

Bibliografie

1. Aldawood A, Arabi Y, Aljumah A, et al. The incidence of venous thromboembolism and practice of deep venous thrombosis prophylaxis in hospitalized cirrhotic patients. *Thromb J* 2011;9:1
2. Badaloo AV, Singhal A, Forrester TE, Serjeant GR, Jackson AA – the effect of splenectomy for hypersplenism on whole body protein turnover, resting metabolic rate and growth in sickle cell disease. *J.Clin.Nutr.*, 1996; 50: 672-675.
3. Bălăceanu A. Ciroza hepatică și tromboza: termeni contradictorii sau interrelaționați? *Medicina internă*, 2013, Nr.1, p. 23-29
4. Cazacov V., Gasnaș V., Tiron V. – Managementul profilaxiei complicațiilor trombotice în chirurgie. *Anale științ., USMF, Chișinău*, 2004, p.55-62;
5. Cazacov V. – Hipersplenismul portal : actualități și perspective terapeutice. *Arta Medica*, nr.3 (12), 2005, p.29-33
6. Dumbavă V-T. Bolile ficatului (scheme și tabele) . V.I, Chișinău, 2003, p. 272-275.
7. Duran Cantan, Muzaffer Zorlu- Nevalbayie and al Trombosis after Splenectomy in patients with Thalassemia. *Thalassemia Center, Antalya State Hospital*, 2001; v.18; N14;
8. Friedman LS – The Risk of Surgery in Patients with Liver disease. *Hepatology.*, 1999; 29: 1617-23;
9. Hotineanu V., Cazacov V., Gasnaș V. – Profilaxia complicațiilor trombotice în chirurgie. *Recomandări metodice*, Chișinău, 2002.
10. Hotineanu V., Cazacov V., Gasnaș V. – Sindromul hipertensiunii portale. *Indicații metodice*, Chișinău, 2002.
11. Englesbe MJ, Kubus J, Muhammad W, et al. Portal vein thrombosis and survival in patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2010; 16(1): 83–90. 240
12. Northup PG, Mc Mahon MM, Ruhl AP, et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thrombosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1524-1528
13. Valla DC. Thrombosis and anticoagulation in liver disease. *Hepatology* 2008; 47(4): 1384–1393.
14. Popovici A., Grigoriu G. – Splenectomia: indicații medico-chirurgicale. *București*, 1995.
15. Sanogo Z., Yena S., et al. – Indications chirurgicales des splénomégalies à l'opital du point G BAMAHO. *Mol. Medical*, 2005, TXX, N18(2), p.40-42;
16. Медик В.А., Ибальдин С.А. – Дооперационная профилактика и послеоперационная реабилитация больных циррозом печени с синдромом гиперспленизма. *Вестник Новгородского государственного университета*. №4, 2000, стр. 112-115.



MANIFESTĂRILE CLINICE ALE DEREGLĂRILOR DE HEMOSTAZĂ LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

CLINICAL MANIFESTATION OF HEMOSTATIC DISORDERS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Lucia Cobiltean, Denis Burlac

Departamentul Medicină Internă, Disciplina de Gastroenterologie, IP USMF „N. Testemițanu”

Summary

This study included 58 patients with liver cirrhosis which were determined clinical manifestation of hemostatic disorders. We have analyzed the clinical manifestations of hemorrhagic syndrome and thrombotic disorders. It has been observed that more often hemorrhagic syndrome manifested by the presence of nasal bleeding and thrombosis were identified more frequently in the portal vein of the liver. Correlation analysis showed that the reduction of platelets and prothrombin index become more pronounced with the progression of the pathological process. APTT shows a direct correlation with the stage of the disease.

Keywords: liver cirrhosis, platelets, hemorrhagic syndrome, thrombotic disorders.

Резюме

В исследование было включено 58 пациентов с циррозом печени, у которых были определены клинические проявления нарушений гемостаза. Мы проанализировали клинические проявления геморрагического синдрома и осложнения тромботического характера. Было замечено что чаще всего геморрагический синдром проявлялся наличием носовых кровотечений а тромбозы были выявлены чаще в воротной вене печени. Корреляционный анализ показал, что снижение тромбоцитов и протромбинового индекса становятся более выраженными с прогрессированием патологического процесса. АЧТВ демонстрирует прямую корреляцию со стадией заболевания.

