

## COAGULOPATII LA PACIENȚII CU PATOLOGII HEPATICE

Vlada DUMBRAVA, Lucia COBÎLTEAN,  
Nicolae PROCA,  
Departamentul Medicină Internă,  
disciplina Gastroenterologie,  
IP USMF Nicolae Testemițanu

### Summary

#### **Cogulopathy in patients with liver pathology**

*The liver is the site for synthesis of most coagulation factors, so it plays a pivotal role in hemostasis system. Liver pathologies frequently accompanied by disturbances in the coagulation system, which can cause complications such as bleeding or thrombotic. This article is the synthesis of the literature data on the mechanisms of hemostasis disorders in patients with liver diseases and possibility to assessment of complications risk. Recent work by many talented investigators has opened the door in new clinical laboratory testing paradigms that have promise for future breakthroughs.*

**Keywords:** liver cirrhosis, coagulopathy, hemostasis system, hemostasis disorders, bleeding, thrombosis

### Резюме

#### **Коагулопатии у пациентов с патологией печени**

*Печень является местом синтеза большинства факторов свертывания, таким образом играет ключевую роль в системе гемостаза. Патологии печени часто сопровождаются нарушениями в свертывающей системе, которые могут вызвать кровотечения или тромботические осложнения. Эта статья является синтезом литературных данных о механизмах нарушений гемостаза у больных с заболеваниями печени и возможностей оценки риска появления осложнений. Последние работы многих талантливых исследователей открыли дверь для новых клинических лабораторных испытаний, которые могут быть основой для будущих прорывов.*

**Ключевые слова:** цирроз печени, коагулопатии, система гемостаза, нарушения гемостаза, кровотечение, тромбоз

### Introducere

Pentru patologiile hepatice, în special în stadiile avansate, este caracteristică clinica manifestărilor hemoragice și scăderea nivelelor serice ale majorității factorilor de coagulare, cu excepția factorului VIII și factorului von Willebrand. Odată cu reducerea cantității de procoagulanți, se remarcă o scădere a anticoagulanților fiziologici, așa ca antitrombina III și proteina C, asemeni altor fracții proteice importante din organismul uman, fapt cauzat de scăderea capacității de sinteză a ficatului alterat [28, 29].

În condiții normale, sistemul de hemostază are un rol de protecție a organismului împotriva accidentelor hemoragice și trombotice și este îndreptat spre menținerea echilibrului fluidocoagulant în stare funcțională, atât în situații de confort, cât și în diferite stări patologice. Dereglările în sistemul de coagulare la pacienții cu patologii hepatice, determinate de reducerea concentrației procoagulanților și/sau anticoagulanților, prezintă un interes deosebit și, în același timp, o dilemă pentru cercetătorii științifici și medicii-practicieni [29]. Multe lucrări din domeniul hematologiei prezintă patologiile ficatului ca o cauză frecventă a complicațiilor sau a manifestărilor hemoragice [1, 22].

### Rezultate și discuții

Ficatul are un rol important în sistemul de hemostază, prin sinteza factorilor de coagulare, a anticoagulanților fiziologici și a proteinelor sistemului fibrinolic. Afectarea celulelor hepatice predispune pacientul la complicații hemoragice sau trombotice. Cele mai frecvente manifestări clinice hemoragice la bolnavii cu patologii hepatice sunt: epistaxisul, echimozele, gingivoragiile, manifestările de tip vasculitic, iar în stadiile mai avansate – metroragiile și hemoragiile digestive superioare sau inferioare. De asemenea, riscul apariției complicațiilor hemoragice după proceduri invazive sau intervenții chirurgicale la persoanele cu ficatul afectat este mai înalt, unele surse prezentând date până la 60% [29].

În practica medicală, cele mai frecvente teste pentru aprecierea riscului de hemoragie sunt: determinarea TTPA și a nivelului protrombinei. Totuși, acești parametri nu prezintă o corelare semnificativă cu apariția și durata sângerărilor după procedurile invazive, precum biopsia hepatică, la pacienții cu patologie a ficatului. Cel mai reușit acest fapt ar putea fi explicat pe baza istoriei transplantului de ficat. La început, această intervenție chirurgicală masivă necesita transfuzii considerabile de plasmă și alți componenți ai sângelui, pentru a corija modificările pre- și postoperatorii în sistemul de hemostază. Ulterior aceste necesități au scăzut, cel mai probabil datorită îmbunătățirii procedurilor chirurgicale aplicate, dar nu din cauza aplicării unor medicamente.

