

MODIFICĂRILE COAGULĂRII SANGUINE ÎN LEZIUNILE HEPATICE EXPERIMENTALE

dr. Şt. Nemes

Numeroase lucrări, bazate pe studii experimentale şi observaţii clinice, au confirmat cu certitudine valoarea dozării factorilor de coagulare în explorarea funcţiei hepatice. În majoritatea cazurilor s-a studiat comportarea factorilor din complexul protrombinic, aceştia fiind legaţi — atât prin producerea cit şi descompunerea sau inactivarea lor — de sfera activităţii ficatului (1, 3, 7, 8, 9, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 23, 25).

În ultimii ani, în literatura de specialitate au apărut ample studii clinice, atât în ţara noastră cit şi în străinătate, în legătură cu problema de mai sus, cercetînd alături de complexul protrombinic şi alte teste de coagulare cum ar fi T.E.G.-ul, precum şi modificările fibrinolizei (1, 8, 11, 13, 18, 20, 21, 25, 26). De asemenea s-au făcut studii în care sînt corelate testele de coagulare cu alte probe hepatice, mai ales enzimaticе, sau chiar legate de structuri intracelulare (10, 16).

Cercetările experimentale moderne studiază funcţia ficatului în condiţii fiziologice şi patologice mai ales prin determinări enzimologice, histochemice şi prin studiul ultrastructurii (2, 4, 5, 6, 10, 12). Ca model experimental pentru producerea de leziune hepatică se foloseşte frecvent intoxicarea cu tetraclorură de carbon (2, 4, 5, 6, 20, 22). Întrucît am găsit numai date sporadice privind comportarea factorilor de coagulare în leziunea hepatică experimentală, ne-am hotărît să efectuăm asemenea cercetări cu atât mai mult cu cît în anii din urmă ne-am ocupat de această problemă pe material clinic, în colaborare cu colectivul clinicii de boii contagioase (9).

Material şi metodă

În vederea atingerii scopului propus, am făcut cercetări experimentale pe un lot de 23 de ciini, de ambele sexe, cu o greutate corporală între 7—15,5 kg. La 8 ciini am provocat leziune hepatică acută prin administrare s.c. din 2 în 2 zile, pe o durată de 8 zile, de 0,3 ml/kg corp de tetraclorură de carbon, iar la 4 ciini leziune hepatică cronică prin administrare de 2 ori pe săptămînă a tetraclorurii de carbon în doze de 0,2 ml, pe o perioadă de 6 săptămîni. Ca martori am folosit 11 ciini sănătoşi.

Pentru studiul coagulabilităţii sanguine, am determinat factorii din complexul protrombinic şi anume: timpul Quick, activitatea protrombinei, a proaccelerinei şi a proconvertinei din singele prelevat cu oxalat de sodiu din vena femurală şi vena hepatică înainte şi cu 2 minute după administrare de adrenalină. Prin acţiunea farmacodinamică a adrenalinei am urmărit rolul de depozit al ficatului şi al altor organe rezervoare în procesul studiat.

Imediat după sacrificarea animalelor — cu scop de control histopatologic şi histochemic — fragmente din ficat au fost fixate în formol neutru şi soluţie Carnoy. Fragmentele fixate în soluţia Carnoy au fost incluse în parafină iar secţiuni de 6 microni grosime, au fost colorate cu hematoxilină-eozină, verde de metil-pironină şi acid periodic-Schiff (PAS). Din fragmentele fixate în formol s-au făcut secţiuni la microtomul de congelare şi au fost colorate pentru grăsimi cu roşu Scharlach după Herzheimer şi sudan coloidal după Romeis.

Rezultate și discuții

În leziunea hepatică experimentală acută provocată cu tetraclorura de carbon, activitatea factorilor protrombinici scade foarte pronunțat și semnificativ, atât în sângele din vena femurală cât și în cel din vena hepatică. Timpul Quick — care în general nu este considerat un test sensibil — în experiențele noastre a dat rezultate constant modificate și foarte semnificative, diferențele de procente între valorile obținute pe câini tratați și martori oscilând între 29,4—52,6. Cele mai mari modificări le-am obținut cu testul de activitate a protrombinei și a proconvertinei (diferențe de procente între 64,4—99,4, respectiv 107,5—127,3) fapt care corespunde pe deplin observațiilor clinice (fig. 1—4).