Ключевые слова: цирроз печени, тромбоциты, геморрагический синдром, тромбозы портальной системы

Actualitatea temei. Ciroza hepatică este o patologie frecvent întâlnită în Republica Moldova care se asociază cu numeroase complicații hematologice și dereglări de hemostază. Dereglările de hemostază prezente la pacienții cu ciroză hepatică pot fi atât de natură hemoragică, cât și cu manifestări trombotice. Cele mai severe complicații induse de dereglările coagulării se întâlnesc, de obicei, în cazul insuficienței hepatice acute, dar pot fi coagulopatii evidente și în cadrul patologiilor hepatice cronice [4, 8].

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, plasminogenul precum și anticoagulanții fiziologici: proteina C, proteina S, antitrombina III 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 patologiile hepatice pot crea dezechilibru în sistemul de hemostază [3, 7].

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.

Hemoragia sau manifestările hemoragipare este una din problemele clinice comune determinate la pacienții cu patologii hepatice. Deși, există părerea, că în patologiile hepatice predomină tendința de sîngerare, 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, decît de dereglările sistemului de coagulare la acești pacienți. Cu toate acestea, există dereglări de hemostază la pacienții cu patologii hepatice: de ordin trombotic, a funcției endoteliale precum și alterarea factorilor de coagulare. Prezența hiperfibrinolizei și a disfibrinogenemiei în condițiile insuficienței renale prezente la pacienții cu patologii hepatice avansate pot provoca accentuarea dezordinilor hemostatice [1, 5].

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 de fibrinogen care ar exercita o funcție adecvată. Multiple studii demonstrează variabilitatea valorilor protrombinei, fibrinopeptidului A, D-dimerilor și complexului trombin-antitrombinic în rîndurile pacienților cu patologii hepatice cronice. Complicațiile trombotice se întâlnesc frecvent la pacienții cu patologii hepatice. Tromboza venei porte este una din complicații, care apare în cadrul maladiilor hepatice și este implicată în progresarea bolii. Deseori, riscul dezvoltării complicațiilor trombotice este legat de gradul de fibroză hepatică, care sugerează că obstrucțiile vasculare datorate fibrozei, 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 microemboli. La pacienții cu ciroză hepatică des apar leziuni obliterante în vena portă și vena hepatică, ce se soldează cu formare de microtrombi, care

provoacă ischemia tisulară, moartea celulară și progresarea fibrozei organice [6, 10].

Scopul studiului: Evaluarea manifestărilor clinice a dereglărilor de hemostază și determinarea interrelațiilor cu sindroamele paraclinice de bază la pacienții cu ciroză hepatică.

Obiectivele studiului

- ✓ Studierea sindroamelor clinice și a indicilor paraclinici la pacienții cu ciroză hepatică;
- ✓ Evaluarea frecvenței manifestărilor clinice a dereglărilor de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică;
- ✓ Studierea manifestărilor clinice de ordin hemoragipar la bolnavii cu ciroză hepatică;
- ✓ Determinarea complicațiilor de natură trombotică la subiecții cu ciroză hepatică;
- ✓ Aprecierea interrelațiilor manifestărilor clinice cu sindroamele paraclinice de bază și în funcție de stadiul bolii.

Material și metode

Lotul de studiu a fost constituit din 58 pacienți cu ciroză hepatică de diferită etiologie și în diferit stadiu al bolii. Materialul a fost selectat consecutiv la baza IMSP Spitalului Clinic Republican în secțiile hepatologie și chirurgie hepatobiliopancreatică. 50% (29 pacienți) au constituit subiecții de gen masculin și 50% (29 pacienți) au fost femei. Vîrsta medie în lotul de studiu a fost determinată la 51,8±8,1ani. Selectarea materialului s-a efectuat în baza unui chestionar stabilit primar care a inclus date anamnestice, clinice și rezultatele investigațiilor efectuate la pacienți.

În scopul stabilirii diagnosticului au fost utilizate următoarele metode:

- Examenul obiectiv al pacienților pentru determinarea particularităților sindroamelor clinice prezente la pacienții incluși în studiu;
- Investigarea sindroamelor paraclinice de bază în cadrul patologiilor hepatice: 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: HBsAg, anti-HBsAg, 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.

(Investigațiile date au fost analizate în scopul determinării diagnosticului, aprecierii etiologiei și stabilirii stadiului patologiei conform clasificării Child-Pugh).

