

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

**Cu titlu de manuscris
CZU: 616.36-004-02:616.9+616.12-008**

TCACIUC EUGEN

**HEMODINAMICA CENTRALĂ, PULMONARĂ,
HEPATICĂ ȘI RENALĂ LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ**

321.01 – BOLI INTERNE (HEPATOLOGIE)

Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

Chișinău, 2017

Teza a fost elaborată la Disciplina de sinteze clinice, Departamentul Medicină Internă a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Consultant științific:

Matcovschi Sergiu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Referenți oficiali:

Țîbîrnă Ion, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Trifan Anca Victorița, doctor în științe medicale, profesor universitar, România

Ciobanu Nicolae, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Componenta consiliului științific specializat:

Bodrug Nicolae, președinte, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Țurcanu Adela, secretar științific, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Grib Livi, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

Țurcan Svetlana, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

Bacinschi Nicolae, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

Stanciu Carol, doctor în științe medicale, profesor universitar, România

Pântea Victor, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Holban Tiberiu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Carauș Alexandru, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Susținerea va avea loc la 15 mai 2017, ora 14⁰⁰ în ședința Consiliului științific specializat DH 50.321.01-04 din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165, biroul 205).

Teza de doctor habilitat și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, MD 2004 bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165 și la pagina web a CNAA (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la 11 aprilie 2017

Secretar științific al

Consiliului științific specializat

doctor în științe medicale,
conferențiar universitar



Țurcanu Adela

Consultant științific

doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar



Matcovschi Sergiu

Autor

doctor în științe medicale,
conferențiar universitar



Tcaciuc Eugen

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. În majoritatea țărilor lumii se atestă o tendință clară de creștere a incidenței bolilor cronice ale ficatului, iar mortalitatea prin ciroză hepatică la nivel mondial în ultimele două decenii a crescut de două ori. În multe țări economic dezvoltate, mortalitatea prin ciroză hepatică se plasează pe locul șase, iar în Republica Moldova situația este și mai gravă – în localitățile rurale atinge locul trei. Decesul pacienților cu ciroză hepatică cel mai frecvent este cauzat de complicațiile legate de insuficiența hepatocelulară și de complicațiile sindromului de hipertensiune portală. Ciroza hepatică este asociată nu numai cu dereglări ale circulației sanguine la nivel hepatic, dar și cu modificări ale hemodinamicii centrale, pulmonare, renale etc [1-11]. Dezvoltarea circulației hiperdinamice sistemice cu debit cardiac crescut și rezistență vasculară periferică scăzută, preponderent în teritoriul splanhnic, duce la creșterea volumului fluxului portal și, respectiv, a presiunii portale [12-15]. În urma progresării hipertensiunii portale are loc deschiderea șunturilor porto-cave și o cantitate de sânge portal pătrunde în circuitul sistemic, suprasolicitând inima cu volum. În așa fel, se formează un cerc vicios, care duce la agravarea hemodinamicii centrale și regionale. Pentru a contracara progresarea acestor fenomene patologice, este necesar de a diagnostica perturbările hemodinamice la pacienții cu ciroză hepatică cât mai precoce și de a aplica tratamentul adecvat de corecție a modificărilor depistate.

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare. Cercetările efectuate în domeniul hemodinamicii centrale și regionale în ciroza hepatică au depistat modificări ale hemodinamicii centrale (circulație hiperdinamică sistemică, disfuncție sistolică și diastolică a ventriculului stâng (VS), dereglări ale funcției electrofiziologice a cordului), dereglări vasculare pulmonare (sindromul hepatopulmonar (SHP) și hipertensiunea porto-pulmonară (HTPP)), hipertensiune portală și modificări ale hemodinamicii renale (sindrom hepatorenal (SHR)). Agravarea acestor modificări sunt nefaste pentru evoluția cirozei hepatice. În acest aspect, este foarte important de a studia mecanismele patofiziologice de dezvoltare a dereglărilor circulației sanguine în ciroza hepatică și de a identifica metodele terapeutice de contracarare a progresării acestora.

Scopul studiului

Cercetarea particularităților hemodinamicii centrale, pulmonare, hepatice și renale la pacienții cu ciroză hepatică și a metodelor farmacologice de tratament al dereglărilor circulației sanguine asociate cirozei hepatice.

Obiectivele cercetării:

1. Studiarea particularităților modificărilor hemodinamicii centrale, a activității electrofiziologice a cordului și a toleranței la efortul fizic la pacienții cu ciroză hepatică.
2. Cercetarea hemodinamicii pulmonare la pacienții cu ciroză hepatică.
3. Elucidarea particularităților modificărilor hemodinamicii hepatice la pacienții cu ciroză hepatică.

4. Studierea disfuncțiilor hemodinamicii renale la pacienții cu ciroză hepatică.
5. Cercetarea mecanismelor fiziopatologice ale dereglărilor hemodinamice la pacienții cu ciroză hepatică.
6. Evaluarea efectului tratamentului cu β -blocante neselective (propranolol și carvedilol) asupra hemodinamicii centrale și hepatice, a modificărilor electrofiziologice cardiace și a toleranței la efortul fizic la pacienții cu ciroză hepatică.
7. Studierea efectului tratamentului cu losartan (blocant ai receptorilor AT_1 ai angiotensinei II) asupra hemodinamicii centrale, hepatice, a activității electrofiziologice a cordului și a toleranței la efortul fizic la pacienții cu ciroză hepatică.
8. Aprecierea efectului terapiei combinate cu propranolol și losartan asupra hemodinamicii centrale, hepatice, a activității electrofiziologice cardiace și a toleranței la efortul fizic la pacienții cu ciroză hepatică.
9. Evaluarea comparativă a eficacității tratamentului cu propranolol, carvedilol, losartan, a terapiei combinate cu propranolol și losartan în dereglările hemodinamicii hepatice la pacienții cu diferite stadii evolutive ale cirozei hepatice.

Metodologia cercetării științifice. Pentru realizarea scopului și obiectivelor cercetării sunt îndeplinite două tipuri de studiu: un studiu observațional **și un studiu clinic controlat**. Materialul a fost prelucrat computerizat prin metodele de analiză variațională, dispersională, corelațională, descriptivă și discriminantă. Rezultatele cercetării au fost evaluate utilizând programele Statistica 6.0 (Statsoft Inc) și EXCEL cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe.

Noutatea și originalitatea științifică. Studiul efectuat elucidează particularitățile modificărilor hemodinamicii centrale, pulmonare, hepatice și renale la pacienții cu ciroză hepatică. A fost analizată interrelația modificărilor hemodinamicii centrale cu cea regională, evoluția perturbărilor circulatorii în dependență de stadiul evolutiv al cirozei hepatice. A fost cercetată influența sistemului renină-angiotensină-aldosteron, a prostaglandinei E-2 și a endotelinei-1 în dezvoltarea dereglărilor hemodinamice în ciroza hepatică. A fost evaluată acțiunea tratamentului cu propranolol, carvedilol, losartan, precum și a tratamentului combinat cu propranolol și losartan asupra perturbărilor hemodinamice în ciroza hepatică, asupra duratei intervalului QT și asupra toleranței la efort fizic (TEF). A fost apreciată eficacitatea administrării propranololului, carvedilolului, losartanului, a terapiei combinate cu propranolol și losartan și a tratamentului standard asupra hemodinamicii hepatice la pacienții cu ciroză hepatică, în funcție de stadiul evolutiv al bolii.

Rezultatele principal noi pentru știință și practică, obținute în urma cercetărilor efectuate, determină crearea unei noi direcții științifice, aplicative, de importanță majoră în domeniul cercetării complicațiilor hemodinamice ale cirozei hepatice prin fundamentarea științifică a procesului de dezvoltare a perturbărilor hemodinamicii centrale și regionale la pacienții cu ciroză hepatică, ceea ce conduce la elaborarea schemelor de corecție farmacologică a modificărilor hemodinamice, fapt ce permite corijarea eficientă a complicațiilor hemodinamice la pacienții cu ciroză hepatică.

Semnificația teoretică. Rezultatele cercetării demonstrează faptul că ciroza hepatică este asociată cu dereglări ale hemodinamicii centrale și regionale. Modificările hemodinamicii centrale sunt reprezentate de circulația hiperdinamică, caracterizată prin debit cardiac crescut și rezistență vasculară periferică scăzută. De asemenea, au fost depistate schimbări cardiace manifestate prin disfuncție diastolică a VS, suprasolicitare a cordului cu volum și dereglări ale funcției electrofiziologice a cordului. Modificările hemodinamicii pulmonare sunt reprezentate de SHP și de HTPP, iar perturbările hemodinamicii renale – de SHR. Studiul evidențiază rolul sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), al prostaglandinei E-2 (PGE-2) și al endotelinei-1 (ET-1) în evoluția dereglărilor circulatorii în ciroza hepatică. A fost demonstrat că medicamentele utilizate în calitate de hipotensoare portale la pacienții cu ciroză hepatică acționează prin diverse mecanisme asupra parametrilor care caracterizează hemodinamica centrală și cea regională. Utilizarea corectă a diverselor grupe de hipotensoare portale ameliorează hemodinamica centrală și periferică la bolnavii cu ciroză hepatică. De asemenea, a fost demonstrat faptul că propranololul (β -blocant neselectiv) ameliorează hemodinamica portală mai evident în ciroza hepatică decompensată (clasele Child-Pugh B și C), iar losartanul (blocant al receptorilor AT_1 ai angiotensinei II) îmbunătățește hemodinamica portală mai evident la pacienții cu ciroză compensată (clasa Child-Pugh A).

Valoarea aplicativă a lucrării. Rezultatele lucrării argumentează necesitatea de a investiga pacienții cu ciroză hepatică în vederea depistării precoce a modificărilor hemodinamice. Administrarea terapiei adecvate de corecție a perturbărilor hemodinamice cirogene ameliorează hemodinamica centrală și cea regională, îndepărtând avansarea complicațiilor hemodinamice grave ale cirozei hepatice.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere: 1) La pacienții cu ciroză hepatică se dezvoltă modificări importante ale hemodinamicii centrale care agravează evoluția bolii: circulație hiperdinamică sistemică, rezistență vasculară periferică (RVP) redusă, dilatarea cavităților cordului prin suprasolicitare cu volum, disfuncție diastolică a VS și tulburări ale funcției electrofiziologice a cordului. 2) HTPP este o complicație rară a cirozei hepatice și se dezvoltă mai frecvent în stadiul de decompensare a bolii. Dezvoltarea SHP nu depinde de gradul de avansare al procesului cirotic. 3) Dereglările profunde ale circulației intrahepatice la pacienții cu ciroză hepatică conduc la dezvoltarea hipertensiunii portale care avansează pe măsura progresării procesului cirotic. 4) Afectarea hemodinamicii renale este prezentă deja în ciroza compensată, se agravează în stadiul de decompensare a bolii și atinge nivel maxim de afectare în ciroza decompensată complicată cu SHR. 5) La pacienții cu ciroză hepatică este activat SRAA, este elevat nivelul seric al ET-1, iar nivelul seric al vasodilatatorului local PGE-2 este scăzut. 6) Eficiența tratamentului cu β -blocante neselective (propranolol și carvedilol) este semnificativ mai evidentă în ciroza hepatică decompensată, iar eficiența tratamentului cu losartan și a tratamentului combinat cu propranolol și losartan este superioară în ciroza hepatică compensată. 7) Tratamentul de lungă durată cu losartan a demonstrat o creștere semnificativă și continuă a vitezei medii a fluxului sanguin în vena portă și o descreștere a indicelui de rezistență și a indicelui pulsatil în artera hepatică, aceste modificări fiind, probabil, determinate de reducerea gradului de fibroză hepatică.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost implementate în activitatea secțiilor de Gastroenterologie, de Boli interne nr.1 și Boli interne nr.2 a SCM „Sfânta Treime”, secția de Hepatologie a Spitalului Clinic Republican din Republica Moldova și în procesul didactic al Departamentului Medicină Internă a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Aprobarea rezultatelor. Materialele tezei au fost prezentate și discutate la conferințele anuale dedicate zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2000; 2001; 2002; 2011; 2012; 2014; 2015), la al VIII-lea Congres Național de Gastroenterologie (Timișoara, iunie 1999); la al X-lea Congres Național de Hepatologie (București, 2000); la a IX-a Conferință Națională de Gastroenterologie și Endoscopie Digestivă (București, 2000); la Conferința științifico-practică internațională „Gastroenterologie: actualități și specific autohton” (Chișinău, 2001); la a XXVII-a ședință a Uniunii Medicale Balcanice (Chișinău, 2002); la al XII-lea Congres Național de Hepatologie (București, 2002); la ședința Societății Interniștilor din Republica Moldova (Chișinău, 2002); la Conferința a II-a Republicană „Actualități în Gastroenterologie: aspecte terapeutice și chirurgicale” (Chișinău, 2003); la al XIII-lea Congres Național de Hepatologie (București, 2003); la Conferința „Gastroenterology week Freiburg 2004 (part III)”, (Freiburg, Germania, 2004); la Conferința „Disease Prevention in Hepatology and Gastroenterology, Gastro-Conference (Part II)”, (Berlin, Germania, 2005); la Conferința „Chronic Hepatitis: Metabolic, Cholestatic, Viral and Autoimmune, Falk Symposium 157”, (Freiburg, Germania, 2006); la Conferința „Liver Cirrhosis: From Pathophysiology to Disease Management. Falk Symposium 159” (Dresden, Germania, 2007); la al IV-lea Congres Național de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională (Chișinău, 2014); la al V-lea Congres Național de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională (Chișinău, 2015); la Săptămâna Europeană de Gastroenterologie (2013, Berlin, Germania); la Săptămâna Europeană de Gastroenterologie (2015, Barcelona, Spania); la al XXXIV-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie digestivă (Oradea, România, 2014); la al XXXV-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie digestivă (Iași, România, 2015); la al XXXVI-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie digestivă (Cluj-Napoca, România, 2016); la al 53-lea Congres Național de Cardiologie (Sinaia, România, 2014); la al 54-lea Congres Național de Cardiologie (Sinaia, România, 2015); la Conferința aniversară a IMSP Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime” la 40 de ani de la fondare (Chișinău, 2016).

Teza a fost discutată și aprobată la ședința comună a Disciplinelor de sinteze clinice și de cardiologie a Departamentului Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr. 1 din 26 august 2016), la ședința Seminarului științific extern de profil „Boli interne” din cadrul Consiliului Școlii Doctorale a UMF „Gr. T. Popa”, Iași (proces verbal nr. 1 din 21.12.2016) și la ședința Seminarului științific de profil din domeniul Științei medicale 321. Medicină generală, specialitatea: 321.01 Boli interne (gastroenterologie, hepatologie, nefrologie), 321.02 Endocrinologie, 321.08 Dermatologie și venerologie din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr. 3 din 23.01.2017).

Publicații la tema tezei. Rezultatele studiului au fost expuse în 59 de lucrări științifice publicate, din care 1 monografie, patru articole în ediții internaționale, 26 de articole în reviste naționale, 24 de teze la congrese și conferințe internaționale și două la foruri naționale, inclusiv 14 lucrări științifice fără coautori.

Volumul și structura tezei. Teza este scrisă în limba română, tehnoredactată la calculator, compartimentată tradițional și include: foaia de titlu, foaia privind dreptul de autor, rezumate în limbile română, engleză și rusă, lista abrevierilor, cuprins, introducere, 6 capitole, concluzii generale și recomandări, referințe bibliografice, anexe, declarația privind asumarea răspunderii, CV-ul autorului. Teza este expusă pe 192 de pagini de text de bază, conține 11 anexe, 22 de figuri și 59 de tabele. Teza este fundamentată pe 340 de referințe bibliografice.

Cuvinte cheie: ciroză hepatică, modificări hemodinamice, hipertensiune portală, β -blocante, blocante ai receptorilor AT_1 ai angiotensinei II, tratament.

CONȚINUTUL TEZEI

1. MODIFICĂRILE HEMODINAMICII CENTRALE, PULMONARE, HEPATICE ȘI RENALE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ (revista literaturii)

Este expusă sinteza cercetărilor efectuate în domeniul modificărilor hemodinamice la pacienții cu ciroză hepatică. Sunt elucidate mecanismele patofiziologice care contribuie la dezvoltarea dereglărilor circulației sanguine în ciroza hepatică [16-23]. Este menționat rolul vasodilatatoarelor și vasoconstrictoarelor în patofiziologia modificărilor hemodinamice în ciroza hepatică [24-27]. Sunt descrise particularitățile hemodinamicii centrale la pacienții cu ciroză hepatică, menționând importanța dezvoltării circulației hiperdinamice sistemice [12,13]. Sunt analizate rezultatele cercetărilor cu referire la funcția cordului la pacienții cu ciroză hepatică, este descrisă „cardiomio-patia cirotică” care include disfuncția sistolică și diastolică a VS, precum și dereglările funcției electrofiziologice a cordului [28-30]. Sunt reflectate particularitățile dereglărilor hemodinamicii pulmonare în ciroza hepatică, evidențiindu-se două forme diametral opuse de dereglări vasculare atât după mecanismele patofiziologice de apariție, cât și după modificările anatomice: SHP și HTPP [31-34]. Este descrisă hemodinamica hepatică la pacienții cu ciroză hepatică, o atenție deosebită acordându-se sindromului de hipertensiune portală [7]. Sunt elucidate particularitățile hemodinamicii renale în ciroza hepatică și impactul dereglărilor circulației sanguine renale asupra evoluției și prognosticului bolii [35-37]. De asemenea, sunt analizate metodele de tratament a modificărilor hemodinamice în ciroza hepatică [38-40].

