

16. Dinwiddie SH, Schicker L, Newman T. Prevalence of hepatitis C among psychiatric patients in the public sector. *Am J Psychiatry*. 2003;160:172-174.
17. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990;264:2511-2518.
18. Hartgers C, Van den Hoek JA, Coutinho RA, Van der Pligt J. Psychopathology, stress and HIV-risk injecting behaviour among drug users. *Br J Addict*. 1992;87:857-865.
19. Hutton HE, Treisman GJ, Hunt WR, et al. HIV risk behaviours and their relationship to posttraumatic stress disorder among women prisoners. *Psychiatr Serv*. 2001;52:508-513.
20. Morrill AC, Ickovics JR, Golubchikov VV, Beren SE, Rodin J. Safer sex: social and psychological predictors of behavioral maintenance and change among heterosexual women. *J Consult Clin Psychol*. 1996;64:819-828.
21. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology*. 1998;27:209-212.
22. McAndrews MP, Farcnik K, Carlen P, et al. Prevalence and significance of neurocognitive dysfunction in hepatitis C in the absence of correlated risk factors. *Hepatology*. 2005;41:801-808.
23. Forton DM, Allsop JM, Cox IJ, et al. A review of cognitive impairment and cerebral metabolite abnormalities in patients with hepatitis C infection. *AIDS*. 2005;19(suppl 3):S53-S63.
24. Adair DM, Radkowski M, Jablonska J, et al. Differential display analysis of gene expression in brains from hepatitis C-infected patients. *AIDS*. 2005;19(suppl 3):S145-S150
25. Radkowski M, Wilkinson J, Nowicki M, et al. Search for hepatitis C virus negative-strand RNA sequences and analysis of viral sequences in the central nervous system: evidence of replication. *J Virol*. 2002;76:600-608.
26. Forton DM, Karayiannis P, Mahmud N, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants. *J Virol*. 2004;78:5170-5183.
27. Forton DM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Central nervous system changes in hepatitis C virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:333-338.
28. Weissenborn K, Krause J, Bokemeyer M, et al. Hepatitis C virus infection affects the brain-evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol*. 2004;41:845-851.
29. Weissenborn K, Ennen JC, Bokemeyer M, et al. Monoaminergic neurotransmission is altered in hepatitis C virus infected patients with chronic fatigue and cognitive impairment. *Gut*. 2006;55:1624-1630.
30. www.abraham-hicks.com, It's All About Vibrational Relativity, Abraham-Hicks Publications, 2007.

## **SISTEMUL DE HEMOSTAZĂ LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ DE DIFERITĂ ETIOLOGIE**

**Lucia Cobîltean, Vlada-Tatiana Dumbrava, Nicolae Proca**

Clinica Medicală №4 – Disciplina Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

### **Summary**

#### ***Hemostasis in patients with liver disease with diferent aetiology***

The liver has an important role in the coagulation process, so it is not surprising that all coagulation factors are produced in the liver. We have studied 116 patients with liver cirrhosis with different aetiology of disease. There were 61 men and 55 women with mean age 50,3±0,3.

These patients were divided into 5 groups depending on aetiology of disease. We have estimated and compared value of thrombocytes and plasmatic factors in these groups. There were registered significant differences of haemostatic parameters in these groups.

### **Rezumat**

Ficatul ocupă un rol important în sistemul de hemostază, deoarece majoritatea factorilor de coagulare sunt sintetizați anume aici. Studiul dat a inclus 116 pacienți cu ciroză hepatică de diferită etiologie, 61 bărbați și 55 femei cu vârsta medie  $50,3 \pm 0,7$ . Pacienții au fost divizați în 5 grupuri în dependență de etiologia bolii. Au fost estimați și comparați parametrii de hemostază, care au înregistrat diferențe semnificative vis-a-vis de grupul de control.

### **Actualitatea**

Sistemul de hemostază reprezintă o verigă de importanță majoră în organismul uman, avînd ca scop protecția acestuia împotriva accidentelor hemoragice și trombotice. Pentru asigurarea procesului de hemostază se antrenează un grup de factori tisulari, vascolari, celulari și umorali, care respectă o ordine bine determinată. Datorită interacțiunii acestor factori are loc asigurarea fluidității sanguine, pe de o parte, iar pe de altă parte oprirea sîngerării, în condițiile lezării sau alterării vasculare [10].

