

## TROMBOCITOPENII ȘI TROMBOCITOPATII LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

Lucia COBÎLȚEAN, Vlada-Tatiana DUMBRAVA,  
Nicolae PROCA, Vera ONU, Denis BURLAC,  
Departamentul Medicina Internă,  
Disciplina Gastroenterologie,  
IP USMF Nicolae Testemițanu

### Summary

#### *Thrombocytopenia and thrombocytopathy in patients with liver cirrhosis*

*This study included 116 patients with liver cirrhosis which were determined platelet parameters – the numerical value and the platelet aggregation ability. We have analyzed the clinical manifestations of hemorrhagic syndrome and their interrelation with platelet parameters determined. We determined decrease in platelets and their aggregation elongation time with disease progression. Correlational analysis showed that the decrease of platelets number and lengthening their time aggregation can facilitate the development of bleeding events in patients with cirrhosis*

**Keywords:** liver cirrhosis, platelets, hemorrhagic syndrome

### Резюме

#### *Тромбоцитопении и тромбоцитопатии у больных с циррозом печени*

*В исследование было включено 116 пациентов с циррозом печени, у которых были определены параметры тромбоцитов – численное значение и их способность агрегации. Мы проанализировали клинические проявления геморрагического синдрома и их взаимосвязь с тромбоцитарными параметрами. Было замечено снижение тромбоцитов и удлинение их времени агрегации, которые прогрессируют в зависимости от стадии заболевания. Корреляционный анализ показал, что снижение тромбоцитов и удлинение времени их агрегации может способствовать развитию геморрагических проявлений у пациентов с циррозом печени.*

**Ключевые слова:** цирроз печени, тромбоциты, геморрагический синдром

### Introducere

Sindromul hemoragic este una din manifestările clinice frecvent întâlnite la pacienții cu ciroză hepatică, însă concepția despre tendința spre stările de sângerare la acești pacienți a suferit multiple schimbări de-a lungul secolelor. Ultimele succese ale științei moderne vin să elucideze unele mecanisme, ce ar contribui la dezvoltarea sindromului hemoragic

în cadrul patologiilor hepatice, dar totuși încă multe lucruri rămân discutabile.

Ficatul este organul căruia i se atribuie rolul-cheie în sistemul de hemostază, de aceea perturbările de coagulare în afecțiunile hepatice nu prezintă nicio îndoială. Sindromul hemoragipar și dereglările de coagulare contribuie semnificativ la morbiditatea secundară și la creșterea mortalității prin afecțiuni hepatice.

Hemostaza este un proces biologic important, de protecție a organismului uman împotriva accidentelor hemoragice și trombotice. Deși mecanismele hemostazei se află într-o interdependență continuă în cadrul unui sistem integral și nu pot fi privite separat, totuși se evidențiază hemostază primară și secundară.

**Hemostaza primară**, de fapt, este realizată de mecanismele vascular și plachetar, în consecință formând trombul plachetar cu efect protectiv imediat. **Hemostaza secundară** are ca scop consolidarea definitivă a trombului friabil, astfel conferindu-i eficiență până la vindecarea leziunii.

**Mecanismul plachetar** are ca rezultat formarea trombusului plachetar, care este de o importanță decisivă în hemostaza primară. Trombocitele interacționează cu peretele vascular deteriorat, astfel declanșând adeziunea și agregarea, ulterior promovând coagularea. Adeziunea are ca scop recunoașterea secvențelor colagenului subendotelial de către receptorii specifici ai trombocitului. Acest proces, sub acțiunea substanțelor active procoagulante din circulația sangvină, precum adenozinodifosfatul (ADP), serotonina, fibrinogenul, enzimele lizozomale,  $\beta$ -tromboglobulina, factorul neutralizant al heparinei, calciul intracelular și acidul arahidonic eliberat din membrana trombocitară, ca rezultat formând tromboxanul-A<sub>2</sub>, produce un efect agregant puternic.

Activitatea procoagulantă a trombocitelor se realizează în prezența ionilor de Ca<sup>++</sup> prin mai multe mecanisme independente. Unul dintre aceste mecanisme este protejarea factorilor de coagulare fixați pe trombocite de acțiunea AT III sau proteinei C activate. Etapa finală a hemostazei plachetare este reparația vasculară și tisulară, care se desfășoară în trei faze: exudativă, de colagenizare și de diferențiere [13, 23].

