong D.J. Acquired dysfibrinogenaemia in liver disease. In: *J. Clin. Pathol.*, 1982, vol. 35, p. 667-672.
95. Roberts H.R., Stinchcombe T.E., Gabriel D.A. The dysfibrinogenaemias. In: *Br. J. Haematol.*, 2001, vol. 114, p. 249-257.
96. Jody L., Kujovich M.D. Hemostatic defects in end stage liver disease. In: *Crit. Care Clin.*, 2005, vol. 21, p. 563-587.
97. Blanchard R. et al. Acquired vitamin K-dependent carboxylation deficiency in liver disease. In: *N. Engl. J. Med.*, 1981, vol. 305, p. 242-250.
98. Oksuzoglu G. et al. Tissue factor pathway inhibitor concentrations in cirrhotic patients with and without portal vein thrombosis. In: *Am. J. Gastroenterol.*, 1997, vol. 44, p. 303-306.
99. Caldwell S.H. et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: Pathophysiology and critical assessment of current management. In: *Hepatology*, october 2006, p. 1039-1046.
100. Gazzard B.G., Henderson J.M., Williams R. Factor VII levels as a guide to prognosis in fulminant hepatic failure. In: *Gut.*, 1976, vol. 17, p. 489-491.
101. Boks A.L. et al. Haemostasis and fibrinolysis in severe liver failure and their relation to hemorrhage. In: *Hepatology*, 1986, vol. 6, p. 79-86.
102. Anstee Q.M. et al. Parenchymal extinction: coagulation and hepatic fibrinogenesis. In: *Clin. Liver. Dis.*, 2009, vol. 13, p. 117-126.
103. Violi F. et al. Hyperfibrinolysis increases the risk of gastrointestinal hemorrhage in patients with advanced cirrhosis. In: *Hepatology*, 1992, vol. 15, p. 672-678.
104. Violi F. et al. Hyperfibrinolysis resulting from clotting activation in patients with different degrees of cirrhosis. In: *Hepatology*, 1993, vol. 17, p. 78-83.
105. Leebeek F.W. et al. A shift in balance between profibrinolytic and antifibrinolytic factors causes enhanced fibrinolysis in cirrhosis. In: *Gastroenterol.*, 1991, vol. 101, p. 1382-1390.

106. Violi F. et al. Association between high values of D-dimer and tissue-plasminogen activator activity and first gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. In: *Thromb. Haemost.*, 1996, vol. 76, p. 177-183.
107. Fletcher A.P. et al. Abnormal plasminogen-plasmin system activity (fibrinolysis) in patients with hepatic cirrhosis: its cause and consequences. In: *J. Clin. Invest.*, 1964, vol. 43, p. 681-695.
108. Lisman T. et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency in cirrhosis is not associated with increased plasma fibrinolysis. In: *Gastroenterology*, 2001, vol. 121, p. 131-139.
109. Colucci M. et al. Deficiency of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in cirrhosis is associated with increased plasma fibrinolysis. In: *Hepatology*, 2003, vol. 38, p. 230-237.
110. Van Thiel D.H., George M., Fareed J. Low levels of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in patients with chronic liver disease. In: *Thromb. Haemost.*, 2001, vol. 85, p. 667-670.
111. Agarwal S., Joyner Jr K.A., Swaim M.W. Ascites fluid as a possible origin for hyperfibrinolysis in advanced liver disease. In: *Am. J. Gastroenterol.*, 2000, vol. 95, p. 3218-3224.
112. Porte R.J. et al. Tissue-type-plasminogen-activator-associated fibrinolysis in orthotopic liver transplantation. In: *Transplant. Proc.*, 1989, vol. 21, p. 3542.
113. Englesbe M.J. et al. Portal vein thrombosis and liver transplant survival benefit. In: *Liver Transpl.*, 2010, vol. 16, p. 999-1005.
114. Englesbe M.J. et al. Portal vein thrombosis and survival in patients with cirrhosis. In: *Liver Transpl.*, 2010, vol. 16, p. 83-90.
115. Steib A. et al. Predictive factors of hyperfibrinolytic activity during liver transplantation in cirrhotic patients. In: *Br. J. Anaesth.*, 1994, vol. 73, p. 645- 648.
116. Gutierrez A. et al. Prognostic value of fibrinolytic tests for hospital outcome in patients with acute upper gastrointestinal hemorrhage. In: *J. Clin. Gastroenterol.*, 2001, vol. 32, p. 315- 318.
117. Francis Jr R.B., Feinstein D.I. Clinical significance of accelerated fibrinolysis in liver disease. In: *Haemostasis*, 1984, vol. 14, p. 460- 465.
118. Kahl B.S., Schwartz B.S., Mosher D.F. Profound imbalance of pro-fibrinolytic and anti-fibrinolytic factors (tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor

- type 1) and severe bleeding diathesis in a patient with cirrhosis: correction by liver transplantation. In: *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2003, vol. 14, p. 741–744.
119. Noris M., Remuzzi G. Uremic bleeding: closing the circle after 30 years of controversies? In: *Blood*, 1999, vol. 94, p. 2569-2574.
120. Van der Poll T. et al. Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. In: *N. Engl. J. Med.*, 1990, vol. 322, p. 1622-1627.
121. Montalto P. et al. Bacterial infection in cirrhosis impairs coagulation by a heparin effect: a prospective study. In: *J. Hepatol.*, 2002, vol. 37, p. 463-470.
122. Stein S.F., Harker L.A. Kinetic and functional studies of platelets, fibrinogen, and plasminogen in patients with hepatic cirrhosis. In: *J. Lab. Clin. Med.*, 1982, vol. 99, p. 217–230.
123. Vukovich T. et al. Hemostasis activation in patients with liver cirrhosis. In: *Thromb. Res.*, 1995, vol. 77, p. 271–278.
124. Rijcken D.C., Lijnen H.R. New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system. In: *J. Thromb. Haemost.*, 2009, vol. 7, p. 4-13.
125. Bakker C.M. et al. Disseminated intravascular coagulation in liver cirrhosis. In: *J. Hepatol.*, 1992, vol. 15, p. 330–335.
126. Coccheri S. et al. Significance of plasma fibrinopeptide A and high molecular weight fibrinogen in patients with liver cirrhosis. In: *Br. J. Haematol.*, 1982, vol. 52, p. 503–509.
127. Takahashi H. et al. Thrombin and plasmin generation in patients with liver disease. In: *Am. J. Hematol.*, 1989, vol. 32, p. 30 – 35.
128. Mombelli G. et al. Fibrinopeptide A in liver cirrhosis: evidence against a major contribution of disseminated intravascular coagulation to coagulopathy of chronic liver disease. In: *J. Lab. Clin. Med.*, 1992, vol. 121, p. 83–90.
129. Kemkes-Matthes B., Bleyl H., Matthes K.J. Coagulation activation in liver diseases. In: *Thromb. Res.*, 1991, vol. 64, p. 253–261.
130. Ben-Ari Z. et al. Disseminated intravascular coagulation in liver cirrhosis: fact or fiction? In: *Am. J. Gastroenterol.*, 1999, vol. 94, p. 2977–2982.
131. Arif S., Khan A.S., Khan A.R. Changes in fibrinogen level in liver cirrhosis. In: *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad*, 2002, vol. 14, p. 19-21.
132. Schipper H.G., Ten Cate J.W. Antithrombin III transfusion in patients with hepatic cirrhosis. In: *Br. J. Haematol.*, 1982, vol. 52, p. 25–33.