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

Materialul clinic a fost selectat la baza secției de hepatologie a Spitalului Clinic Republican și secției de gastroenterologie a Spitalului Clinic Municipal ”Sfânta Treime”. Pentru a realiza scopul și obiectivele cercetării au fost planificate două studii: un studiu de cohortă și unul clinic controlat.

În studiul observațional au fost incluși 384 pacienți cu ciroză hepatică de etiologie virală B, C și D, care au fost divizați în trei loturi de bază în funcție de stadiul evolutiv al cirozei hepatice: clasa Child-Pugh A (n=128), clasa Child-Pugh B (n=135) și clasa Child-Pugh C (n=121). Lotul de comparație a constituit din 135 de pacienți cu hepatită cronică, iar lotul de control a inclus 135

de persoane sănătoase. Metodele de explorare au presupus: examenul clinic obiectiv și investigații paraclinice (explorări hematologice, biochimice, determinarea activității reninei plasmatică, aldosteronului seric, endotelinei-1 serice și prostaglandinei E-2 serice, determinarea gazelor sanguine, ecografie abdominală cu Dopplerografia venei porte, venei splenice și arterelor renale, ecocardiografie Duplex color, endoscopie digestivă superioară, ECG, determinarea timpului efectuării exercițiului fizic (TEEF) și a TEF). Așadar, pentru cercetare au fost create cinci loturi: subiecți sănătoși (lotul nr. 1), pacienți cu hepatită cronică (lotul nr. 2), pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A (lotul nr. 3), pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B (lotul nr. 4) și pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C (lotul nr. 5).

Studiul clinic controlat a fost proiectat pentru a determina eficacitatea tratamentului farmacologic cu medicamente cu efect hipotensor portal asupra hemodinamicii centrale și portale la pacienții cu ciroză hepatică. Pentru realizarea studiului clinic controlat au fost create 5 subgrupe: pacienți cu ciroză hepatică care au administrat tratament standard plus propranolol (subgrupa 1), pacienți cu ciroză hepatică care au administrat tratament standard plus carvedilol (subgrupa 2), pacienți cu ciroză hepatică care au administrat tratament standard plus losartan (subgrupa 3), pacienți cu ciroză hepatică care au administrat tratament standard plus tratament combinat cu propranolol și losartan (subgrupa 4) și pacienți cu ciroză hepatică care au administrat numai tratament standard (subgrupa 5). Inițial, peste 1 lună de tratament și peste 6 luni de tratament a fost efectuat examenul clinic obiectiv și investigații paraclinice (explorări hematologice, biochimice, ecografie abdominală cu Dopplerografia venei porte și venei splenice, ecocardiografie Duplex color, ECG, aprecierea TEEF și a TEF).

Pacienții din subgrupa 1 au administrat propranolol în doze 30 – 120 mg/24 ore divizate în 3 prize (n=51). Doza propranololului a fost apreciată individual, inițial administrându-se 30 mg/zi, după care a fost majorată până la atingerea reducerii FCC cu 25% din inițial. Doza de administrare a carvedilolului la pacienții cu ciroză hepatică din subgrupa 2 a constituit 6,25 – 25 mg/24 ore, care a fost apreciată individual, respectându-se același principiu ca și în cazul administrării propranololului (n=52). În subgrupa 3, losartanul a fost administrat într-o priză unică în doze 12,5 – 50 mg (n=51), luându-se în considerație valorile tensiunii arteriale (nu mai joase de 90/60 mmHg). Administrarea tratamentului combinat cu propranolol și losartan pacienților din subgrupa 4 a fost efectuată conform acelorași principii, care au fost expuse mai sus pentru administrarea propranololului și losartanului (n=52). Pacienții cu ciroză hepatică din subgrupa 5 au administrat tratament standard (n=52), care nu a inclus β -blocante și blocante ale receptorilor AT_1 ai angiotensinei II, dar au administrat furosemid (conform diurezei), preparate de potasiu (conform ionogramei) și silimarină.

Datele investigațiilor au fost prelucrate computerizat prin metodele de analiză variațională, dispersională, corelațională, descriptivă și discriminantă. Dependența statistică dintre parametrii calitativi s-au prezentat prin tabele de contingență, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și coloanelor s-a folosit criteriul „CHI²” (χ^2). Pentru estimarea diferențelor semnificative în valorile ponderilor probelor pozitive a două grupe s-a utilizat criteriul U-Fischer. Pentru estimarea diferențelor semnificative în mediile a două grupe s-a utilizat criteriul Student. Testarea dinamicii parametrilor de grup s-a efectuat prin testul T criteriu de selecții coerente. Testarea egalității a trei și mai multe medii s-a realizat prin analiza dispersională (procedeu ANOVA).

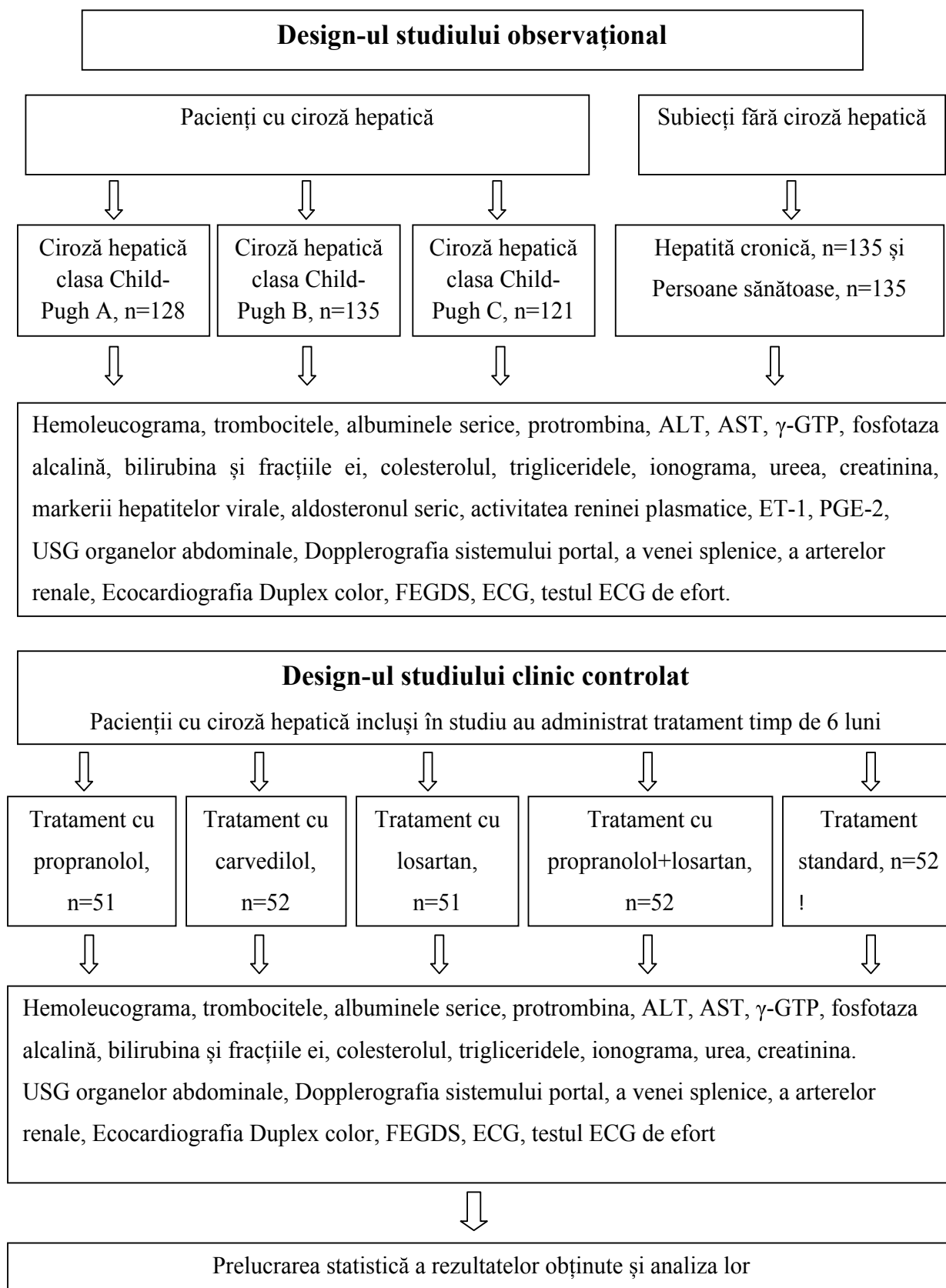


Figura 2.1. Design-ul studiului

3. MODIFICĂRILE HEMODINAMICII CENTRALE ȘI CELEI REGIONALE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

3.1. Modificările parametrilor hemodinamicii centrale la pacienții cu ciroză hepatică

Rezultatele cercetării au relevat diferențe semnificative ale unor parametri ai hemodinamicii centrale la pacienții cu diferit stadiu evolutiv al cirozei hepatice, în comparație cu pacienții cu hepatită cronică și cu persoanele sănătoase, care au fost incluse în studiu.

A fost atestat că diametrul atriului stâng (AS) este crescut semnificativ la pacienții cu ciroză hepatică, în comparație cu subiecții sănătoși și cu pacienții cu hepatită cronică. Conform rezultatelor din tabelul 3.1, diferența dintre diametrul AS la persoanele sănătoase și la pacienții cu hepatită cronică, în comparație cu același parametru la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A și B este statistic semnificativă ($p < 0,01$), iar comparativ cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C, diferența este foarte semnificativă ($p < 0,0001$). De asemenea, s-a determinat o diferență semnificativă a diametrului AS la pacienții cu diferite stadii evolutive ale cirozei hepatice: odată cu progresarea procesului cirotic, crește semnificativ diametrul AS.

Tabelul 3.1

Parametrii principali ai funcției părții stângi a cordului la subiecții incluși în studiu ($M \pm m$)

Loturi						
Parametri	Persoane sănătoase (lotul 1), n=135	Hepatită cro- nică (lotul 2), n=135	Ciroză hepatică clasa Child-Pu- gh A (lotul 3), n=128	Ciroză hepatică clasa Child-Pu- gh B (lotul 4), n=135	Ciroză he- patică clasa Child-Pugh C (lotul 5), n=121	Diferența dintre loturile de studiu (p)
Diametrul AS (cm)	3,41 $\pm$ 0,1	3,42 $\pm$ 0,08	3,78 $\pm$ 0,6	4,02 $\pm$ 0,5	4,25 $\pm$ 0,4	$p_{1,2-3,4} < 0,01$ $p_{1,2-5} < 0,0001$ $p_{3-4} < 0,05$ $p_{3-5} < 0,01$ $p_{4-5} < 0,05$
VTD al VS (ml)	112,8 $\pm$ 4,1	113,4 $\pm$ 3,7	119,6 $\pm$ 1,6	122,3 $\pm$ 2,1	129,5 $\pm$ 2,0	$p_{1,2-5} < 0,05$
VTS al VS (ml)	35,9 $\pm$ 1,9	36,4 $\pm$ 2,0	42,7 $\pm$ 1,2	43,1 $\pm$ 0,9	42,9 $\pm$ 0,7	
IC (l/min/m ²)	2,65 $\pm$ 0,08	2,72 $\pm$ 0,07	2,95 $\pm$ 0,5	3,56 $\pm$ 0,7	4,68 $\pm$ 0,7	$p_{1,2,3-4} < 0,05$ $p_{1,2,3-5} < 0,01$ $p_{4-5} < 0,05$
Raportul E/A	1,05 $\pm$ 0,04	1,02 $\pm$ 0,08	0,96 $\pm$ 0,07	0,90 $\pm$ 0,06	0,80 $\pm$ 0,07	$p_{1,2-4} < 0,05$ $p_{1,2-5} < 0,01$ $p_{3-5} < 0,05$
TRIV (ms)	85,8 $\pm$ 2,3	88,5 $\pm$ 2,0	94,6 $\pm$ 1,1	104,3 $\pm$ 1,2	118,2 $\pm$ 1,4	$p_{1,2-4} < 0,05$ $p_{1,2-5} < 0,01$ $p_{3-5} < 0,05$

Notă: p_{x-y} – diferența statistică dintre loturile de cercetare, unde x și y reprezintă numărul lotului de studiu.

Volumul telediastolic (VTD) al VS crește paralel cu avansarea procesului patologic în ficat, dar o diferență statistic semnificativă a acestui indice s-a depistat numai dintre persoanele sănătoase și pacienții cu hepatită cronică, în comparație cu pacienții cu ciroza hepatică decompensată, clasa Child-Pugh C ($p < 0,05$).

Valorile medii ale indicelui cardiac (IC) le depășesc pe cele normale numai în lotul pacienților cu ciroză hepatică decompensată (clasa Child-Pugh C). Diferența dintre subiecții sănătoși, pacienții cu hepatită cronică și cei cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A, în raport cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C este semnificativă ($p < 0,01$). Analiza statistică a evidențiat o diferență statistic semnificativă a IC la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B, față de pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C ($p < 0,05$).

Funcția diastolică a VS a fost cercetată prin determinarea $V_{\max E}$, $V_{\max A}$, al raportului E/A și al timpului relaxării isovolumetrice (TRIV). A fost depistată o diferență semnificativă a raportului E/A la persoanele sănătoase și la pacienții cu hepatită cronică, în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B ($p < 0,05$) și cu cei cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C ($p < 0,01$). De asemenea, a fost atestată o diferență semnificativă a raportului E/A dintre pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A și cei cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C ($p < 0,05$). Deci în ciroza hepatică raportul E/A are valori mai mici de 1 și descrește semnificativ în stadiile de decompensare a bolii.

La pacienții cu ciroză hepatică au fost depistate modificări importante ale parametrilor care caracterizează funcția părții drepte a cordului.

Tabelul 3.2

Parametrii principali ai funcției părții drepte a cordului la subiecții incluși în studiu
($M \pm m$)

Loturi	Persoane sănătoase (lotul 1), n=135	Hepatită cronică (lotul 2), n=135	Ciroză hepatică clasa Child-Pugh A (lotul 3), n=128	Ciroză hepatică clasa Child-Pugh B (lotul 4), n=135	Ciroză hepatică clasa Child-Pugh C (lotul 5), n=121	Diferența dintre loturile de studiu (p)
Parametri						
Diametrul AD (cm)	3,68 $\pm$ 0,07	3,96 $\pm$ 0,05	4,14 $\pm$ 0,06	4,38 $\pm$ 0,08	4,81 $\pm$ 0,09	$p_{1,2-3} < 0,05$ $p_{1,2-4,5} < 0,0001$ $p_{3-4} < 0,05$ $p_{4-5} < 0,01$
Diametrul VD (cm)	2,39 $\pm$ 0,06	2,57 $\pm$ 0,05	2,72 $\pm$ 0,03	2,87 $\pm$ 0,04	2,92 $\pm$ 0,06	$p_{1,2-3,4} < 0,05$ $p_{1,2-5} < 0,01$ $p_{3-4,5} < 0,05$ $p_{4-5} < 0,05$

Notă: p_{x-y} – diferența statistică dintre loturile de cercetare, unde x și y reprezintă numărul lotului de studiu.

Conform rezultatelor reprezentate în tabelul 3.2, pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A au diametrul atriului drept (AD) semnificativ mai mare, în comparație cu persoanele sănătoase și cu pacienții cu hepatită cronică ($p < 0,05$), iar diferența diametrului AD dintre subiecții sănătoși și pacienții cu hepatită cronică, pe de o parte, comparativ cu pacienții cu ciroză hepatică Child-Pugh B și C, pe de altă parte, este foarte semnificativă ($p < 0,0001$).

Diametrul ventriculului drept (VD), de asemenea, a fost depistat cu modificări importante la pacienții cu ciroză hepatică. Deci la pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh A, B și C, diametrul VD este semnificativ mai mare, în comparație cu persoanele sănătoase și cu pacienții cu hepatită cronică. A fost atestată o diferență semnificativă a diametrului VD la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B, în comparație cu clasa Child-Pugh A ($p < 0,05$) și la pacienții cu ciroză

hepatică clasa Child-Pugh C, comparativ cu clasa Child-Pugh B ($p<0,05$). Ca și în cazul diametrului AD, se poate de menționat faptul, că diametrul VD, de asemenea, crește pe măsură ce ciroza hepatică avansează.

Dereglările funcției electrofiziologice a cordului au fost cercetate utilizând electrocardiografia cu 12 derivații. S-a apreciat intervalul QTc, care a fost depistat prelungit la 161 de pacienți cu ciroză hepatică (41,9%) din cei 384 de cercetați. Conform stadiilor evolutive ale cirozei hepatice, pacienții cu interval QT prelungit s-au repartizat în felul următor: ciroză hepatică clasa Child-Pugh A – 21 de pacienți (13%), ciroză hepatică clasa Child-Pugh B – 42 de pacienți (26,1%) și ciroză hepatică clasa Child-Pugh C – 98 de pacienți (60,9%). La persoanele sănătoase și la pacienții cu hepatită cronică nu s-au depistat creșteri ale intervalului QT peste valorile normale. A fost constatat că intervalul QTc la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C este semnificativ mai mare, în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A (501 ± 39 vs 431 ± 34 , $p<0,05$).