Negăsind date experimentale similare în literatură, în sprijinul constatărilor noastre amintim datele unor lucrări bazate pe observații clinice. Astfel *Heinrich* și colab. (7, 8), *Marchal* și colab. (11), *Retta Neumann* și colab. (14) precum și *Percic* și colab. (16), la un număr mare de bolnavi de hepatită acută au găsit rezultate asemănătoare, adică scăderea activității complexului protrombinic, cel mai sensibil fiind în acest sens testul activității proconvertinei.

Proaccelerina deși a avut o modificare destul de însemnată cu diferențe de procente între 26,2—56,2, aceste diferențe au fost mai puțin semnificative, fapt, care se datorește atât unei precizii mai mici a metodei de determinare față de celelalte teste, dar și sensibilității mai reduse a testului în explorarea ficatului.

Datele clinice concordă și cu această constatare, așa cum reiese din lucrările autorilor amintiți anterior (7, 8, 11, 14, 16). Menționăm că alterarea proaccelerinei denotă în general o insuficiență hepatică severă cu un prognostic grav al evoluției bolii (7, 8, 16, 23).

Rezultatele obținute la câini cu leziuni hepatice cronice au fost similare, dar de o intensitate mult mai moderată. Astfel, timpul Quick și mai ales activitatea proaccelerinei la animalele tratate cronic cu Cl_4C au dat diferențe de valori minime, statistic nesemnificative (diferențe între 21,5—28,0 %, respectiv 6,4—8,8 %) față de valorile de control.

Activitatea protrombinei și mai ales a proconvertinei au arătat în schimb, modificări remarcabile, statistic semnificative (diferențe între 24,2—40,8 %, respectiv 48,8—57,7 %) și în leziunea hepatică experimentală cronică (fig. nr. 5—8).

Modificările moderate ale testelor de coagulare la animalele tratate cronic cu Cl_4C , aparent, sînt în contradicție cu observațiile clinice, ce prezintă tulburări grave ale complexului protrombinic în hepatite cronice și ciroze. Fenomenul îl explicăm pe de o parte prin faptul că, analogia directă între experiențele noastre și patologia clinică nu este posibilă, tratamentul cronic cu Cl_4C efectuat de noi, producînd leziuni mai ușoare ale ficatului decît așa zisul tratament acut. Pe de altă parte menționăm și faptul că chiar în clinică, tulburările mai grave de coagulare se găsesc în forme de hepatite cronice evolutive, ciroze grave și mai ales în distrofia hepatică acută, așa cum arată rezultatele autorilor *Urcan* și *Fodor* (23), *Spector* și colab. (19), *Vîlcu* (25, 26), *Stoichîșă* și colab. (21), *Heinrich* (7) și *Marchal* și colab. (11).

Din experiențele noastre a reieșit că, nu se poate pune în evidență nici un fel de depozitare a factorilor din complexul protrombinic, nefiind diferențe semnificative între valorile stabilite din sângele venei femurale, respectiv venei hepatice, nici înainte și nici după administrare de adrenalina.

În cele ce urmează prezentăm cîteva aspecte histopatologice și histochimice ale leziunilor hepatice, provocate de noi cu Cl_4C pe fondul cărora s-au manifestat tulburările grave, în activitatea factorilor protrombinici.

