

și pelviene, obezitate, sarcină etc. Examenul medical atent și minuțios, completat cu investigații instrumentale de calitate, contribuie la stabilirea timpurie a diagnosticului, la aprecierea tacticii de tratament, asigurând un prognostic favorabil al bolii.

Elena Chirvas, cercetător științific,
Laboratorul Gastroenterologie,
USMF „N. Testemițanu”,
Chișinău, str. N. Testemițanu, 39
Tel.: 022205539; mob.: 079414945
E-mail: helenau.76@mail.ru

MODIFICĂRILE ANTITROMBINEI III ȘI PROTEINEI C LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

**Lucia COBÎLTEAN¹, Vlada-Tatiana DUMBRAVA¹,
Nicolae PROCA¹, Maria COJUHARI²,**

¹Catedra Boli Interne, disciplina Gastroenterologie,
USMF „N. Testemițanu”;

²IMSP Spitalul Clinic Republican

Summary

Modification of antithrombin III and protein C in patients with liver cirrhosis

We have studied 116 patients with liver cirrhosis in different stages of the disease. There were 61 men and 55 women with mean age 50,3±0,7. These patients were divided into 3 groups depending on the Child-Pugh classification and 3 groups depending on the treatment. We have to measured and compared antithrombin III and protein C values in different groups. The parameters were compared between patient groups and healthy controls. There were registered significant differences of antithrombin III and protein C parameters between groups depending on the stage of disease and some differences depending on the treatment.

Keywords: liver cirrhosis, antithrombin III, protein C.

Резюме

Изменения антитромбина III и протеина C у пациентов с циррозом печени

Было обследовано 116 больных с циррозом печени на разных стадиях заболевания, 55 женщин и 61 мужчин, средний возраст 50,3±0,7 лет. Пациенты были разделены на три группы, в зависимости от классификации цирроза по Child-Pugh и в зависимости от лечения также было обследовано три группы. Мы определили значения антитромбина III и протеина C у обследуемых больных. Были выявлены значительные статистические различия в обследуемых группах по сравнению с группой контроля и обнаружены некоторые изменения в зависимости от назначенного лечения.

Ключевые слова: цирроз печени, антитромбин III, протеин C.

Introducere

Pentru menținerea hemostazei normale este importantă optimizarea echilibrului dintre stimulatoarii și inhibitorii procesului de coagulare. Calitatea acestui proces în mare măsură depinde de funcția hepatică, deoarece majoritatea factorilor de coagulare sunt sintetizați de celulele parenchimale ale ficatului, iar sistemul reticuloendotelial hepatic joacă un rol important în asigurarea clearance-ului și activității acestor produse. Gradul modificărilor în sistemul de coagulare depinde de nivelul afectării funcției hepatice. Patologiile hepatocelulare acute sau cronice pot cauza scăderea factorilor de coagulare dependenți de vitamina K: protrombina; factorii VII, IX, X, precum și proteinele C și S, pe când unii parametri se pot menține în limitele normei timp îndelungat. Pacienții cu insuficiență hepatică uneori pot manifesta și insuficiența întregului spectru al factorilor de coagulare, cu dezvoltarea ulterioară a coagulării intravasculare diseminate [14].

Patologiile hepatice sunt pe larg răspândite pe întreg globul pământesc și în ultimele decenii există o tendință de creștere evidentă a nivelului afectării în populație. Cele mai frecvente cauze de afectare a ficatului sunt virusurile cu tropism față de celula hepatică, precum și alcoolul. Este în creștere numărul persoanelor infectate cu virusurile B și C, astfel crescând și numărul pacienților cirofici cu această etiologie. Influența alcoolului asupra ficatului este știută încă de pe timpul lui Vesalius (sec. XVI), iar mai târziu a fost demonstrată prin studii anatomo-clinice. Este determinat că printre persoanele care fac abuz sistematic de alcool, frecvența cirozei hepatice este de 7 ori mai mare decât la nebăutori [1; 2].

Anticoagulanții fiziologici sunt factori importanți în menținerea homeostazei sistemului de coagulare. La pacienții cu afecțiuni hepatice are loc modificarea acestor parametri, deoarece ei sunt sintetizați de către ficat.

