

**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)

Teză de doctor habilitat în științe medicale

Consultant științific:



**Matcovschi Sergiu
dr. hab. șt. med.,
profesor universitar**

Autor:



**Tcaciuc Eugen
dr. șt. med.
conferențiar universitar**

Chișinău, 2017

© Tcaciuc Eugen, 2017

CUPRINS

ADNOTĂRI (în română, rusă, engleză).....	6
LISTA ABREVIERILOR	9
INTRODUCERE.....	12
1. MODIFICĂRILE HEMODINAMICII CENTRALE, PULMONARE, HEPATICE ȘI RENALE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ (revista literaturii)	21
1.1. Modificările hemodinamicii centrale la pacienții cu ciroză hepatică	21
1.1.1. Circulația hiperdinamică sistemică	21
1.1.2. Tulburările de reglare a circulației sanguine în ciroza hepatică	23
1.1.3. Disfuncția cardiacă în ciroza hepatică.....	25
1.1.4. Dereglările electromecanice în ciroza hepatică.....	28
1.2. Modificările hemodinamicii pulmonare la pacienții cu ciroză hepatică.....	29
1.2.1. Sindromul hepatopulmonar	29
1.2.2. Hipertensiunea portopulmonară	34
1.3. Modificările hemodinamicii hepatice la pacienții cu ciroză hepatică	38
1.3.1. Reglarea fluxului sanguin splanhnic și hepatic	38
1.3.2. Rolul vasoconstrictoarelor și vasodilatatoarelor în fiziopatologia modificărilor hemodinamicii hepatice în ciroza hepatică.....	40
1.3.3. Tratamentul hipertensiunii portale	47
1.4. Modificările hemodinamicii renale la pacienții cu ciroză hepatică.....	51
1.4.1. Patofiziologia și diagnosticul sindromului hepatorenal	51
1.4.2. Tratamentul sindromului hepatorenal.....	55
1.5. Concluzii la capitolul 1	61
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	62
2.1. Caracteristica generală a cercetării.....	62
2.2. Metodele de cercetare.....	67
2.3. Metodele de prelucrare statistică a rezultatelor studiului	74
2.4. Concluzii la capitolul 2	75
3. MODIFICĂRILE HEMODINAMICII CENTRALE ȘI CELEI REGIONALE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ.....	77

3.1. Modificările parametrilor hemodinamicii centrale la pacienții cu ciroză hepatică	77
3.2. Modificările parametrilor hemodinamicii pulmonare la pacienții cu ciroză hepatică....	87
3.3. Dereglările indicilor hemodinamicii hepatice la pacienții cu ciroză hepatică.....	91
3.4. Evaluarea parametrilor hemodinamicii renale la pacienții cu ciroză hepatică.....	97
3.5. Concluzii la capitolul 3	107
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.....	109
4.1. Aldosteronul seric și activitatea reninei plasmatice la pacienții cu ciroză hepatică.....	109
4.2. Endotelina-1 și prostaglandina E-2 la pacienții cu ciroză hepatică.....	110
4.3. Indicii biochimici hepatici principali la pacienții cu ciroză hepatică.....	112
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	114
4.5. Concluzii la capitolul 4	120
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.....	123
5.1. Evaluarea eficacității tratamentului cu propranolol asupra parametrilor hemodinamici la pacienții cu ciroză hepatică.....	123
5.2. Estimarea acțiunii tratamentului cu carvedilol asupra parametrilor hemodinamici la pacienții cu ciroză hepatică.....	128
5.3. Evaluarea eficacității tratamentului cu losartan asupra parametrilor hemodinamici la pacienții cu ciroză hepatică.....	134
5.4. Aprecierea eficacității tratamentului combinat cu propranolol și losartan la pacienții cu ciroză hepatică.....	139
5.5. Evaluarea eficacității tratamentului standard la pacienții cu ciroză hepatică.....	145

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	151
5.7. Concluzii la capitolul 5	165
6. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	168
6.1. Interrelația modificărilor hemodinamicii centrale și celei regionale în ciroza hepatică	168
6.2. Analiza comparativă a metodelor farmacologice de tratament asupra hemodinamicii centrale și hepatice la pacienții cu ciroză hepatică	183
6.3. Concluzii la capitolul 6	187
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	189
CONCLUZII GENERALE	189
RECOMANDĂRI	192
BIBLIOGRAFIE	193
ANEXE:.....	218
Declarația privind asumarea răspunderii:.....	229
CV-ul autorului:.....	230

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 principal 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 АТ1 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 АТ1 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 АТ1 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 пропранолоном 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 CMH “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”.