TEEF și TEF descresc pe măsură ce procesul patologic cronic în ficat avansează. Este important de menționat faptul că chiar și pacienții cu hepatită cronică au TEF scăzută semnificativ, în comparație cu persoanele sănătoase ($10,98\pm0,48$ METs vs $8,85\pm0,46$ METs, $p<0,05$). Pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A au dat dovadă de TEF mai joasă, comparativ cu persoanele sănătoase ($7,84\pm0,35$ METs vs $8,85\pm0,46$ METs, $p<0,05$) și cu pacienții cu hepatită cronică ($7,84\pm0,35$ METs vs $10,98\pm0,48$ METs, $p<0,01$). În cazul pacienților cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B rezultatele comparative se prezintă în modul următor: TEF este semnificativ mai joasă, în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A ($6,35\pm0,31$ METs vs $7,84\pm0,35$ METs, $p<0,05$), este mult mai joasă, față de pacienții cu hepatită cronică ($6,35\pm0,31$ METs vs $8,85\pm0,46$ METs, $p<0,01$) și este foarte semnificativ mai joasă, în raport cu persoanele sănătoase ($6,35\pm0,31$ METs vs $10,98\pm0,48$ METs, $p<0,0001$). Cea mai scăzută TEF a fost depistată la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C ($4,61\pm0,29$ METs).

Ținând cont de rezultatele studiului expuse în acest subcapitol, se poate de constatat că pacienții cu ciroză hepatică prezintă modificări semnificative ale hemodinamicii centrale. Au fost depistate modificări semnificative ale părții stângi, ale părții drepte a cordului, semne de circulație hiperdinamică, dereglări ale funcției electrofiziologice a cordului și scăderea TEF. Este important de menționat următorul fapt: aceste modificări progresează, pe măsură ce procesul cirotic avansează.

3.2. Modificările parametrilor hemodinamicii pulmonare la pacienții cu ciroză hepatică

Hemodinamica pulmonară a fost cercetată utilizând ecocardiografia Doppler color. De asemenea, a fost efectuată gazometria arterială. Ecocardiografic au fost determinate timpul accelerării fluxului pulmonar (TAFP) și presiunea sistolică în artera pulmonară (PSAP).

Conform rezultatelor studiului, TAFP s-a depistat modificat la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B și C, în comparație cu persoanele sănătoase și cu pacienții cu hepatită cronică ($p<0,05$). Este necesar de remarcat faptul, că la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C TAFP este redus semnificativ, comparativ cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A ($p<0,05$).

Tabelul 3.3

Parametrii ecocardiografici ai hemodinamicii pulmonare la subiecții incluși în studiu (M±m)

Loturi	Persoane sănătoase (lotul 1), n=135	Hepatită cronică (lotul 2), n=135	Ciroză hepatică clasa Child-Pugh A (lotul 3), n=128	Ciroză hepatică clasa Child-Pugh B (lotul 4), n=135	Ciroză hepatică clasa Child-Pugh C (lotul 5), n=110	Diferența dintre loturile de studiu (p)
Parametri						
TAFP (ms)	141,3±4,8	139,1±4,4	135,6±3,2	123,7±3,1	117,8±3,0	$p_{1,2-4,5} < 0,05$ $p_{3-5} < 0,05$
P S A P (mmHg)	21,9±1,7	22,8±1,3	23,2±0,8	24,1±0,7	27,7±1,2	$p_{1,2,3-5} < 0,05$

Notă: p_{x-y} – diferența statistică dintre loturile de cercetare, unde x și y reprezintă numărul lotului de studiu.

Valorile medii ale PSAP s-au depistat normale la subiecții sănătoși, la pacienții cu hepatită cronică și la pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh A și B. La pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C valorile medii ale PSAP corespund gradului ușor de hipertensiune pulmonară. Din cei 384 de pacienți cu ciroză hepatică incluși în studiu, HTPP au avut 22 de pacienți (5,7%). HTPP de grad ușor au avut 14 pacienți (3,6%), HTPP de grad mediu au avut 5 pacienți (1,3%), iar HTPP de grad sever au avut doar 3 pacienți (0,8%). Sumând pacienții cu HTPP de grad mediu și cei cu HTPP de grad sever, obținem următoarele: numai 8 pacienți din cei 384 de bolnavi cu ciroză incluși în studiu au prezentat hipertensiune pulmonară de grad mediu-sever (2,1%). Analizând rezultatele de mai sus, se poate menționa faptul că HTPP este un fenomen rar întâlnit în ciroza hepatică. Totuși pe măsură ce ciroza hepatică progresează, frecvența HTPP este mai mare. Deci se poate concluziona că instalarea HTPP este mai frecventă în ciroza decompensată.

În conformitate cu indicii din tabelul 3.4 se poate de afirmat că nu s-a depistat o diferență semnificativă a valorilor medii ale saturației cu O_2 între persoanele sănătoase, pacienții cu hepatită cronică, pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A și cei cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B, nici în clinostatism, și nici peste 10 minute de aflare în ortostatism ($p > 0,05$). Însă a fost reliefat faptul, că saturația cu O_2 la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C este redusă semnificativ, în comparație cu persoanele sănătoase, cu pacienții cu hepatită cronică și cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A ($p < 0,05$).

Tabelul 3.4

Saturația cu O_2 la pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh A, B și C, la pacienții cu hepatită cronică și la subiecții sănătoși incluși în studiu (M±m)

Loturi	Persoane sănătoase (lotul 1), n=25	Hepatită cronică (lotul 2), n=25	Ciroză hepatică clasa Child-Pugh A (lotul 3), n=25	Ciroză hepatică clasa Child-Pugh B (lotul 4), n=25	Ciroză hepatică clasa Child-Pugh C (lotul 5), n=25	Diferența dintre loturile de studiu (p)
Parametri						
SaO ₂ în clinostatism (%)	97,4±3,5	98,1±2,9	97,1±4,3	95,5±3,8	92,1±3,2	$p_{1,2,3-5} < 0,05$
SaO ₂ în ortostatism de 10 min (%)	97,1±3,2	97,9±3,0	97,3±3,9	94,9±3,5	91,6±3,1	$p_{1,2,3-5} < 0,05$

Notă: p_{x-y} – diferența statistică dintre loturile de cercetare, unde x și y reprezintă numărul lotului de studiu.

Analiza statistică nu a atestat diferențe semnificative la subiecții din același lot de studiu, în cazul în care au fost comparate valorile medii ale saturației cu O_2 în poziție culcat pe spate și

peste 10 minute de aflare în poziție verticală. Totuși au fost identificați 12 pacienți cu ciroză hepatică la care s-a depistat ortodeoxie (16%). Conform stadiului evolutiv al cirozei hepatice, cei 12 pacienți suspecți pentru SHP s-au repartizat în modul următor: 3 pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A, 4 pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B și 5 pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C.

3.3. Dereglările indicilor hemodinamicii hepatice la pacienții cu ciroză hepatică

Pentru cercetarea hemodinamicii hepatice a fost utilizată ecografia Duplex color. Au fost apreciate diametrul venei porte (VP), diametrul venei splenice (VSp), viteza medie a fluxului sanguin (VmeanFS) în VP, VmeanFS în VSp, VmeanFS în artera hepatică (AH), volumul fluxului sanguin (VoFS) în VP, VoFS în VSp și VoFS în AH, indicele de rezistență (IR) și indicele pulsatil (IP) în AH.

Tabelul 3.5

Diametrul VP, VmeanFS în VP, VoFS în VP, IR și IP în AH la subiecții incluși în studiu (M±m)

Loturi	Persoane sănătoase (lotul 1), n=135	Hepatită cronică (lotul 2), n=135	Ciroză hepatică clasa Child-Pugh A (lotul 3), n=128	Ciroză hepatică clasa Child-Pugh B (lotul 4), n=135	Ciroză hepatică clasa Child-Pugh C (lotul 5), n=110	Diferența dintre loturile de studiu (p)
Diametrul VP (mm)	10,1±0,3	11,3±0,3	13,4±0,2	14,3±0,2	15,4±0,3	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1,2-3}<0,01$ $p_{1,2-4,5}<0,0001$ $p_{3-4}<0,05$ $p_{3-5}<0,01$ $p_{4-5}<0,05$
VmeanFS în VP (cm/s)	20,5±0,9	22,3±2,1	13,3±0,8	11,7±0,6	10,1±0,7	$p_{1,2-3}<0,01$ $p_{1,2-4,5}<0,0001$ $p_{3-4}<0,05$ $p_{3-5}<0,01$ $p_{4-5}<0,05$
VoFS în VP (ml/min)	1011±51	1127±115	1391±58	997±59	858±32	$p_{1,2-3}<0,01$ $p_{1,2-5}<0,01$ $p_{3-4}<0,01$ $p_{3-5}<0,0001$ $p_{4-5}<0,05$
IR în AH	0,53±0,018	0,55±0,017	0,72±0,019	0,75±0,017	0,81±0,019	$p_{1,2-3,4}<0,01$ $p_{1,2-5}<0,0001$ $p_{3,4-5}<0,01$
IP în AH	0,91±0,015	0,93±0,018	1,22±0,021	1,56±0,023	1,78±0,026	$p_{1,2-3}<0,05$ $p_{1,2-4}<0,01$ $p_{1,2-5}<0,0001$ $p_{3-5}<0,01$ $p_{4-5}<0,05$

Notă: p_{x-y} – diferența statistică dintre loturile de cercetare, unde x și y reprezintă numărul lotului de studiu.

Rezultatele studiului au arătat că la persoanele sănătoase și la pacienții cu hepatită cronică valorile medii ale diametrului VP nu le depășesc pe cele normale (<13 mm). Cu toate acestea, s-a depistat o diferență statistic semnificativă a diametrului VP dintre subiecții sănătoși și pacienții cu hepatită cronică (10,1±0,3 mm vs 11,3±0,3 mm, $p<0,05$). Deci putem evidenția faptul că hemo-

dinamica intrahepatică la pacienții cu hepatită cronică suferă unele modificări, în comparație cu hemodinamica ficatului sănătos. Diametrul VP la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A este dilatat semnificativ, în comparație cu persoanele sănătoase și cu pacienții cu hepatită cronică ($p < 0,01$). Iar diferența dintre pacienții în stadiile de decompensare a cirozei hepatice (clasele Child-Pugh B și C), comparativ cu persoanele sănătoase și cu pacienții cu hepatită cronică este foarte semnificativă ($p < 0,0001$). Au fost depistate diferențe semnificative ale diametrului VP la pacienții cu ciroză hepatică cu diferite stadii evolutive: la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B diametrul VP este semnificativ mai dilatat, față de cei cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A ($14,3 \pm 0,2$ mm vs $13,4 \pm 0,2$ mm, $p < 0,05$), iar același indice la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C este mai dilatat semnificativ, în raport cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B ($15,4 \pm 0,3$ vs $14,3 \pm 0,2$ mm, $p < 0,05$).

Valorile medii ale IR în AH au fost normale la persoanele sănătoase și la pacienții cu hepatită cronică, iar la pacienții cu ciroză hepatică – crescute. Analiza statistică a arătat că diferența valorilor medii ale IR în AH la pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh A și B, în comparație cu persoanele sănătoase și pacienții cu hepatită cronică este semnificativă ($p < 0,01$), iar diferența valorilor medii ale IR în AH la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C, comparativ cu persoanele sănătoase și pacienții cu hepatită cronică este chiar foarte semnificativă ($p < 0,001$). A fost identificată o diferență semnificativă ale valorilor medii ale IR în AH între loturile de pacienți cu ciroză hepatică: pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C au avut IR în AH semnificativ mai mare, în raport cu cei cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh A și B ($p < 0,01$).

3.4. Evaluarea parametrilor hemodinamicii renale la pacienții cu ciroză hepatică

Hemodinamica renală a fost evaluată cu ajutorul ecografiei Doppler. Obiectul cercetării au fost arterele renale. Utilizând tehnicile dopplerografice, s-au apreciat VmeanFS în trunchiurile arterei renale drepte (ARD) și arterei renale stângi (ARS), a fost calculat IR și IP în aceste vase.

Valorile VmeanFS în ARD și în ARS au fost reduse semnificativ la pacienții cu ciroză hepatică, în comparație cu persoanele sănătoase și cu pacienții cu hepatită cronică. VmeanFS în ARS a fost aproape asemănătoare și fără diferențe semnificative, în comparație cu VmeanFS în ARD. Din tabelul 3.6 reiese că, VmeanFS în ARD și în ARS este redusă semnificativ la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C, decât la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A ($p < 0,01$) și la cei cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B ($p < 0,05$).

IR și IP în arterele renale sunt crescute semnificativ la pacienții cu ciroză hepatică, în comparație cu persoanele sănătoase și cu pacienții cu hepatită cronică. IR și IP în arterele renale cresc pe măsură ce procesul patologic în ficat progresează. La pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A, valorile IR și IP în arterele renale sunt semnificativ crescute, în comparație cu persoanele sănătoase și cu pacienții cu hepatită cronică ($p < 0,05$). Diferențe semnificative ale valorilor IR și ale IP în arterele renale au fost depistate între loturile de pacienți cu ciroză hepatică: la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C valorile IR și IP în arterele renale au fost crescute semnificativ, față de pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A ($p < 0,001$) și de cei cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B ($p < 0,01$).

Tabelul 3.6

**Viteza medie a fluxului sanguin, indicele de rezistență și indicele pulsatil
în arterele renale la subiecții incluși în studiu (M±m)**

Loturi	Persoane sănătoase (lotul 1), n=135	Hepatită cro- nică (lotul 2), n=135	Ciroză hepatică clasa Child-Pu- gh A (lotul 3), n=128	Ciroză hepatică clasa Child-Pugh B (lotul 4), n=135	Ciroză hepatică clasa Child-Pu- gh C (lotul 5), n=110	Diferența dintre loturile de studiu (p)
Parametri						
VmeanFS în ARD (cm/s)	25,7±2,8	25,4±1,9	22,7±1,5	20,2±1,7	16,6±0,9	$p_{1,2-3} < 0,05$ $p_{1,2-4} < 0,01$ $p_{1,2-5} < 0,0001$ $p_{3-5} < 0,01$ $p_{4-5} < 0,05$
VmeanFS în ARS (cm/s)	26,1±2,6	24,9±2,0	22,4±1,4	20,3±1,5	17,2±0,8	$p_{1,2-3} < 0,05$ $p_{1,2-4} < 0,01$ $p_{1,2-5} < 0,0001$ $p_{3-5} < 0,01$ $p_{4-5} < 0,05$
IR în ARD	0,64±0,007	0,63±0,006	0,69±0,008	0,73±0,01	0,84±0,01	$p_{1,2-3} < 0,05$ $p_{1,2-4} < 0,01$ $p_{1,2-5} < 0,0001$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} < 0,01$
IP în ARD	1,01±0,01	1,08±0,02	1,21±0,01	1,29±0,02	1,58±0,01	$p_{1,2-3} < 0,05$ $p_{1,2-4} < 0,01$ $p_{1,2-5} < 0,0001$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} < 0,01$
IR în ARS	0,65±0,008	0,62±0,007	0,68±0,009	0,74±0,02	0,85±0,02	$p_{1,2-3} < 0,05$ $p_{1,2-4} < 0,01$ $p_{1,2-5} < 0,0001$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} < 0,01$
IP în ARS	1,02±0,01	1,06±0,02	1,23±0,01	1,28±0,02	1,59±0,01	$p_{1,2-3} < 0,05$ $p_{1,2-4} < 0,01$ $p_{1,2-5} < 0,0001$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} < 0,01$

Notă: p_{x-y} – diferența statistică dintre loturile de cercetare, unde x și y reprezintă numărul lotului de studiu.

Sindrom hepatorenal (SHR) a fost depistat la 25 de pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C, ceea ce constituie 20,7% din numărul de pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C și 6,5% din numărul total de pacienți cu ciroză hepatică incluși în studiu (clasele Child-Pugh A, B și C).

În tabelul 3.7 sunt reprezentați parametrii hemodinamici pe trunchiul ARD și ARS la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C cu SHR și fără SHR.

Tabelul 3.7

Parametrii hemodinamici pe trunchiul arterelor renale la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C cu SHR și fără SHR (M±m)

Parametri	Ciroză hepatică Child-Pugh C cu SHR, n=25	Ciroză hepatică Child-Pugh C fără SHR, n=96	p
VmeanFS în ARD (cm/s)	14,5±0,7	17,4±0,6	p<0,05
VmeanFS în ARS (cm/s)	14,9±0,9	18,1±0,7	p<0,05
IR în ARD	0,89±0,01	0,81±0,013	p<0,05
IR în ARS	0,90±0,015	0,83±0,01	p<0,05
IP în ARD	1,63±0,012	1,54±0,015	p<0,05
IP în ARS	1,65±0,013	1,56±0,014	p<0,05

VmeanFS în trunchiul ARD și în trunchiul ARS este diminuată semnificativ la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C complicată cu SHR, în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C fără SHR (p<0,05). IR și IP în trunchiul ARD și în trunchiul ARS au fost depistate crescute semnificativ în ciroza hepatică cu SHR, în raport cu ciroza hepatică fără SHR (p<0,05).

4. CORELAȚIA MODIFICĂRILOR HEMODINAMICII CENTRALE ȘI REGIONALE CU PARAMETRII SISTEMULUI RENINĂ-ANGIOTENSINĂ-ALDOSTERON, CU ENDOTELINA-1, CU PROSTAGLANDINA E-2 ȘI CU INDICII BIOCHIMICI HEPATICI PRINCIPALI LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

4.1. Aldosteronul seric și activitatea reninei plasmatice la pacienții cu ciroză hepatică

La pacienții cu hepatită cronică valorile medii ale aldosteronului seric sunt în limitele normale. Însă la pacienții cu ciroză hepatică aldosteronul seric s-a depistat peste valorile normale. Analiza statistică a arătat că, diferența dintre valorile medii ale aldosteronului seric la pacienții cu ciroză hepatică este semnificativă, în comparație cu valorile medii ale aldosteronului la pacienții cu hepatită cronică. A fost depistată o diferență considerabilă a valorilor medii ale aldosteronului seric dintre loturile de studiu, care au inclus pacienți cu ciroză hepatică.