133. Tacke F. et al. Tissue factor and thrombomodulin levels are correlated with stage of cirrhosis in patients with liver disease. In: *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 2001, vol. 12, p. 539–545.
134. Sherlock S., Dooly J. *Disease of Liver and Biliary System. Haematology of liver disease.* 10<sup>th</sup> ed. London, UK, 1997, p. 43-62.
135. Amarapurkar Pooja D., Amarapurkar Deepak N. Management of coagulopathy in patients with decompensated liver cirrhosis. In: *Int. J. Hepatol.*, 2011, doi: 10.4061/2011/695470.
136. Pluta A. et al. Coagulopathy in liver disease. In: *Adv. Med. Sci.*, 2010, vol. 55 (1 suppl.), p. 16-21.
137. Buligescu L. *Tratat de hepato-gastroenterologie.* 2000, p. 435-515.
138. Sharara A.I., Rockey D.C. Gastroesophageal variceal hemorrhage. In: *N. Engl. J. Med.*, 2001, vol. 345 (9 suppl.), p. 669-681.
139. Lisman T., Porte R.J. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. In: *Blood*, 2010, vol. 116 (6 suppl.), p. 878-885.
140. Куркина И.А. И др. Геморрагический синдром при циррозе печени. В: РЖГТК онлайн- [www.gastro-j.ru](http://www.gastro-j.ru), 2012, с. 14-21ю
141. Grant A., Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. In: *British Society of Gastroenterology*, 1999, vol. 43 (4 suppl.), p. 283-287.
142. Cadwell S.H., Chang C., Macik B.G. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) as a hemostatic agent in liver disease: A break with tradition in need of controlled trials. In: *Hepatology*, 2004, vol. 39, p. 592-598.
143. Hoffman M., Monroe D.M. A cell-based model of hemostasis. In: *Tromb. Haemost.*, 2001, vol. 85, p. 958-965.
144. Tripodi A. et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. In: *Hepatology*, 2005, vol. 41, p. 553-558.
145. Trotter J.F. et al. Specific laboratory methodologies achieve higher model for end-stage liver disease (MELD) scores for patients listed for liver transplantation. In: *Liver Transpl.*, 2004, vol. 10, p. 995-1000.
146. Laffi G., Marra F. Complications of cirrhosis: Is the endothelium guilty? In: *J. Hepatol.*, 1999, vol. 30, p. 532-537.
147. Violi F. et al. Patients with liver cirrhosis suffer from primary haemostatic defects? Fact or fiction? In: *J. Hepatol.*, 2011, vol. 55 (6 suppl.), p. 1415-1427.

148. Ewe K. Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation. In: *Dig. Dis. Sci.*, 1981, vol. 26, p. 388-393.
149. De Franchis R. et al. Randomized controlled trial of desmopressin plus terlipressin vs. Terlipressin alone for the treatment of acute variceal hemorrhage in cirrhotic patients: a multicenter, double-blind study. In: *New Italian Endoscopic Club. Hepatology*. 1993, vol. 18, p. 1102-1107.
150. Koster T. et al. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. In: *Lancet*, 1995, vol. 345, p. 152-155.
151. Amitrano L. et al. Risk factors and presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. In: *J. Hepatol.*, 2004, vol. 40, p. 736-741.
152. Kupfer H.G. et al. Statistical correlation of liver function tests with coagulation factor deficiencies in Laennec's cirrhosis. In: *Thromb. Diath. Haemorrh.*, 1964, vol. 10, p. 317-331.
153. Zivelin A., Rao L.V., Rapaport S.I. Mechanism of the anticoagulant effect of warfarin as evaluated in rabbits by selective depression of individual procoagulant vitamin K-dependent clotting factors. In: *J. Clin. Invest.*, 1993, vol. 92, p. 2131-2140.
154. Oka K., Tanaka K. Intravascular coagulation in autopsy cases with liver diseases. In: *Thromb. Haemost.*, 1979, vol. 42, p. 564-70.
155. Wanless I.R. et al. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. In: *Hepatology*, 1995, vol. 21, p. 1238-1247.
156. Rapaport S.I. Coagulation problems in liver disease. In: *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 2000, vol. 11, p. 69-74.
157. Francoz C. et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. In: *Gut.*, 2005, vol. 54, p. 691-697.
158. Papatheodoridis G.V. et al. Thrombotic risk factors and extent of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. In: *Gut.*, 2003, vol. 52, p. 404-409.
159. Coughlin S.R. Protease-activated receptors in hemostasis, thrombosis and vascular biology. In: *J. Thromb. Haemost.*, 2005, vol. 21, p. 1800-1814.
160. Fiorucci S. et al. PAR1 antagonism protects against experimental liver fibrosis: role of proteinase receptors in stellate cell activation. In: *Hepatology*, 2004, vol. 39, p. 365-375.
161. Wright M. et al. Factor V Leiden polymorphism and the rate of fibrosis development in chronic hepatitis C virus infection. *Cut.*, 2003, vol. 52, p. 1206-1210.