De asemenea, unele trialuri randomizate arată lipsa controlului asupra hemoragiilor digestive apărute la pacienții cu ciroză hepatică [32, 33] sau în timpul transplantului de ficat [34], după administrarea unor componenți ai sângelui, chiar dacă valorile protrombinei și TTPA se îmbunătățesc considerabil.

Cele menționate anterior pun la îndoială veridicitatea testelor TTPA și a valorii protrombinei pentru prezicerea riscului apariției manifestărilor hemoragice la bolnavii cu patologii hepatice. De fapt, plasma pacienților cu ciroză hepatică generează la fel de multă trombină ca și la subiecții sănătoși [27]. Trombina este necesară pentru activarea trombomodulinei, care, la rândul său, este activatorul principal al proteinei C, dar, fiind o proteină membranară ce se află în celulele endoteliale ale vasului sanguin, nu se va conține în plasma utilizată pentru testele de laborator. Astfel, aceste teste vor permite determinarea doar a trombinei generate de factorii procoagulanți, dar nu și a trombinei inhibitate de anticoagulanți, în special proteina C. În acest caz, proteina C nu va fi pe deplin activată din cauza lipsei de trombomodulină. Aceste nuanțe ar putea explica de ce testele de laborator nu pot reprezenta real echilibrul hemostazei in vivo.

Un alt indice, frecvent utilizat la pacienții cu patologii hepatice, este INR (International Normalized Ratio), care permite calcularea scorului MELD și selectarea candidaților prioritari pentru transplant hepatic [20, 22]. Cu toate acestea, INR a fost standardizat în condiții de laborator după TP pentru pacienții aflați pe terapie anticoagulantă și nu poate fi utilizat la bolnavii cu patologii hepatice atât timp cât nu este adoptat un nou sistem de standardizare specific. În acest caz, ar fi logică calibrarea sistemului dat cu plasma pacienților cu patologii hepatice, dar nu cu a celor care utilizează antagoniști ai vitaminei K.

Luând în considerație cele expuse, putem presupune că tendința frecventă spre manifestări hemoragice la pacienții cu patologii hepatice avansate este dirijată de alte mecanisme decât cele de hipocoagulare. Condiții care ar crește riscul de hemoragie în cadrul patologiilor ficatului pot fi: dereglarea hemodinamicii, în special creșterea tensiunii în sistemul portal, modificările endoteliului vascular, infecțiile bacteriene asociate și insuficiența renală.

Hemoragia sau manifestările hemoragice este una dintre 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 ca atât, manifestările hemoragice cu risc vital, așa ca hemoragia varicelară, sunt mai des legate de prezența hipertensiunii portale, decât de dereglările sistemului de coagulare la acești pacienți. Cu toate acestea, există tulburări de hemostază la pacienții cu patologii hepatice: de ordin trombocitar, al funcției endoteliale, precum și alterarea factorilor de coagulare. Prezența hiperfibrinolizei și a disfibrinogenemiei în condițiile insuficienței renale prezente la bolnavii

cu patologii hepatice avansate poate provoca accentuarea dezordinilor hemostatice.

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 clearanțul trombocitar din circulație [30, 31]. Ulterior, studii clinice efectuate în domeniu au demonstrat doar o corelație inversă între dimensiunile splinei și numărul trombocitelor la pacienții cu patologie hepatică cronică [2, 3], iar decompresia portală (TIPS) nu influențează pozitiv nivelul trombocitelor [4, 5]. Sunt relatate date că doar transplantul ortotopic de ficat ar putea rezolva definitiv problema trombocitopeniei în cazul patologiilor hepatice avansate [1, 22]. Așadar, hipersplenismul și hipertensiunea portală sunt doar unele dintre verigile ce influențează factorii trombocitari la acești pacienți.