Antitrombina (AT) III este sintetizată de ficat, dar o parte se mai sintetizează în megacariocite și endoteliu. În patologiile hepatice acute, de obicei, antitrombina III este în limitele normei [4]. În ciroza hepatică nivelul AT III poate fi redus datorită la doi factori: posibil, din cauza reducerii sintezei și a alterării fluxului transcapilar [3].

Proteina C (PC) este un anticoagulant care, de asemenea, este sintetizat de ficat și depinde de concentrația vitaminei K. Acest indice poate fi scăzut la pacienții cu ciroză hepatică, dar normalizarea lui are loc practic odată cu cea a indicelui protrombinic [7; 12].

Este interesant studiul parametrilor anticoagulanților fiziologici la pacienții cu ciroză hepatică, precum și aprecierea lor în funcție de stadiul bolii. De asemenea, ne-am propus studiul acestor indici în funcție de tratamentul aplicat, pentru a aprecia gradul de influență a tratamentului inițiat asupra parametrilor anticoagulanților fiziologici.

Scopul studiului: aprecierea parametrilor antitrombinei III și proteinei C la pacienții cu ciroză hepatică, în funcție de stadiul bolii, precum și estimarea lor conform cu tratamentul aplicat.

Sarcinile studiului:

- Determinarea nivelului antitrombinei III la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de stadiul bolii.
- Determinarea proteinei C la pacienții cu ciroză hepatică în diferite stadii ale bolii.
- Aprecierea parametrilor antitrombinei III după tratamentul aplicat.
- Estimarea valorilor proteinei C în funcție de tratamentul aplicat.

Material și metode

Lotul de studiu a fost alcătuit de 116 pacienți cu ciroză hepatică de diferită etiologie și în diferit stadiu al bolii, care s-au internat consecutiv în secția de hepatologie a Spitalului Clinic Republican. Au fost excluși din studiu pacienții cu splenectomie și cei cu tromboză a venei splenice sau lienale. Sarcinile stabilite au fost aplicate la 61 de bărbați și 55 de femei cu vârsta medie de $50,3 \pm 0,7$ ani.

Lotul-martor a fost reprezentat de 25 de persoane practic sănătoase, în lipsa unei patologii acute sau cronice hepatice în anamneză sau a unei oarecare patologii cronice.

Au fost investigate sindroamele de bază în cadrul CH: citolitic (ALT, AST), de colestază (fosfataza alcalină, bilirubina, gama-GTP), de insuficiență a funcției de sinteză (albumina serică, indicele protrombinic, timpul protrombinic); markerilor virusurilor hepatice: HBsAg, anti-HBsAg, anti-Hbcor sumar, anti-HCV, anti-Delta, în scopul precizării etiologiei. La pacienții cu abuz de alcool în anamneză, în scopul confirmării acestui viciu, a fost aplicată anchetarea conform chestionarului CAGE.

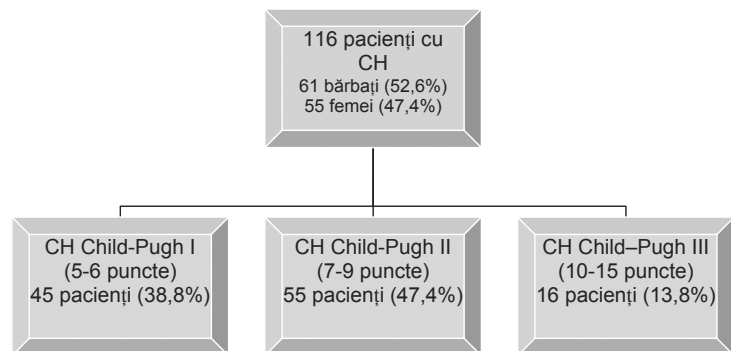
Investigațiile: ecografia organelor cavității abdominale, eco-Doppler a vaselor sistemului portal, FEGDS sau R-grafia esofagului și a stomacului, scintigrafia hepatică au fost efectuate în scopul determinării diagnosticului, aprecierii etiologiei și stabilirii stadiului patologiei conform clasificării Child-Pugh.

Anticoagulanții fiziologici: antitrombina III a fost apreciată folosind testul ReaKlot-AT III (НПО „РЕНМ”, Moscova) – metoda U. Abildgaard (norma 80-120%); activitatea proteinei C a fost evaluată prin metoda optică, cu ajutorul substratului cromogen (norma 70-130%).