Tabelul 4.1

Aldosteronul seric și activitatea reninei plasmatice la pacienții cu hepatită cronică și ciroză hepatică clasele Child-Pugh A, B și C (M±m)

Loturi	Hepatită cronică (pacienți din lotul 2), n=23	Ciroză hepatică clasa Child-Pugh A (pacienți din lotul 3), n=22	Ciroză hepatică clasa Child-Pugh B (pacienți din lotul 4), n=23	Ciroză hepatică clasa Child-Pugh C (pacienți din lotul 5), n=22	Diferența dintre loturile de studiu (p)
Parametri					
Aldosteronul seric (pg/ml)	121,6±18,9	161,5±22,3	178,7±21,7	196,5±34,8	p _{2-3,4} <0,01 p ₂₋₅ <0,0001 p ₃₋₄ <0,05 p ₃₋₅ <0,01 p ₄₋₅ <0,05
Activitatea reninei (ng/ml/h)	0,79±0,15	1,45±0,44	1,48±0,48	1,74±0,87	p _{2-3,4} <0,01 p ₂₋₅ <0,0001 p ₃₋₄₋₅ <0,01

Notă: p_{x-y} – diferența statistică dintre loturile de cercetare, unde x și y reprezintă numărul lotului de studiu.

Rezultate studiului au arătat că în ciroza hepatică clasa Child-Pugh C, valorile medii ale activității reninei plasmatice sunt semnificativ elevate, față de pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh A și B ($p < 0,01$). Conform datelor prezentate în tabelul 4.1, se poate de afirmat că activitatea reninei plasmatice crește pe măsură ce ciroza hepatică progresează.

4.2. Endotelina-1 și prostaglandina E-2 la pacienții cu ciroză hepatică

Rezultatele cercetării au arătat că valorile medii ale ET-1 serice diferă semnificativ între loturile de studiu. S-a depistat o diferență semnificativă dintre ET-1 serică la pacienții cu hepatită cronică, în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A ($p < 0,05$), cu cei cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B ($p < 0,01$) și cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C ($p < 0,0001$). Au fost constatate diferențe semnificative ale ET-1 serice la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A, în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B ($p < 0,05$) și în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C ($p < 0,001$). De asemenea, a fost identificată o diferență semnificativă a valorilor medii ale ET-1 la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C, în raport cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B ($p < 0,05$).

Tabelul 4.2

Endotelina-1 și prostaglandina E-2 la pacienții cu hepatită cronică și ciroză hepatică clasele Child-Pugh A, B și C ($M \pm m$)

Loturi	Hepatită cronică (pacienți din lotul 2), n=23	Ciroză hepatică clasa Child-Pugh A (pacienți din lotul 3), n=22	Ciroză hepatică clasa Child-Pugh B (pacienți din lotul 4), n=23	Ciroză hepatică clasa Child-Pugh C (pacienți din lotul 5), n=22	Diferența din- tre loturile de studiu (p)
Parametri					
ET-1 (ng/ml)	0,47 $\pm$ 0,015	0,7 $\pm$ 0,021	1,65 $\pm$ 0,028	10,4 $\pm$ 0,064	$p_{2-3} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{2-5} < 0,0001$ $p_{3-4} < 0,01$ $p_{3-5} < 0,0001$ $p_{4-5} < 0,001$
PGE-2 (pg/ml)	21,9 $\pm$ 3,51	17,44 $\pm$ 2,65	13,8 $\pm$ 2,07	10,57 $\pm$ 0,82	$p_{2-3} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,05$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} < 0,05$

Notă: p_{x-y} – diferența statistică dintre loturile de cercetare, unde x și y reprezintă numărul lotului de studiu.

Din tabelul 4.2 reiese că, nivelurile serice ale vasodilatatorului cu acțiune locală PGE-2 au fost reduse la pacienții cu ciroză hepatică, în comparație cu pacienții cu hepatită cronică: Au fost depistate diferențe semnificative ale PGE-1 serice între pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A și cei cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B ($p < 0,05$), între pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A și pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C ($p < 0,001$), precum și dintre pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B și cei cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C ($p < 0,05$). Deci nivelurile serice ale vasodilatatorului cu acțiune locală PGE-2 descresc în ciroza hepatică și, îndeosebi, în ciroza hepatică decompensată.

4.3. Indicii biochimici hepatici principali la pacienții cu ciroză hepatică

Alaninaminotranferaza (ALAT) și aspartataminotransferaza (ASAT) serice sunt elevate semnificativ la pacienții cu hepatită cronică, în comparație cu persoanele sănătoase ($p < 0,0001$), cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A ($p < 0,001$), în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B ($p < 0,001$) și cu cei cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C ($p < 0,001$). Analizând rezultatele studiului de față s-a constatat că transaminazele serice descresc, pe măsură ce procesul cirotic avansează, ajungând la valori normale în ciroza hepatică clasa Child-Pugh C.

Valorile medii ale bilirubinei totale serice s-au depistat crescute la pacienții cu hepatită cronică și cresc progresiv în ciroza hepatică, pe măsură ce procesul cirotic avansează. La pacienții cu hepatită cronică s-a înregistrat o diferență semnificativă, comparativ cu subiecții sănătoși ($p < 0,01$). S-au depistat diferențe semnificative ale bilirubinemiei totale dintre pacienții cu hepatită cronică și cei cu ciroză hepatică: diferența dintre pacienții cu hepatită cronică și cei cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A este statistic semnificativă ($p < 0,05$), diferența dintre pacienții cu hepatită cronică și pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B este mai semnificativă ($p < 0,01$), iar cea dintre pacienții cu hepatită cronică și pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C este foarte semnificativă ($p < 0,001$).

Nivelurile serice ale protrombinei și ale albuminei au fost depistate normale la persoanele sănătoase și la pacienții cu hepatită cronică incluși în cercetare. Nu au fost atestate diferențe semnificative între aceste 2 loturi de studiu ($p > 0,05$). În loturile de pacienți cu ciroză hepatică valorile protrombinei serice descresc progresiv, pe măsură ce procesul patologic hepatic avansează: dacă la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A valorile medii ale protrombinei serice au constituit $68,6 \pm 12,9\%$, atunci la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B ele au fost $57,9 \pm 10,5\%$, iar la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C – $50,3 \pm 9,2\%$. Diferențele valorilor medii ale protrombinei serice dintre loturile de pacienți cu ciroză hepatică au fost semnificative. Date similare au fost obținute și în cazul analizei rezultatelor obținute cu referire la cercetarea albuminei serice.

4.4. Corelația aldosteronului, activității reninei plasmatice, endotelinei-1, prostaglandinei E-2, indicilor biochimici hepatici principali și stadiului evolutiv al cirozei hepatice cu modificările hemodinamice la pacienții cu ciroză hepatică

Au fost depistate corelații importante ale testelor de laborator cu modificările hemodinamice depistate la pacienții cu ciroză hepatică. Aldosteronul seric a corelat pozitiv cu FCC, cu IC, cu VTD al VS, cu diametrul AD, cu diametrul VD, cu diametrul VP și cu IR în AH. Totodată, aldosteronul seric a corelat negativ cu Pmean, cu RVP, cu TEF și cu VmeanFS în VP.

Activitatea reninei plasmatice a avut corelație pozitivă cu IC, cu VTD al VS, cu diametrele AD, VD, VP și cu IR în AH. Corelare negativă a activității reninei plasmatice a fost depistată cu Pmean, cu RVP, cu TEF și cu VmeanFS în VP.

ET-1 serică a corelat pozitiv cu FCC, cu IC, cu diametrele AD, VD, VP și cu IR în AH. ET-1 serică a corelat negativ cu Pmean, cu RVP, cu TEF și cu VmeanFS în VP.

Vasodilatatorul local PGE-2 a corelat pozitiv cu Pmean, cu RVP, cu diametrul VP și cu VmeanFS în VP. PGE-2 a corelat negativ cu FCC, cu IC, cu diametrele AD, VD, VP și cu IR în AH.

Bilirubina totală serică a avut o corelație pozitivă cu VoFS în VP și cu IR în AH și una negativă cu TEF. Protrombina, albuminele serice și nivelul trombocitelor în sângele periferic au corelat pozitiv cu Pmean și cu RVP. TEF a corelat pozitiv cu protrombina, cu albuminele serice și cu trombocitele sanguine. La rândul lor, protrombina, albuminele serice și nivelul trombocitelor în sângele periferic au corelat negativ și semnificativ cu FCC, cu IC, cu VTD al VS, cu diametrele AD și a VD, cu durata intervalului QT. Diametrul VP a corelat negativ cu protrombină și a corelat foarte puternic cu albuminele serice. Protrombina, albuminele serice și nivelul trombocitelor în sângele periferic au avut o corelație negativă și semnificativă cu IR în AH.

Scorul Child-Pugh a corelat pozitiv cu FCC, cu IC, cu VTD al VS, cu diametrele AD și a VD, cu PSAP, cu durata intervalului QT, cu diametrul VP și cu IR în AH. S-a constatat o corelare negativă a scorului Child-Pugh cu Pmean, cu RVP, cu raportul E/A, cu TEF și una foarte puternică cu VmeanFS în VP.

IC a corelat pozitiv cu durata intervalului QT și negativ cu TEF. VTD al VS, de asemenea, a corelat pozitiv cu durata intervalului QT și cu diametrul VP și a corelat negativ cu TEF. Durata intervalului QT a corelat pozitiv cu diametrul VP și negativ în raport cu VmeanFS în VP.

5. EFICACITATEA TRATAMENTULUI DE CORECȚIE A MODIFICĂRILOR HEMODINAMICE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ CU PROPRANOLOL, CARVEDILOL, LOSARTAN ȘI A TRATAMENTULUI COMBINAT CU PROPRANOLOL ȘI LOSARTAN

5.1. Evaluarea eficacității tratamentului cu propranolol asupra parametrilor hemodinamici la pacienții cu ciroză hepatică

În conformitate cu rezultatele cercetării se atestă că, diametrul AS a descrescut semnificativ peste 1 lună ($p < 0,05$) și, respectiv, peste 6 luni de tratament cu propranolol ($p < 0,01$), în comparație cu valorile inițiale. Valorile medii ale diametrului AS au fost depistate semnificativ descrescute peste 6 luni de terapie cu propranolol, comparativ cu cele ale diametrului AS peste 1 lună de tratament ($p < 0,05$). VTD al VS s-a redus semnificativ peste 6 luni de tratament cu propranolol, în comparație cu valorile inițiale ale VTD al VS și cu valorile VTD al VS peste 1 lună de tratament cu propranolol ($p < 0,05$).

În comparație cu valorile inițiale, IC a descrescut semnificativ peste 1 lună de tratament cu propranolol ($p < 0,01$) și peste 6 luni de tratament cu propranolol ($p < 0,01$). Nu a fost depistată o diferență semnificativă dintre valorile medii ale IC peste 1 lună și peste 6 luni de tratament cu propranolol ($p > 0,05$).

Diametrul AD a descrescut semnificativ peste 1 lună ($p < 0,01$) și peste 6 luni de tratament cu propranolol ($p < 0,01$). Este important de menționat următoarele: 6 luni de tratament cu propranolol a descrescut semnificativ diametrul AD, comparativ cu valorile medii ale diametrului AD peste 1 lună de tratament ($p < 0,05$).

Tabelul 5.1

**Dinamica indicilor hemodinamicii centrale a pacienților cu ciroză hepatică peste
1 lună de tratament și peste 6 luni de tratament cu propranolol ($M \pm m$)**

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament	Peste 6 luni de tratament
FCC (bătăi/min)	87,2 $\pm$ 1,5	63,2 $\pm$ 1,2***	61,9 $\pm$ 1,3###
Pmean (mmHg)	92,8 $\pm$ 1,6	79,9 $\pm$ 1,8**	78,6 $\pm$ 1,6##
RVP (UC)	28,8 $\pm$ 1,5	28,4 $\pm$ 1,4	28,4 $\pm$ 1,6
Diametrul AS (cm)	3,91 $\pm$ 0,07	3,77 $\pm$ 0,06*	3,56 $\pm$ 0,03##, &
VTD al VS (ml)	116,9 $\pm$ 4,7	114,8 $\pm$ 4,2	101,3 $\pm$ 3,9#, &
VTs al VS (ml)	37,7 $\pm$ 2,4	37,4 $\pm$ 2,3	35,2 $\pm$ 1,9
IC (l/min/m ²)	3,22 $\pm$ 0,15	2,81 $\pm$ 0,12**	2,77 $\pm$ 0,17##
Raportul E/A	0,94 $\pm$ 0,07	0,95 $\pm$ 0,08	1,01 $\pm$ 0,08#, &
Diametrul AD (cm)	4,23 $\pm$ 0,06	4,09 $\pm$ 0,07**	3,96 $\pm$ 0,09##, &
Diametrul VD (cm)	2,56 $\pm$ 0,06	2,53 $\pm$ 0,05	2,51 $\pm$ 0,04
Intervalul QTc (ms)	503 $\pm$ 48	452 $\pm$ 44*	445 $\pm$ 46#
TEF (METs)	5,59 $\pm$ 0,38	7,47 $\pm$ 0,42***	7,51 $\pm$ 0,36###

Notă:

*- p<0,05; ** - p<0,01; ***- p<0,0001 – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.

#- p<0,05; ## - p<0,01; ###- p<0,0001 – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 6 luni de tratament.

&- p<0,05; && - p<0,01; &&& - p<0,0001 – diferența dintre valorile medii peste 1 lună de tratament și cele de peste 6 luni de tratament.

Administrarea tratamentului cu propranolol la pacienții cu ciroză hepatică a descrescut semnificativ diametrele VP și VSp, a redus semnificativ VoFS în VP și în VSp.

Tabelul 5.2

**Dinamica indicilor ce caracterizează hemodinamica hepatică la pacienții cu ciroză hepatică
peste 1 lună și peste 6 luni de tratament cu propranolol ($M \pm m$)**

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament	Peste 6 luni de tratament
Diametrul VP (mm)	13,9 $\pm$ 0,5	12,8 $\pm$ 0,4**	12,1 $\pm$ 0,5##, &
VmeanFS în VP (cm/s)	11,5 $\pm$ 0,9	11,1 $\pm$ 0,8	10,9 $\pm$ 0,8
VoFS în VP (ml/min)	1163,5 $\pm$ 108,1	983,2 $\pm$ 81,3**	956,4 $\pm$ 87,1##
IR în AH	0,78 $\pm$ 0,016	0,75 $\pm$ 0,012	0,77 $\pm$ 0,017
IP în AH	1,64 $\pm$ 0,025	1,63 $\pm$ 0,021	1,61 $\pm$ 0,023

Notă:

*-p<0,05;**-p<0,01;***-p<0,0001–diferențadintrevalorilemediiinițialeșiceledepeste1lunădetratament.

#-p<0,05;##-p<0,01;###-p<0,0001–diferențadintrevalorilemediiinițialeșiceledepeste6lunidetratament.

&- p<0,05; && - p<0,01; &&& - p<0,0001 – diferența dintre valorile medii peste 1 lună de tratament și cele de peste 6 luni de tratament.

Diametrul VP a descrescut semnificativ peste 1 lună (p<0,01) și, respectiv, peste 6 luni de tratament cu propranolol (p<0,01), în comparație cu valorile inițiale. S-a depistat o descreștere semnificativă a valorilor medii ale diametrului VP peste 6 luni de tratament cu propranolol, în raport cu valorile medii ale aceluiași parametri peste 1 lună de administrare a propranololului

($p < 0,05$). VoFS în VP s-a redus semnificativ peste 1 lună ($p < 0,01$) și, respectiv, peste 6 luni de tratament cu propranolol ($p < 0,01$), în comparație cu valorile inițiale.

5.2. Estimarea acțiunii tratamentului cu carvedilol asupra parametrilor hemodinamici la pacienții cu ciroză hepatică

Administrarea carvedilolului la pacienții cu ciroză hepatică a redus foarte semnificativ FCC peste 1 lună ($p < 0,0001$) și peste 6 luni de tratament ($p < 0,0001$), în raport cu valorile inițiale. Pmean, la rândul ei, a scăzut semnificativ peste 1 lună de tratament cu carvedilol ($p < 0,01$) și peste 6 luni de tratament cu carvedilol ($p < 0,01$), în comparație cu valorile inițiale. Nu au fost depistate scăderi semnificative ale valorilor medii ale FCC, ale TAS, ale TAD și ale Pmean peste 6 luni de tratament cu carvedilol, comparativ cu valorile medii ale aceluiași indici peste 1 lună de tratament cu carvedilol ($p > 0,05$).