O altă cauză a apariției trombocitopeniei la bolnavii cu patologii hepatice poate fi supresia medulară, descrisă cel mai frecvent în cazul etiologiei virale [29]. Un studiu cu utilizarea trombocitelor marcate în circulația sangvină a arătat scăderea numărului de trombocite formate la pacienții cu ciroză hepatică [22]. În unele cazuri, mai ales în cazul etiologiei virale C, se raportează prezența anticorpilor antitrombocitari, care au ca scop distrugerea plachetelor [6].

Sunt cunoscute și alte mecanisme care ar influența veriga trombocitară în cadrul patologiilor hepatice, atât pozitiv, cât și negativ. Creșterea producției de oxid nitric și prostacilină 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 [29].

Trombopoetina a fost identificată ca citochină primară ce favorizează maturarea megacariocitelor și formarea plachetelor [8]. Ea este sintetizată, în cea mai mare parte, în hepatocit și posedă secvențe de aminoacizi asemeni eritropoetinei.

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 [2, 4, 7]. Studii efectuate în domeniu demonstrează o corelare inversă între nivelul seric de trombopoetină și gradul de fibroză hepatică [2, 4], iar la pacienții trombocitopenici cu patologie hepatică a fost determinată scăderea funcției medulare și valori reduse de trombopoetină circulantă [7].

O altă latură a acestei probleme ar fi degradarea excesivă a trombopoetinei, care se leagă de trombocitele sechestrate în splina congestivă mărită la

bolnavii cu patologii hepatice, ceea ce, de asemenea, va duce la scăderea nivelului acesteia în circulație [8]. Totuși, determinarea nivelului trombopoetinei în plasmă nu va reflecta capacitatea de sinteză a ei, deoarece este vorba despre un complex întreg de factori participanți: producerea de TPO, degradarea TPO, turnoverul trombocitar, precum și prezența trombocitopeniei [8].

Reducerea nivelului factorilor de coagulare la pacienții cu patologii hepatice cronice este o manifestare frecvent întâlnită. De fapt, anume scăderea progresivă a capacității funcționale a celulelor hepatice induce deficiența factorilor de coagulare. Importanța determinării modificărilor factorilor de coagulare este explicată de posibilitatea acestora de a relate despre un pronostic în debutul bolii și de a evalua riscul dezvoltării complicațiilor hemoragice [9, 22]. Inițial, deficitul factorilor de coagulare poate reflecta funcția de sinteză a ficatului, iar varietatea și gradul de deficiență va corela cu severitatea bolii [9].

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, însă circa 30% de pacienți cu patologii hepatice compensate au valori normale de F VII [10, 11]. Factorii V, X și protrombina, de obicei, scad odată cu progresarea bolii, iar valorile lor variază foarte mult [10, 11, 22]. 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 ca atât, F VIII poate reflecta o creștere ușoară în paralel cu factorul von Willibrand [29].

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 bolnavii cu patologii hepatice avansate [12]. Creșterea nivelului acidului sialic poate induce polimerizarea defectă a fibrinogenului în monomeri de fibrină [22]. Prolungire 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. Așadar, 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 și nici valoarea ei în amplificarea riscului de hemoragie la acești pacienți [29].

Totuși, multe din modificările prezentate sunt compensate datorită scaderii proteinelor anticoagulante, așa ca proteina C, proteina S, an-

titrombina, cofactorul II al heparinei, precum și a  $\alpha_2$ -macroglobulinii, care sunt sintetizate de către ficat. Pentru sinteza sa, 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 [18, 21].

De fapt, creșterea riscului de sângerare și dezvoltarea coagulopatiilor la pacienții cu patologii hepatice depinde de numărul și gradul de deficit al factorilor de coagulare. Totuși, nu se poate evidenția vreun factor de coagulare care ar putea aprecia riscul de hemoragie sau gradul de supraviețuire a acestor pacienți [22].

### **Sistemul fibrinolitic**

La pacienții cu patologii hepatice avansate, datele de laborator pun în evidență scăderea gradului de fibrinoliză la 30%-46% dintre ei [16, 22]. Activitatea fibrinolitică de obicei crește odată cu progresarea bolii, dar sunt date ce demonstrează o variație destul de vastă de la caz la caz [18, 29]. Evaluarea activității fibrinolitice are loc în baza clearanțului activatorului tisular al plasminogenului (TPA), precum și a altor enzime fibrinolitice, cu excepția activatorului inhibitorului plasminogenului, care nu prezintă o creștere considerabilă [22, 29]. 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 au o corelare cu gradul de severitate a bolii [16, 21]. De asemenea, reabsorbția lichidului ascitic în sistemul circulant ar putea contribui la creșterea activității fibrinolitice în unele cazuri [21].

