

8. Lupașco Iu. Steatoza hepatică și steatohepatita nonalcoolică în „Medicina internă” vol. II, sub redacția Dumbrava Vlada, Babiuc Constantin. Chișinău, 2007: 332-350.

MODIFICĂRI TROMBOCITARE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

Lucia Cobâlțean

(Catedra de boli interne N4; șef catedră Prof. Universitar- V. Dumbravă,
Catedra hematologie, oncologie și terapie de campanie;
șef catedră Prof. Universitar- I. Corcimaru)

Summary

Modification of thrombocyte in patients with liver cirrhosis

We have studied 55 patients with liver cirrhosis in different stages of the disease. There were 31 men and 24 women with mean age $50,3 \pm 0,7$. These patients were divided in 3 groups depending on the Child-Pugh classification and 3 groups depending on the treatment. We have compared the numerical disturbances and function of thrombocytes factors in these groups. There were registered significant differences of thrombocytes disturbances between groups depending on the stage of disease and some differences depending on the treatment.

Rezumat

Lotul de studiu a fost reprezentat de 55 pacienți cu ciroză hepatică în diferit stadiu al bolii, 31 de bărbați și 24 de femei cu vârsta medie $50,3 \pm 0,7$. Pacienții au fost divizați în 3 grupuri în funcție de clasificarea Child-Pugh a cirozei hepatice și în 3 grupuri în funcție de tratamentul aplicat. Au fost estimați și comparați parametrii trombocitari în aspect cantitativ și calitativ. S-au înregistrat diferențe semnificative în grupuri conform stadiului bolii și unele diferențe ale parametrilor în funcție de tratamentul aplicat.

Actualitatea temei

Ciroza hepatică este o patologie larg răspândită în întreaga lume, iar pe parcursul ultimilor 20 de ani mortalitatea și morbiditatea prin această patologie este în continuă creștere. În Republica Moldova, în special în localitățile rurale, mortalitatea prin ciroză hepatică este situată pe locul 3 printre cauzele de deces. Cel mai frecvent agravarea stării pacientului sau survenirea decesului sunt rezultatul instalării complicațiilor grave apărute pe fondul patologiei de bază. Astfel, studiul complicațiilor și posibilitățile de prevenire sau corecție a lor reprezintă o problemă importantă [2;10].

Hipertensiunea portală este un sindrom clinic de bază întâlnit în ciroza hepatică, ca rezultat al creșterii rezistenței vasculare la fluxul sangvin din sistemul portal, cauzând formarea splinei congestive cu instalarea ulterioară a hipersplenismului. Hipersplenismul evoluează cu apariția primară a trombocitopeniei, deoarece trombocitele sunt celule cu diametru mare și durata vieții de 9 zile în mediu, ceea ce permite deteriorarea lor rapidă în interiorul splinei. [3;7]

În mod normal 30% din masa trombocitară poate suporta schimbări în urma traversării splinei, iar în cazul hipertensiunii portale are loc modificarea a 90% din trombocite în interiorul splinei [7].

Trombocitele sunt parte componentă a aparatului hemostatic cu importanță deosebită pentru hemostaza primară, procesul de coagulare și reparația tisulară. Este cunoscută apariția modificărilor trombocitare atât cantitative cât și calitative la pacienții cu ciroză hepatică. Trombopoetina este un hormon peptidic, care are ca funcție stimularea producției de trombocite, este produs în special de ficat, dar pe fond de patologie hepatică este scăzut în majoritatea cazurilor [1;4;6].

Scăderea posibilității de agregare a trombocitelor, determinată prin testul microscopic folosind inductori ai agregării, poate fi ca rezultat al scăderii nivelului de glicoproteină Ib din membrana trombocitară sau din cauza defectului de transmisie a semnalului în trombocit [1;8].

Luând în considerație prezența frecventă a trombocitopeniilor și trombocitopatiilor la pacienții cu ciroză hepatică, care pot induce complicații hemoragice astfel cauzând agravarea stării bolnavului am considerat important de a studia numărul cât și funcția de agregare a trombocitelor și modificările lor în dependență de tratamentul aplicat.