Hemostaza primară și cea secundară sunt doi piloni de bază în cadrul unui sistem integral, și sunt într-o interdependență ciclică continuă. Etapa primară sau vasculoplachetară se inițiază imediat după lezarea vasculară, avînd ca punct final formarea trombului plachetar. Ulterior urmează hemostaza secundară, numită și definitivă, care are ca scop consolidarea definitivă a trombului friabil și păstrarea lui pîna la vindecare [8;10].

Este indiscutabil aportul ficatului în procesul de hemostază, deoarece anume hepatocitul este locul de sinteză a majorității factorilor de coagulare, excepție fiind factorul Von Willebrand, care este produs de celulele endoteliale a vaselor sanguine și factorul VIII, sintetizat parțial de către splină. Componentii sistemului fibrinolitic, plazminogenul precum și anticoagulanții fiziologici: proteina C, proteina S, antitrombina III deasemeni 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 pot crea dezechilibru sistemului de hemostază [7;9].

Ciroza hepatică este patologia care ocupă un loc important în clasamentul maladiilor frecvent întîlnite, ce prezintă risc înalt de mortalitate. Conform datelor OMS se remarcă o tendință spre creștere a morbidității și mortalității prin această maladie pe parcursul ultimelor 20 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. Nozologia dată ocupă locul III printre cauzele de deces în republica noastră [2;4].

Cei mai importanți factori etiologici rămîn a fi virusurile hepatice B, C, D și alcoolul, dar nu pot fi omise și cauzele rar întîlnite precum: procesele autoimune hepatice, medicamentele și substanțele chimice toxice, steatoza nonalcoolică, hemocromatoza, boala Wilson, ciroza biliară primară și secundară etc [8]. În lista factorilor predispozanți pot fi incluși un șir de parametri, dar totuși cel mai frecvent se întîlnesc: infecțiile cu viruși hepatici, uniinfecții cît și mixte și abuzul sistematic de alcool, care au răspîndire largă în Republica noastră [4;9].

Această patologie frecvent se asociază cu complicații severe cum ar fi: hemoragiile digestive, sindromul hepatorenal, encefalopatia hepatică, cancerizarea frecventă a procesului, ce scad mult calitatea vieții persoanelor suferinde, iar costul tratamentului lor, precum și menținerea hepatoprotectoare de bază este foarte simțitoare financiar [2].

Analizînd datele de literatură și luînd în considerație cele expuse anterior, ne-am propus să facem un studiu privind modificările apărute în sistemul de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică de diferită etiologie.

## Scopul

Aprecierea parametrilor sistemului de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică în dependență de etiologia bolii.

## Sarcinile studiului

- Evaluarea indicilor hemostazei primare la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de etiologia bolii.
- Aprecierea factorilor hbemostazei secundare la pacienții cu ciroză hepatică în dependență de etiologia patologiei.
- Estimarea parametrilor anticoagulanților fiziologici: proteina C și antitrombina III la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de factorul etiologic.

## Material și metode

Grupul de studiu l-a constituit 116 pacienți cu ciroză hepatică de diferită etiologie și cu divers stadiu al bolii, internați consecutiv în Secția hepatologie a Spitalului Clinic Republican, exceptând pacienții cu splenectomie și cei cu tromboză a venei porta sau a venei lienale. Acest lot a fost alcătuit din: 61 de bărbați și 55 de femei cu vârsta medie de  $50,3 \pm 0,7$ .

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

### *Pentru stabilirea diagnosticului s-a efectuat:*

- Investigarea sindroamelor de bază în cadrul CH: citolitic (ALT, AST), de colestază (fosfataza alcalină, bilirubina, gama-GTP), de insuficiență a funcției de sinteză (albumina serică, indicii protrombinici, timpul protrombinic).
  - Marcherii virusurilor hepatice: HBs Ag, anti-HBs Ag, anti-Hbcor sumar, anti-HCV, anti-Delta, în scopul precizării etiologiei.
  - Pentru stabilirea etiologiei alcoolice s-a utilizat chestionarul CAGE.
  - Instrumentale: Eco-organelor cavității abdominale, Eco-Doppler a vaselor sistemului portal, FEGDS sau R-grafia esofagului și stomacului, scintigrafia hepatică.
- (Investigațiile date s-au efectuat în scopul determinării diagnosticului, aprecierii etiologiei și stabilirii stadiului patologiei conform clasificării Child-Pugh)