162. Anstee Q.M. et al. Coagulation status modulates murine hepatic fibrogenesis: implication for the development of novel therapies. In: *J. Thromb. Haemost.*, 2008, vol. 6, p. 1336-1343.
163. Abe W. et al. Low molecular weight heparin prevents hepatic fibrogenesis caused by carbon tetrachloride in the rat. In: *J. Hepatol.*, 2007, vol. 46, p. 286-294.
164. Okuda K. et al. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: an angiographic study in 708 patients. In: *Gastroenterology*, 1985, vol. 89, p. 279-286.
165. Northap P.G. et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized patients from peripheral venous thromboembolism. In: *Am. J. Gastroenterol.*, 2006, vol. 101, p. 1524-1528.
166. Dabbagh O. et al. Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. In: *Chest.*, 2010, vol. 137, p. 1145-1149.
167. Sögaard K.K. et al. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. In: *Am. J. Gastroenterol.*, 2009, vol. 104, p. 96-101.
168. Amitrano I. et al. Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. In: *Hepatology*, 2000, vol. 31, p. 345-348.
169. Prelipcean C.C. et al. Liver cirrhosis-procoagulant stasis. In: *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.*, 2011, vol. 115 (3 supl.), p. 678-685.
170. Blonski S., Siropaides T., Reddy K.R. Coagulopathy in liver disease. In: *Curr. Treat. Options Gastroenterol.*, 2007, vol. 10 (6 supl.), p. 464-473.
171. Sherlock S., Dooly J. Haematology of liver disease. *Disease of Liver and Biliary System*, Eds. Sherlock S., Dooly J. 10<sup>th</sup> ed. London, UK: Blackwell Science, 1997, p. 43-62.
172. Mannucci P.M., Franchi F., Dioguardi N. Correction of abnormal coagulation in chronic liver disease by combined use of fresh-frozen plasma and prothrombin complex concentrates. In: *Lancet*. 1976, vol. 2, p. 542-545.
173. Rockey D.C. et al. Liver biopsy. In: *Hepatology*, 2009, vol. 49, p. 1017-1044.
174. Tripodi A. et al. 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.
175. Giannini E.G., Savario V. Thrombocytopenia in liver disease. In: *Curr. Opin. Hematol.*, 2008, vol. 15, p. 473-80.

176. Afdhal N. et al. Eltrombopag in chronic liver disease patients with thrombocytopenia undergoing an elective invasive procedure: results from elevare, a randomised clinical trial. In: *J. Hepatol.*, 2010, vol. 52, p. 460.
177. Massicotte L. et al. Aprotinin versus tranexamic acid during liver transplantation: impact on blood product requirements and survival. In: *Transplantation*, 2011, vol. 91, p. 1273-1278.
178. Bernstein D.E. et al. Recombinant factor VIIa corrects prothrombin time in cirrhotic patients: A preliminary study. In: *Gastroenterology*, 1997, vol. 113, p. 1930-1937.
179. Hendriks H.G. et al. Effects of recombinant activated factor VII on coagulation measured by thromboelstography in liver transplantation. In: *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 2002, vol. 13, p. 309-313.
180. Northup P.G., Caldwell H.S. Coagulation in liver disease: A guide for the clinician. In: *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2013, vol. 11, p. 1064-1074.
181. Levi M., Peters M., Buller H.R. Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding: A systematic review. In: *Crit Care Med.*, 2005, vol. 33, p. 883-890.
182. Hernandez A.J., Northup P.G. Factor VII versus FFP for bleeding after liver biopsy: A cost-effectiveness evaluation. (Submitted).
183. Gluud L.L., Klingenberg S.L., Langholz E. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst.*, 2012, 1:CD006640.
184. Molenaar I.Q. et al. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. In: *Am. J. Transplant.*, 2007, vol. 7, p. 185-194.
185. Garcia-Tsao G., Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. In: *N. Engl. J. Med.*, 2010, vol. 362, p. 823-832.
186. Kadayifci A. et al. Clinical and pathologic risk factors for atherosclerosis in cirrhosis: a comparison between NASH-related cirrhosis and cirrhosis due to other aetiologies. In: *J. Hepatol.*, 2008, vol. 49, p. 595-599.
187. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Москва, 2001, 285 с.
188. Тугушев А.С. и др. Оценка системы гемостаза при циррозе печени. В: *Запорожский Медицинский Журнал*, 2011, том 13, с.74-75.
189. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза, Москва, 2005, 234 с.

190. Enache F., Stuparu M. Diagnosticul de laborator în hemostază. București, 1998.
191. Kuntz E., Kuntz H.D. Alcohol-induced liver damage. *Hepatology Principles and Practice*. Germany: Heidelberg, 2002, p. 113-128.
192. Trifan A., Stanciu C. Alcoolul și ficatul. În: M. Grigorescu. *Tratat de hepatologie*, București, 2004, p. 487-507.
193. Spinei L., Lozan O., Badan V. *Biostatistica*. Chișinău, 2006, p. 69-72.
194. Mannucci P.M., Tripodi A. Liver disease, coagulopathies and transfusion therapy. In: *Blood Transfus.*, 2013, vol. 11, p. 32-36.
195. Hancox S.H., Smith B.C. Liver disease as a cause of thrombocytopenia. In: *Q. J. Med.*, 2013, vol. 106, p. 425-431.
196. Murata S. et al. Platelets promote liver regeneration under conditions of kupffer cell depletion after hepatectomy in mice. In: *World J. Surg.*, 2008, vol. 32, p. 1088-1184.
197. Matsuo R., Nakano Y., Ohkohchi N. Platelet administration via the portal vein promotes liver regeneration in rats after 70% hepatectomy. In: *Ann. Surg.*, 2011, vol. 253, p. 759-822.
198. Kawasaki T. et al. Activation of human liver sinusoidal endothelial cell by human platelets induces hepatocyte proliferation. In: *J. Hepatol.*, 2010, vol. 53, p. 648-702.
199. Murata S. et al. Single administration of thrombopoietin prevents progression after partial hepatectomy in cirrhotic rats. In: *Ann. Surg.*, 2008, vol. 248, p. 821-819.
200. Ikeda N. et al. Platelet-derived adenosine 5'-triphosphate suppresses activation of human hepatic stellate cell: in vitro study. In: *Hepatol. Res.*, 2012, vol. 42, p. 91-102.
201. Hisakura K. et al. Platelets prevent acute hepatitis induced by anti-fas antibody. In: *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, vol. 26, p. 348-403.
202. Maruyama T. et al. Platelet transfusion improves liver function in patients with chronic liver disease and cirrhosis. In: *Tihoku J. Exp. Med.*, 2013, vol. 229, p. 213-233.
203. Zaldivar M.M. et al. CXC chemokine ligand 4 is a platelet-derived mediator of experimental liver fibrosis. In: *Hepatology*, 2010, vol. 51, p. 1345-1398.
204. Iannacone M. et al. Platelets mediate cytotoxic T lymphocyte-induced liver damage. In: *Nat. Med.*, 2005, vol. 11, p. 1167-1176.
205. Lang P.A. et al. Aggravation of viral hepatitis by platelet-derived serotonin. *Nat Med.*, 2008, vol. 14, p. 756-817.
206. Ushitora Y. et al. Splenectomy in chronic hepatic disorders: portal vein thrombosis and improvement of liver function. In: *Dig. Surg.*, 2011, vol. 28, p. 9-14.