ȘT. NEMES: MODIFICĂRILE COAGULĂRII SANGUINE ÎN LEZIUNILE HEPATICE EXPERIMENTALE

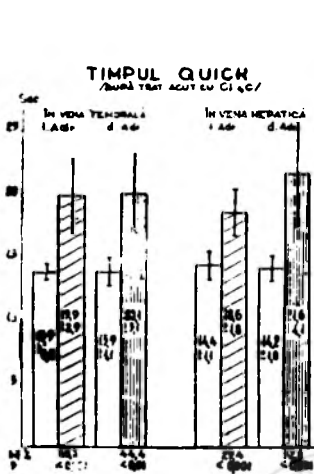


Fig. nr. 1

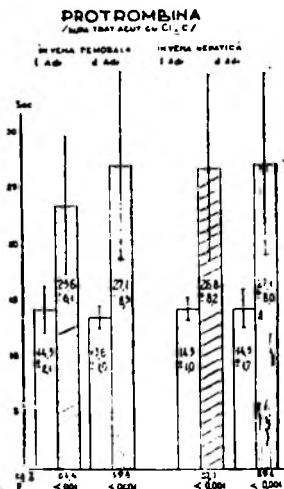


Fig. nr. 2

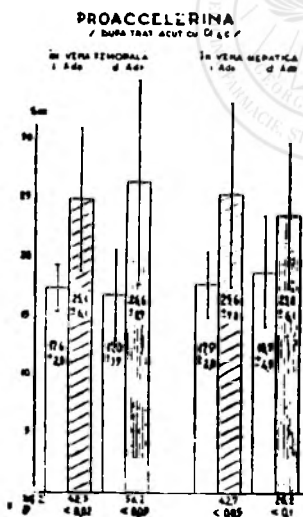


Fig. nr. 3

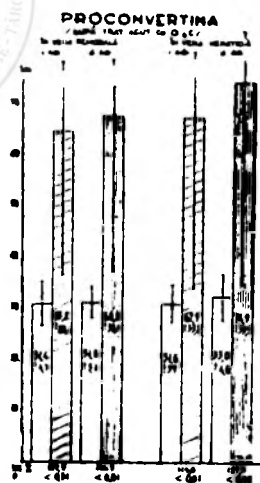


Fig. nr. 4

Fig. nr. 1-4: Factorii protrombinici în intoxicația acută cu CCl₄

ȘT. NEMES: MODIFICĂRILE COAGULĂRII SANGUINE ÎN LEZIUNILE HEPATICE EXPERIMENTALE

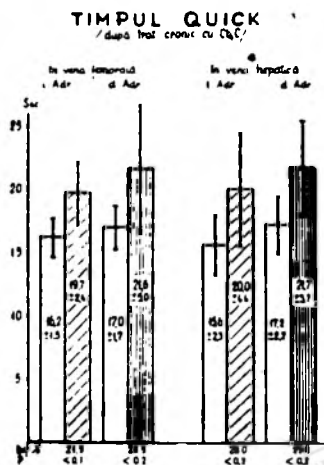


Fig. nr. 5

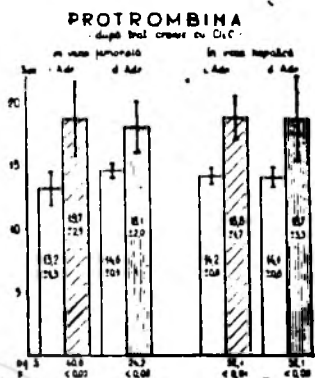


Fig. nr. 6

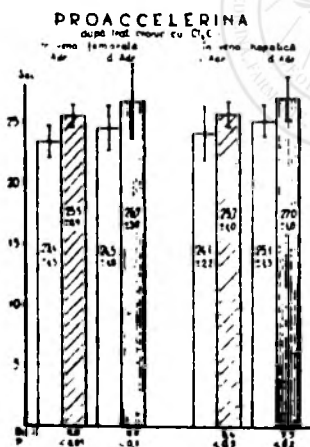


Fig. nr. 7

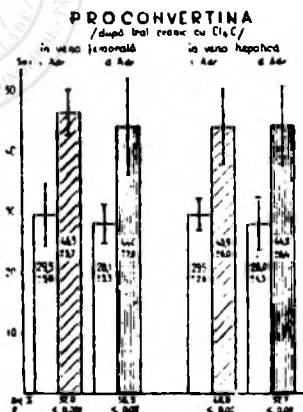


Fig. nr. 8

Fig. nr. 5—8: Factorii protrombinici în intoxicația cronică cu CCl_4

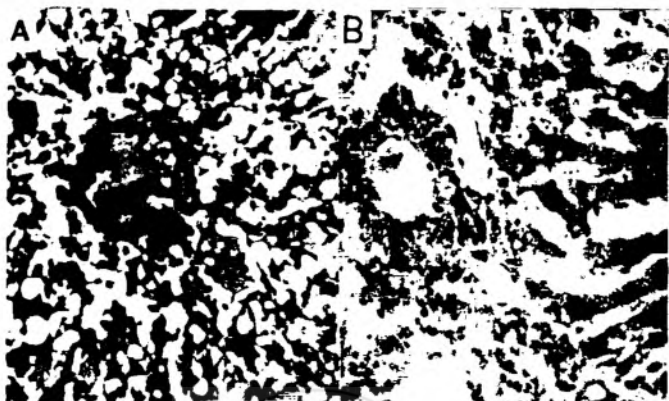


Fig. nr. 9. Intoxicație acută cu CCl_4 . A: ficat, zonă centrolobulară cu devastarea hepatocitelor, distrofie grasă și infiltrație limfocitară. H.E., 200 X. B: necroză centrolobulară. Hepatocitele din periferia lobulului cu conținut normal de ARN. Infiltrație plasmocitară în zonele necrozei. Verde de metil-pironină, 200 X