Trombocitele sau plachetele sunt celule sangvine anucleare, care derivă din megacariocite. Ele conțin multiple proteine necesare în procesul de coagulare, precum și factori de creștere cu efect reparator asupra țesuturilor [14, 15].

Trombocitele au mai multe funcții în instalarea hemostazei: de aderare, degranulare, agregare, fuziune și ulterior servesc ca factor procoagulant [11]. Ca

urmare a leziunii, matricea subendotelială bogată în FvW și collagen favorizează aderența plachetelor prin intermediul receptorilor glicoproteici, ca urmare are loc activarea receptorilor plachetari ce se pot lega de fibrinogen și FvW, pentru a înfăptui agregarea. După ce plachetele au fost activate, are loc eliberarea continuă în spațiul extracelular a granulelor alfa și dense, dar procesul de degranulare este dependent de sinteza procoagulanților. Factorii procoagulanți, în special ADP, inițiază un mecanism de feed-back pozitiv, care ulterior accentuează eliberarea de ADP și tromboxan A2 și facilitează agregarea secundară. Rolul procoagulant al plachetelor este realizat și prin furnizarea membranelor fosfolipidice, ce servesc ca substrat pentru desfășurarea reacțiilor proteinelor coagulării [11, 12].

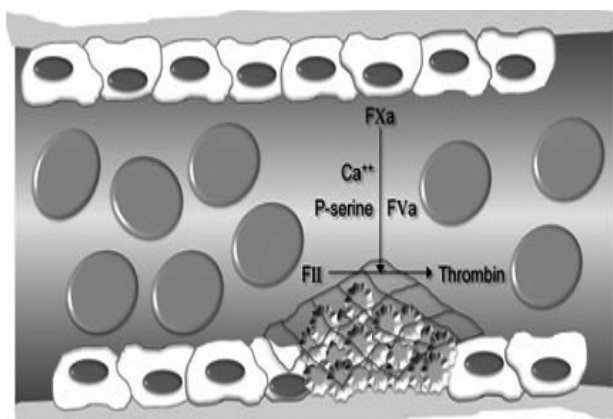


Fig. 1. Rolul trombocitului în procesul de hemostază

Sursa: Tripodi A. Int. Emerg. Med., 2010 [23]

În hemostaza primară se implică trombocitele și factorul tisular. La pacienții cu ciroză hepatică are loc scăderea numărului de trombocite chiar la etapele inițiale ale bolii, dar aceste date nu afectează funcționalitatea plachetelor foarte mult. Trombocitopenia, de asemenea, se observă și în stadiile mai avansate de patologie hepatică, dar dereglările de hemostază sunt mai pronunțate, ceea ce ne face să presupunem că are loc și afectarea funcției trombocitare. Luând în considerație faptul că funcția trombocitelor în mare parte depinde de starea fluxului sangvin prin vase, determinarea funcției acestora in vitro nu reprezintă întru tot realitatea.

Lisman T. și colab. au efectuat un studiu al trombocitelor în condițiile fluxului sangvin utilizând serul pacienților cu ciroză hepatică și au determinat că funcția plachetelor este adecvată datorită prezenței factorului von Willebrand și reducerii activității proteinelor scindate [1, 2, 5]. Acest studiu a permis apariția unor idei noi privind dereglarea hemostazei primare la pacienții cu patologii hepatice cronice. Anterior, determinarea funcției trombocitare și a timpului de sângerare erau utilizate ca predicatori clinici pentru hemoragia gastrointestinală [4] sau chiar a sânge-

rărilor după hepatectomii masive [5], ulterior fiind abandonate ca teste de rutină. Devine clar, că un număr minim de trombocite este practic suficient pentru a activa o cantitate necesară de trombină, care ar asigura o hemostază adecvată. S-a determinat o largă variație a numărului de trombocite la pacienții cu ciroză hepatică, dar se presupune că valoarea lor de  $50 \times 10^9$  este suficientă pentru potențarea trombinei endogene [3].

Scopul studiului a fost aprecierea modificărilor trombocitare și determinarea interrelațiilor acestora cu manifestările clinice ale sindromului hemoragipar la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de stadiul bolii.