207. Murata K. et al. Splenectomy improves liver function in patients with liver cirrhosis. In: *Hepatogastroenterology*, 2008, vol. 55, p. 1407-1418.
208. Bosh J. et al. Recombinant factor VIIa for upper variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomized, controlled trial. In: *Hepatology*, 2008, vol. 47, p. 1604-1614.
209. Uhlmann E.J., Eby C.S. Recombinant activated factor VII for non-hemophiliac bleeding patients. In: *Curr. Opin. Hematol.*, 2004, vol. 11, p. 198-204.
210. Abshire T.C. Bleeding risks with liver disease. In: *Transfusion Medicine and Hemostasis. Clinical and Laboratory aspects*. Elsevier, 1st ed., 2009, p. 565-574.
211. De Caterina M. Haemostasis unbalance in Pugh-scored liver cirrhosis: characteristic changes of plasma levels of protein C versus protein S. In: *Hemostasis*, 1993, vol.23, p. 229-235.
212. Tripodi A., Mannucci P. The coagulopathy of chronic liver disease. In: *N. Engl. J. Med.*, 2011, vol. 365, p. 147-156.
213. Jairath V., Burroughs A.K. Anticoagulation in patients with liver cirrhosis: complication or therapeutic opportunity? In: *Gut*, 2013, vol. 62, p. 479-482.
214. Leone C. et al. Antithrombin III in patients with hepatocellular carcinoma. In: *Thromb. Haemost.*, 1987, vol. 58, p. 1093.
215. Epstein D.H.J. et al. Radioimmunoassays for protein C and factor X: plasma antigen levels in abnormal hemostatic states. In: *Am. J. Clin. Pathol.*, 1984, vol. 82, p. 573.
216. Viganò S. et al. The significance of protein C antigen in acute and chronic liver biliary disease. In: *Am. J. Clin. Pathol.*, 1985, vol. 84, p. 454.
217. Youssef W.I. et al. Role of fresh frozen plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study. In: *Am. J. Gastroenterol.*, 2003, vol. 98, p. 1391-1395.
218. Kleinman S. et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. In: *Transfusion*, 2004, vol. 44, p. 1774-1863.
219. Mehta A.B. Management of coagulopathy in patients with liver disease undergoing surgical intervention. In: *Indian J. Gastroenterol.*, 2006, vol. 25.
220. Anwar B., Hassan K., Asif N. Hematological Manifestation of Chronic Liver Disease. In: *Hematology Updates*, 2011, p. 41-45.
221. Vlada Dumbrava, Ion Corcimaru, Lucia Cobîlțean. 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.

- 222.Lucia Cobîlțean, 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.
- 223.Lucia Cobîlțean. Modificări de hemostază în patologiile hepatice. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, vol.III, ediția VII. Probleme actuale în medicina internă. Chișinău, 2006, p. 246-250.
- 224.Lucia Cobîlțean. 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.
- 225.Lucia Cobîlțean. 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.
- 226.Cobîlțean L., Dumbrava V., Corcimaru I., Proca N., Ipatii C. Hemostaza primară și sindromul hemoragiar 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.

## **ANEXE**

## Testul AUDIT

|   |  |
|---|--|
| <p><b>1. Cât de des consumați alcool?</b></p> <p>0= niciodată<br/> 1= lunar sau mai rar<br/> 2= 2-4 ori pe lună<br/> 3= 2-3 ori pe săptămână<br/> 4= mai mult de 4 ori pe săptămână</p> <p><b>2. Câte porții consumați pe zi?</b></p> <p>0= 1-2<br/> 1= 3-4<br/> 2= 5-6<br/> 3= 7-9<br/> 4= 10 sau mai mult</p> <p><b>3. De câte ori consumați mai mult de 6 porții?</b></p> <p>0= niciodată<br/> 1= mai rar de o dată pe lună<br/> 2= lunar<br/> 3= săptămânal<br/> 4= zilnic sau aproape zilnic</p> <p><b>4. De câte ori în ultimul an nu ați fost capabil să Vă opriți din băut odată ce ați început?</b></p> <p>0= niciodată<br/> 1= mai rar de o dată pe lună<br/> 2= lunar<br/> 3= săptămânal<br/> 4= zilnic sau aproape zilnic</p> <p><b>5. De câte ori în ultimul an nu V-ați putut exercita obligațiile din cauza consumului de alcool?</b></p> <p>0= niciodată<br/> 1= mai rar de o dată pe lună<br/> 2= lunar<br/> 3= săptămânal<br/> 4= zilnic sau aproape zilnic</p> | <p><b>6. De câte ori în ultimul an ați avut nevoie să consumați alcool dimineața?</b></p> <p>0= niciodată<br/> 1= mai rar de o dată pe lună<br/> 2= lunar<br/> 3= săptămânal<br/> 4= zilnic sau aproape zilnic</p> <p><b>7. De câte ori în ultimul an V-ați simțit vinovat din cauza băuturii?</b></p> <p>0= niciodată<br/> 1= mai rar de o dată pe lună<br/> 2= lunar<br/> 3= săptămânal<br/> 4= zilnic sau aproape zilnic</p> <p><b>8. De câte ori în ultimul an nu V-ați amintit ce s-a întâmplat cu o seară înainte din cauza băuturii?</b></p> <p>0= niciodată<br/> 1= mai rar de o dată pe lună<br/> 2= lunar<br/> 3= săptămânal<br/> 4= zilnic sau aproape zilnic</p> <p><b>9. D-stră sau altcineva ați fost lezat din cauza băuturii?</b></p> <p>0= nu<br/> 2= da, dar nu în ultimul an<br/> 4= da, în ultimul an</p> <p><b>10. Există cineva (familie, doctor, prieten) îngrijorat din cauza consumului Dvs. de alcool?</b></p> <p>0= nu<br/> 2= da, dar nu în ultimul an<br/> 4= da, în ultimul an</p> |
|---|--|

**Notă:** O porție-standard de băutură include 12 gr alcool pur și se conține în 180 ml vin, 360 ml bere, 45 ml băutură spirtoasă [182].