Tabelul 5.3

Dinamica indicilor hemodinamici principali ai pacienților cu ciroză hepatică peste 1 lună și peste 6 luni de tratament cu carvedilol ($M \pm m$)

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament	Peste 6 luni de tratament
FCC (bătăi/min)	85,6 $\pm$ 1,6	64,1 $\pm$ 1,3***	62,8 $\pm$ 1,2###
Pmean (mmHg)	93,9 $\pm$ 1,7	81,6 $\pm$ 1,5**	80,9 $\pm$ 1,8##
RVP (UC)	28,0 $\pm$ 1,9	27,4 $\pm$ 1,4	26,8 $\pm$ 1,3
Diametrul AS (cm)	3,93 $\pm$ 0,09	3,75 $\pm$ 0,07*	3,53 $\pm$ 0,05##, &
VTD al VS (ml)	118,7 $\pm$ 4,9	113,8 $\pm$ 4,8	102,1 $\pm$ 3,9#, &
VTS al VS (ml)	38,1 $\pm$ 2,6	36,8 $\pm$ 3,3	35,5 $\pm$ 2,3
IC (l/min/m ²)	3,35 $\pm$ 0,18	2,98 $\pm$ 0,14**	3,02 $\pm$ 0,18##
Raportul E/A	0,91 $\pm$ 0,08	0,97 $\pm$ 0,07	1,06 $\pm$ 0,08#, &
Diametrul AD (cm)	4,29 $\pm$ 0,07	4,11 $\pm$ 0,08**	3,89 $\pm$ 0,05##, &
Diametrul VD (cm)	2,59 $\pm$ 0,08	2,56 $\pm$ 0,07	2,54 $\pm$ 0,06
Intervalul QTc (ms)	495 $\pm$ 45	456 $\pm$ 46*	441 $\pm$ 42#
TEF (METs)	5,55 $\pm$ 0,36	7,51 $\pm$ 0,43***	7,54 $\pm$ 0,39###

Notă:

*- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; ***- $p < 0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.
 #- $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$; ###- $p < 0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 6 luni de tratament.
 &- $p < 0,05$; && - $p < 0,01$; &&& - $p < 0,0001$ – diferența dintre valorile medii peste 1 lună de tratament și cele de peste 6 luni de tratament.

Diametrul AS a scăzut semnificativ peste 1 lună de tratament cu carvedilol ($p < 0,05$) și a continuat să scadă și peste 6 luni de terapie cu acest medicament ($p < 0,01$), depistându-se o diferență semnificativă ale valorilor medii ale diametrului AS peste 6 luni de tratament, în

comparație cu valorile medii ale diametrului AS peste 1 lună de tratament cu carvedilol ($p<0,05$). VTD al VS nu s-a modificat semnificativ peste 1 lună de tratament cu carvedilol ($p>0,05$), dar a descrescut semnificativ peste 6 luni de tratament cu carvedilol ($p<0,05$), în comparație cu valorile medii inițiale și cele obținute peste 1 lună de tratament. IC s-a redus semnificativ peste 1 lună de tratament cu carvedilol ($p<0,01$) și această reducere se menține și peste 6 luni de administrare a carvedilolului ($p<0,01$).

Diametrul VP a descrescut semnificativ peste 1 lună de tratament cu carvedilol și a continuat să descrească semnificativ și peste 6 luni de tratament.

VmeanFS în VP a crescut semnificativ peste 1 lună de tratament cu carvedilol ($p<0,05$) și a continuat să crească progresiv și peste 6 luni de tratament cu carvedilol ($p<0,01$).

VoFS în VP s-a redus semnificativ peste 1 lună de tratament cu carvedilol ($p<0,01$) și s-a menținut redus și peste 6 luni de terapie ($p<0,01$).

Tabelul 5.4

Dinamica indicilor ce caracterizează hemodinamica hepatică la pacienții cu ciroză hepatică peste 1 lună și peste 6 luni de tratament cu carvedilol ($M\pm m$)

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament	Peste 6 luni de tratament
Diametrul VP (mm)	14,1 $\pm$ 0,7	12,7 $\pm$ 0,9***	12,0 $\pm$ 0,5####, &
VmeanFS în VP (cm/s)	11,9 $\pm$ 0,8	14,5 $\pm$ 0,7*	14,9 $\pm$ 0,9##
VoFS în VP (ml/min)	1149,9 $\pm$ 101,7	928,3 $\pm$ 79,8**	916,6 $\pm$ 83,3##
IR în AH	0,77 $\pm$ 0,015	0,68 $\pm$ 0,014**	0,66 $\pm$ 0,016##
IP în AH	1,66 $\pm$ 0,036	1,52 $\pm$ 0,024*	1,50 $\pm$ 0,031#

Notă:

*- $p<0,05$; ** - $p<0,01$; ***- $p<0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.

#- $p<0,05$; ## - $p<0,01$; ####- $p<0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 6 luni de tratament.

&- $p<0,05$; && - $p<0,01$; &&& - $p<0,0001$ – diferența dintre valorile medii peste 1 lună de tratament și cele de peste 6 luni de tratament.

IR în AH a descrescut semnificativ peste 1 lună de tratament cu carvedilol ($p<0,01$) și această descreștere s-a menținut și peste 6 luni de tratament ($p<0,01$). IP în AH s-a micșorat semnificativ peste 1 lună ($p<0,05$) și, respectiv, peste 6 luni de tratament ($p<0,05$), în comparație cu valorile inițiale.

5.3. Evaluarea eficacității tratamentului cu losartan asupra parametrilor hemodinamici la pacienții cu ciroză hepatică

În conformitate cu rezultatele cercetării se poate de constatat că, FCC nu s-a modificat semnificativ pe durata de administrare a tratamentului cu losartan. Pmean, de asemenea, s-a depis-

tat redusă semnificativ peste 1 lună de tratament cu losartan ($p<0,01$) și, respectiv, peste 6 luni de tratament cu losartan ($p<0,01$).

Tabelul 5.5

**Dinamica indicilor hemodinamici principali ai pacienților cu ciroză hepatică
peste 1 lună și peste 6 luni de tratament cu losartan ($M\pm m$)**

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament	Peste 6 luni de tratament
FCC (bătăi/min)	88,3 $\pm$ 1,8	85,1 $\pm$ 1,4	83,5 $\pm$ 1,5
Pmean (mmHg)	94,9 $\pm$ 1,9	77,5 $\pm$ 2,1**	78,6 $\pm$ 2,2##
RVP (UC)	29,0 $\pm$ 1,7	24,4 $\pm$ 1,2*	25,0 $\pm$ 1,5#
Diametrul AS (cm)	3,87 $\pm$ 0,06	3,69 $\pm$ 0,08*	3,52 $\pm$ 0,05##, &
VTD al VS (ml)	120,1 $\pm$ 4,9	117,3 $\pm$ 4,5	97,2 $\pm$ 3,6#, &
VTS al VS (ml)	39,4 $\pm$ 2,7	36,5 $\pm$ 2,2	35,5 $\pm$ 1,8
IC (l/min/m ²)	3,27 $\pm$ 0,18	3,18 $\pm$ 0,16	3,14 $\pm$ 0,15
Raportul E/A	0,95 $\pm$ 0,06	0,97 $\pm$ 0,07	1,05 $\pm$ 0,07#, &
Diametrul AD (cm)	4,20 $\pm$ 0,09	4,07 $\pm$ 0,07**	3,85 $\pm$ 0,08##, &
Diametrul VD (cm)	2,59 $\pm$ 0,06	2,57 $\pm$ 0,05	2,49 $\pm$ 0,03
Intervalul QTc (ms)	499 $\pm$ 47	442 $\pm$ 41**	440 $\pm$ 37##
TEF (METs)	6,08 $\pm$ 0,37	8,12 $\pm$ 0,46***	8,21 $\pm$ 0,51####

Notă:

*- $p<0,05$; ** - $p<0,01$; ***- $p<0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.
 #- $p<0,05$; ## - $p<0,01$; ####- $p<0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 6 luni de tratament.
 &- $p<0,05$; && - $p<0,01$; &&& - $p<0,0001$ – diferența dintre valorile medii peste 1 lună de tratament și cele de peste 6 luni de tratament.

Diametrul AS a descrescut semnificativ peste 1 lună de tratament cu losartan ($p<0,05$) și a continuat să descrească și peste 6 luni de tratament ($p<0,01$). S-a depistat o diferență semnificativă dintre valorile medii ale diametrului AS peste 6 luni de tratament cu losartan, în comparație cu valorile medii ale diametrului AS peste 1 lună de același tratament ($p<0,05$). VTD al VS s-a redus semnificativ peste 6 luni de tratament cu losartan, în comparație cu valorile medii inițiale ale VTD al VD și cele înregistrate peste 1 lună de tratament cu losartan ($p<0,05$).

Diametrul AD a descrescut semnificativ peste 1 lună de tratament cu losartan ($p<0,01$) și peste 6 luni de tratament cu losartan ($p<0,01$). Valorile medii ale diametrului AD depistate peste 6 luni de tratament cu losartan sunt semnificativ mai joase, în comparație cu valorile medii ale diametrului AD depistate peste 1 lună de tratament cu losartan ($p<0,05$).

Peste 1 lună de tratament cu losartan durata intervalului QTc s-a scurtat semnificativ ($p<0,01$) și această modificare s-a menținut și peste 6 luni de administrare a losartanului ($p<0,01$).

Diametrul VP a descrescut foarte semnificativ peste 1 lună ($p<0,0001$) și, respectiv peste 6 luni de tratament cu losartan ($p<0,0001$). Este important de menționat următoarele: diametrul VP a descrescut semnificativ peste 6 luni de tratament cu losartan, în comparație cu valorile diametrului VP peste 1 lună de tratament cu acest medicament ($p<0,05$).

VmeanFS în VP a sporit semnificativ peste 1 lună de tratament cu losartan ($p<0,01$) și, respectiv, foarte semnificativ peste 6 luni de tratament cu losartan ($p<0,0001$).

Tabelul 5.6

Dinamica indicilor ce caracterizează hemodinamica hepatică la pacienții cu ciroză hepatică peste 1 lună și peste 6 luni de tratament cu losartan ($M\pm m$)

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament	Peste 6 luni de tratament
Diametrul VP (mm)	13,8 $\pm$ 0,5	12,7 $\pm$ 0,4***	12,1 $\pm$ 0,3###, &
VmeanFS în VP (cm/s)	12,3 $\pm$ 0,9	16,3 $\pm$ 0,7**	18,5 $\pm$ 0,9###, &
VoFS în VP (ml/min)	919,9 $\pm$ 93,9	1118,3 $\pm$ 88,9*	1171,6 $\pm$ 86,7#
IR în AH	0,78 $\pm$ 0,011	0,67 $\pm$ 0,012**	0,60 $\pm$ 0,018###, &
IP în AH	1,71 $\pm$ 0,032	1,50 $\pm$ 0,028*	1,48 $\pm$ 0,025#

Notă:

*- $p<0,05$; ** - $p<0,01$; ***- $p<0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.

#- $p<0,05$; ## - $p<0,01$; ###- $p<0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 6 luni de tratament.

&- $p<0,05$; && - $p<0,01$; &&& - $p<0,0001$ – diferența dintre valorile medii peste 1 lună de tratament și cele de peste 6 luni de tratament.

VoFS în VP a crescut semnificativ peste 1 lună de tratament cu losartan ($p<0,05$) și s-au menținut aproximativ aceleași valori ale VoFS în VP și peste 6 luni de administrare a losartanului ($p<0,05$). IR în AH a descrescut semnificativ peste 1 lună de tratament cu losartan ($p<0,01$) și s-a redus foarte semnificativ peste 6 luni de tratament cu losartan ($p<0,0001$). S-a depistat o diferență semnificativă dintre valorile medii ale IR în AH peste 1 lună de tratament cu losartan și valorile medii ale IR în AH peste 6 luni de tratament cu losartan ($p<0,05$). IP în AH a descrescut semnificativ peste 1 lună de tratament cu losartan și s-a menținut aproximativ la aceleași valori și peste 6 luni de terapie cu același medicament ($p<0,05$).

5.4. Aprecierea eficacității tratamentului combinat cu propranolol și losartan la pacienții cu ciroză hepatică

Conform rezultatelor studiului, FCC, s-a redus foarte semnificativ peste 1 lună de tratament combinat cu propranolol și losartan ($p<0,0001$) și peste 6 luni de același tratament ($p<0,0001$). Pmean, de asemenea, s-a redus semnificativ peste 1 lună ($p<0,01$) și, respectiv, peste 6 luni de tratament combinat cu propranolol și losartan ($p<0,01$).

Diametrul AS a descrescut semnificativ peste 1 lună de tratament combinat cu propranolol și losartan ($p<0,05$) și, respectiv, foarte semnificativ peste 6 luni de administrare a terapiei combinate cu propranolol și losartan ($p<0,01$), în comparație cu valorile inițiale. A fost depistată o diferență semnificativă dintre valorile medii ale diametrului AS obținute peste 6 luni de tratament

combinat cu propranolol și losartan și valorile medii ale diametrului AS obținute peste 1 lună de tratament combinat cu propranolol și losartan ($p<0,05$).

Tabelul 5.7

Dinamica indicilor hemodinamici principali ai pacienților cu ciroză hepatică peste 1 lună de tratament și peste 6 luni de tratament combinat cu propranolol și losartan ($M\pm m$)

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament	Peste 6 luni de tratament
FCC (bătăi/min)	86,9±1,4	65,3±1,4***	64,9±1,3###
Pmean (mmHg)	89,9±1,5	78,6±1,4**	80,7±1,7##
RVP (UC)	26,7±1,8	28,6±1,4	29,8±1,5
Diametrul AS (cm)	3,93±0,08	3,72±0,07*	3,41±0,04##, &
VTd al VS (ml)	123,2±5,4	114,8±4,2	98,8±3,7#, &
VTS al VS (ml)	39,2±2,6	38,2±2,5	36,4±2,1
IC (l/min/m ²)	3,37±0,18	2,75±0,13**	2,71±0,15##
Raportul E/A	0,94±0,06	0,96±0,07	1,03±0,09#, &
Diametrul AD (cm)	4,25±0,07	4,07±0,05**	3,91±0,5####, &
Diametrul VD (cm)	2,58±0,08	2,51±0,06	2,48±0,05
Intervalul QTc (ms)	505±45	441±40**	437±39##
TEF (METs)	5,58±0,34	7,68±0,48***	8,05±0,52###

Notă:

*- $p<0,05$; ** - $p<0,01$; ***- $p<0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.

#- $p<0,05$; ## - $p<0,01$; ###- $p<0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 6 luni de tratament.

&- $p<0,05$; && - $p<0,01$; &&& - $p<0,0001$ – diferența dintre valorile medii peste 1 lună de tratament și cele de peste 6 luni de tratament.

VTd al VS a descrescut semnificativ peste 6 luni de tratament combinat cu propranolol și losartan, în comparație cu valorile inițiale ale VTd al VS ($p<0,05$) și în comparație cu valorile VTd al VS obținute peste 1 lună de același tratament ($p<0,05$).

IC a fost depistat redus la pacienții cu ciroză hepatică care au administrat terapie combinată cu propranolol și losartan atât peste 1 lună de tratament, cât și peste 6 luni de tratament ($p<0,01$).

Raportul E/A a crescut semnificativ în urma terapiei combinate cu propranolol și losartan peste 6 luni de tratament, în raport cu valorile inițiale ale raportului E/A și cele de peste 1 lună de tratament ($p<0,05$).

Diametrul AD a descrescut semnificativ peste 1 lună de tratament combinat cu propranolol și losartan ($p<0,01$) și peste 6 luni de acest tratament combinat ($p<0,0001$), depistându-se o diferență semnificativă dintre valorile medii ale diametrului AD peste 6 luni de tratament și cele ale diametrului AD peste 1 lună de tratament ($p<0,05$).

Intervalul QTc s-a scurtat semnificativ peste 1 lună de tratament combinat cu propranolol și losartan ($p<0,01$) și această descreștere semnificativă a duratei intervalului QTc s-a menținut și peste 6 luni de tratament ($p<0,01$).

Diametrul VP și diametrul VSp au descrescut foarte semnificativ și peste 1 lună ($p<0,0001$), și peste 6 luni de tratament combinat cu propranolol și losartan ($p<0,0001$). Este important de

menționat următoarele: peste 6 luni de tratament combinat cu propranolol și losartan, diametrele VP și VSp au scăzut semnificativ, comparativ cu valorile medii ale acestor parametri obținuți peste 1 lună de tratament ($p<0,05$).

VmeanFS în VP și în VSp a sporit semnificativ peste 1 lună de tratament combinat cu propranolol și losartan ($p<0,01$), precum și peste 6 luni de tratament combinat cu propranolol și losartan ($p<0,0001$). Conform dinamicii indicilor prezentați în tabelul 5.8 s-a stabilit că, VmeanFS în VP și în VSp crește semnificativ, pe măsură ce tratamentul este continuat, depistându-se o diferență semnificativă între valorile medii depistate peste 6 luni de tratament combinat cu propranolol și losartan și cele înregistrate peste 1 lună de tratament cu aceste medicamente ($p<0,05$). VmeanFS în AH a fost depistată crescută semnificativ peste 6 luni de tratament combinat cu propranolol și losartan, în comparație cu valorile inițiale ($p<0,05$).

Tabelul 5.8

Dinamica indicilor ce caracterizează hemodinamica hepatică la pacienții cu ciroză hepatică peste 1 lună și peste 6 luni de tratament combinat cu propranolol și losartan ($M\pm m$)

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament	Peste 6 luni de tratament
Diametrul VP (mm)	14,0 $\pm$ 0,7	12,6 $\pm$ 0,5***	12,0 $\pm$ 0,4####, &
VmeanFS în VP (cm/s)	11,8 $\pm$ 0,7	16,9 $\pm$ 0,9**	19,7 $\pm$ 0,8####, &
VoFS în VP (ml/min)	931,7 $\pm$ 99,2	1181,5 $\pm$ 95,3*	1265,1 $\pm$ 98,3##, &
IR în AH	0,76 $\pm$ 0,014	0,65 $\pm$ 0,017**	0,59 $\pm$ 0,018####, &
IP în AH	1,68 $\pm$ 0,033	1,52 $\pm$ 0,029*	1,47 $\pm$ 0,028#

Notă:

*- $p<0,05$; ** - $p<0,01$; ***- $p<0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 1 lună de tratament.