Scopul studiului

Determinarea modificărilor cantitative și calitative a trombocitelor la pacienții cu ciroză hepatică în dependență de etiologia și stadiul bolii (conform clasificării Child- Pugh) și reactivitatea lor în dependență de tratamentul aplicat.

Sarcinile studiului

- Determinarea cantității numerice și a capacității de agregare a trombocitelor în dependență de stadiul cirozei hepatice.
- Estimare cantitativă și a capacității de agregare a trombocitelor în funcție de etiologia bolii.
- Utilizarea preparatului BioR soluție 0,5% în calitate de inductor al agregării trombocitare.
- Determinarea modificării trombocitelor în dependență de tratamentul aplicat

Material și metode

În studiul dat au fost incluși 55 pacienți cu ciroză hepatică de diferită etiologie și diferit stadiu al bolii, 31 bărbați și 24 femei cu vârsta medie $50,3 \pm 0,7$, care au fost internați consecutiv în secția hepatologie a Spitalului Clinic Republican, la baza catedrei Medicina internă № 4 a USMF „N. Testimițanu”. Excepție au fost pacienții cu splenectomie și cei cu tromboză în vena portae sau vena lienalis.

Diagnosticul de ciroză hepatică a fost stabilit în baza anamnezelor bolii, datelor obiective și rezultatelor investigațiilor paraclinice:

- 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, indicele protrombinic, timpul protrombinic).
- Marcherii virusurilor hepatice: HBs Ag, anti-HBs Ag, anti-Hbcor sumar, anti-HCV, anti-Delta, în scopul precizării etiologiei.
- Instrumentale: Eco-organelor cavității abdominale, Eco-Doppler a vaselor sistemului portal, FEGDS sau R-grafia esofagului și stomacului, scintigrafia hepatică.

Pentru studierea modificărilor trombocitare s-a efectuat:

- Determinarea numărului trombocitelor prin metoda de numărare microscopică [9].
- 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 [1;9].
- Determinarea prezenței agregatelor trombocitare prin metoda calitativă macroscopică folosind în calitate de inductor preparatul BioR soluție 0,5%. Este cunoscută utilizarea preparatului BioR soluție 0,5% în tratamentul hepatitelor virale B și C, hepatitelor cronice virale mixte, ciroza hepatică compensată și subcompensată, în tuberculoza pulmonară, stomatite, parodontite marginale și plăgile postoperatorii, dar în studiul nostru îl vom utiliza în calitate de inductor al agregării trombocitelor in vitro [11].

Acești parametri au fost apreciați la internarea pacienților și respectiv după 10 zile de tratament în clinică.

Lotul martor a fost constituit de 36 persoane practic sănătoase, în absența patologiei hepatice în anamneză sau a altei patologii cronice, la care s-a determinat numărul trombocitelor și capacitatea lor de agregare folosind aceiași inductori și metode de apreciere.

Pentru analiza materialului s-a folosit programul de statistică versiunea 6.0 și anume metodele nonparametrice. Grupurile studiate, care vor fi expuse mai jos au fost găsite omogene și permite analiza lor statistică.

Rezultate

În urma analizei lotului de pacienți studiat s-au obținut 3 grupuri în dependență de stadiul cirozei hepatice (conform clasificării Child- Pugh): I- st. A- 23 pacienți (41,8%); II- st. B-24 pacienți (43,6%); III- st.C- 8 pacienți (14,6%)

Modificările trombocitare în funcție de stadiul bolii

Tabelul 1

St. CH	N ₀ tromb. (10 ⁹)	Agreg. tr. ADP (sec.)	Agreg. tr. adrenalină (sec)	Agreg. tr. colagen (sec.)	Agreg. tr. BioR. (sec.)
CH st.A 23 (41,8%)	116,6±14,0***	88,5±13,8***	147,8±17,9***	161,9±14,9***	143,1±18,4**
CH st. B 24 (43,6%)	94,2±12,7***	138,8±16,1***	194,1±15,9***	227,4±15,5***	201,4±16,8***
CH st. C 8 (14,6%)	82,8±11,5***	216,7±18,4***	228,2±16,2***	246,2±16,5***	216,7±17,2***
Lotul martor 36p	244,0±5,9	23,0±0,4	45,3±0,7	47,2±0,5	72,3±14
Valorile p ₁	p<0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,05

p₁- diferența statistică în grupurile de studiu;*** - p₂<0,001-diferența cu lotul martor, **p₂<0,01.