LISTA ABREVIERILOR

ACE	– Enzima de conversie a angiotensinei
ACE2	– Enzima 2 de conversie a angiotensinei
AD	– Atriul drept
AH	– Artera hepatică
ALAT	– Alaninaminotransferaza
AMPc	– Adenozin monofosfat ciclic
ARD	– Artera renală dreaptă
ARS	– Artera renală stângă
AS	– Atriul stâng
ASAT	– Aspartataminotransferaza
BE	– Excesul de baze
CO	– Monoxidul de carbon
COX	– Ciclooxygenaza
ET-1	– Endotelina-1
eNOS	– NO-sintetaza endotelială
FCC	– Frecvența contracțiilor cardiace
FCDP	– Factorul de creștere derivat din plachete
FCEV	– Factorul de creștere a endoteliului vascular
FE	– Frația de ejeție
GMPc	– Guanilil monofosfat ciclic
GPVH	– Gradientul presiunii venoase hepatice
HCO₃	– Concentrația de bicarbonat
HO	– Hem-oxigenaza
HTP	– Hipertensiunea portală
HTPP	– Hipertensiunea portopulmonară
IC	– Indicele cardiac
IL-1	– Interleukina-1
IL-6	– Interleukina-6
iNOS	– NO-sintetaza inductibilă
IP	– Indicele pulsatil

IR	– Indicele de rezistență
L-NAME	– NG-nitro-L-arginină metil ester
NF-κB	– Factorul nuclear kappa B
NO	– Monoxidul de azot
NOS	– NO-sintetaza
PA-aO₂	– Gradientul de presiune alveolo-arterial
PaCO₂	– Presiunea parțială a CO ₂
PaO₂	– Presiunea parțială a O ₂
PGE-2	– Prostaglandina E-2
PGI₂	– Prostaglandina I ₂
Pmean	– Tensiunea arterială medie
PMAP	– Presiunea medie în artera pulmonară
PSAP	– Presiunea sistolică în artera pulmonară
RVP	– Rezistența vasculară periferică
SaO₂	– Saturația arterială în oxigen
SHP	– Sindromul hepatopulmonar
SHR	– Sindromul hepatorenal
SNS	– Sistemul nervos simpatic
SRAA	– Sistemul renină-angiotensină-aldosteron
TAD	– Tensiunea arterială diastolică
TAFP	– Timpul accelerării fluxului pulmonar
TAS	– Tensiunea arterială sistolică
TEEF	– Timpul efectuării exercițiului fizic
TEF	– Toleranța la efort fizic
TGF-β	– Factorul- β de transformare a creșterii
TIMP-1	– Inhibitorul tisular al metaloproteinazei-1
TIPS	– Șuntare porto-sistemică intrahepatică transjugulară
TNF-α	– Factorul de necroză tumorală- α
TN-ProBNP	– Precursorul peptidei cerebrale natriuretice
TRIV	– Timpul relaxării isovolumetrice
VCI	– Vena cavă inferioară
VD	– Ventriculul drept

VHB	–	Virusul hepatitei B
VHC	–	Virusul hepatitei C
VHD	–	Virusul hepatitei D
VIP	–	Polipectida intestinală vasoactivă
VmaxA	–	Viteza maximă a contracției atriale
VmaxE	–	Viteza maximă a umplerii rapide a ventriculului stâng
VmaxSisFS	–	Viteza maximă sistolică a fluxului sanguin
VmeanFS	–	Viteza medie a fluxului sanguin
VminDiasFS	–	Viteza minimă diastolică a fluxului sanguin
VoFS	–	Volumul fluxului sanguin
VP	–	Vena portă
VS	–	Ventriculul stâng
VSp	–	Vena splenică
VTD	–	Volumul telediastolic
VTs	–	Volumul telesistolic

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate

Actualmente, 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 2 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.