#- $p<0,05$; ## - $p<0,01$; ####- $p<0,0001$ – diferența dintre valorile medii inițiale și cele de peste 6 luni de tratament.

&- $p<0,05$; && - $p<0,01$; &&& - $p<0,0001$ – diferența dintre valorile medii peste 1 lună de tratament și cele de peste 6 luni de tratament.

VoFS în VP a crescut semnificativ peste 1 lună de tratament combinat cu propranolol și losartan și a continuat să crească semnificativ și la 6 luni de tratament combinat. Pe de altă parte, VoFS în VSp s-a redus semnificativ peste 1 lună și peste 6 luni de tratament combinat cu propranolol și losartan, în comparație cu valorile inițiale ($p<0,01$).

Totodată, tratamentul combinat cu propranolol și losartan a redus semnificativ IR în AH peste 1 lună de terapie combinată, în comparație cu valorile inițiale ($p<0,01$). Peste 6 luni de același tratament IR în AH a continuat să scadă semnificativ în comparație cu valorile inițiale ($p<0,0001$) și în comparație cu valorile obținute peste 1 lună de tratament ($p<0,05$). IP în AH s-a redus semnificativ peste 1 lună de tratament combinat cu propranolol și losartan și peste 6 luni de administrare a acestei scheme de tratament, în comparație cu valorile inițiale ($p<0,05$).

5.5. Evaluarea eficacității tratamentului standard la pacienții cu ciroză hepatică

Nu au fost depistate modificări semnificative ale parametrilor hemodinamicii centrale și hepatice la pacienții cu ciroză hepatică care au administrat tratament standard.

5.6. Dinamica comparativă a modificărilor hemodinamice la pacienții cu ciroză hepatică în urma tratamentului cu propranolol, cu carvedilol, cu losartan și a terapiei combinate cu propranolol și losartan

Terapia cu propranolol și carvedilol a modificat semnificativ mai mulți indici ai hemodinamicii centrale și hepatice: a redus FCC, Pmean, diametrele AS și AD, VTD al VS, IC și intervalul QTc, a ameliorat parametrii funcției diastolice și a crescut TEF. Administrarea propranololului și carvedilolului a micșorat semnificativ diametrele VP și VSp, a redus semnificativ VoFS în VP și în VSp. Totodată, administrarea carvedilolului, comparativ cu administrarea propranololului, a demonstrat o sporire a VmeanFS în VP și o descreștere a IR în AH.

Tratamentul cu losartan a redus Pmean, diametrele AS și AD, VTD al VS, RVP și intervalul QTc, a ameliorat parametrii funcției diastolice și a crescut TEF. Totodată, terapia cu losartan a ameliorat și parametrii hemodinamicii portale: au descrescut semnificativ diametrele VP și VSp, IR și IP în AH și au crescut VmeanFS și VoFS în VP.

Administrarea combinată a propranololului și losartanului a redus semnificativ FCC, Pmean, diametrele AS și AD, VTD al VS, IC și intervalul QTc. În plus, terapia combinată cu propranolol și losartan a ameliorat parametrii funcției diastolice și a crescut toleranța la efort fizic. Terapia combinată cu propranolol și losartan a modificat mai mulți parametri ai hemodinamicii hepatice: au descrescut semnificativ diametrele VP și VSp, IR și IP în AH și au crescut VmeanFS și VoFS în VP.

6. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

6.1. Interrelația modificărilor hemodinamicii centrale și celei regionale în ciroza hepatică

Modificările hemodinamicii centrale la pacienții cu ciroză hepatică sunt în atenția cercetătorilor de la jumătatea secolului al XX-lea, odată cu apariția primei publicații semnate de *Kowalski* și *Abelmann*, în care este descrisă pentru prima dată circulația hiperdinamică sistemică în ciroza hepatică [41]. În această publicație autorii menționează faptul, că ciroza hepatică este asociată cu debit cardiac crescut și RVP redusă. Cercetările ulterioare au identificat următoarele: ciroza hepatică se asociază cu dereglări ale funcției cordului, cu modificări ale hemodinamicii centrale și periferice, îndeosebi, ale circulației splanhnice [12-14]. Perturbările cardiace care sunt depistate în ciroza hepatică sunt reprezentate de disfuncția sistolică și diastolică a VS și de dereglări ale funcției electromecanice a cordului [1,2]. Trei anomalii electrofiziologice au fost observate în ciroza hepatică: prelungirea intervalului QT, incompetența cronotropă și disocierea electromecanică. Evidențierea modificărilor cordului asociate cirozei hepatice a condus la apariția noțiunii de „cardiomiopatie cirotică” [14,15, 28-30].

Studiul dat a depistat la pacienții cu ciroză hepatică modificări ale hemodinamicii centrale, exprimate prin circulație hiperdinamică sistemică, disfuncție diastolică a VS, dilatarea camerelor

AS și a VS și prelungirea intervalului QT [42,43]. Spre deosebire de rezultatele obținute în cercetările altor autori, studiul dat nu a depistat semne certe de disfuncție sistolică a VS. Frecvența asocierii modificărilor vasculare pulmonare în ciroza hepatică în studiul dat corespunde cu rezultatele cercetărilor obținute în majoritatea cercetărilor efectuate în acest domeniu [44]. HTPP este o complicație mai rar întâlnită în ciroza hepatică.

Mecanismele patofiziologice care stau la baza dezvoltării modificărilor hemodinamicii centrale și regionale asociate cirozei hepatice sunt legate de dezechilibrul dintre vasodilatație și vasoconstricție, care se atestă în această patologie. Există interrelații strânse dintre hemodinamica centrală și cea regională la pacienții cu ciroză hepatică [45]. Studiul dat a demonstrat că la pacienții cu ciroză hepatică, în comparație cu pacienții cu hepatită cronică, au loc modificări semnificative ale SRAA, ale concentrației serice a ET-1 și a PGE-2: valorile aldosteronului seric, a activității reninei plasmatice și valorile serice ale ET-1 s-au depistat semnificativ crescute, iar nivelul seric al PGE-2 – semnificativ redus. Pe măsură ce procesul cirotic avansează se determină o activare a SRAA, o elevare a nivelului seric al ET-1 și o descreștere a nivelului seric al vasodilatatorului local PGE-2. Valorile aldosteronului seric, activității reninei plasmatice, ET-1, PGE-2, bilirubinei, albuminei, protrombinei serice și scorul Child-Pugh au corelat cu parametrii principali ai hemodinamicii centrale și ai hemodinamicii hepatice.

6.2. Analiza comparativă a metodelor farmacologice de tratament asupra hemodinamicii centrale și hepatice la pacienții cu ciroză hepatică

Elecția medicamentelor utilizate cu scop hipotensor portal necesită a fi efectuată luându-se în considerare particularitățile individuale ale modificărilor hemodinamicii centrale și regionale la pacienții cu ciroză hepatică, precum și stadiul evolutiv al bolii.

Analiza comparativă a dinamicii parametrilor hemodinamicii hepatice peste 6 luni de administrare a tratamentului cu propranolol, cu carvedilol, cu losartan, a tratamentului combinat cu propranolol și losartan și a tratamentului standard, în funcție de stadiul evolutiv al cirozei hepatice a constatat următoarele: tratamentul cu propranolol și carvedilol influențează semnificativ parametrii hemodinamicii hepatice mai mult în ciroza hepatică decompensată, iar tratamentul cu losartan și terapia combinată cu propranolol și losartan ameliorează hemodinamica hepatică mai evident în ciroza compensată [46-52].

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

CONCLUZII GENERALE:

1. Modificările cardiovasculare la pacienții cu ciroză hepatică se caracterizează prin dezvoltarea circulației hiperdinamice și a cardiomiopatiei cirotice ce se manifestă prin următoarele: debit cardiac crescut, micșorarea rezistenței vasculare periferice, dilatarea cavităților cordului prin suprasolicitare cu volum, dezvoltarea disfuncției diastolice, a tulburărilor electrofiziologice sub forma prelungirii intervalului QTc și a reducerii semnificative a toleranței la efort fizic. A fost constatat că aceste modificări progresează odata cu avansarea procesului cirotic.
2. Hipertensiunea portopulmonară este o complicație rară a cirozei hepatice și s-a dezvoltat la 5,7% de pacienți cu această maladie. Semne de sindrom hepatopulmonar au fost depistate la 16% de pacienți cu ciroză hepatică. S-a constatat că dezvoltarea sindromului hepatopulmonar nu depinde de gradul de avansare a procesului cirotic.
3. La pacienții cu ciroză hepatică se dezvoltă modificări semnificative ale hemodinamicii hepatice: dilatarea diametrelor venei porte și ale venei splenice, reducerea vitezei medii a fluxului sanguin în vena portă, creșterea valorilor indicelui de rezistență și ale indicelui pulsatil în artera hepatică. Aceste modificări reflectă dereglări profunde ale circulației intrahepatice ce conduc la dezvoltarea hipertensiunii portale, care se agravează semnificativ pe măsura progresării cirozei hepatice.
4. În ciroza hepatică se observă o afectare a hemodinamicii renale ce se manifestă prin reducerea vitezei fluxului sanguin și creșterea indicelui de rezistență și a indicelui pulsatil în arterele renale. Aceste modificări sunt prezente deja în ciroza compensată și cresc semnificativ în ciroza decompensată, atingând valori maxime în ciroza hepatică decompensată complicată cu sindrom hepatorenal.
5. La pacienții cu ciroză hepatică, în comparație cu cei cu hepatită cronică, au fost depistate modificări semnificative ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron, ale concentrației serice a endotelinei-1 și a prostaglandinei E-2: valorile aldosteronului seric, a activității reninei plasmatice și valorile serice ale endotelinei-1 s-au depistat semnificativ crescute, iar nivelul seric al prostaglandinei E-2 semnificativ redus. Pe măsură ce procesul cirotic avansează, se determină o activare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, o elevare a nivelului seric al endotelinei-1 și o descreștere a nivelului seric al vasodilatatorului local prostaglandina E-2. Valorile aldosteronului seric, activității reninei plasmatice, endotelinei-1, prostaglandinei E-2, bilirubinei, albuminei, protrombinei serice și scorul Child-Pugh au corelat cu parametrii principali ai hemodinamicii centrale și ai hemodinamicii hepatice.
6. Tratamentul cu β -blocante neselective (propranolol și carvedilol), administrat pacienților cu diferite stadii evolutive ale cirozei hepatice, a modificat semnificativ următorii parametri ai hemodinamicii centrale și hepatice: a redus frecvența contracțiilor cardiace, tensiunea arterială medie, diametrele atriului stâng și al atriului drept, volumul telediastolic al ventriculului stâng, indicele cardiac și intervalul QTc, a ameliorat parametrii funcției diastolice și a crescut toleranța la efort fizic. Administrarea tratamentului cu propranolol și carvedilol a des-

crescut semnificativ diametrele venei porte și a venei splenice, a redus semnificativ volumul fluxului sanguin în vena portă și în vena splenică, modificări ce indică micșorarea gradului de hipertensiune portală. În plus, administrarea carvedilolului, comparativ cu administrarea propranololului, a demonstrat o sporire a vitezei fluxului sanguin în vena portă și o descreștere a indicelui de rezistență în artera hepatică, probabil, datorită acțiunii vasodilatatoare adiționale a carvedilolului.

7. Administrarea losartanului a modificat semnificativ următorii parametri hemodinamici la pacienții cu ciroză hepatică: a redus tensiunea arterială medie, diametrele atrului stâng și al atrului drept, volumul telediastolic al ventriculului stâng, rezistența vasculară periferică și intervalul QTc, a ameliorat parametrii funcției diastolice și a crescut toleranța la efort fizic. De asemenea, tratamentul cu losartan a îmbunătățit și parametrii hemodinamicii portale: au descrescut semnificativ diametrele venei porte și al venei splenice, indicele de rezistență și indicele pulsatil în artera hepatică și au crescut viteza medie a fluxului sanguin și volumul fluxului sanguin în vena portă, fapt ce denotă ameliorarea circulației intrahepatice.
8. Tratamentul de lungă durată cu losartan a demonstrat o creștere semnificativă și continuă a vitezei medii a fluxului sanguin în vena portă și o descreștere a indicelui de rezistență și a indicelui pulsatil în artera hepatică, aceste modificări fiind, probabil, determinate de reducerea gradului de fibroză hepatică.
9. Tratamentul combinat cu propranolol și losartan a redus semnificativ frecvența contracțiilor cardiace, tensiunea arterială medie, diametrele atrului stâng și al atrului drept, volumul telediastolic al ventriculului stâng, indicele cardiac și intervalul QTc. În plus, terapia combinată cu propranolol și losartan a ameliorat parametrii funcției diastolice și a crescut toleranța la efort fizic. Tratamentul combinat cu propranolol și losartan a modificat pozitiv mai mulți parametri ai hemodinamicii hepatice: a descrescut semnificativ diametrele venei porte și al venei splenice, a redus semnificativ indicele de rezistență și indicele pulsatil în artera hepatică, a crescut semnificativ viteza medie a fluxului sanguin și volumul fluxului sanguin în vena portă și în vena splenică.
10. Analiza comparativă a stabilit că eficiența tratamentului cu β -blocante neselective (propranolol și carvedilol) este semnificativ mai evidentă în ciroza hepatică decompensată, iar eficiența tratamentului cu losartan și a terapiei combinate cu propranolol și losartan este superioară în ciroza hepatică compensată.
11. Rezultatele principal noi pentru știință și practică, obținute în urma cercetărilor efectuate, au determinat crearea unei noi direcții științifice, aplicative, de importanță majoră în domeniul complicațiilor hemodinamice ale cirozei hepatice prin fundamentarea științifică a procesului de dezvoltare a perturbărilor hemodinamicii centrale și celei regionale la pacienții cu ciroză hepatică, ceea ce conduce la elaborarea schemelor de corecție farmacologică a disfuncțiilor circulatorii, fapt ce permite corectarea eficientă a complicațiilor hemodinamice la pacienții cu ciroză hepatică.

RECOMANDĂRI:

1. Pentru depistarea precoce a dereglărilor hemodinamice care se dezvoltă la pacienții cu ciroză hepatică și pentru aprecierea gradului de avansare a acestor modificări se recomandă cercetarea complexă a următorilor parametri funcționali, utilizând ecografia și Dopplerografia duplex color: indicele cardiac, rezistența vasculară periferică, raportul E/A, timpul relaxării isovolumetrice, diametrele camerelor cordului, presiunea în artera pulmonară, diametrele venei porte și al venei splenice, viteza medie și volumul fluxului sanguin în vena portă și în vena splenică, indicele de rezistență și indicele pulsatil în artera hepatică, viteza medie a fluxului sanguin, indicele de rezistență și indicele pulsatil în trunchiul arterelor renale și în arterele renale segmentare.
2. În terapia complexă a pacienților cu ciroză hepatică este necesar de a include tratamentul hipotensor portal, care trebuie selectat individual, luându-se în considerație modificările hemodinamice prezente la acești bolnavi și contraindicațiile medicamentelor utilizate.
3. Tratamentul cu β -blocante neselective va fi preferat la pacienții cu ciroză hepatică cu frecvența contracțiilor cardiace sporită, tensiune arterială normală sau crescută, debit cardiac crescut și hipertensiune portală.
4. Administrarea blocantelor receptorilor AT_1 ai angiotensinei II, preferabil de lungă durată, se va efectua la pacienții cu ciroză hepatică cu contraindicații la administrarea β -blocantelor și la cei cu ciroză hepatică compensată, având în vedere eficacitatea superioară a acestei grupe de medicamente în categoria respectivă.
5. Administrarea tratamentului combinat cu β -blocante neselective și cu blocante ale receptorilor AT_1 ai angiotensinei II este indicată pacienților cu ciroză hepatică și hipertensiune portală atât în stadiul compensat, cât și în stadiul decompensat al bolii, în lipsa contraindicațiilor față de β -blocante.

BIBLIOGRAFIE

1. Sampaio F. et al. Systolic and diastolic dysfunction in cirrhosis: a tissue-Doppler and speckle tracking echocardiography study. In: Liver Int. 2013 Sep;33(8):1158–65.
2. Dahl E.K. et al. Diastolic and autonomic dysfunction in early cirrhosis: a dobutamine stress study. In: Scand J Gastroenterol. 2014 Mar; 49(3):362–72.
3. Páll A. et al. Pathophysiological and clinical approach to cirrhotic cardiomyopathy. In: J Gastrointest Liver Dis. 2014 Sep;23(3):301–10.
4. Machicao V.I. et al. Pulmonary complications in chronic liver disease. In: Hepatology. 2014 Apr;59(4):1627–37.
5. Ecochard-Dugelay E. et al. Portopulmonary Hypertension in Liver Disease Presenting in Childhood. In: J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015 Sep;61(3):346–54.
6. Medarov B.I. et al. Clinical aspects of portopulmonary hypertension. In: Respir Med. 2014 Jul;108(7):943–54.