### *Pentru evaluarea indicilor sistemului de hemostază s-a efectuat:*

- Determinarea numărului trombocitelor prin metoda de numărare microscopică.
- Apreciere funcției de agregare a trombocitelor, folosind ca inductori adrenalina, ADP și colagenul. Pentru determinarea acestor parametri s-a folosit metoda calitativă macroscopică, care permite determinarea vizuală a prezenței sau absenței agregatelor trombocitare în eprubeta studiată [12].
- Determinarea indexului protrombinic Q, TTPA, fibrinogenul, timpul trombinic, testul cu etanol, testul cu sulfat de protamină pentru evaluarea hemostazei secundare [12].
- Aprecierea nivelului proteinei C și antitrombinei III [12].

## Rezultate

Analizând materialul de studiu în dependență de etiologia bolii s-au format cinci grupuri de lucru: I- 14 pacienți cu ciroză hepatică de etiologie virală (vir. B); II- 35 pacienți cu ciroză hepatică de etiologie virală (vir. B și vir. C); III- 42 pacienți cu ciroză hepatică de etiologie virală mixtă (vir. B, vir. D și vir. C); IV- 7 pacienți cu ciroză hepatică de etiologie toxică alcoolică; V- 18 pacienți cu ciroză hepatică de altă etiologie.

## Repartizarea conform etiologiei cirozei hepatice

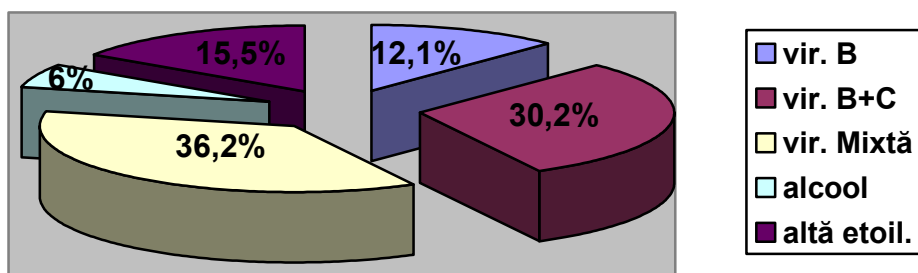


Figura 1

Tabelul 1

### Indicii hemostazei primare în dependență de etiologia cirozei hepatice

Grupul de studiu	Nº tromb.	Agreg. ADP	Agreg. adrenalină	Agreg. collagen
Vir. B	88,2±13,9	195,2± 28,1	228,8± 23,7	240,9±20,2
Vir. B+C	105,9±8,6	159,6± 16,5	195,6± 15,4	231,6±13,7
Vir. Mixtă	97,9±7,4	154,3± 15,2	187,3± 15,3	209,1±13,8
alcool	88,9±13,6	212,4± 28,8	198,5 38,8	256,6±15,4
Altă etiol.	147,7±18,6	166,2± 27,1	207,1± 22,2	225,6±19,7
Grup control	244,0±5,9	23,0±0,4	45,3±0,7	47,2±0,5
Valoarea p	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Tabelul 2

### Indicii hemostazei secundare la pacienții cu ciroză hepatică de diferită etiologie

Indicii studiați	Vir. B (14p)	Vir. B+C (35p)	Vir. Mixtă (42p)	Alcool(7p)	Altă etiologie (18p)	Grup control (25p)
Indicele protrombinic	66,8± 3,4 ***	77,3± 1,5 ***	71,8± 1,3 ***	67,3± 4,2 ***	72,4± 3,4 ***	92,1± 0,9
TTPA	63,7± 5,4 ***	56,1± 2,0 ***	56,5± 1,5 ***	64,0± 4,9 ***	60,5± 3,0 ***	47,0± 0,6
Fibrinogenul	2,7± 0,2	2,7± 0,1	2,6± 0,1	2,3± 0,2	2,8± 0,1	2,6± 0,1
Timpul trombinic	42,1± 2,9 ***	41,7± 1,4 ***	42,4± 1,2 ***	47,0± 4,2 ***	39,4± 2,0 ***	29,8± 0,3
Test cu etanol	negativ	negativ	pozitiv 1	pozitiv 1	negativ	negativ
Test cu sulfat de protamină	negativ	negativ	negativ	negativ	pozitiv 1	negativ

\*\*\* - p<0,001 diferența statistică a grupurilor formate cu grupul de control

Analizînd rezultatele obținute a parametrilor hemostazei primare și secundare se observă modificări statistic veridice față de grupul de control (p<0,001).