Sarcinile studiului:

- Aprecierea numărului de trombocite la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de stadiul bolii.
- Evaluarea funcției de agregare a trombocitelor în funcție de stadiul bolii.
- Determinarea manifestărilor clinice hemoragipare la pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiu.
- Stabilirea gradului de corelare între manifestările sindromului hemoragipar și indicii trombocitari de hemostază.

## Material și metode

În lotul de studiu au fost incluși 116 pacienți cu diagnosticul stabilit de ciroză hepatică cu diferit stadiu al bolii și de diferită etiologie din localitățile republicii. Au fost excluși din studiu pacienții cu dereglări autoimune severe, cei ce au suportat splenectomie pentru corijarea hipesplenismului sau în cazul prezenței trombozei venei porte sau splenice. Pacienții cu tumori, inclusiv cei cu carcinom hepatocelular de asemenea nu au făcut parte din acest studiu. Lotul a fost constituit din 61 bărbați și 55 femei, cu vârsta medie de  $55,3 \pm 7,2$  ani.

Lotul-martor a inclus 30 de persoane practic sănătoase, în lipsa unei patologii acute hepatice în anamnezic sau a unei oarecare patologii cronice.

În funcție de stadiul bolii, pacienții au fost repartizați conform clasificării Child-Pugh a cirozei hepatice.

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

- Examinarea obiectivă a pacienților în scopul aprecierii prezenței și caracterului manifestărilor sindromului hemoragipar.
- Investigarea sindroamelor de bază în cadrul CH: citolitic (ALT, AST), de coleastăz (fosfataza alcalină, bilirubina, gama-GTP), de insuficiență a funcției de sinteză (albumina serică, indicele protrombinic, timpul protrombinic).
- Markerii virusurilor hepatice: HBs Ag, anti-HBs Ag, anti-Hbcor sumar, anti-HCV, anti-Delta, în scopul precizării etiologiei.

- Instrumentale: Eco a 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 trombocitari ai hemostazei s-au efectuat:**

- Determinarea numărului trombocitelor prin metoda de numărare microscopică.
- Aprecierea 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 a absenței agregatelor trombocitare în serul studiat [4].

Analiza datelor obținute a fost realizată cu ajutorul programelor Statistica 6.0 (Statsoft Inc), EXCEL și SPSS 16.0 (SPSS Inc), aplicând funcțiile și modulele acestor programe.

**Rezultate obținute**

În urma analizei materialului clinic colectat, s-a obținut următorul design al studiului:

Repartizarea pacienților conform clasificării Child-Pugh

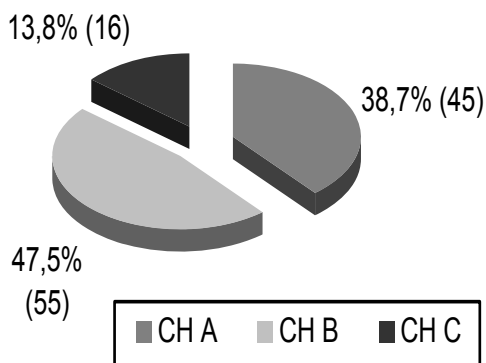


Fig. 2. Componenta lotului de studiu în funcție de stadiul bolii

Urmând succesiunea sarcinilor stabilite la inițierea studiului, au fost determinate cantitatea numerică a trombocitelor și capacitatea lor de agregare la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de stadiul bolii.

În urma analizei parametrilor trombocitari s-a determinat că în stadiul Child-Pugh A trombocitele au fost  $123,7 \pm 9,2 \times 10^9/l$ , arătând o trombocitopenie semnificativă față de lotul-martor ( $p < 0,001$ ). Funcția de agregare a trombocitelor a fost alterată și s-au înregistrat următoarele valori: agregarea trombocitelor cu adrenalina –  $158,9 \pm 14,2$  sec., cu ADP –  $117,2 \pm 9,2$  sec., cu colagen –  $180,1 \pm 12,5$  sec. Toți parametrii

agregării au manifestat diferențe importante statistic față de lotul-martor ( $p < 0,001$ ).