MD 3670 G2 2008.08.31

## REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **3670** (13) **G2**

(51) Int. Cl.: *A61B 5/00* (2006.01)  
*A61K 36/05* (2006.01)  
*A61P 7/04* (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

|   |   |
|---|---|
| <p>(21) Nr. depozit: a 2008 0046<br/>(22) Data depozit: 2008.02.15</p>  | <p>(45) Data publicării hotărârii de<br/>acordare a brevetului:<br/>2008.08.31, BOPI nr. 8/2008</p> |
| <p>(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU"<br/>DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD</p> <p>(72) Inventatori: DUMBRAVA Vlada-Tatiana, MD; COBÎLTEAN Lucia, MD; PROCA Nicolae, MD;<br/>RUDIC Valeriu, MD; IPATHI Claudia, MD</p> <p>(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU"<br/>DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD</p> <p>(74) Reprezentant: VOZIANU Maria</p> |   |

(54) Utilizarea soluției de BioR de 0,5% în calitate de inductor al agregării  
trombocitelor

(57) Rezumat:

1  
Invenția se referă la medicină, în special la 5  
diagnostica funcțională.

2  
Esența invenției constă în aceea că se utilizează  
soluția de BioR de 0,5% în calitate de inductor al  
agregării trombocitelor.

Revendicări: 1

10



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AL REPUBLICII MOLDOVA  
Instituția Medico-Sanitară Publică  
**SPITALUL CLINIC REPUBLICAN**

MD2025, Chișinău, str. N. Testemițanu, 29. Tel.: +373 2 72-85-85; 40-36-00; 40-35-55. Fax: +373 22 72-90-33, e-mail: scr@rms.md  
http://www.scr.md

nr. \_\_\_\_\_



„Aprob”  
Vice Director Medical IMSP  
SCR, dr. hab. șt. med.,  
conferențiar universitar  
Ion Balica

**ACT DE IMPLEMENTARE ÎN PRACTICĂ**

- Denumirea propunerii de implementare:** Determinarea concentrației antitrombinei III în serul sanguin la pacienții cu ciroză hepatică.
- De cine a fost propusă:** Cobâlțean L., Dumbrava V-T.
- Unde a fost implementată:** IMSP SCR, secția Hepatologie
- Anul implementării:** 2005.
- Numărul investigațiilor:** 116 pacienți.
- Rezultatele folosirii metodei:** Determinarea concentrației antitrombinei III în serul sanguin la pacienții cu ciroză hepatică permite depistarea precoce a dezechilibrului acesteia, care poate presupune dezvoltarea sindromului hemoragic sau trombotic astfel determinând posibilitățile de corecție pentru prevenirea complicațiilor posibile.
- Eficacitatea implementării:** Determinarea concentrației antitrombinei III permite de a aprecia riscurile apariției complicațiilor hemoragice sau trombotice la pacienții cu ciroză hepatică și este binevenită pentru aprecierea tacticii de tratament.
- Este recomandată:** De a fi utilizată în practica medicală determinarea concentrației antitrombinei III la pacienții cu ciroză hepatică pentru aprecierea riscurilor hemoragice sau trombotice.

Șef secție Hepatologie  
IMSP SCR

*MSB*

Maria Cojuhari





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AL REPUBLICII MOLDOVA  
Instituția Medico-Sanitară Publică  
**SPITALUL CLINIC REPUBLICAN**

MD2025, Chișinău, str. N. Testemițanu, 29. Tel.: +373 2 72-85-85; 40-36-00; 40-35-55. Fax: +373 22 72-90-33, e-mail: scr@ms.md  
http://www.scr.md

nr. \_\_\_\_\_

„Aprob”  
Vice Director Medical IMSP  
SCR, dr. hab. șt. med.,  
conferențiar universitar  
Ion Balica

### ACT DE IMPLEMENTARE ÎN PRACTICĂ

- Denumirea propunerii de implementare:** Determinarea concentrației proteinei C (anticoagulant fiziologic) în serul sanguin la pacienții cu ciroză hepatică.
- De cine a fost propusă:** Cobilțean L., Dumbrava V-T.
- Unde a fost implementată:** IMSP SCR, secția Hepatologie
- Anul implementării:** 2005.
- Numărul investigațiilor:** 116 pacienți.
- Rezultatele folosirii metodei:** Determinarea concentrației proteinei C în serul sanguin la pacienții cu ciroză hepatică permite depistarea precoce a dezechilibrului acesteia și stabilirea probabilității de dezvoltare a sindromului hemoragic sau trombotic astfel determinând tactica de tratament pentru prevenirea complicațiilor posibile.
- Eficacitatea implementării:** Determinarea concentrației proteinei C permite de a aprecia riscurile apariției complicațiilor hemoragice sau trombotice la pacienții cu ciroză hepatică și este binevenită pentru aprecierea tacticii de tratament.
- Este recomandată:** De a fi utilizată în practica medicală determinarea concentrației proteinei C la pacienții cu ciroză hepatică pentru aprecierea riscurilor hemoragice sau trombotice.