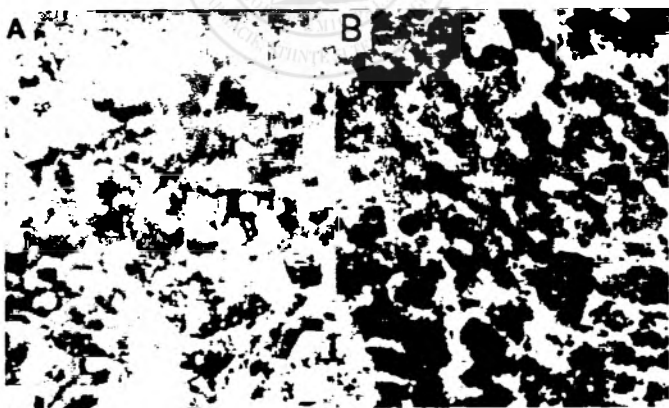


Fig. nr. 10: Intoxicație acută cu CCl_4 . A. dispariția glicogenului în zonele periferice ale lobulilor. PAS, 200 X. B. distrofie grasă centrolobulară. Sudan coloidal Romeis, 200 X

ȘT. NEMES: MODIFICĂRILE COAGULĂRII SANGUINE ÎN LEZIUNILE
HEPATICE EXPERIMENTALE

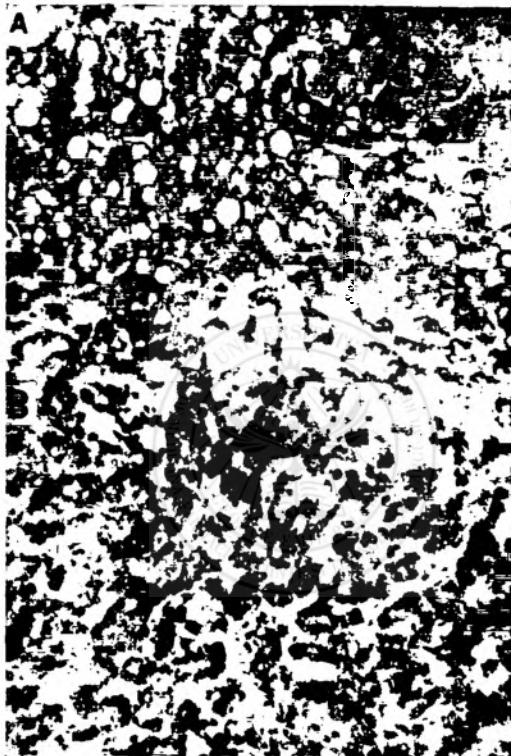


Fig. nr. 11: Intoxicație cronică cu CCl_4 . A: dispariția completă a glicogenului din zonele periferice ale lobulilor hepatici. PAS, 200 \times . B: distrofie grasă centrolobulară cu picături mici în ficat. Sudan coloidal Romeis, 200 \times

În experiențele acute efectuate de noi, ficatul a prezentat o distrofie grasă centrolobulară cu picături mai mici sau mai mari. Hepatocitele au prezentat anizocarie marcată și chiar necroze celulare. Colorațiile pentru glicogen arată dispariția totală a glicogenului din zonele periferice ale lobului hepatic, unde celulele și traveele hepatice au o dispoziție normală. Colorația pentru acizii nucleici arată în zonele periferice un conținut normal de ARN citoplasmatic, care scade în zonele distrofice (fig. nr. 9—10).