**Tabelul 1**

Valorile factorilor trombocitari în funcție de stadiul Child-Pugh al cirozei hepatice

Stadiu CH	№ tromb. ( $n \times 10^9/l$ )	Agreg. tr. adrenalină (sec)	Agreg. tr. ADP (sec.)	Agreg. tr. colagen (sec.)
CH st. A 45 (38,8%)	$123,6 \pm 9,2^{***}$	$158,9 \pm 14,2^{***}$	$117,2 \pm 12,7^{***}$	$180,1 \pm 12,5^{***}$
CH st. B 55 (47,7%)	$101,8 \pm 7,3^{***}$	$212,0 \pm 11,3^{***}$	$180 \pm 12,8^{***}$	$248,1 \pm 9,4^{***}$
CH st. C 16 (13,8%)	$73,1 \pm 8,1^{***}$	$264,1 \pm 14,2^{***}$	$255,9 \pm 12,2^{***}$	$273,1 \pm 12,5^{***}$
Lotul-martor 30 p.	$240,9 \pm 6,7$	$38,8 \pm 0,7$	$25,4 \pm 0,8$	$46,8 \pm 0,7$
Valorile p	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Notă: p – diferența parametrilor în loturile de studiu; \*\*\* – valorile  $p < 0,001$ , diferența parametrilor față de lotul-martor.

La pacienții cu ciroză hepatică, în stadiul Child-Pugh B al bolii trombocitele au constituit  $101,8 \pm 7,3 \times 10^9/l$ , arătând o trombocitopenie mai avansată decât în grupul precedent și fiind semnificativă față de lotul-martor ( $p < 0,001$ ). Agregarea trombocitelor cu adrenalina s-a estimat la  $212,0 \pm 11,3$  sec., cu ADP –  $180,1 \pm 12,8$  sec., cu colagen –  $248,1 \pm 9,4$  sec., stabilind valori prelungite ale funcției de agregare versus lotul martor ( $p < 0,001$ ) (tabelul 1).

Pentru pacienții cu ciroză hepatică în stadiul Child-Pugh C, conform analizei materialului clinic studiat, este caracteristică o trombocitopenie semnificativă ( $p < 0,001$ ) comparativ cu lotul-martor. Numărul trombocitar constituie  $73,1 \pm 8,1 \times 10^9/l$ , iar agregarea trombocitelor, apreciată în secunde, a fost prelungită esențial ( $p < 0,001$ ) față de lotul-martor: agregarea cu adrenalina –  $264,1 \pm 14,2$  sec., cu ADP –  $255,9 \pm 12,2$  sec., cu colagen –  $273,1 \pm 12,5$  sec.

În urma evaluării numărului trombocitelor și capacității lor de agregare indusă de adrenalina, ADP și colagen, s-a remarcat o diferență statistic semnificativă în funcție de stadiul bolii conform clasificării Child-Pugh. Trombocitele au evoluat spre trombocitopenii cu o semnificație veridică statistic ( $p < 0,01$ ), iar funcția de agregare s-a alterat progresiv de la stadiul Child-Pugh A spre C cu o diferență marcată ( $p < 0,001$ ) (tabelul 1).

Analizând manifestările clinice la pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiu, s-a determinat o frecvență înaltă a sindromului hemoragipar, estimată la 92,2% (107 pacienți). Ca semne clinice ale sindromului hemoragipar au fost înregistrate: epistaxisul – 75,8% (88 pacienți), gingivoragiile – 50% (58 pacienți), echimoze – 28,4% (33 pacienți), manifestări cutanate vasculitice – 6,1% (7 pacienți) și hemoragie digestivă superioară – 0,9% (1 pacient) din lotul de studiu. La bolnavii de sex masculin, sindromul hemoragipar a fost înregistrat cu o frecvență de 88,5%

(n=54), iar la sexul feminin – 96,4% (n=53), fără a se înregistra o diferență semnificativă a frecvenței în funcție de sexul pacienților.

Sindromul hemoragipar s-a întâlnit cu o frecvență practic egală la bolnavii cu ciroză hepatică în stadiile Child-Pugh B și C, pe când în stadiul Child-Pugh A determinarea acestor modificări a fost mai rară, dar fiind fără diferențe statistic veridice în loturile studiate ( $p>0,05$ ) (figura 3).