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 [16]. 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 [22]. Majoritatea procedurilor chirurgicale stimulează eliberarea de TPA în țesutul afectat, care va induce mecanisme intense antifibrinolitice, care se vor solda cu o reacție exprimată de fibrinoliză și sângerare [18]. Liza prematură a trombului vascular la locul leziunii poate fi cauza exacerbării hemoragiei. Unele studii prezintă o asociere între dereglările din

sistemul fibrinolic și hemoragiile din țesuturile moi, hemoragiile varicelare și cele din timpul intervențiilor chirurgicale [16, 18], pe când altele nu susțin această idee [16, 21, 22]. De fapt, hemoragiile pot avea loc oriunde, dar sunt mai exprimate în locurile de liză a țesutului [19, 31].

Așadar, 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 – rezultat al degradării fibrinei. Afectarea severă a sistemului fibrinolic duce la scăderea esențială a nivelului fibrinogenului și  $\alpha_2$ -antiplasminii, 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 dintre complicațiile frecvent întâlnite la acești pacienți în stadiile avansate, care poate induce anomalii de hemostază. Riscul de sângerare crește, de obicei, din cauza disfuncțiilor trombocitare, alterării contactului dintre trombocit și peretele vascular, precum și din cauza anemiei prezente [16, 18, 28].

O altă problemă majoră 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 ce raportează prezența factorului de necroză tisulară în circulație. Alte studii anterioare au relatat date ce sugerează inhibarea coagulării de către endotoxine prin eliberarea substanțelor endogene heparinoide în cazul cirozei hepatice [13]. Toate acestea determină o relație între endotoxine și fragmentele de protrombină, astfel sugerând ideea că infecțiile în ciroza hepatică contribuie la determinarea unor dereglări hemostatice asemănătoare coagulării intravasculare diseminate (CID).

### **Coagularea intravasculară diseminată**

Pacienții cu patologii hepatice cronice relevă frecvent 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. Multiple studii demonstrează variabilitatea valorilor protrombinei, fibrinopeptidului A, D-dimerilor și complexului trombin-antitrombinic în rândurile pacienților cu patologii hepatice cronice [14, 15].

Administrarea heparinei scade activitatea factorilor de coagulare și crește nivelul de supraviețuire

a fibrinogenului, confirmând prezența coagulării intravasculare [14]. Frecvența manifestărilor CID și gradul de severitate al acestuia corelează cu stadiul bolii, fapt demonstrat în mai multe studii clinice. 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 [21]. Pe când la bolnavii în stadiul compensat al bolii, manifestările CID în testele de laborator nu sunt relevante [14, 15, 22].

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), primele fiind mult mai exprimate și capabile de a caracteriza atât coagularea, cât și fibrinoliza. Totodată, valorile crescute ale FDP pot reflecta produșii de degradare a fibrinogenului în cadrul disfibrinogenemiei, care este caracteristică pentru pacienții cu patologii hepatice avansate [15]. Un indice important în acest caz ar fi fibrinogenul, care este în limitele normei la bolnavii cirofici compensați, iar în cazul unui CID veridic prezintă valori scăzute. Același fenomen este caracteristic și pentru factorul VIII, care în patologii hepatice are chiar o tendință spre creștere.

### **Hemoragia**

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 [16]. Acestea au servit drept bază pentru afirmația că în ciroza hepatică decompensată obligatoriu este prezentă coagulopatia de tip hemoragic [17].

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 unor infecții se soldează cu apariția coagulopatiilor, care cresc riscul hemoragiei [30].