Pentru analiza materialului s-a folosit programul de statistică, versiunea 6.0, și anume metoda nonparametrică. Loturile studiate au fost găsite omogene, ceea ce permite analiza lor statistică.

Rezultate obținute

Analizând materialul clinic colectat, am obținut următorul design al studiului:



La toți pacienții au fost apreciate valorile antitrombinei III și ale proteinei C.

Tabelul 1

Valorile anticoagulanților fiziologici în funcție de stadiul cirozei hepatice

Indicele	CH st. A (45 p.)	CH st. B (55 p.)	CH st. C (16 p.)	Lotul-martor (25 persoane)	P
Antitrombina III	91,9± 2,8	89,3± 2,7	73,1± 1,9	101,9±1,9	p<0,001
Proteina C	58,8± 3,0	54,5± 1,9	51,7± 3,4	97,5± 2,7	p<0,001

Analizând datele din tabelul 1, putem observa o scădere atât a nivelului antitrombinei III, cât și a proteinei C, care reprezintă o deviere statistic veridică față de lotul-martor ($p < 0,001$). Comparând cu normele expuse în seturile utilizate pentru testare, se observă că antitrombina III are o deviere doar la pacienții cu ciroză Child-Pugh C, pe când proteina C are nivelul scăzut chiar de la stadiul Child-Pugh A.

În funcție de tratamentul aplicat, lotul de studiu a fost divizat în trei grupuri:

- pacienți la care în afară de tratamentul de bază s-a utilizat plasmă proaspăt congelată izogrup;
- bolnavi la care în tratament a fost folosită sol. pentoxifilină;

III – pacienți la care s-a aplicat tratamentul de bază, exceptând plasma proaspăt congelată și sol. pen-toxifilină.

La toți pacienții au fost evaluați indicii hemostazei primare până la tratament și după 10 zile de tratament în staționar.

Tabelul 2

Anticoagulanții fiziologici

Lotul de studiu	AT III (inițial)	AT III (după trat.)	Proteina C (inițial)	Proteina C (după trat.)
I lot 62 p. (53,4%)	80,3±2,5	80,5±2,2*	54,4±1,7	56,2±1,6*
II lot 24 p. (20,7%)	95,6±3,8	92,3 ±3,1*	60,7±3,8	62,9±2,9*
III lot 30 p. (25,9%)	96,9±3,4	92,1±3,1*	52,0±3,4	54,4±3,0*
Lotul-martor	101,9±1,9	-	97,5± 2,7	-
Valorile p	p<0,001	p>0,05	p<0,001	p>0,05

Notă: * – p>0,05 – compararea valorilor studiate până și după tratamentul aplicat.

Estimând datele expuse în *tabelul 2*, se observă o diferență statistic veridică a parametrilor anticoagulanților fiziologici față de lotul-martor (p<0,001). Analizând aceleași date în loturile de studiu, la compararea parametrilor până la tratament și după tratamentul aplicat nu se remarcă vreo diferență semnificativă (p>0,05)

Discuții

În cadrul studiului dat au fost analizați parametrii anticoagulanților fiziologici – antitrombina III și proteina C – la pacienții cu ciroză hepatică. Sunt evidente modificările lor în funcție de stadiul bolii față de lotul-martor. S-a observat că valorile proteinei C sunt mai scăzute la acești pacienți comparativ cu valorile antitrombinei III, probabil datorită faptului că antitrombina III mai este sintetizată în megacariocite și endotelium.

Conform datelor literaturii analizate, de obicei proteina C este un indice mai sensibil la pacienții cu ciroză hepatică, decât antitrombina III, care se poate menține mai mult timp în limitele valorilor normale [3]. Proteina C, însă, scade chiar în stadiile inițiale de boală, iar la regresarea procesului poate reveni la valori normale chiar înaintea restabilirii timpului protrombinic. Astfel, am putea presupune că este un marker timpuriu de evaluare a procesului patologic [8; 9-11].

Unele studii, însă, arată că valorile antitrombinei III și ale proteinei C suferă modificări egale, în funcție de stadiul bolii [12; 13].