Tabelul 1

Clasificarea Child-Pugh.

Manifestări/score	Clasa A (1 punct)	Clasa B (2 puncte)	Clasa C (3 puncte)
Ascită	Absentă	Moderată	Importantă
Encefalopatie	Absentă	Stadiul I sau II	Stadiul III – comă
Albuminemie	> 35 g/l	28-35 g/l	< 28 g/l
Bilirubinemie	< 35 mmol/l	35-50 mmol/l	> 50 mmol/l
Protrombina	> 50%	40-50%	< 40%

Notă: Se apreciază suma: Clasa A – 5-6 puncte; clasa B – 7-9 puncte; clasa C – ≥ 10 puncte.

Pentru evaluarea hemostazei s-au utilizat următorii parametri:

- ✓ Valoarea numerică a trombocitelor;
- ✓ Nivelul indicelui protrombinic;
- ✓ Durata timpului trombotoplastinei parțial activate.

Pentru analiza datelor obținute s-au utilizat programele Epi Info și EXCEL în cadrul Microsoft Office la calculatorul personal.

Rezultatele obținute:

Materialul studiului a constituit 58 pacienți cu ciroză hepatică de diferită etiologie și diferit stadiu al bolii. În urma analizei efectuate s-a obținut următorul design (Figura 1):

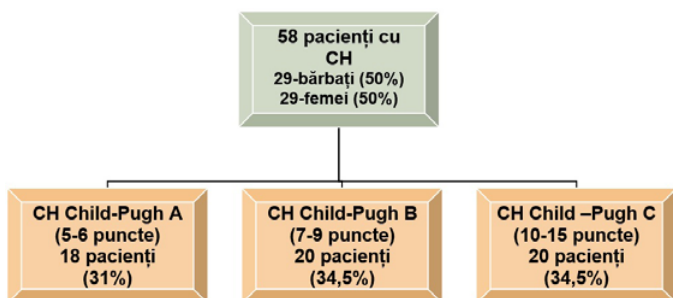


Figura 1. Componența lotului de studiu în funcție de stadiul bolii.

Conform sarcinilor stabilite au fost analizate sindroamele clinice prezente la pacienții incluși în studiu. Astfel, s-a stabilit prezența sindromului astenovegetativ la 100% dintre bolnavii analizați; sindromul hemoragipar a fost plasat pe locul doi cu o frecvență de 89,7% fiind urmat de sindromul dispeptic și dolo. Manifestările trombotice au fost înregistrate în 44,8%, iar sindromul hepato-renal și manifestările extrahepatice s-au determinat cu o frecvență mai redusă (Figura 2).

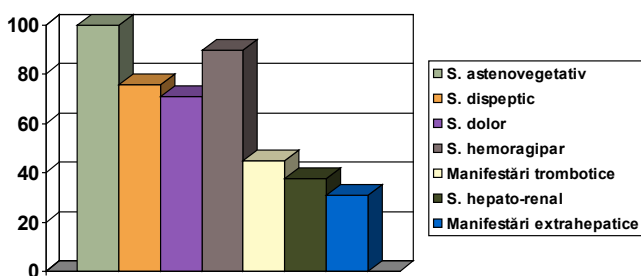


Figura 2. Frecvența sindroamelor clinice determinate în lotul de studiu.

Efectuând analiza manifestărilor clinice a dereglărilor de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică s-a determinat că sindromul hemoragipar cel mai frecvent a fost manifestat prin epistaxis 75,9%, urmat în proporții practic egale de către echimoze 44,5% și gingivoragii 48,3%, iar manifestările vasculitice și hemoragia digestivă superioară s-a întâlnit cu o frecvență mai mică.

Manifestările trombotice în lotul de studiu cel mai frecvent sau depistat la nivelul venei porte 69,2%, iar în 11,5% tromboza portală a fost asociată pe fond de cancer hepatic primar și 3,9% pe fond de cancer cu altă localizare. Tromboza venei lienale s-a depistat la 15,4% dintre persoanele cu ciroză hepatică studiate.

Ulterior am efectuat analiza manifestărilor clinice ale dereglărilor de hemostază în funcție de stadiul bolii (Tabelul 2).

Tabelul 2

Manifestările clinice ale dereglărilor de hemostază în funcție de stadiul bolii.