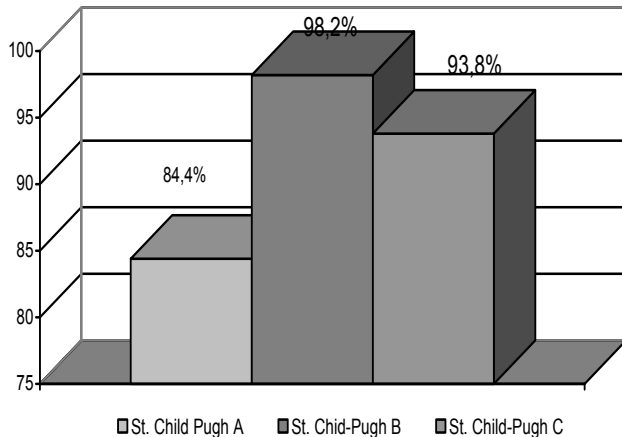


Fig. 3. Frecvența sindromului hemoragipar în funcție de stadiul Child-Pugh

Ulterior a fost evaluată frecvența manifestărilor hemoragipare la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de stadiul bolii (tabelul 2).

**Tabelul 2**

Spectrul manifestărilor clinice în funcție de stadiul Child-Pugh

Manifestări clinice	Child-Pugh A (45 p)	Child-Pugh B (55 p)	Child-Pugh C (16 p)
Epistaxis	66,6% (30p)	78,2% (43p)	93,8% (15p)
Gingivoragii	32,3% (15p)	58,2% (32p)	68,8% (11p)
Echimoze	15,5% (7p)	29,1% (16p)	61,5% (10p)
Modificări vasculitice	2,2% (1p)	10,9% (6p)	0
Hemoragii digestive	2,2% (1p)	0	0

S-a determinat că cele mai frecvente manifestări hemoragice au fost prezentate prin: epistaxis, gingivoragii și echimoze, fiind mai exprimate la pacienții cu ciroză hepatică în stadiile Child-Pugh B și C ( $p<0,05$ ), pe când modificările vasculitice și hemoragiile digestive au fost constatate mai rar în lotul studiat și nu au prezentat o diferență statistică ( $p>0,05$ ).

Am considerat necesar de a studia corelațiile dintre indicii trombocitari studiați și manifestările clinice ale sindromului hemoragipar la pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiu. Calculând coeficientul Pearson s-a determinat o corelare inversă sau negativă a sindromului hemoragipar cu valoarea numerică a trombocitelor ( $r=-0,24$ ;  $p<0,01$ ) și o corelare directă cu capacitatea de agregare a acestora cu

ADP ( $r=0,30$ ;  $p<0,001$ ), adrenalina ( $r=0,32$ ;  $p<0,001$ ) și colagenul ( $r=0,34$ ;  $p<0,001$ ). Estimând nivelul de corelare a manifestărilor sindromului hemoragipar cu valoarea numerică a trombocitelor și agregarea lor, s-a determinat o inrrelație inversă strânsă a epistaxisului ( $r=-0,32$ ;  $p<0,001$ ) și gingivoragiilor ( $r=-0,19$ ;  $p<0,05$ ), precum și o corelare directă cu capacitatea de agregare trombocitară ( $p<0,001$ ). Deci, sindromul hemoragipar depinde de numărul trombocitelor și de funcția lor de agregare, în special epistaxisul și gingivoragiile.

**Discuții**

În rezultatul cercetărilor efectuate, indicii trombocitari au prezentat modificări atât numerice, cât și calitative. S-a determinat că numărul trombocitelor are o tendință spre scădere la pacienții cu ciroză hepatică și acest fenomen devine mai accentuat odată cu progresarea patologiei, dar totuși studiile efectuate anterior ne permit să presupunem că trombocitopenia nu este o cauză majoră a dereglărilor de hemostază apărute, deoarece un număr minim de trombocite este practic suficient pentru a activa cantitatea necesară de trombină, care ar asigura o hemostază adecvată [14].