Analizând parametrii antitrombinei III și ai proteinei C în funcție de tratamentul aplicat, nu putem pune în evidență o influență semnificativă a unor factori terapeutici asupra valorilor anticoagulanților fiziologici. Sunt cunoscute metode de corecție a coagulopatiilor la pacienții cu ciroză hepatică, utilizând concentrate de vitamina K, dar ele sunt utile pentru pacienții cu malnutriție, la cei care urmează un tratament antibacterian sau bolnavii ce suportă

proceduri invazive frecvente [5]. Infuzia de plasmă proaspăt congelată, de obicei, are un efect benefic asupra parametrilor coagulării. Influența asupra factorilor de coagulare este evidentă la pacienții cărora li s-au infuzat 6 doze de plasmă proaspăt congelată sau mai mult [6]. Valorile antitrombinei III și proteinei C au demonstrat o deviere modestă față de parametrii inițiali în studiul nostru, probabil din cauza că dozele de plasmă utilizate au fost mai mici.

Concluzii

- Antitrombina III este în scădere la pacienții cu ciroză hepatică și are tendință de progresare odată cu avansarea patologiei, prezentând o diferență statistic veridică față de lotul-martor (p<0,001).
- Proteina C are un nivel scăzut la pacienții cu ciroză hepatică, fiind mai jos de normă chiar în stadiile inițiale de boală, marcând o diferență statistic veridică comparativ cu lotul de control (p<0,001).
- Proteina C este mai sensibilă decât antitrombina III și poate servi drept marker timpuriu de evoluție a bolii.
- În aspect terapeutic, nu s-a evidențiat un program de tratament cu influență semnificativă asupra antitrombinei III și proteinei C, probabil din cauza utilizării unei cantități mai mici de plasmă proaspăt congelată în grupul respectiv de studiu.

Bibliografie

1. Babiuc Constantin, Dumbrava Vlada-Tatiana. *Medicina internă. Vol II*. Chișinău, 2007.
2. Dumbrava V-T. *Hepatologie. Ghid practic național*. Chișinău, 2005.
3. Al Ghumlas A.K; Abdel Gader G; Al Faleh F.Z. Saudi Arabia. *Haemostatic abnormalities in liver disease: could some haemostatic tests be useful as liver function tests?* In: Blood Coagul. Fibrinolysis, 2005; nr. 16(5), p. 329-335.
4. Schiff Leon, Schiff Eugen R. *Hemostatic disorders in Live Disease*. In: Diseases of the liver, seventh edition. Philadelphia, 1993; p. 1061-1076.
5. Blonski W., Siropaides T., Reddy K.R., *Coagulopathy in liver disease*. In: Curr. Treat. Options Gastroenterol., 2007, Dec., nr. 10(6), p. 464-473.
6. Youssef W.I., Salazar F., Dasarathy S., Beddow T. *Role of fresh frozen plazma infuzion in correction of coagulopathy of chronic liver disease:a dual phase study*. In: Am. J. Gastroenterol., 2003, Jun; nr. 98(6), p. 1391-1394.
7. Kaul V.V., Munoz S.Z. *Coagulopathy of Liver Disease*. In: Curr. Treat. Options Gastroenterol., 2000, Dec; nr. 3(6), p. 433-438.
8. Gursoy S., Başcov M. et al. *Importance of anticoagulant proteins in chronic liver disease*. In: Turk. J. Gastroent., 2005, nr. 16(3), p. 129-133.

9. Raya-Sanches J.M., Gonzales-Reimers E., Rodriguez-Martin J.M. et al. *Coagulation inhibitors in alcoholic liver cirrhosis*. In: Alcohol, 1998; nr. 15, p. 19-23.
10. Bell H., Odegaard O.R., Andersson T. et al. *Protein C in patients with alcoholic cirrhosis and other liver diseases*. In: J. Hepatol., 1992; nr. 14(2-3), p. 163-167.
11. Kloczko J., Mian M., Wojtukiewicz M.Z. et al. *Plasma protein C as a marker of hepatocellular damage in alcoholic liver diseases*. In: Haemostasis, 1992; nr. 22, p. 340-344.
12. Viganò S., Mannucci P.M., Rumi M.G. et al. *The significance of protein C antigen in acute and chronic liver biliary disease*. In: Am. J. Clin. Pathol., 1985; nr. 84, p. 454.
13. Rak K. *Thrombosis promoting changes in chronic liver diseases*. In: Folia Haematol., 1988; nr. 114(3), p. 333-339.
14. Mammen E.F., *Coagulation abnormalities in liver disease*. In: Hematol. Oncol. Clin. North Am., 1992, Dec., nr. 6(6), p. 1247-1257.