7. Takahashi H. et al. Correlation between hepatic blood flow and liver function in alcoholic liver cirrhosis. In: *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 7;20(45):17065–74.
8. Busk T.M. et al. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: diagnostic, pathophysiological, and therapeutic aspects. In: *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jun 16:1-9.
9. Al-Khafaji A. et al. Hepatorenal Disorders. In: *Chest*. 2015 Aug;148(2):550–8.
10. Dundar H.Z., Yilmazlar T. Management of hepatorenal syndrome. In: *World J Nephrol*. 2015 May 6;4(2):277–86.
11. Wong F. Acute kidney injury in liver cirrhosis: new definition and application. In: *Clin Mol Hepatol*. 2016 Dec;22(4):415-422.
12. Bolognesi M. et al. Splanchnic vasodilation and hyperdynamic circulatory syndrome in cirrhosis. In: *World J Gastroenterol*. 2014 Mar 14;20(10):2555–63.
13. Licata A. et al. Clinical implications of the hyperdynamic syndrome in cirrhosis. In: *Eur J Intern Med*. 2014 Nov;25(9):795–802.
14. Møller S., Bendtsen F. Complications of cirrhosis. A 50 years flashback. In: *Scand J Gastroenterol*. 2015 Jun;50(6):763–80.
15. Gassanov N. et al. Cirrhotic cardiomyopathy: a cardiologist's perspective. In: *World J Gastroenterol*. 2014 Nov 14;20(42) :15492–8.
16. Sunbul M. et al. Arterial stiffness in patients with non-alcoholic fatty liver disease is related to fibrosis stage and epicardial adipose tissue thickness. In: *Atherosclerosis*. 2014 Dec;237(2):490–3.
17. Grace J.A. et al. Update on new aspects of the renin-angiotensin system in liver disease: clinical implications and new therapeutic options. In: *Clin Sci (Lond)*. 2012, 123:225–39.
18. Muti L.A. et al. Nitro-oxidative stress, VEGF and MMP-9 in patients with cirrhotic and non-cirrhotic portal hypertension. In: *Clujul Med*. 2015; 88(2):140–5.
19. Sacerdoti D. et al. Arachidonic acid metabolites and endothelial dysfunction of portal hypertension. In: *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2015 Jul;120:80–90.
20. Barakat A.A. et al. In: Systemic vascular resistance and fluid status in patients with decompensated liver cirrhosis with or without functional renal failure in Egypt. *Electron Physician*. 2015 Aug 10;7(4):1174–82.
21. Gaduputi V. et al. Systemic vascular resistance in cirrhosis: a predictor of severity? In: *Hepat Med*. 2014 Aug 6;6:95–101.
22. Abrahamovych O.O. et al. Characteristics of the autonomic nervous system in patients with liver cirrhosis. In: *Lik Sprava*. 2013 Jul-Aug;(5):38-46.
23. Trifan A., Chiriac S., Stanciu C. Update on adrenal insufficiency in patients with liver cirrhosis. In: *World J Gastroenterol*. 2013 Jan 28;19(4):445-56.
24. Mentz R.J. et al. The past, present and future of rennin-angiotensin aldosterone system inhibition. In: *Int J Cardiol*. 2013 Sep 1;167(5):1677–87.

25. Passos-Silva D.G. et al. Angiotensins as therapeutic targets beyond heart disease. In: Trends Pharmacol Sci. 2015 May;36(5):310–20.
26. Şchiopu O. et al. The involvement of the renin-angiotensin-aldosterone system in the chronic liver disease. În: Revista medicală română. 2012 Vol LIX, nr.3:196–200.
27. Simões e Silva A.C. et al. ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas receptor axis in inflammation and fibrosis. In: Br J Pharmacol. 2013 Jun; 169(3): 477–492.
28. Karagiannakis D.S. et al. Recent advances in cirrhotic cardiomyopathy. In: Dig Dis Sci. 2015 May;60(5):1141–51.
29. Møller S. et al. New insights into cirrhotic cardiomyopathy. In: Int J Cardiol. 2013 Aug 20;167(4):1101–8.
30. Wiese S. et al. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. In: Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014 Mar;11(3):177–86.
31. Porres-Aguilar M. Mukherjee D. Portopulmonary hypertension: an update. In: Respirology. 2015 Feb;20(2):235–42.
32. Devaraj A. et al. Portopulmonary hypertension: improved detection using CT and echocardiography in combination. In: Eur Radiol. 2014 Oct;24(10):2385–93.
33. Karakus G. et al. Pulmonary artery to aorta ratio for the detection of pulmonary hypertension: cardiovascular magnetic resonance and invasive hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. In: J Cardiovasc Magn Reson. 2015 Aug 30;17(1):79.
34. Naeije R. et al. Clinical and research measurement techniques of the pulmonary circulation: the present and the future. In: Prog Cardiovasc Dis. 2015 Mar-Apr;57(5):463–72.
35. Hussain W. et al. Low dose albumin for the prevention of renal impairment following large volume paracentesis in cirrhosis. In: Pak J Med Sci. 2015;31(3):592–6.
36. Baraldi O. et al. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and treatment. In: World J Nephrol. 2015 Nov 6;4(5):511–20.
37. Møller S. et al. Kidney injury in cirrhosis: pathophysiological and therapeutic aspects of hepatorenal syndromes. In: Liver Int. 2014 Sep;34(8):1153–63.
38. Trifan A., Stanciu C. The deleterious effects of non-selective beta-blockers on cirrhotic patients: the confused clinician! In: J Gastrointest Liver Dis. 2014 Dec;23(4):457–8.
39. Friedman S.L. et al. Therapy for fibrotic diseases: nearing the starting line. In: Sci Transl Med. 2013;5:167sr1.
40. Sauerbruch T., Trebicka J. Future therapy of portal hypertension in liver cirrhosis – a guess. In: F1000Prime Reports 2014, 6:95.
41. Kowalski H.J., Abelmann W.H. Cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. In: J. Clin. Invest 1953; 32:1025–1033.
42. Ткачук Е.М. Изменения центральной гемодинамики при различных стадиях течения цирроза печени. В: Medicus, 2016. № 5 (11), стр. 15-18.
43. Tcaciuc E, et al. Central haemodynamic's changes in patients with liver cirrhosis. In: Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. 2014; vol. 23, supp. 1:117-118.

44. Корлэтяну О.Е., Ткачук Е.М., Гуцу-Бахов К., Корлэтяну А.А. Газиметрия у пациентов с циррозом печени. В: XXII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. Сборник трудов конгресса. Москва, Россия, 2012, с. 409-410.
45. Vlasov L., Matcovschi S., Sasu B., Tcaciuc E. și al. Hipoperfuzia fluxului sanguin renal și insuficiența renală hemodinamică la pacienții cu ciroză hepatică și sindrom hepato-renal. În: Arta Medica. Chișinău, 2011, nr.2, p. 298-300.
46. Tcaciuc E. et al. Effect's evaluation of the treatment with propranolol and low dose losartan versus only propranolol administration on hepatic haemodynamic parameters in patients with liver cirrhosis. In: Unided European Gastroenterology Journal. 2013; vol. 1, suppl. 1:A83.
47. Tcaciuc E. et al. Evaluation of the effect with propranolol, enalapril and losartan on the rennin-angiotensin system in patients with liver cirrhosis. In: Abstracts Poster Abstracts, Gastro-Conference (Part II): Disease Prevention in Hepatology and Gastroenterology, October 3 – 4, 2005, Berlin, Germany, 2005, p. 113.
48. Tcaciuc E. et al. The evaluation of the influence of the treatment with propranolol and low doses of losartan versus only propranolol administration on central haemodynamic parameters in patients with liver cirrhosis. In: Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. 2014; vol. 23, suppl. 1:118-119.
49. Tcaciuc E. et al. The effect of the treatment with Proppranolol and Losartan on QT interval in patients with liver cirrhosis. In: Romanian Journal of Cardiology. 2015; Supplement:13-14.
50. Ткачук Е.М. Влияние медикаментозной терапии портальной гипертензии у больных циррозом печени на электромеханические расстройства сердечной деятельности и на толерантность к физическим нагрузкам. В: Medicus, 2016. № 5 (11), стр. 11-14
51. Tcaciuc E. et al. Effect's evaluation of the treatment with carvedilol versus propranolol plus losartan administration on hepatic haemodynamic parameters in patients with liver cirrhosis. In: Unided European Gastroenterology Journal. 2015;vol.3, suppl.1:A336.
52. Tcaciuc E. et al. Administration of losartan in patients with different stages of liver cirrhosis. In: Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. 2016; vol. 25, suppl. 2:5.

LISTA LUCRĂRILOR
ȘTIINȚIFICE, ȘTIINȚIFICO-METODICE, DIDACTICE
LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Monografii monoautor**

1. **Tcaciuc E.** Modificările hemodinamice în ciroza hepatică. Chișinău: Tipografia Centrală, 2016, 264 p.

- **Articole în reviste internaționale cotate SCOPUS**

2. Vlasov L., Matcovschi S., **Tcaciuc E.** The role of endothelial dysfunction in the pathophysiology of hepatic cirrhosis. In: Archives of the Balkan Medical Union, 2013, vol. 48, nr. 3, Supplement, p. 261-263.
3. **Tcaciuc E.**, Corlăteanu O., Guțu-Bahov C., Corlăteanu A., Tcaciuc A., Nacu N. Gazimetria la pacienții cu ciroză hepatică. In: Archives of the Balkan Medical Union, 2012, vol. 47, nr. 4, Supplement, p. 230-233.

- **Articole în reviste din străinătate recunoscute**

4. Ткачук Е.М. Влияние медикаментозной терапии портальной гипертензии у больных циррозом печени на электромеханические расстройства сердечной деятельности и на толерантность к физическим нагрузкам. В: Medicus, 2016, № 5 (11), с. 11-14.
5. Ткачук Е.М. Изменения центральной гемодинамики при различных стадиях течения цирроза печени. В: Medicus, 2016. № 5 (11), стр. 15-18.

- **Articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei:**
Categoria B

6. Vlasov L., Matcovschi S., **Tcaciuc E.**, Țerna E. Disfuncția hepatică și cea renală: interacțiuni patofiziologice și clinice. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2016, vol 2 (66), p. 89-92.
7. Anghelici G., **Tcaciuc E.**, Crudu O., Gaidău M. Tromboza portală în evoluția complicațiilor cirozei hepatice. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2016, vol 2 (66), p. 135-140.
8. **Tcaciuc E.** Treatment of portal hypertension in the light of the Baveno VI Consensus Conference. In: Curierul medical, 2015, vol. 58, nr. 6, p. 37-43.
9. **Tcaciuc E.** Tratamentul hipertensiunii portale. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2015, vol 4 (61), p. 85-89.
10. **Tcaciuc E.** Sindromul hepatorenal. În: Curierul Medical. Chișinău, 2015, vol. 58, nr. 2, p. 65-71.
11. **Tcaciuc E.** Modificările hemodinamice în ciroză hepatică. În: Curierul medical. Chișinău, 2015, vol. 58, nr. 1, p. 52-59.

12. **Tcaciuc E.** Sindromul hepatopulmonar. În: *Curierul Medical*. Chișinău, 2014; vol. 57, nr. 6, p.58-66.
13. Пынтя В., **Ткачук Е.**, Смешной В., Рошка А. и др. Клинико-биохимические и иммунологические аспекты у пациентов с хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени вирусной этиологии при терапии имупурином и имугептином. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău. 2013, vol. 3, p. 177-182.
14. **Tcaciuc E.**, Corlăteanu O., Corlăteanu A., Tcaciuc A., Medvețchi-Munteanu D. Prevalența hipertensiunii pulmonare la pacienții cu ciroză hepatică. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2011, 2 (2), p. 87-88.
15. Ciobanu O., **Tcaciuc E.**, Matcovschi S., Toma V., Matcovschi I., Toma E. Tratamentul modificărilor hemodinamicii ale sistemului respirator la pacienții cu ciroză hepatică. În: *Curierul Medical*. Chișinău, 2010, nr. 3 (315), p. 51-53.
16. Vlasov L., Matcovschi S., **Tcaciuc E.**, Sasu B. Evaluarea unor factori patogenetici, ce contribuie la instalarea complicațiilor renale la pacienții cu ciroze hepatice. În: *Curierul Medical*. Chișinău, 2010, nr. 3 (315), p. 133-136.
17. Vlasov L., Matcovschi S., **Tcaciuc E.**, Gaidău M. Depistarea precoce a modificărilor hemodinamicii renale la pacienții cu ciroze hepatice. În: *Curierul Medical*. Chișinău, 2010, nr. 3 (315), p. 130-132.

Categoria C

18. **Tcaciuc E.** Hemodinamica portală în ciroza hepatică: sinteză de literatură. În: *Moldovan Journal of Health Sciences*. Chișinău, 2015, vol. 5 (3), p. 97-107.
 19. Vlasov L., Matcovschi S., Sasu B., **Tcaciuc E.**, Salimov C. Hipoperfuzia fluxului sanguin renal și insuficiența renală hemodinamică la pacienții cu ciroză hepatică și sindrom hepato-renal. În: *Arta Medica*. Chișinău, 2011, nr. 2 (45), p. 298-300.
 20. **Tcaciuc E.**, Matcovschi S., Medvețchi-Munteanu D. Problema disfuncțiilor pulmonare în ciroza hepatică. Congresul II de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională. Chișinău, 22-23 mai 2008. În: *Arta Medica* (Ediție specială). Chișinău, 2008, nr. 3 (30), p. 225-229.
- **Articole în culegeri de lucrări ale conferințelor naționale**
 21. **Tcaciuc E.** Hipertensiunea portopulmonară. În: *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*, ediția a XIV-a. Chișinău, 2013, vol. III, p. 60-65.
 22. Vlasov L., Matcovschi S., **Tcaciuc E.**, Baltag N. Disfuncția endotelială ca sursă a modificărilor patogenice în ciroza hepatică. În: *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*, ediția a XIV-a. Chișinău, 2013, vol. III, p. 268-272.
 23. Corlateanu O., **Tcaciuc E.**, Nacu N., Tcaciuc A. Acțiunea losartanului asupra hemodinamicii pulmonare la pacienții cu ciroză hepatică. În: *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*, ediția a XIII-a. Chișinău, 2012, vol. III, p. 140-144.

24. Corlăteanu O., **Tcaciuc E.**, Medvețchi-Munteanu D., Matcovschi S. Hemodinamica pulmonară la pacienții cu ciroză hepatică. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, ediția a XII-a. Chișinău, 2011, vol. III, p. 191-195.
25. Vlasov L., Matcovschi S., Sasu B., **Tcaciuc E.** Estimarea activității agenților vasoconstrictori și vasodilatatori renali la pacienții cu ciroză hepatică. În: Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, ediția a XI-a, Chișinău. 2010, vol. III, p. 107-112.
26. **Tcaciuc E.** Evaluarea efectului tratamentului cu propranolol, enalapril și losartan asupra capacității de îndeplinire a efortului fizic de către pacienții cu ciroze hepatice. În: Materialele Conferinței a II-a Republicane „Actualități în gastroenterologie: aspecte terapeutice și chirurgicale” (15 – 16 mai, 2003). Chișinău, 2003, p. 295-300.
27. **Tcaciuc E.**, Dumbrava V.-T., Tcaciuc L., Nacu N. Tratamentul medicamentos al hipertensiunii portale la pacienții cu ciroze hepatice. În: Materialele Conferinței a II-a Republicane „Actualități în gastroenterologie: aspecte terapeutice și chirurgicale” (15 – 16 mai, 2003). Chișinău, 2003, p.300-307.
28. **Tcaciuc E.**, Tcaciuc L., Nacu N., Dumbrava V. ș. a. Hemodinamica centrală și periferică la pacienții cu ciroze hepatice de etiologie virală B, C sau D. În: Actualități în cardiologie. Conferința a IV-a științifico-practică a cardiologilor (septembrie 2001). Chișinău, 2001, p. 231-235.
29. **Tcaciuc E.** Evaluarea comparativă a efectului administrării tratamentului cu enalapril și losartan la pacienții cu ciroze hepatice și hipertensiune portală. Gastroenterologie: actualități și specific autohton. În: Materialele conferinței științifico-practice internaționale (26 aprilie, 2001). Chișinău, 2001, p.79-84.
30. **Tcaciuc E.** Dopplerografia duplex color în diagnosticul hipertensiunii portale cauzate de ciroza hepatică. În: Problemele actuale ale imagisticii medicale și terapiei cu radiații ionizante. Materialele primului Congres al Imagiștilor și Radioterapeuților din Republica Moldova (5-6 octombrie 2000). Chișinău, 2000, p.191-194.
31. **Tcaciuc E.**, Dumbrava V.-T., Tcaciuc L., Nacu N. ș. a. Ecografia și Dopplerografia duplex color în evaluarea hipertensiunii portale cirogene. În: Materialele conferinței științifico-practice, consacrate aniversării 30 ani a Spitalului Clinic Municipal nr. 5 (8 iunie, 2000). Chișinău, 2000, vol. 1. p. 252-259.
- **Materiale/teze la conferințe științifice internaționale (peste hotare)**
 32. **Tcaciuc E.**, Matcovschi S., Medvetchi-Munteanu D., Tcaciuc A. et. al. Administration of losartan in patients with different stages of liver cirrhosis. In: Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases, 2016, vol. 25, suppl. 2, p. 5.
 33. **Tcaciuc E.**, Matcovschi S., Medvetchi-Munteanu D., Tcaciuc A. et. al. Effect of Losartan on QT interval in patients with liver cirrhosis. In: Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases, 2015, vol. 24, suppl. 1, p. 4-5.