Privind separat hemostaza primară, observăm ca veriga trombocitară suferă modificări atât numerice cît și funcționale, agregarea indusă este mult mai prolongată față de grupul de control.

În hemostaza secundară sunt modificate evident: indicele protrombinic, TTPA, timpul trombinic, pe când fibrinogenul practic rămîne în limitele normei. Testul cu etanol și testul cu sulfat de protamină au fost găsite modificate doar solitar.

Se observă o tendință de modificare mai evidentă a parametrilor de studiu în grupurile pacienților cu ciroză hepatică de etiologie virală B și cei cu factor alcoolic.

Tabelul 3

### Valorile anticoagulanților fiziologici

<i>Indicii studiați</i>	<i>Vir. B (14p)</i>	<i>Vir. B+C (35p)</i>	<i>Vir. Mixtă (42p)</i>	<i>Alcool(7p)</i>	<i>Altă etiologie (18p)</i>	<i>Grup control (25p)</i>
Proteina C	56,1± 6,3 ***	58,2± 2,6 ***	53,3± 2,3 ***	49,1± 3,2 ***	59,2± 4,4 ***	97,5±2,7
AT III	86,3± 6,9 ***	90,5± 3,2 ***	88,6± 2,9 ***	75,4± 11,3 ***	88,4± 4,8 ***	101,9±1,9

\*\*\* -  $p < 0,001$  diferența statistică a grupurilor formate cu grupul de control

Anticoagulanții fiziologici suferă modificări la pacienții cu ciroză hepatică, mai evident fiind determinată scăderea proteinei C cu o veridicitate statistică înaltă ( $p < 0,001$ ) față de grupul de control. Se observă însă o tendință mai mare de scădere atât a AT III, cât și proteinei C la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie alcoolică.

Evaluînd datele tuturor parametrilor de hemostază în dependență de etiologia cirozei hepatice nu au fost stabilite modificări statistic importante în loturile de studiu formate.

### Discuții

Modificările trombocitare atât cantitative, cât și funcționale la pacienții cu ciroză hepatică sunt reflectate în tabelul 1. Conform datelor literaturii de specialitate ele ar putea fi cauzate de influența a trei factori: hipersplenismul și sindromul de hipertensiune portală, modificările imunologice ce apar pe fon de patologii hepatice, precum și influența unor grupuri de medicamente, factorul toxic alcoolic, deficitul de acid folic etc. La pacienții cu ciroză hepatică are loc modificarea a 90% de trombocite în interiorul splinei [7;9]. Sunt cunoscute studii ce remarcă formarea de anticorpi antitrombocitari la pacienții cu ciroză hepatică, în special cea de etiologie virală, care pot duce la schimbări numerice și funcționale a trombocitelor [6]. La persoanele cu patologie alcoolică a ficatului, trombocitopenia poate fi indusă atât de acțiunea toxică directă a alcoolului asupra trombocitului, astfel modificînd viabilitatea lui și reducînd durata vieții acestuia. Deasemeni, este cunoscut faptul, ca persoanele ce fac abuz sistematic de alcool nu respectă un rațion alimentar echilibrat ceia ce ar putea scădea capacitatea funcțională a trombocitelor din cauza insuficienței energetice necesare (scade sinteza ADN cu depresiatrombocitelor, iar mai tîrziu se poate dezvolta pancitopenie) [11].

La persoanele ce suferă de ciroză hepatică, ficatul deteriorat nu-și poate exercita funcția de sinteză în măsură deplină, ca rezultat se determină insuficiență cantitativă a factorilor de coagulare, mai mult ca atât, fiind o sinteză necalitativă, în special cînd este vorba de fibrinogen, se formează factori incapabili de a iniția o hemostază adecvată [2;13].