Șef secție Hepatologie  
IMSP SCR



Maria Cojuhari



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AL REPUBLICII MOLDOVA  
Instituția Medico-Sanitară Publică  
SPITALUL CLINIC REPUBLICAN

MD2025, Chișinău, str. N. Testemițanu, 29. Tel.: +373 2 72-85-85; 40-36-00; 40-35-55. Fax: +373 22 72-90-33, e-mail: scr@ms.md  
http://www.scr.md

nr. \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

„Aprob”  
Vice Director Medical IMSP  
SCR, dr. hab. st. med.,  
conferețiar universitar  
Ion Balica

### ACT DE IMPLEMENTARE ÎN PRACTICĂ

- Denumirea propunerii de implementare:** Utilizarea preparatului spirulina platensis (sol. Bior 0.5%) ca inductor al agregării trombocitelor.
- De cine a fost propusă:** Cobâlțean L., Dumbrava V-T., Proca N., Rudic V., Ipatii C.
- Unde a fost implementată:** IMSP SCR, secția Hepatologie
- Anul implementării:** 2006.
- Numărul investigațiilor:** 116 pacienți cu ciroză hepatică, 30 persoane practic sănătoase.
- Rezultatele folosirii metodei:** Utilizarea spirulinei platensis (sol. Bior 0,5%) ca inductor al agregării trombocitelor permite determinarea funcției de agregare trombocitară.
- Eficacitatea implementării:** Utilizarea spirulinei platensis (sol. Bior 0,5%) ca inductor al agregării trombocitelor este o metodă simplă de aplicat și nu necesită utilaje performante pentru efectuare, permite orientarea clinicistului asupra posibilelor complicații.
- Este recomandată:** De a fi utilizată spirulina platensis (sol. Bior 0,5%) ca inductor al agregării trombocitelor pentru determinarea funcției de agregare trombocitară.

Șef secție Hepatologie  
IMSP SCR



Maria Cojuhari



**ANCHETA UTILIZATĂ PENTRU COLECTAREA DATELOR DESPRE PACIENȚI**

|                                       |  |  |      |                              |                            |          |                              |
|---------------------------------------|--|--|------|------------------------------|----------------------------|----------|------------------------------|
| <b>N.P.</b>                           |  |  |      | a.n.                         | sexul: 1.m 2.f             | N.fișei- |                              |
| Domiciliu:                            |  |  |      | Masa corpului:               |                            |          | Dur. bolii:                  |
| <b>CH St. Child:</b>                  |  | 1-A  | 2-B  | <b>Gradul de compensare:</b> |                            |          |                              |
| 3-C                                   |  | 1.compensată                               |      |                              |                            |          |                              |
| <b>Etiologie:</b> 1.virală HBV        |  |  |      | 2.subcompensată              |                            |          |                              |
| 2.virală HCV                          |  |  |      | 3.decompensată               |                            |          |                              |
| 3.combinată                           |  | <b>Complicații:</b> 1. Sindrom hepatorenal |      |                              |                            |          |                              |
| 4.alcool                              |  | 2. Hipersplenism                           |      |                              |                            |          |                              |
| 5.altele                              |  | 3. Peritonita bact. spont.                 |      |                              |                            |          |                              |
|                                       |  | 4.Hemoragie                                |      |                              |                            |          |                              |
| <b>CLINIC:</b>                        |  |  |      |                              |                            |          |                              |
| <b>Sindromul clinic:</b>              |  | ușor                                       | med. | grav                         | <b>Indici paraclinici:</b> |          |                              |
| <b>1. S-m astenovegetativ:</b>        |  |  |      |                              | <b>1.Hemogr:</b>           |          | <b>6. Imunoglobuline:</b>    |
| 1.1 astenie fizică                    |  |  |      |                              | 1.1 Hb                     |          | 6.1 Ig.A                     |
| 1.2 oboseală rapidă                   |  |  |      |                              | 1.2 er.                    |          | 6.2 Ig.M                     |
| 1.3 dereglarea somnului               |  |  |      |                              | i.c.                       |          | 6.3 Ig.G                     |
| <b>2. S-m dispeptic:</b>              |  |  |      |                              | 1.3 leu                    |          | 6.4 CIC                      |
| 2.1 meteorism                         |  |  |      |                              | 1.4 tr.                    |          | <b>7. Marcherii virali:</b>  |
| 2.2 greață                            |  |  |      |                              | retic.                     |          | 7.1 HBsAg                    |
| 2.3 vomă                              |  |  |      |                              | N                          |          | 7.2 AntiHBs                  |
| 2.4 eructații                         |  |  |      |                              | S                          |          | 7.3 AntiHBcor                |
| 2.5 pirozis                           |  |  |      |                              | E                          |          | 7.4 AntiHBc IgM              |
| 2.6 scaun frecvent                    |  |  |      |                              | B                          |          | 7.5 AntiHDV                  |
| 2.7 constipații                       |  |  |      |                              | Lf                         |          | 7.6 AntiHDVIgM               |
| 2.8 garguiment intestinal             |  |  |      |                              | M                          |          | 7.7 AntiHCV                  |
| <b>3. S-m dureros:</b>                |  |  |      |                              | VSH                        |          | 7.8 AntiHCVIgM               |
| 3.1 dureri în hipic. drept.           |  |  |      |                              | <b>2. Citoliza:</b>        |          | <b>8. α-fetoproteina</b>     |
| 3.2 dureri în hipic. sting.           |  |  |      |                              | 2.1 ALT                    |          |                              |
| 3.3 dureri în epigastru               |  |  |      |                              | 2.2 AST                    |          |                              |
| 3.4 dureri difuze în abd.             |  |  |      |                              | 2.3 LDH                    |          |                              |
| 3.5 dureri în etajul inferior         |  |  |      |                              | <b>3. Colestaza:</b>       |          |                              |
| <b>4. S-m de hipertensie portală:</b> |  |  |      |                              | 3.1 B.tot                  |          |                              |
| 4.1 ascita                            |  |  |      |                              | 3.2 B.dir                  |          |                              |
| 4.2 rețea venoasă pe abdom.           |  |  |      |                              | 3.3 B.ind                  |          |                              |
| 4.3 splenomegalia                     |  |  |      |                              | 3.4 Fosf. alc.             |          | <b>9. Date de tratament:</b> |
| <b>5. S-m</b>                         |  |  |      |                              | 3.5 γ-GTP                  |          | 9.1 Plazma                   |