Manifestări clinice	CH st. A	CH st. B	CH st. C
Epistaxis	13p (59,7%)	14p (64,9%)	16p (75,4%)
Gingivoragii	5p (27,8%)	9p (45%)	13p (68,4%)
Echimoze	3p (16,7%)	6p (30%)	10p (50%)
Manifestări vasculitice	0	3p (15%)	0
Hemoragie digestivă	0	1p (5%)	1p (5%)
Tromboza v. porte	4p (22,2%)	6p (30%)	8p (42,1%)
Tromboza v. lienale	0	2p (10%)	2p (10%)
Tromboză + Cr hepatic	0	1p (5%)	2p (10%)
Tromboză + Cr	0	1p (5%)	0

S-a efectuat analiza indicilor paraclinici ce caracterizează parțial starea sistemului de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiul dat. A fost pusă în evidență scăderea numărului de trombocite chiar din stadiul inițial al bolii față de normele de laborator stabilite. Trombocitele au manifestat o scădere în dinamică odată cu progresarea procesului patologic prezentând valori semnificativ modificate în stadiul Child-Pugh C față de Child-Pugh A ($p < 0,001$). Indicele protrombinic a fost în scădere la bolnavii cu ciroză prezentând diferențe statistice semnificative odată cu progresarea bolii. TTPA, care caracterizează faza de formare a protrombinazei, a fost în creștere și a prezentat date veridice odată cu avansarea procesului patologic (Tabelul 3).

Tabelul 3

Valoarea unor indici de hemostază în funcție de stadiul bolii.

Parametrii studiați	CH st. A	CH st. B	CH st. C
Trombocitele (N)	129,1±14,6	88,6±9,1	73,5±7,0 α
Indicele protrombinic (%)	81,1±2,1	72,8±1,8 *o	59,8±3,0 $\alpha\alpha$
TTPA (sec.)	51,8±1,9	56,3±3,1	67,2±4,7 α

Notă: * - $p < 0,01$ – diferența dintre CH A și CH B; α - $p < 0,01$; $\alpha\alpha$ - $p < 0,001$ – diferența CH A și CH C; o - $p < 0,01$ – diferența CH B și CH C.

Ulterior a fost efectuată analiza corelațională pentru determinarea interrelațiilor indicilor de hemostază cu stadiul bolii. S-a determinat o corelare inversă a valorilor numerice ale trombocitelor și indicelui protrombinic determinate în funcție de stadiul bolii ($r = -0,46$; $p < 0,01$; $r = -0,62$; $p < 0,001$). Analiza TTPA a pus în evidență prezența unei corelații directe a acestei valori cu stadiul cirozei hepatice ($r = 0,41$; $p < 0,05$).

Discuții

În rezultatul cercetărilor efectuate s-a determinat multitudinea și frecvența manifestărilor clinice prezente la pacienții cu ciroză hepatică. Sindromul hemoragipar și manifestările trombotice sunt prezente la pacienții cu ciroză hepatică și denotă o creștere a frecvenței odată cu avansarea procesului patologic [8, 10]. Frecvența instalării coagulopatiilor în cadrul cirozei hepatice este dictată de mai multe cauze:

- ✓ Reducerea sintezei factorilor de coagulare din cauza insuficienței hepatocitare și deficitului sau malabsorbției de vitamina K;
- ✓ Reducerea sintezei inhibitorilor coagulării;
- ✓ Producerea unor proteine anormale sau disfuncționale;
- ✓ Are loc creșterea activității fibrinolitice din cauza

reducerii sintezei inhibitorilor fibrinolizei;

✓ Se reduce clearance-ul hepatic al factorilor de coagulare activați;

✓ Apar anomalii trombocitare de ordin numeric și funcțional [2, 9].

Concluzii

✓ În lotul de studiu au fost depistate următoarele sindroame clinice: asteno-vegetativ (100%); s. dolor (70,7%); s. dispeptic (75,8%); s. hemoragipar (89,7%); manifestări trombotice (44,8%); manifestări extrahepatice (31,1%);

✓ Manifestări clinice ale dereglărilor de hemostază au fost depistate la 92,2% dintre pacienții incluși în studiu;

✓ Dereglările hemoragipare au fost reprezentate de: epistaxis (75,9%), gingiviragii (48,3%), echimoze (44,5%) și hemoragii digestive (3,4%);

✓ Complicațiile de natură trombotică la pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiu au fost prezentate de: tromboza v. porte (69,2%), tromboza v. lienale (15,4%), iar în 11,5% tromboza era asociată cu cancer hepatic primar și în 3,9% tromboza s-a asociat cu cancer cu altă localizare;

✓ Analiza comparativă a arătat o diferență semnificativă a trombocitelor, indicelui protrombinic și TTPA între CH A și CH C, iar analiza corelațională a demonstrat o corelare inversă a trombocitelor și indicelui protrombinic cu stadiul bolii, iar TTPA a marcat o corelare directă.