Datele din tabelul 1 ne remarcă o diferență importantă a parametrilor studiați atât între grupurile de studiu conform stadiului bolii, cât și față de lotul martor (p<0,001; p₂<0,01; p<0,05).

Modificarea trombocitelor în funcție de etiologia CH

Tabelul 2

Etiologia CH	N ₀ tromb. (10 ⁹)	Agreg. tr. ADP (sec.)	Agreg. tr. Adrenalină (sec.)	Agreg. tr. Colagen (sec.)	Agreg. tr. BioR 0,5% (sec.)
Vir. B-9p	76,4±10,7***	186±33,8***	226±30,8***	238,5±25,9***	258±25***
Vir. C-16p	102,4±13,8***	114±20,9***	163,7±21,7***	203,8±20,4***	179±28**
Vir.mixtă-18p	86±9,3***	120±17,8***	166,6±20,6***	188±19,8***	165±17,1**
Alcool-3p	80,3±10,6***	206±27,1***	251,6±28,9***	246,6±26,8***	195±60*
Altele-9p	165,5±12,3***	92,3±18,2***	164,1±29,6***	179,8±27,6***	120±35,2*
Sănatoși-36p	244,0±5,9	23,0±0,4	45,3±0,7	47,2±0,5	72±32
Valorile p ₁	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05

p₁- diferența statistică în grupurile de studiu;*** -p₂<0,001, **-p₂<0,01-diferența cu lotul martor

Au fost analizate modificările numerice și a funcției de agregare trombocitară la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de etiologia bolii, unde s-a observat o diferență față de lotul martor, însă între grupurile de studiu obținute nu este o diferență statistică importantă (p>0,05).

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

- I- pacienți la care în afară de tratamentul de bază s-a utilizat plasmă proaspăt congelată izogrup.
- II- pacienți 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. Pentoxifilină.

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

Indicii trombocitari pînă la tratament

Tabelul 3

Indicii studiate	Lotul martor 36p	I lot 30p (54,5%)	II lot 5p (9,09%)	III lot 20p (36,36%)	Valoarea p_1
№ tromb. (10^9)	244,0±5,9	91,3±6,9***	129,6±13,7***	110,9±10,3***	=0,23
Agreg. tr. ADP (sec.)	23,0±0,4	151,7±17,4***	99±20,4***	103±16***	=0,09
Agreg. tr. adrenalină (sec)	45,3±0,7	185,6±11,9***	220±20,9***	160,8±17,5***	=0,32
Agreg. tr. colagen (sec.)	47,2±0,5	218,8±14,2***	187±19,4***	182,6±17,6***	=0,25
Agreg. tr. BioR 0,5% (sec.)	72±32	181,9±17,9***	224,4±24,2***	179,3±13,3***	=0,48

p_1 - diferența statistică în grupurile de studiu;*** - $p_2 < 0,001$ -diferența cu lotul martor.

Parametrii trombocitari în loturile date prezintă o diferență importantă față de lotul martor ($p_2 < 0,001$), pe cînd analizînd datele între loturile de studiu nu s-au remarcat diferențe semnificative.

Indicii trombocitari după aplicarea tratamentului

Tabelul 4

Indicii studiate	Lotul martor 36p	I lot 30p (54,5%)	II lot 5p (9,09%)	III lot 20p (36,36%)	Valoarea p_1
№ tromb. (10^9)	244,0±5,9	101,8±9,9*	144,4±13,7*	128,9±10,3*	=0,06
Agreg. tr. ADP (sec.)	23,0±0,4	117,1±14,2*	145,6±20,4**	86,2±12,1*	=0,19
Agreg. tr. adrenalină (sec)	45,3±0,7	150,6±15,6*	162±20,9*	139,5±17,5*	=0,64
Agreg. tr. colagen (sec.)	47,2±0,5	188,3±14,2*	163±19,4*	166,3±17,6*	=0,62
Agreg. tr. BioR 0,5% (sec.)	72±32	161,7±17,9*	149,4±24,2**	142,1±12,4**	=0,78

** - $p_2 < 0,05$; *- $p_2 > 0,05$ - diferența indicilor după tratament.

S-a efectuat analiza datelor numerice și funcționale trombocitare obținute în loturile de studiu pînă și după tratamentul aplicat. Fiind analizate conform programului statistic nu se atestă o diferență deosebită necătînd la tipul de tratament aplicat.