Pacienții cu ciroză hepatică dezvoltă hemoragii din varicele esofagiene cu o frecvență de 20%-33%. Cauza nemijlocită a acestor complicații este afectarea vasculară locală și creșterea presiunii sangvine. Hemoragia variceală este o complicație cu risc vital înalt, ca are o rată a mortalității de 30%-70% [30]. Factori de risc ce contribuie la apariția hemoragiilor digestive pot fi: creșterea bruscă a presiunii intraabdominale, ascita, gastropatia portală hipertensivă, dereglări ale integrității mucoasei gastrice și esofagiene, apariția stigmelor roșii pe suprafața varicelor prezente, pre-

cum și hipoprotrombinemia – rezultatul dereglărilor în sistemul de coagulare. Însă rolul dereglărilor de hemostază în dezvoltarea hemoragiilor varicilare rămâne discutabil, 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 [19].

Este bine cunoscută ideea precum că prelungirea timpului de protrombină cu 3 secunde mai mult de normă crește riscul dezvoltării hemoragiilor după procedurile invazive [22]. Totuși, în ultimii ani, tot mai multe studii arată că modificările determinate în hemostaza periferică puțin corelează cu gradul și 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 varicelare la pacienții cu ciroză hepatică [20, 29].

Printre testele de laborator utilizate pentru aprecierea riscului de hemoragie, cel mai vechi și des utilizat este timpul de sângerare. În cazul cirozei hepatice acesta se utilizează pentru a elucida hemostaza primară și competențele răspunsului vasoconstrictiv [21], dar totuși timpul de sângerare nu corelează cu scăderea volumului hemoragiei. Un alt test des utilizat este TTPA, care la fel slab corelează cu riscul dezvoltării hemoragiilor la pacienții cu ciroză hepatică. În cazul dat, apare întrebarea: *Care este gradul de utilitate practică a acestor teste?* [21, 22].

Ca o alternativă a testelor-standard 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 aprecierea riscului de hemoragie.

### **Tromboza**

Păstrarea echilibrului dintre nivelul procoagulanților și cel 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 predispun către complicații trombotice. Un alt factor ce predispune spre tromboză este deficitul de proteine anticoagulante [12, 18]. Valorile antitrombinei, proteinei C și proteinei S variază de la 30% până la 65%, ce reprezintă valori normale și sunt similare cu deficiențele congenitale [15, 29].

La pacienții cu ciroză hepatică se determină nivele crescute de F VIII, F vW și fibrinogen, care sunt niște procoagulanți și contribuie la hipercoagulare. Dacă la bolnavii cu ciroză este prezentă mutația genei protrombinei, atunci riscul trombozei crește de șase ori. Însă pacienții 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, precum 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 [21, 22, 29], iar scăderea nivelului protrombinei și F X manifestă efect anticoagulant, nu necesită o medicație de prevenire a trombozei în cadrul patologiilor hepatice [16].

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 mai multe organe (22%) [22]. Tromboza venei portae este una dintre complicații, care apare în cadrul maladiilor hepatice și este implicată în progresarea bolii. De asemenea, și prevalența ei depinde de stadiul bolii: la pacienții compensați, tromboză de venă portae se întâlnește la 1%, pe când în stadiile avansate ale bolii se înregistrează la 8%-25% [21].

Deseori, riscul dezvoltării complicațiilor trombotice este legat de gradul de fibroză hepatică, care sugerează ideea că obstrucțiile vasculare cauzate de fibroză pot favoriza dezvoltarea trombilor. 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 microemboluri. La pacienții cu ciroză hepatică des apar leziuni obliterante în vena portae și vena hepatică, ce se soldează cu formarea microtrombilor, care provoacă ischemia tisulară, moartea celulară și progresarea fibrozei organice [22].

O altă ipoteză sugerează că activarea coagulării în sistemul vascular hepatic poate juca un rol major 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 [23]. 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 [24]. Gradul de activitate a receptorilor trombinici depinde de severitatea bolii, fapt ce a fost observat atât la oameni, cât și la șoareci [25], cu 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, iar preparatele anticoagulante au arătat încetinirea procesului fibrotic la șoareci [24, 25]. Mai mult ca atât, s-a observat că heparinele cu masă moleculară joasă previn dezvoltarea fibrozei hepa-

tice induse de injectarea tetraclorurii de carbon la rozătoare. Aceste observații au permis de a trasa o legătură directă între generarea trombinei și gradul de fibroză [22, 26].