Factorii etiologici principali în ciroza hepatică sunt virusurile hepatice și consumul abuziv de alcool. Creșterea cazurilor de ciroză hepatică în Republica Moldova se datorează incidenței mari a hepatitelor cronice virale C și B cu sau fără D. Hepatitele cronice virale, în asocieră cu consumul de alcool, reprezintă factori agravanți majori. Alți factori importanți în cirogeneză sunt cei metabolici (hemocromatoza, boala Wilson, deficitul de α -1-antitripsină), obstrucția căilor biliare de durată (ciroza biliară primară și cea secundară, colangita sclerozantă primară), obstrucții vasculare (boala veno-ocluzivă, sindromul Budd-Chiari), bolile autoimune hepatice, steatohepatitele nonalcoolice, medicamentele hepatotoxice. Tabloul clinic al cirozei hepatice este determinat, în cea mai mare măsură, de insuficiența hepatocelulară și de complicațiile sindromului de hipertensiune portală (HTP). În ciroza hepatică apar modificări importante ale hemodinamicii centrale și regionale, a căror progresare induce deteriorarea funcției cardiace, pulmonare și renale, care, în cele din urmă, agravează și mai mult evoluția cirozei.

Modificări ale hemodinamicii centrale și a celei regionale sunt depistate nu numai în ciroza hepatică, dar și în HTP necirotică. S-a constatat faptul că nu atât ciroza hepatică, cât HTP este cauza principală a modificărilor circulatorii. Este important de relevat faptul că, la baza patogenezei complicațiilor principale ale cirozei hepatice și ale HTP se află modificările hemodinamicii centrale și periferice. Este vorba de: ascită, sindromul hepatorenal (SHR), hemoragia variceală, circulația hiperdinamică sistemică cu debit cardiac crescut, sindromul hepatopulmonar (SHP), hipertensiunea portopulmonară (HTPP), encefalopatia hepatică portosistemică și chiar peritonita bacteriană spontană. Detectarea precoce a perturbărilor hemodinamice și corecția lor prin diverse căi de tratament permit de a restabili echilibrul hemodinamic și de a lichida disfuncțiile hemodinamicii centrale, pulmonare, renale și hepatice care au loc în ciroza hepatică. Acest obiectiv poate fi realizat prin diverse metode de tratament: farmacologice, endoscopice, chirurgicale și prin utilizarea radiologiei intervenționale.

Patofiziologia dezvoltării modificărilor hemodinamice în ciroza hepatică este complexă. La pacienții cu ciroză hepatică a fost atestată vasodilatarea arteriolară periferică, preponderent în

teritoriul splanhnic și s-a presupus existența în circuitul sistemic a unui dezechilibru a substanțelor vasoconstrictoare și vasodilatatoare. Cercetările efectuate în această direcție au studiat nivelurile vasoconstrictoarelor și ale vasodilatatoarelor la pacienții cu ciroză hepatică. Au fost studiate nivelurile serice ale mai multor substanțe vasodilatatoare (monoxidul de azot (NO), prostaglandina E-2 (PGE-2), adrenomedulina, bradikinină, glucagonul, endotelina-3, substanța P etc.), precum și nivelurile serice ale mai multor substanțe cu acțiune vasoconstrictoare, cum ar fi: angiotensina II, adrenalina, noradrenalina, vasopresina, endotelina-1 (ET-1) și altele. Cercetătorii au acordat atenție deosebită rolului sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) în patofiziologia modificărilor hemodinamice în ciroza hepatică.