|                                 |  |  |  |  |               |                   |  |
|---------------------------------|--|--|--|--|---------------|-------------------|--|
| <b>hemoragipar:</b>             |  |  |  |  |               |                   |  |
| 5.1 epistaxis                   |  |  |  | 3.6 Colester.                          |               | 9.2 Pentoxifilina |  |
| 5.2 gingivoragii                |  |  |  | <b>4. F. sinteză:</b>                  |               | 9.3 Fraxiparina   |  |
| 5.3 echimoze                    |  |  |  | 4.1 Pr. gener                          |               | 9.4 Silimarina    |  |
| 5.4 vasculita                   |  |  |  | 4.2 Album.                             |               | 9.5 Ursofalc      |  |
| 5.5 hemoragii din v. esofag.    |  |  |  | 4.3 Ureia                              |               |                   |  |
| <b>6. Insuficiența hepatică</b> |  |  |  | 4.4 Creatin.                           |               |                   |  |
| 6.1 encefalopatia               |  |  |  | 4.5 Glucoza                            |               |                   |  |
| 6.2 steluțe vasculare           |  |  |  | 4.6 Pr. timol                          |               |                   |  |
| 6.3 miros hepatic               |  |  |  | <b>5. Alți indici:</b>                 |               |                   |  |
| 6.4 eritem palmar               |  |  |  | 5.1 Amilaza                            |               |                   |  |
| <b>7. S-m icteric</b>           |  |  |  | 5.2 Lipaza                             |               |                   |  |
| <b>8. Hepatomegalia</b>         |  |  |  | 5.3 K                                  |               |                   |  |
| <b>9. Generale:</b>             |  |  |  | 5.4 Na                                 |               |                   |  |
| 9.1 febra                       |  |  |  | <b>10. Anticoagulanți fiziologici:</b> |               |                   |  |
| 9.2 scădere ponderală           |  |  |  | 10.1 ATIII                             |               |                   |  |
| 9.3 edeme gambiene              |  |  |  | 10.2 Proteina C                        |               |                   |  |
| 9.4 hipogonadism                |  |  |  | 10.3 A. lupic                          |               |                   |  |
| 9.5 ginecomastia                |  |  |  | Test sist. PC                          |               |                   |  |
|                                 |  |  |  |  |               |                   |  |
| <b>11. COAGULOGRAMA:</b>        |  |  |  | <b>ECO/ECO-D:</b>                      |               |                   |  |
| 11.1 Protrombina                |  |  |  | Ficatul: LD-                           |               | LS-               |  |
| 11.2 TCR                        |  |  |  | Splina:                                |               |                   |  |
| 11.3 Timp de liză a euglob.     |  |  |  |  | 1. V. portea- | 2. V. lienalis-   |  |
| 11.4 TTPA                       |  |  |  | a.V. max.                              |               |                   |  |
| 11.5 Fibrinogen                 |  |  |  | b.V. med.                              |               |                   |  |
| 11.6 Timpul trombinic           |  |  |  | c. viteza                              |               |                   |  |
| 11.7 Test cu etanol             |  |  |  |  |               |                   |  |
| 11.8 Test cu protaminsulfat     |  |  |  | <b>FEGDS:</b>                          |               |                   |  |
| 11.9 Faza XII a liz.            |  |  |  | 1. varice esof. gr.I                   |               |                   |  |
| 11.10 Agr. tr. cu ADP           |  |  |  | 2. varice esof. gr.II                  |               |                   |  |
| 11.11 Agr. tr. cu adren.        |  |  |  | 3. varice esof. gr.III                 |               |                   |  |
| 11.12 Agr. tr. cu colagen       |  |  |  | 4. hemoragie                           |               |                   |  |

|                               |  |  |  |
|-------------------------------|--|--|--|
| 11.13 Factor XIII             |  |  |  |
| <i>Scintigrafia hepatică:</i> |  |  |  |
|                               |  |  |  |
|                               |  |  |  |
|                               |  |  |  |
|                               |  |  |  |
| <i>Alte investigații:</i>     |  |  |  |
|                               |  |  |  |
|                               |  |  |  |
|                               |  |  |  |
|                               |  |  |  |
|                               |  |  |  |
|                               |  |  |  |
|                               |  |  |  |
|                               |  |  |  |
|                               |  |  |  |
|                               |  |  |  |
|                               |  |  |  |
|                               |  |  |  |

Data completării: \_\_\_\_\_

## **DECLARAȚIE PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII**

Subsemnata, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Cobiltean Lucia

*Semnătura*

*Data* \_\_\_\_\_

## CV AL AUTORULUI

**Nume:** Lucia Cobîlțean

**Adresa:** str. Acad. S. Rădăuțanu 3, ap. 166, Chișinău

**Telefon:** (691) 72 083 – mobil

(022) 60 14 63 – domiciliu

(022) 40 35 29 – serviciu

**Starea civilă:** căsătorită

**Vârsta:** 39 ani

**Locul nașterii:** Chișinău

**Cetățenie:** Republica Moldova

### Studii:



| <i>Nr</i> | <i>Perioada</i> | <i>Denumirea</i>  | <i>Locul</i>                |
|-----------|-----------------|---|-----------------------------|
| 1.        | 2003-2006       | Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Doctorat – Boli interne          | Chișinău, Republica Moldova |
| 2.        | 1999-2002       | Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Rezidențiat – Medicina internă   | Chișinău, Republica Moldova |
| 3.        | 1993-1999       | Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” – Facultatea de medicină generală | Chișinău, Republica Moldova |
| 4.        | 1990-1993       | Colegiul Republican de medicină   | Chișinău, Republica Moldova |

### Calificări:

| <i>Nr</i> | <i>Perioada</i> | <i>Denumirea</i>   | <i>Locul</i>                |
|-----------|-----------------|--|-----------------------------|
| 1.        | 2014            | Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, perfecționare – „Principalele sindroame în hepatologie”   | Chișinău, Republica Moldova |
| 2.        | 2014            | Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, perfecționare – „Psihopedagogia învățământului superior”  | Chișinău, Republica Moldova |
| 3.        | 2013            | Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” – cursuri de formare continuă în gastroenterologie  | București, România          |
| 4.        | 2012            | Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, perfecționare – „Probleme actuale în diagnosticul și tratamentul hepatitelor cronice de etiologie virală B, C, D” | Chișinău, Republica Moldova |

**Experiența profesională:**

| <i>Nº</i> | <i>Perioada</i> | <i>Denumirea</i>   | <i>Locul</i>                |
|-----------|-----------------|--|-----------------------------|
| 1.        | 2007-prezent    | Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, asistent universitar, Departamentul Medicină Internă, Disciplina de gastroenterologie | Chișinău, Republica Moldova |
| 2.        | 2004-2007       | Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, laborant la Catedra Medicina internă № 4  | Chișinău, Republica Moldova |
| 3.        | 2003-2004       | Dispensarul Dermatovenerologic Municipal Chișinău, medic internist în cadrul Comisiei pentru conducătorii auto.  | Chișinău, Republica Moldova |

**Abilități de lucru la calculator:**

Windows '95; '98; '2000; Microsoft Office '95; '98; '2000; XP Professionsl, Microsoft Excel, Adobe Acrobat, Internet, E-mail, Statistica 6.0, SPSS.