Bibliografie

1. Anstee QM. et all. Coagulation status modulates murine hepatic fibrogenesis: implication for the development of novel therapies. *J Thromb Haemost.*, 2008, vol. 6, p. 1336-43.
2. Corcimar I. Hematologie. CEP Medicina, Chișinău, 2007, 388p.
3. Coughlin SR. Protease-activated receptors in hemostasis, thrombosis and vascular biology. *J Thromb Haemost.*, 2005, vol. 21, p. 1800-14.
4. Dumbrava V-T. Bazele hepatologiei. Chișinău, 2010, vol. II, p.76-77, p.147-148.
5. Filipescu D. Hemostaza normală și patologică. În: Congres SRATI, București, 2010, p. 261-282.
6. Patrick G. et all. New concepts of coagulation and bleeding in liver disease. *Intern Emerg Med.*, 2010, vol. 5 p. 3-6.
7. Peak-Radosavljevic M. Review article: coagulation disorders in chronic liver disease. *Pharmacol Ther.*, 2007, vol. 27, p. 21-28.
8. Pluta A. et all. Coagulopathy in liver disease. *Adv Med Sci.*, 2010, vol. 55 (1 supl), p. 16-21.
9. Tripodi A., Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med.*, 2011, vol. 365, p. 147-56.
10. Tripodi A., Primignani M., Mannucci PM. Abnormalities of hemostasis and bleeding in chronic liver disease: the paradigm is challenged. *Intern Emerg Med.*, 2009, doi: 10.1007/s11739-009-0302-z.



OPEN ACCESS

ASPECTE CLINICE ȘI PARACLINICE ALE BOLII CROHN CLINICAL AND PARACLINICAL FEATURES OF CROHN'S DISEASE КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНИ КРОНА

Sirbu Ion, Svetlana Țurcan

Disciplina Gastroenterologie, Departamentul Medicina Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

The aim of the study was clinical and paraclinical analysis of Crohn's disease (CD) in Republic of Moldova.

Methods. It was made a descriptive-retrospective study, wherein was selected 42 patients with CD diagnosed by endoscopic and histological methods in Republican Clinical Hospital in 2014-2015 years. It was analyzed the frequency and character of clinical symptoms and some of paraclinical aspects like biochemical liver and pancreatic test. It was searched the correlation between CD activity index (CDAI) and clinical and paraclinical parameters.

Results and conclusions. The most frequent symptom was pain (98%), with a moderate or severe intensity (78%). The diarrhea of light or moderate intensity was established in 62% cases, and weights lose in 38%.

At the complete blood counts was determined a high sensibility of erythrocyte sedimentation rate (61%) and thrombocytosis (54%). It was found a positive strong correlation between CDAI and severity of pain and diarrhea, and negative moderate correlation between CD activity index and the level of total protein and prothrombin.

Keywords: Crohn's disease, clinical symptoms, paraclinical aspects, correlation.

Резюме

Цель. Анализ клинических и параклинических аспектов болезни Крона в Республике Молдова.

Методы. В ретроспективном анализе было изучено 42 больных с болезнью Крона, диагностированных эндоскопическим или гистологическим методом в течении 2014-2015 годов. Была исследована частота и тяжесть клинических симптомов и некоторых биохимических проб печени и поджелудочной железы и определен коэффициент корреляции между клинической активностью и симптомами или результатами анализов.

Результаты и выводы. В 98% был выявлен болевой синдром, чаще средней или тяжелой степени (78%). У 62% больных заболевание проявлялось поносом и у 38% - потерей веса тела. Увеличение скорости оседания эритроцитов зарегистрировано в 61% случаев, наличие тромбоцитоза - в 54%. Была установлена выраженная прямая корреляция между индексом активности болезни Крона и болью/поносом, и средняя обратная корреляция между активностью заболевания и уровнем протромбина и общего белка.

Ключевые слова: болезнь Крона, клинические симптомы, параклинические данные, коэффициент корреляции.