34. **Tcaciuc E.**, Matcovschi S., Medvetchi-Munteanu D., Tcaciuc A. et. al. Effect's evaluation of the treatment with carvedilol versus propranolol plus losartan administration on hepatic haemodynamic parameters in patients with liver cirrhosis. In: Unided European Gastroenterology Journal. 2015, vol.3, suppl. 1, p. A336.
35. **Tcaciuc E.**, Matcovschi S., Vlasov L., Medvetchi-Munteanu D. et. al. The effect of the treatment with Propranolol and Losartan on QT interval in patients with liver cirrhosis. In: Romanian Journal of Cardiology, 2015, suppl., p. 13-14.
36. **Tcaciuc E.**, Matcovschi S., Corlateanu O., Medvetchi-Munteanu D. et. al. Central haemodynamics and exercise tolerance in women and men with liver cirrhosis. In: Romanian Journal of Cardiology, 2014, suppl., p. 208-209.
37. **Tcaciuc E.**, Matcovschi S., Corlateanu O., Medvetchi-Munteanu D. et. al. The evaluation of the influence of the treatment with propranolol and low doses of losartan versus only propranolol administration on central haemodynamic parameters in patients with liver cirrhosis. In: Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases, 2014, vol. 23, suppl. 1, p. 117-118.
38. **Tcaciuc E.**, Matcovschi S., Corlateanu O., Medvetchi-Munteanu D., Tcaciuc A., Nacu N. Central haemodynamic's changes in patients with liver cirrhosis. In: Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases, 2014, vol. 23, suppl. 1, p. 118-119.
39. **Tcaciuc E.**, Corlateanu O., Matcovschi S., Tcaciuc A., Nacu N. Effect's evaluation of the treatment with propranolol and low dose losartan versus only propranolol administration on hepatic haemodynamic parameters in patients with liver cirrhosis. In: Unided European Gastroenterology Journal, 2013, vol. 1, suppl. 1, p. A83.
40. Корлэтяну О.Е., **Ткачук Е.М.**, Гуцу-Бахов К., Корлэтяну А.А. Газиметрия у пациентов с циррозом печени. В: XXII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. Сборник трудов конгресса. Москва, Россия, 2012, с. 409-410.
41. Corlateanu O., **Tcaciuc E.**, Corlateanu A. The prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with liver cirrhosis. In: http://gulfthoracic.com/downloads/Abstract_Gulf_Thoracic_2012.pdf Dubai, UAE, 2012.
42. Corlateanu O., **Tcaciuc E.**, Corlateanu A. Evaluation of pulmonary function and functional capacity in patients with liver cirrhosis. In: European Respiratory Journal, 2012, vol. 40, suppl. 56., p. 89.
43. Corlateanu O., **Tcaciuc E.**, Corlateanu A., Tcaciuc A. Assessment of dyspnoea in patients with liver cirrhosis. In: European Respiratory Journal, 2012, vol. 40. Suppl. 56, p. 89.
44. **Tcaciuc E.**, Matcovschi S., Tcaciuc A., Nacu N. Effect's evaluation of the treatment with carvedilol versus propranolol and isosorbide-5-mononitrate on hepatic haemodynamic parameters in patients with liver cirrhosis. In: Liver Cirrhosis: From patophysiology to Disease Management. Falk Symposium 159, October 13–14, 2007, Dresden, Germany, Abstracts Poster Abstracts, 2007, p. 81.

45. Tcaciuc A., Matcovschi S., **Tcaciuc E.**, Nacu N. The efficacy of the treatment with Losartan and Ursofalk versus only Losartan on hepatic haemodynamic parameters in patients with compensated liver cirrhosis. In: Liver Cirrhosis: From Patophysiology to Disease Management. Falk Symposium 159, October 13–14, 2007, Dresden, Germany, Abstracts Poster Abstracts, 2007, p. 82.
46. **Tcaciuc E.**, Tatiana Dumbrava V.-T., Tcaciuc A. Correlations between the parameters of central, hepatic, peripheral haemodynamics and biochemical parameters in the patients with chronic hepatitis. In: Chronic Hepatitis: Metabolic, Cholestatic, Viral and Autoimmune, Falk Symposium 157, October 10–11, 2006, Freiburg, Germany, Abstracts Poster Abstracts, 2006, p. 197.
47. Matcovschi S., **Tcaciuc E.**, Matcovschi I. Evaluation of Ursofalk's effect on hepatic haemodynamics parameters in treatment of patients with compensated liver cirrhosis. In: Disease Prevention in Hepatology and Gastroenterology, Gastro-Conference (Part II), October 3–4, 2005, Berlin, Germany, 2005, Abstracts Poster Abstracts, 2005, p. 78.
48. **Tcaciuc E.**, Dumbrava V.-T., Tcaciuc A. Evaluation of the effect with propranolol, enalapril and losartan on the rennin-angiotensin system in patients with liver cirrhosis. In: Disease Prevention in Hepatology and Gastroenterology, Gastro-Conference (Part II), October 3–4, 2005, Berlin, Germany, Abstracts Poster Abstracts, 2005, p. 113.
49. Matcovschi S., **Tcaciuc E.** Evaluation of Hepatofalk Planta's effect on portal haemodynamic parameters in treatment of patients with liver cirrhosis and portal hypertension. In: Gastroenterology Yesterday-Today-tomorrow: A Review And Preview, Gastroenterology week Freiburg 2004 (part III), October 16–17, 2004, Freiburg, Germany, Abstracts Poster Abstracts, 2004, p. 111.
50. **Tcaciuc E.**, Dumbrava V.-T. Evaluation of effect with Enalapril and Losartan on portal haemodynamic parameters in treatment of patients with liver cirrhosis and portal hypertension. In: Gastroenterology Yesterday-Today-tomorrow: A Review And Preview, Gastroenterology week Freiburg 2004 (part III), October 16–17, 2004, Freiburg, Germany, Abstracts Poster Abstracts, 2004, p. 118.
51. **Tcaciuc E.**, Dumbrava V.-T., Tcaciuc L., Nacu Natalia. Modificările parametrilor hemodinamicii centrale la pacienții cu ciroze hepatice tratați timp de 1 lună cu propranolol, enalapril și losartan. În: Revista Română de Hepatologie. 2002, vol. 2, nr.3, p. 80-81.
52. **Tcaciuc E.**, Matcovschi S., Tcaciuc L., Turcanu V. et. al. Evaluation of kardiket's effect on portal haemodynamic parameters in treatment of patients with liver cirrhosis and portal hypertension. In: Archives of the Balkan Medical Union (June 2002), vol. 37, suppl. No. 2, 2002, p. 45.
53. **Ткачук Е.М.**, Думбрава В.А., Ткачук Л.М. Сравнительная оценка влияния пропранолола и лозартана на показатели портальной гемодинамики у больных циррозом печени. В: Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии и

Колопроктологии. Том X. Приложение № 11. Материалы Шестой Российской Гастроэнтерологической Недели (23–27 октября, 2000). **Москва**, 2000, с. 79.

54. Tcaciuc E. Evaluarea efectului tratamentului cu losartan la pacienții cu ciroze hepatice și hipertensiune portală. În: Al X-lea Congres Național de Hepatologie (21–22 septembrie, 2000), București, 2000, volum de rezumate, p. 135.

55. Tcaciuc E., Lupașco I. Aldosteron in patients with chronic hepatitis B. In: Romanian Journal of Gastroenterology. Bucharest, 1999, vol. 8, supp.1, p. 133-134.

- **Materiale/teze la conferințe științifice naționale**

56. Tcaciuc E., Matcovschi S., Tcaciuc L., Tcaciuc A. Poate oare fi utilizat Kardiketul în tratamentul pacienților cu ciroze hepatice și hipertensiune portală? În: Medicina modernă: unele probleme de actualitate. Materialele conferinței științifico-practice organizate cu ocazia aniversării de 10 ani a Spitalului Clinic Militar Central (31 mai 2002), Chișinău, 2002, p. 98.

57. Tcaciuc E., Dumbrava V., Botnari V., Proca N., Cojuhari M. Incidența maladiilor cardiovasculare la pacienții cu hepatite cronice și ciroze hepatice. În: Materialele conferinței științifice anuale a colaboratorilor și studenților consacrată zilelor USMF „Nicolae Testemițanu” (21–22 octombrie, 1998), Chișinău, 1998, p. 286.

- **Brevete de invenții**

58. Dumbrava V.-T., Tcaciuc E. Metodă de tratament a pacienților cu ciroze hepatice. Brevet de invenție nr. 4552 din 10.09.2001.

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICO-METODICE ȘI DIDACTICE

- **Compendii**

59. Botnaru V., Belev N., Beleuța T., Tcaciuc E. Compendiu de gastroenterologie. Chișinău: „Tipografia Centrală”, 2006, 510 p.

ADNOTARE

Tcaciuc Eugen

Hemodinamica centrală, pulmonară, hepatică și renală la pacienții cu ciroză hepatică

Teză de doctor habilitat în științe medicale, or. Chișinău, 2017

Lucrarea conține: introducere, 6 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 340 de titluri, 6 anexe, 22 de figuri și 59 de tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 59 de lucrări științifice, inclusiv 1 monografie și 30 de articole.

Cuvinte cheie: ciroză hepatică, modificări hemodinamice, hipertensiune portală, β -blocante, blocante ai receptorilor AT_1 ai angiotensinei II, tratament.

Domeniul de studiu: Boli interne, hepatologie.

Scopul studiului: cercetarea particularităților hemodinamicii centrale, pulmonare, hepatice și renale la pacienții cu ciroză hepatică și a metodelor farmacologice de tratament al dereglărilor circulației sanguine asociate cirozei hepatice.

Obiectivele studiului: elucidarea particularităților hemodinamicii centrale și regionale la pacienții cu ciroză hepatică, evaluarea activității electrofiziologice a cordului și a toleranței la efort fizic, determinarea rolului vasoconstrictoarelor și vasodilatatoarelor în dezvoltarea modificărilor hemodinamice în ciroza hepatică, evaluarea comparativă a eficacității tratamentului cu β -blocante neselective și cu blocante ai receptorilor AT_1 a angiotensinei II asupra principalilor parametri hemodinamici la pacienții cu ciroză hepatică.

Noutatea și originalitatea științifică: studiul efectuat elucidează particularitățile hemodinamice la pacienții cu ciroză hepatică, rolul substanțelor vasodilatatoare și vasoconstrictoare în dezvoltarea și progresarea modificărilor hemodinamice în ciroza hepatică, a evaluat eficacitatea tratamentului cu β -blocante neselective și cu blocante ai receptorilor AT_1 a angiotensinei II asupra perturbărilor hemodinamicii centrale și hepatice în ciroza hepatică.

Rezultatele principial noi pentru știință și practică obținute în urma cercetărilor efectuate determină crearea unei noi direcții științifice, aplicative, de importanță majoră în domeniul complicațiilor hemodinamice ale cirozei hepatice și a corecției lor farmacologice.

Semnificația teoretică: a fost demonstrat că în ciroza hepatică se dezvoltă modificări hemodinamice semnificative și că ele avansează, pe măsură ce ciroza hepatică progresează. Tratatamentul cu propranolol și carvedilol ameliorează hemodinamica centrală și hepatică, în special, în ciroza hepatică decompensată, iar cel cu losartan – în ciroza hepatică compensată.

Valoarea aplicativă a lucrării: rezultatele cercetării argumentează necesitatea depistării precoce a modificărilor hemodinamice în ciroza hepatică și corecția lor prin metode farmacologice. **Implementarea rezultatelor științifice:** rezultatele studiului sunt implementate în activitatea secțiilor de Gastroenterologie, de Boli interne nr.1 și Boli interne nr.2 a SCM "Sfânta Treime" din mun. Chișinău, a secției de Hepatologie a Spitalului Clinic Republican din Republica Moldova și în procesul didactic al Departamentului Medicină Internă a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

АННОТАЦИЯ

Ткачук Евгений

Центральная, легочная, печёночная и почечная гемодинамика у больных циррозом печени

Диссертация доктора хабилитат медицинских наук, г. Кишинев, 2017

Структура диссертации: работа состоит из введения, 6 глав, общих выводов и рекомендаций, библиографии из 340 источников, 11 приложений, 22 рисунка и 59 таблиц. Результаты исследования опубликованы в 59 научных работах, в том числе в 1 монографии и 30 статьях.

Ключевые слова: цирроз печени, гемодинамические изменения, портальная гипертензия, β -блокаторы, блокаторы рецепторов AT_1 ангиотензина II, лечение.

Область исследования: внутренние болезни, гепатология.

Цель исследования: изучение особенностей центральной, легочной, печёночной и почечной гемодинамики у больных циррозом печени и фармакологических методов лечения циркуляторных нарушений ассоциированных циррозу печени.

Задачи исследования: выявление особенностей центральной и региональной гемодинамики у больных циррозом печени, оценка электрофизиологической активности сердца и толерантности к физической нагрузке, определение роли вазодилататоров и вазоконстрикторов в развитии гемодинамических нарушений у больных циррозом печени, определение сравнительной эффективности лечения неселективными β -блокаторами и блокаторами рецепторов AT_1 ангиотензина II на основные гемодинамические параметры у больных циррозом печени.

Новизна и научная оригинальность: данное исследование выявляет особенности центральной, легочной, печёночной и почечной гемодинамики у больных циррозом печени, роль вазодилататоров и вазоконстрикторов в развитии и прогрессировании гемодинамических изменений при циррозе печени, а также оценила эффективность лечения неселективными β -блокаторами и блокаторами рецепторов AT_1 ангиотензина II на нарушение центральной и печёночной гемодинамики у больных циррозом печени.

Принципиально новые результаты которые были получены в итоге проделанной работы привели к созданию нового научного направления, значимой важности в области гемодинамических осложнений у больных циррозом печени.

Теоретическая значимость работы продемонстрировала, что цирроз печени сопровождается значительными гемодинамическими изменениями, которые прогрессируют по мере эволюции болезни. Лечение пропранололом и карведилолом улучшает центральную и печёночную гемодинамику, в особенности у больных с декомпенсированным циррозом печени, а лечение лозартаном – при компенсированном циррозе печени.

Практическое значение работы: результаты исследования обосновывают необходимость ранних выявлений гемодинамических изменений у больных циррозом печени и проведение фармакологической их коррекции.

Внедрение научных результатов в практику: результаты исследования внедрены в лечебную практику отделений Гастроэнтерологии, Внутренних болезней № 1 и № 2 МКБ «Святая Троица» г. Кишинёва, отделения Гепатологии Республиканской Клинической Больницы Республики Молдова, в учебный процесс Департамента Внутренней медицины ГУМФ им. Николая Тестемицану.

ANNOTATION

Tcaciuc Eugen

Central, pulmonary, hepatic and renal hemodynamics in patients with liver cirrhosis

Thesis for the Degree of Doctor Habilitat of Science in Medicine, Chisinau, 2017

Thesis structure: introduction, six chapters, general conclusions and recommendations, bibliography consisting of 340 titles, 11 annexes, 22 figures and 59 tables.

Publications related to the topic of the thesis: the obtained results have been published in 59 scientific works, inclusive 1 monograph and 30 articles.

Keywords: liver cirrhosis, hemodynamic changes, portal hypertension, β -blockers, angiotensin II receptor blockers, treatment.

Study domain: Internal Medicine, hepatology.

The purpose of the study: the research of central, pulmonary, hepatic and renal hemodynamics particularities in patients with liver cirrhosis and the pharmacological treatment methods of circulatory disorders associated with liver cirrhosis.

The objectives of the study: the elucidation of central and regional hemodynamics particularities in patients with liver cirrhosis, the evaluation of the electrophysiological activity of the heart and the exercise tolerance, the determination of the role of vasodilator and vasoconstrictor substances in the development of hemodynamic changes in liver cirrhosis, the evaluation of the comparative treatment effectiveness with non-selective β -blockers and angiotensin II receptor blockers on the main hemodynamic parameters in patients with liver cirrhosis.

Scientific novelty and originality of the study has elucidated the hemodynamics particularities in patients with liver cirrhosis, the role of vasodilator and vasoconstrictor substances in the development of progressive hemodynamic changes in liver cirrhosis, the evaluation of the effectiveness of non-selective β -blockers and angiotensin II receptor blockers on central and hepatic hemodynamics disturbances in liver cirrhosis.

The fundamentally new results for science and practice obtained from the latest research have been determined creation of a new scientific direction of major importance in the domain of hemodynamic complications in liver cirrhosis and their pharmacological correction with diverse schemes of treatment.

The theoretical significance: it was demonstrated that cirrhosis leads to significant hemodynamic changes, which are progressing as cirrhosis advances. The treatment with propranolol and carvedilol improves central and hepatic hemodynamics, especially in decompensated cirrhosis, and the treatment with losartan – in compensated liver cirrhosis.

Practical value of the work: research results argues about the necessity of early detection of the hemodynamics changes in liver cirrhosis and their correction by pharmacological methods.

The implementation of the scientific results: the results of the study have been implemented in the department of Gastroenterology, The Internal Diseases No 1 and No 2 in Clinical Municipal Hospital “Saint Trinity”, Department of Hepatology in Republic Clinical Hospital of Republic of Moldova and Department of Internal Medicine of the State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemitanu”.

TCACIUC EUGEN

**HEMODINAMICA CENTRALĂ, PULMONARĂ, HEPATICĂ
ȘI RENALĂ LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ**

321.01 – BOLI INTERNE (HEPATOLOGIE)

Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

Aprobat spre tipar: 07.04.2017	Formatul hârtiei 60x84 1/16
Hârtie ofset. Tipar ofset.	Tiraj 100 ex.
Coli de tipar.: 2.75	Comanda nr. 961

Î. S. Firma Editorial-Poligrafică “Tipografia Centrală”,
MD-2068, Chișinău, str. Florilor, 1
Tel. 022 40-42-52