**Limbi străine:** româna (limba maternă), rusa (fluent), engleza (la nivel de comunicare).

**Lucrări științifice publicate:** la tema tezei sunt publicate 11 lucrări științifice, inclusiv 2 fără coautor.

**Participări la forurile științifice, traininguri și seminare naționale și internaționale:**

| <i>Nº</i> | <i>Perioada</i>                              | <i>Denumirea</i>  | <i>Locul</i>                |
|-----------|--|---|-----------------------------|
| 1.        | 28. 12. 2015                                 | Masa rotundă științifico-practică cu genericul: „Manifestări extrahepatice în patologia ficatului”  | Chișinău, Republica Moldova |
| 2.        | 03. 12. 2015<br>09. 11. 2015<br>04. 11. 2015 | Primul curs de instruire interdisciplinară cu participare internațională cu genericul: „Boli rare – abordare interdisciplinară, noi oportunități de diagnostic” | Chișinău, Republica Moldova |
| 3.        | 5. 10. 2015                                  | Conferința științifică aniversară a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților USMF „Nicolae Testemițanu”        | Chișinău, Republica Moldova |
| 4.        | 25-26. 06. 2015                              | Congresul al IV-lea de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională, dedicat jubileului de 70 ani de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”   | Chișinău, Republica Moldova |
| 5.        | 10-13. 06. 2015                              | Al XXXV-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie digestivă  | Iași, România               |
| 6.        | 04. 06. 2015                                 | Prima conferință cu participare internațională „Bronhopneumopatia cronică obstructivă 2015: noi provocări”  | Chișinău, Republica Moldova |
| 7.        | 21. 11. 2014                                 | Conferința științifico-practică „Abordări contemporane în diagnosticul și tratamentul maladiilor digestive”   | Chișinău, Republica Moldova |

|     |                    |  |                                |
|-----|--------------------|--|--------------------------------|
| 8.  | 13. 11. 2014       | Simpozionul „Ziua Medicală Synevo Moldova”   | Chișinău,<br>Republica Moldova |
| 9.  | 16-17. 10.<br>2014 | Conferința științifică anuală a colaboratorilor și studenților USMF „Nicolae Testemițanu”  | Chișinău,<br>Republica Moldova |
| 10. | 20. 06. 2014       | Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională   | Chișinău,<br>Republica Moldova |
| 11. | 12-14. 06.<br>2014 | Al XXXIV-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie digestivă  | Oradea, România                |
| 12. | 28. 11. 2013       | Conferința Științifico-Practică „Hepatita – utilitatea clinică a diagnosticului molecular de încărcătură virală”                                     | Chișinău,<br>Republica Moldova |
| 13. | 16-18. 10.<br>2013 | Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților USMF „Nicolae Testemițanu” | Chișinău,<br>Republica Moldova |
| 14. | 03. 10. 2013       | Conferința Științifico-Practică „Actualități în gastroenterologie și hepatologie”  | Chișinău,<br>Republica Moldova |
| 15. | 09-11. 10.<br>2013 | Al XXIII-lea Congres Național de Hepatologie, al III-lea Congres Româno-Francez de Hepatologie și al IV-lea Curs Balcanic de Hepatologie             | București, România             |
| 16. | 21. 06. 2013       | Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională   | Chișinău,<br>Republica Moldova |
| 17. | 29. 06. 2012       | Conferința Științifico-Practică „Actualități în gastroenterologie și hepatologie”  | Chișinău,<br>Republica Moldova |
| 18. | 26. 04. 2012       | Conferința Științifico-Practică „Actualități în gastroenterologie”   | Chișinău,<br>Republica Moldova |
| 19. | 19-21. 10.<br>2011 | Conferința Științifică anuală USMF „Nicolae Testemițanu”, consacrată celor 20 de ani de la proclamarea independenței Republicii Moldova              | Chișinău,<br>Republica Moldova |
| 20. | 19-20. 05.<br>2011 | Conferința Națională în Medicina Internă din Republica Moldova cu Participare Internațională   | Chișinău,<br>Republica Moldova |
| 21. | 04. 11. 2011       | Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie   | Chișinău,<br>Republica Moldova |
| 22. | 19. 11. 2010       | Seminarul interactiv „Aspecte farmacoterapeutice noi în gastroenterologie”   | Chișinău,<br>Republica Moldova |
| 23. | 29. 05. 2009       | Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie „Sarcina și bolile aparatului digestiv”   | Chișinău,<br>Republica Moldova |
| 24. | 15. 09. 2008       | Curs de pre-congres: Artrita Reumatoidă – problema majoră în maladiile reumatice   | Chișinău,<br>Republica Moldova |
| 25. | 22-23. 05.<br>2008 | Congresul II de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională   | Chișinău,<br>Republica Moldova |
| 26. | 15-16. 02.<br>2007 | Simpozionul științifico-practic „Tratamentul modern al hepatitelor virale cu Pegasys”  | Chișinău,<br>Republica Moldova |
| 27. | 22. 03. 2007       | Conferința Științifico-Practică „Actualități în gastroenterologie”   | Chișinău,<br>Republica Moldova |
| 28. | 23. 05. 2007       | Conferința Republicană „Actualități în hepatologie. Ciroza hepatică”   | Chișinău,<br>Republica Moldova |
| 29. | 11. 10. 2007       | Conferința Științifico-Practică „Actualități în gastroenterologie”   | Chișinău,<br>Republica Moldova |

|     |                    |  |                                |
|-----|--------------------|--|--------------------------------|
| 30. | 16-19. 10.<br>2007 | Conferința științifică anuală a colaboratorilor și studenților USMF „Nicolae Testemițanu”, consacrată anului „Nicolae Testemițanu”, cu prilejul aniversării a 80 ani de la naștere | Chișinău,<br>Republica Moldova |
| 31. | 24-26. 10.<br>2007 | Congresul II de Medicină Internă cu participare internațională   | Chișinău,<br>Republica Moldova |
| 32. | 01-03. 09.<br>2004 | Al XXV-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă  | Constanța, România             |
| 33. | 24-27. 09.<br>2003 | Al IX-lea Congres Român de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă  | Craiova, România               |