Lucia Cobîltean, asist. universitar,
USMF „N. Testemițanu”
Chișinău, str. S. Rădăuțanu 3, ap. 16
Tel. 069172083
E-mail: lucyvalru@yahoo.com

TULBURĂRILE DISTROFICE HEPATICE LA GRAVIDE, GENERATOARE DE INSUFICIENȚĂ HEPATICĂ ACUTĂ

**Victor COJOCARU^{1,2}, Olga CERNEȚCHI¹,
Doriana COJOCARU¹, Viorica COȘPORMAC³,**

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”;

²IMSP Spitalul Clinic Republican;

³IMSP Institutul Mamei și Copilului

Summary

Dystrophic hepatic disorders in pregnancy, generating acute liver failure

Hepatic pathology in pregnancy can have fatal implications for both the mother and the fetus. Disturbances of hepatic function of pregnant women are divided into two groups: pregnancy specific diseases (pregnancy intrahepatic cholestasis, pregnancy acute hepatic adipose dystrophy (DAAHS), HELLP syndrome) and pregnancy independent hepatic diseases (acute viral and iatrogenic hepatitis, chronic hepatitis, cirrhosis, benign hyperbilirubinemia, gallstones) the pregnancy occurrence background. Dystrophic hepatic disorders in pregnancy, both pregnancy acute hepatic adipose dystrophy and HELLP syndrome precipitate dramatic complications for mother and fetus, manifested by distinct signs of acute hepatic deficiency with frequent development of multiple organ dysfunction syndrome. The differential diagnosis of these two forms

of acute hepatic dystrophy does not simplify the intensive therapy care, because the similarity of pathological processes in these syndromes requires the admission to intensive therapy care units, for cardiopulmonary monitoring and argues for the same intensive treatment, including obstetrical tactics.

Keywords: pregnancy, hepatic pathology, intensive therapy care, HELLP syndrome.

Резюме

Дистрофические расстройства печени у беременных, ведущие к острой печеночной недостаточности

Патология печени во время беременности может иметь фатальные последствия для матери и плода. Нарушения функции печени у беременных женщин делятся на две группы: обусловленные беременностью (внутрипеченочный холестаз беременности, острая жировая дистрофия печени, HELLP синдром) и независимые от беременности (ятрогенный острый вирусный гепатит, хронический гепатит, цирроз печени, доброкачественная гипербилирубинемия, камни в желчном пузыре), на фоне которых наступает беременность. Дистрофические расстройства печени во время беременности, такие как острая жировая дистрофия печени и HELLP синдром, дают осложнения для матери и плода, с проявлением отчетливых признаков острой печеночной недостаточности с частым развитием синдрома полиорганной недостаточности. Сходство патологических процессов этих синдромов требует госпитализации в отделение интенсивного лечения, для мониторинга и интенсивной терапии, а также для определения акушерской тактики.

Ключевые слова: беременность, дистрофические расстройства печени, интенсивная терапия, HELLP синдром.

Actualitatea temei

Afecțiunile care antrenează perturbarea funcției hepatice la gravide au o paletă largă și sunt divizate în două grupe: afecțiuni hepatice specifice sarcinii (colestaza intrahepatică de sarcină, steatoza hepatică acută de sarcină, sindromul HELLP) și afecțiuni hepatice independente de sarcină (hepatita acută virală și cea iatrogenă, hepatita cronică, ciroza hepatică, hiperbilirubinemia benignă, litiata biliară), pe fundalul cărora survine sarcina. Patologia hepatică în sarcină este prezentată de complicații rare, dar când apar, acestea pot avea implicații fatale atât pentru mamă, cât și pentru făt.

Două forme distincte de tulburări distrofice hepatice – distrofia adipoasă acută hepatică de sarcină (DAAHS) și sindromul HELLP – dețin un potențial înalt de a genera complicații dramatice atât pentru mamă, cât și pentru făt.

Complexitatea fenomenelor biochimice care au loc în ficat au etichetat acest organ drept „laboratorul central al organismului”. Ficatul are peste 500 de