Procoagulanții proteici sunt factori dependenți de vitamina K și sunt sintetizați în ficat. În cazul dat, doi factori ar putea influența modificarea lor: patologia hepatică pe de o parte și lipsa sau insuficiența de vitamină K. Mai frecvent insuficiența de vitamină K se remarcă la pacienții cu ciroză hepatică pe fon de consum sistematic de alcool [1;10].

Fibrinogenul deasemeni este sintetizat preponderent de către ficat, dar este cunoscut faptul, ca în cadrul patologiilor inflamatorii se apreciază valori crescute a fibrinogenului. Hiposau afibrinogenemia se determină doar la bolnavii cu afectare hepatică severă, dar și această părere fiind discutabilă: scăderea fibrinogenului este datorată patologiei hepatice prezente sau este din cauza unui sindrom CID concomitent? [1;3]

Analizînd datele obținute în tabelul 3, privitor anticoagulanților fiziologici observăm că AT III nu denotă o scădere semnificativă de la normal. Conform datelor de literatură AT III nu corelează cu gradul de afectare hepatică și nu depinde de o anumită etiologie a bolii, dar totuși posedă un pronostic semnificativ pentru persoanele cu patologii parenchimotoase hepatice. În schimb analizînd rezultatele pentru proteina C observăm schimbări importante față de grupul de control. Scăderea ei poate fi determinată atât de reducerea funcției de sinteză a ficatului pe fon de ciroză hepatică, cât și de insuficiența vitaminei K necesare pentru sinteza proteinei C. Estimînd datele de literatură, normalizarea nivelului proteinei C ar semnifica îmbunătățirea stării pacientului și este mai precoce normalizării timpului trombinic [3;10;11].

### **Concluzii**

- Factorii trombocitari suferă modificări evidente la pacienții cu ciroză hepatică de diferită etiologie față de persoanele din grupul de control ( $p < 0,001$ ), dar nu putem remarca o scădere mai evidentă din cauza unei etiologii anume.
- Hemostază secundară este alterată la pacienții cu ciroză hepatică față de persoanele din grupul de control ( $p < 0,001$ ), exceptînd fibrinogenul, care este în limitele normei. Nu se observă influența etiologiei asupra gradului de alterare a factorilor de coagulare.
- Anticoagulanții fiziologici suferă modificări la pacienții cu ciroză hepatică de diferită etiologie, mai evidente fiind din partea proteinei C ( $p < 0,001$ ), dar nu se remarcă o dependență a indicelui de etiologia bolii.

### **Bibliografie**

1. Al Ghumlas A.K; Abdel Gader G; Al Faleh F.Z., Haemostatic abnormalities in liver disease: could some haemostatic tests be useful as liver function tests? *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2005; 16(5):329-35. Saudi Arabia.
2. Constantin Babiuc, Vlada-Tatiana Dumbrava, *Medicina internă*. vol II, Chișinău, 2007.
3. Craxi A; Camma C; Giunta M., Clinical aspects of bleeding complications in cirrhotic patients. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2000 Apr; 11 Suppl 1: S75-9. Italy.
4. Dumbrava V-T. *Hepatologie. Ghid practic național*. Chișinău, 2005.
5. Hajjer K.A., The endothelium in thrombosis and hemorrhage. In: Loscalzo J; Schafer Al, editors. *Thrombosis and Hemorrhage*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, p.206-19.
6. Kajihara M; Kato S; Okazaki J; Kawakami J., A role of autoantibody-mediated platelet destruction in thrombocytopenia in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 2003, Jun; 37(6): 1267-76. Tokyo, Japan.
7. Kuntz Erwin, Kuntz Hans-Dieter. *Hepatology. Principles and practice*. Germany. 2002, 306-336.
8. Sallah S; Kato G., Evaluation of bleeding disorders: a detailed history and laboratory tests provide clues. *Postgrad Med* 1998.
9. Schiff Leon and Eugen R. Schiff., *Diseases of the liver*, seventh edition. Philadelphia, 1993.
10. Șerban M; Schramm Wolfgang., *Hemostazeologie clinică*. Timișoara, 2001.
11. Zalusky R; Furie B., Hematologic complications of liver disease and alcoholism. In: Hoffman et al; eds (1), pp 2096-2103, 2001.
12. Баркаган З.С; Момот А.П., *Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза*. Москва, 2001.
13. Калинин А.В; Хазанов А.И., *Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение*. Руководство для врачей. Москва, 2007.