În studiul dat a fost arătată o posibilitate nouă a preparatului BioR soluție 0,5%- ca inductor la agregării trombocitare in vitro, folosind metoda calitativă macroscopică.

Discuții

Problema trombocitopeniilor și trombocitopatiilor la pacienții cu ciroză hepatică de diferită etiologie este larg răspîndită și a fost reflectată în *tabelele 1 și 2*. Chiar din stadiile inițiale a bolii se observă scăderea numărului de trombocite și dereglarea funcției lor de agregare. Conform datelor din literatura de specialitate trombocitopatiile la pacienții cu ciroză hepatică se instalează grație influenței a trei grupuri de factori: hipersplenismul și sindromului de hipertensiune portală, modificările imunologice pe fond de patologii hepatice cronice și modificările determinate de unele grupuri de medicamente, de alcool, deficitul de acid folic etc [7;8].

La aproximativ 40% dintre pacienții cu ciroze hepatice se determină un timp de sîngerare prelungit peste 10 minute și numărul de trombocite este sub 100.000/mmc. Severitatea trombocitopeniei este în creștere, în dependență de gradul de avansare a patologiei (clasele Child- Pugh), ca rezultat a sechestrării trombocitelor în splina congestionată sau a distrucției lor

imunologice. În cazurile la care numărul de trombocite este sub 50.000/mm³ durata vieții lor scade de la 9 zile, la 6,5 zile. În cirozele hepatice, în special cele cu virus C, este cunoscută asocierea trombocitelor cu IgG, iar nivelul imunoglobulinei este mai crescut la pacienții cu trombocitopenie mai însemnată. Virusul hepatitei C poate avea un rol direct în dezvoltarea trombocitopeniei, deoarece ARN-ul viral poate fi detectat în trombocitele circulante.[5] Practic scăderea numărului de trombocite la circa 70.000/mm³ este tolerată destul de bine dacă nu se asociază și alte modificări calitative.

Pentru corecția modificărilor apărute în sistemul de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică se folosește de obicei plasma proaspăt congelată izogrup, care servește mai mult ca substituție a elementelor insuficiente [2;7;10]. În *tabelul 3 și 4* sunt prezentate rezultatele indicilor trombocitari pînă și după tratamentul aplicat. Se observă o creștere nesemnificativă a numărului de trombocite cît și o ameliorare ușoară a funcției de agregare, dar nu sunt rezultate semnificativ importante.

Concluzii

- Trombocitele suferă modificări cantitative și calitative semnificative în funcție de stadiul bolii conform clasificării Child-Pugh a cirozelor hepatice ($p < 0,001$).
- Modificările trombocitare nu sunt influențate direct de etiologia bolii și nu remarcă o diferență statistic veridică ($p > 0,05$).
- Preparatul BioR soluție 0,5% poate fi folosit în calitate de inductor al agregării trombocitelor in vitro.
- Tratamentul utilizat la pacienții dați constituie mai mult un substrat de substituție și nu influențează direct numărul și capacitatea funcțională a trombocitelor.

Bibliografie selectivă

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. Dumbrava V-T. *Hepatologie. Ghid practic național*. Chișinău, 2005.
4. 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.
5. 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.
6. Kuntz Erwin, Kuntz Hans-Dieter. *Hepatology. Principles and practice*. Germany. 2002, 306-336
7. Șerban M; Schramm Wolfgang., *Hemostazeologie clinică*. Timișoara, 2001.
8. Zalusky R; Furie B., *Hematologic complications of liver disease and alcoholism*. In: Hoffman et al; eds (1), pp 2096-2103, 2001.
9. Баркаган З.С; Момот А.П., *Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза*. Москва, 2001.
10. Калинин А.В; Хазанов А.И., *Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. Руководство для врачей*. Москва, 2007.
11. Matcovschi C, Procopișin V, Parii B, Ghid farmacoterapeutic, 2006, Chișinău, p. 284-285.