Cauzele trombocitopeniei la pacienții cu ciroză hepatică sunt determinate de multipli factori: hipersplenismul și hipertensiunea portală reprezintă un mecanism important în creșterea clearance-ului trombocitar din circulație [1]; supresia medulară prezentă în special la pacienții cu etiologie virală a cirozei hepatice poate determina o scădere a numărului trombocitelor [6, 8]; unele studii sugerează ideea prezenței anticorpilor antitrombocitari, care au ca scop distrugerea plachetelor, fapt menționat mai frecvent în cazul etiologiei virale C [7].

Cercetările efectuate arată o scădere a numărului de trombocite la pacienții incluși în studiu ca urmare a prezenței factorilor predispozanți. S-a determinat o accentuare a trombocitopeniei odată cu progresarea bolii. Acest fapt poate fi datorat accentuării hipertensiunii portale, precum și hipersplenismului prezent la bolnavii cu ciroză hepatică [19]. Un alt factor ce influențează numărul trombocitelor poate fi scăderea trombopoietinei în circulație, care este o citochină primară în maturarea megacariocitelor și formarea plachetelor. Acest fapt este cauzat de alterarea funcției hepatocitare și scăderea capacității de sinteză a celulelor hepatice alterate. Chiar dacă nivelul redus al trombocitelor cere stimularea sintezei de trombopoietină, procesul dat nu poate fi susținut de ficatul afectat [23].

Este determinat că o cantitate de  $50 \times 10^9/l$  de trombocite poate asigura potențarea trombinei en-

dogene, astfel asigurând homeostaza sistemului de coagulare [1, 2, 3]. În studiul nostru, valori ale trombocitelor  $< 50 \times 10^9/l$  au fost estimate la 19 pacienți (16,2%) din lotul total, restul persoanelor posedând un număr de trombocite capabil de a menține o coagulare normală. Estimarea numărului plachetelor la pacienți în funcție de vârstă și sexul acestora nu a arătat o diferență statistic importantă ( $p > 0,05$ ), ceea ce exclude influența acestor factori asupra modificărilor din veriga trombocitară. Totuși, nu este suficientă doar cantitatea adecvată prezentă de celule, o deosebită importanță se atribuie viabilității trombocitelor și capacității lor funcționale.

Evaluând capacitatea de agregare a trombocitelor, s-a constatat prelungirea semnificativă a timpului de agregare a trombocitelor la pacienții cu ciroză hepatică ( $p < 0,001$ ), fapt ce sugerează o alterare a capacității funcționale a acestora. Datele literaturii de specialitate demonstrează alterarea funcției trombocitare, ce devine mai evidentă odată cu progresarea bolii, fiind cauzată de hipertensiunea portală și hipersplenismul secundar, care alterează membrana celulelor, astfel influențând negativ funcționalitatea acestora [9, 10].

Conform unor relatări din literatură, modificările verigii trombocitare a sistemului hemostatic poate fi influențată și de implicarea activă a plachetelor în procesele de reparare și regenerare a țesuturilor, inclusiv a celui hepatic. Unii autori reflectă aspectele de regenerare a țesutului hepatic induse de către trombocite [14, 16, 17], alții arată rolul lor în prevenirea progresării procesului fibrotic, demonstrând că la pacienții cu patologii hepatice cronice cărora li s-a efectuat transfuzii de masă trombocitară se remarcă o îmbunătățire a funcției hepatice [14, 23], dar actualmente aceste date rămân a fi contradictorii și reprezintă un teren de studiu [19, 21, 22]. Unele studii prezintă splenectomia ca metodă de tratament pentru corecția trombocitopeniei, pentru a contribui astfel la asigurarea unei funcții hepatice mai bune [14, 18, 20].

### Concluzii

- Alterarea numărului trombocitelor la pacienții cu ciroză hepatică începe chiar din stadiul Child-Pugh A și prezintă o diferență statistică semnificativă față de lotul-martor ( $p < 0,001$ ).

- Funcționalitatea trombocitelor este scăzută mult la pacienții din grupul de studiu, apreciată prin prelungirea timpului de agregare indusă de adrenalină, ADP și colagen, care înregistrează o diferență marcată față de lotul-martor ( $p < 0,001$ ).

- Toți parametrii trombocitari analizați prezintă diferențe semnificative, fiind apreciați în loturi

conform stadiului Child-Pugh, și progresează odată cu avansarea bolii.