În experiențele cronice se constată o devastare aproape totală a zonelor centrolobulare cu înmulțirea fibrelor conjunctive și prezența unor granulocite și în special a plasmocitelor cu o pironinofilie accentuată. Hepatocitele prezintă și aici o anizocarie marcată. Glicogenul dispare din zonele periferice, iar centrolobular se vede o acumulare de grăsimi (fig. nr. 11).

Deci, în intoxicație acută apar leziuni distrofice grave și chiar necroze ale hepatocitelor. În intoxicația cronică leziunile au o topografie identică, dar sînt mai puțin grave și se constată o tendință evidentă de fibrozare.

Pe baza cercetărilor noastre experimentale, ne permitem să tragem următoarele concluzii:

1. Activitatea factorilor protrombinici în leziunea hepatică experimentală acută scade foarte pronunțat și semnificativ. Cele mai mari modificări se pot pune în evidență cu testul de activitate a protrombinei și a proconvertinei, testul activității proaccelerinei fiind mai puțin sensibil în această afecțiune.

2. Rezultatele obținute în leziunea hepatică cronică sînt similare, dar de o intensitate mult mai moderată.

3. Se constată un paralelism între rezultatele testelor de coagulare și gravitatea leziunilor histopatologice.

4. Modelul experimental de producere a leziunilor hepatice cu ajutorul tratamentului cu tetraclorură de carbon este util pentru studiul activității factorilor de coagulare din complexul protrombinic care se produc în ficat.

Rezultatele noastre confirmă valoarea clinică a determinării testelor de coagulare în bolile parenchimatose ale ficatului.

Sosit la redacție: 30 decembrie 1969.

Bibliografie

1. BARAN ELENA și colab.: Rev. Med. Chir. Iași (1964), 68, 4, 897; 2. BEL A. și colab.: Revue Internationale d'Hépatologie (1968), 13, 5, 651; 3. BREICHER H. și colab.: Dtsche Med. Wschr. (1960), 85, 9, 350; 4. BULIGESCU și colab.: Med. Int. (1964), 16, 9, 1025; 5. DINMAN B. D. și colab.: Arch. Environm. Hlth. (1968), 16, 6, 770; 6. GORSKI M. și colab.: Revue Int. d'Hép. (1969), 19, 1, 57; 7. HEINRICH H. G.: Z. ges. Inn. Med. (1957), 12, 13, 594; 8. HEINRICH H. G. și colab.: Dtsche Geshw. (1960), 15, 19, 1024; 9. KASZA L. și colab.: Orv. Het. (1957), 98, 50—51, 1373; 10. MAGYAR I.: Magy. Belorv. Arch. (1965), 18, 1, 2; 11. MARCHAL G. și colab.: Le Sang (1960), 31, 8, 709; 12. MAROS T., SERES-STURM L.: Regenerarea ficatului. Ed. Acad. R.S.R. Buc., 1969; 13. MASURE R. și colab.: Le Sang (1960), 31, 8, 739; 14. NEUMANN RETTA și colab.: Med. Int. (1963), 15, 2, 163; 15. OLSON J. P. și colab.: J. Clin. Invest. (1966), 45, 5, 690; 16. ERIC V. și colab.: Rev. Int. d'Hép. (1969), 19, 1, 91; 17. RUF-BÁCHTIGER LIS-OTT: Schw. Med. Wschr. (1967), 97, 4, 124; 18. SASS G. și colab.: Orv. Het. (1968), 109, 28, 1523; 19. SPECTOR I., CORN M.: Arch. Int. Med. (1967), 119, 577; 20. STOICHIȚĂ MIHAELA și colab.: Stud. și Cerc. Med. Int. (1964), 5, 6, 633; 21. TOICHIȚĂ MIHAELA și colab.: Med. Int. (1961), 13, 7, 1037; 22. SZABÓ S. și colab.: Rev. Med. (1968), 14, 2, 150; 23. URCAN S., FODOR O.: Med. Int. (1962), 1, 4, 493; 24. VAISLER și colab.: Rev. Int. d'Hép. (1968), 18, 3, 463; 25. VII.CU A.: Acta Med (1963), 10, 21, 1465; 26. VII.CU A.: Med Int. (1961), 13, 7, 1037.