### Concluzie

Evaluarea diferitor aspecte ale sistemului de hemostază la pacienții cu patologii hepatice ne permite să combatem dogma precum că coagulopatiile la acești bolnavi sunt prioritar de origine hemoragică. Pe fundalul scăderii concomitente a pro- și anticoagulanților în cadrul patologiilor hepatice se stabilește un echilibru în sistemul de hemostază. În anumite condiții, însă, riscul trombotic la acești pacienți este mult mai înalt decât riscul hemoragic.

### Bibliografie

1. Tripodi A., Primignani M., Mannucci P.M. *Abnormalities of hemostasis and bleeding in chronic liver disease: the paradigm is challenged*. In: Intern. Emerg. Med., 2009, doi: 10.1007/s11739-009-0302-z.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Garcia-Suarez J. et al. *HCV-associated thrombocytopenia: clinical characteristics and platelet response after recombinant  $\alpha\beta$ -interferon therapy*. In: Br. J. Haematol., 2000, vol. 110, p. 98-103.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Deitcher S.R. *Interpretation of the international normalized ratio in patients with liver disease*. In: Lancet, 2002, vol. 359, p. 47-55.
11. Kerr R. *New insights into haemostasis in liver failure*. In: Blood Coagul. Fibrinolysis, 2003, vol. 14 (1 supl.), p. 43-48.
12. Kelly D.A., Tuddenham E.G. *Haemostatic problems in liver disease*. In: Gut., 1986, vol. 27, p. 239-249.
13. 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.
14. Ben-Ari Z. et al. *Disseminated intravascular coagulation in liver cirrhosis: fact or fiction?* In: Am. J. Gastroenterol., 1999, vol. 94, p. 2977-2982.
15. VanDeWater L. et al. *Analysis of elevated fibrin(ogen) degradation product levels in patients with liver disease*. In: Blood, 1986, vol. 67, p. 1468-1473.
16. Pluta A. et al. *Coagulopathy in liver disease*. In: Adv. Med. Sci., 2010, vol. 55 (1 supl.), p. 16-21.
17. Sherlock S., Dooly J. *Disease of Liver and Biliary System*. In: Haematology of liver disease, 10<sup>th</sup> ed., London, UK, 1997, p. 43-62.
18. 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.
19. Lisman T., Porte R.J. *Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences*. In: Blood, 2010, vol. 116 (6 supl.), p. 878-885.
20. Violi F. et al. *Patients with liver cirrhosis suffer from primary haemostatic defects? Fact or fiction?* In: J. Hepatol., 2011, vol. 55 (6 supl.), p. 1415-1427.
21. Tripodi A. et al. *Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests*. In: Hepatology, 2005, vol. 41, p. 553-558.
22. Tripodi A., Mannucci P.M. *The coagulopathy of chronic liver disease*. In: N. Engl. J. Med., 2011, vol. 365, p. 147-156.
23. Coughlin S.R. *Protease-activated receptors in hemostasis, thrombosis and vascular biology*. In: J. Thromb. Haemost., 2005, vol. 21, p. 1800-1814.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Șerban M., Schramm W. *Hemostazeologie clinică*. Timișoara, 2001, 745 p.
29. Peak-Radosavljevic M. *Review article: coagulation disorders in chronic liver disease*. In: Pharmacol. Ther., 2007, vol. 27, p. 21-28.
30. Dumbrava V.T. *Bazele hepatologiei*. Chișinău, 2010, vol. II, p. 76-77, p. 147-148.
31. Corcimaru I. *Hematologie*. Chișinău: CEP Medicina, 2007, 388 p.
32. Bosch J., Thabut D., Bendtsen F. et al. *Recombinant factor VIIa for upper gastro-intestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial*. In: Gastroenterology, 2004, vol. 127, p. 1123-1130.
33. Bosch J., Thabut D., Albillos A. et al. *Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomized, controlled trial*. In: Hepatology, 2008, vol. 47, p. 1604-1614.
34. Lodge J.P., Jonas S., Jones R.M. et al. *Efficacy and safety of repeated perioperative doses of recombinant factor VIIa in liver transplantation*. In: Liver Transpl., 2005, vol. 11, p. 973-982.

Prezentat la 7.10.2014

**Lucia Cobiltean**, asist. universitar,  
IP USMF N. Testemițanu,  
Tel. 069172083  
E-mail: lucia.cobiltean@usmf.md