- La pacienții cu ciroză hepatică s-a constatat o frecvență înaltă a sindromului hemoragiar (92,2%), manifestat prin: epistaxis, gingivoragii, echimoze, modificări de tip vasculitic și hemoragii digestive. Epistaxisul, gingivoragiile și echimozele s-au dovedit a fi cele mai frecvente manifestări clinice.

- Scăderea numărului de trombocite și creșterea timpului de agregare a acestora predispun către dezvoltarea manifestărilor hemoragice la pacienții cu ciroză hepatică mai frecvent manifestată prin epistaxis și gingivoragii.

### Bibliografie

1. Lisman T. et al. *No evidence for an intrinsic platelet defect in patients with liver cirrhosis – studies under flow conditions*. In: J. Thromb. Hemost., 2006, vol. 9, p. 2070-2072.
2. Lisman T. et al. *Elevated levels of von Willebrand in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity*. In: Hepatology, 2006, vol. 1, p. 53-61.
3. Tripodi A. et al. *Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets*. In: Hepatology, 2006, vol. 2, p. 440-445.
4. Northrup P.G. et al. *Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism*. In: Am. J. Gastroenterol., 2006, vol. 7, p. 1524-1528.
5. Patrick G. et al. *New concepts of coagulation and bleeding in liver disease*. In: Intern. Emerg. Med., 2010, vol. 5, p. 3-6.
6. Drews R.E. *Critical issues in hematology: anemia, thrombocytopenia, coagulopathy, and blood product transfusions in critically ill patients*. In: Clin. Chest. Med., 2003, vol. 24, p. 607-629.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Levy J.H. et al. *Multidisciplinary approach to the challenge of hemostasis*. In: Anesth. Analg., 2010, vol. 110, p. 354-364.
11. Aitkenhead A.R., Smith G., Rowbotham D.J. *Hematological disorders and blood transfusion*. In: Textbook of Anesthesia, fifth edition. Churchill Livingstone-Elsevier, 2007, p. 431-443.
12. Filipescu D. *Hemostaza normală și patologică*. În: Congres SRATI, București, 2010, p. 261-282.
13. Șerban M., Schramm W. *Hemostazeologie clinică*. Timișoara, 2001, 745 p.
14. Nowatari T. et al. *Role of platelets in chronic liver disease and acute liver injury*. In: Hepatology Research, 2014, vol. 44, p. 165-172.

15. Mannucci P.M., Tripodi A. *Liver disease, coagulopathies and transfusion therapy*. In: Blood Transfus., 2013, vol. 11, p. 32-36.
16. Matsuo R., Nakano Y., Ohkohchi N. *Platelet administration via the portal vein promotes liver regeneration in rats after 70% hepatectomy*. In: Ann. Surg., 2011, vol. 253, p. 759-822.
17. Kawasaki T. et al. *Activation of human liver sinusoidal endothelial cell by human platelets induces hepatocyte proliferation*. In: J. Hepatol., 2010, vol. 53, p. 648-702.
18. Ushitora Y. et al. *Splenectomy in chronic hepatic disorders: portal vein thrombosis and improvement of liver function*. In: Dig. Sueg., 2011, vol. 28, p. 9-14.
19. Zaldivar M.M. et al. *CXC chemokine ligand 4 is a platelet-derived mediator of experimental liver fibrosis*. In: Hepatology, 2010, vol. 51, p. 1345-1398.
20. Murata K. et al. *Splenectomy improves liver function in patients with liver cirrhosis*. In: Hepatogastroenterology, 2008, vol. 55, p. 1407-1418.
21. Iannacone M. et al. *Platelets mediate cytotoxic T lymphocyte-induced liver damage*. In: Nat. Med., 2005, vol. 11, p. 1167-1176.
22. Lang P.A. et al. *Aggravation of viral hepatitis by platelet-derived serotonin*. In: Nat. Med., 2008, vol. 14, p. 756-817.
23. Tripodi A., Primignani M., Mannucci P.M. *Abnormalities of hemostasis and bleeding in chronic liver disease: the paradigm is challenged*. In: Intern. Emerg. Med., 2010, doi: 10.1007/s11739-009-0302-z.

**Lucia Cobîlțean**, asist. univ.,  
IP USMF Nicolae Testemițanu  
Tel.: 069172083  
E-mail: lucia.cobiltean@usmf.md