Vasodilatația arteriolară în ciroza hepatică și HTP pot fi provocate de mai mulți factori care conduc la creșterea concentrației plasmatice a substanțelor cu efect vasodilatator: supraproducția de vasodilatatori circulanți (atât de proveniență intestinală, cât și sistemică), vasodilatatori nede-grați de ficatul compromis sau care au șantat colateralele portosistemice. De asemenea, vasodilatația arteriolară în ciroza hepatică depinde mult de reducerea sensibilității față de vasoconstrictoare și de creșterea sensibilității față de vasodilatatoare [1]. Ipoteza vasodilatației arteriolare, care explică dezvoltarea circulației hiperdinamice în ciroza hepatică, este bazată pe următoarele mecanisme patofiziologice: vasodilatația arteriolară splanhnică conduce la reducerea rezistenței vasculare sistemice, la subumplerea arterială centrală și, respectiv, la apariția hipovolemiei efective, care ulterior contribuie la activarea sistemelor vasoconstrictoare precum sistemul nervos simpatic (SNS), SRAA, implicarea în procesul patologic a vasopresinei, a endotelinelor, a neuropeptidei Y și, prin urmare, la dezvoltarea statutului circulator hiperdinamic [2]. Vasodilatația predominant splanhnică precede creșterii debitului cardiac și a frecvenței contracțiilor cardiace (FCC). A fost demonstrat că chiar o majorare neînsemnată a presiunii portale dereglează echilibrul NO-sintetazei endoteliale (eNOS), luând în considerație faptul că NO deține un rol important în modificările hemodinamice la pacienții cu ciroză hepatică și HTP. Odată cu progresarea bolii hepatice, vasodilatația splanhnică devine mai pronunțată și circulația hiperdinamică nu mai poate contribui la corectarea hipovolemiei efective [3]. Tensiunea arterială este menținută, în cea mai mare parte, de vasoconstricția în patul vascular renal, cerebral și hepatic, unde se pare că celulele endoteliale eliberează o cantitate redusă de NO [4].

Din punct de vedere hemodinamic, rezistența vasculară intrahepatică și afluxul portal determină nivelul presiunii portale. Factorii care determină rezistența vasculară intrahepatică include atât componenta structurală, cât și cea hemodinamică. Componentele structurale sunt reprezentate

în primul rând de modificările histologice: steatoză, fibroză și regenerare nodulară. Componentele hemodinamice sunt legate de celulele ficatului care posedă proprietăți contractile: celulele hepatice stelate, miofibroblastele și celulele musculaturii netede [5]. Afluxul venos portal este, în mare parte, determinat de gradul vasodilatației splanhnice. La subiecții sănătoși fluxul portal este egal cu fluxul sanguin splanhnic. La pacienții cu ciroză hepatică și HTP, aflusul mezenterial este crescut și, respectiv, presiunea portală crește și mai mult, iar o bună parte din sânge părăsește sistemul portal prin colateralele portosistemice deschise [6]. Astfel, o mare parte a debitului cardiac crescut este reîntors în circuitul sistemic prin colateralele portocave. Se formează un cerc vicios care conduce la agravarea modificărilor hemodinamicii centrale și regionale, cu avansarea HTP. Fluxul sanguin prin vena azygos este de o importanță majoră, deoarece prin acest vas are loc drenarea sângelui din varicele esofagiene, iar sporirea volumului fluxului prin vena azygos este asociată cu creșterea riscului de hemoragie variceală.

Dereglările circulației arteriale renale la pacienții cu ciroză hepatică pot evolua în SHR, care este o complicație foarte gravă și frecvent fatală. Mecanismele principale care conduc la vasoconstricție renală țin de modificările din circulația sistemică, care însoțesc HTP [7] și sunt reprezentate de reducerea rezistenței vasculare periferice cu vasodilatație ulterioară, hipervolemie centrală și circulație hiperkinetică. După cum s-a menționat mai sus, aceste modificări conduc la activarea mecanismelor compensatorii și anume a SNS, a SRAA și a vasopresinei. În plus, adenzina care are un efect vasodilatator în majoritatea țesuturilor – în rinichi produce vasoconstricție [8]. Acțiunea directă a SNS și a SRAA stimulează, de asemenea, reabsorbția sodiului în tubii proximali. Un rol important în dezvoltarea SHR joacă hipotensiunea arterială, care dacă chiar nu atinge valori de șoc, provoacă vasoconstricție renală simultană și hipoperfuzie renală cu scăderea filtrației glomerulare [9]. Astfel, debitul cardiac joacă un rol important în instalarea SHR. În ciroza hepatică debitul cardiac este, de regulă, crescut, dar poate fi normal sau scăzut [10]. Debitul cardiac crescut apare compensator având ca scop prevenirea reducerii severe a volumului circulant efectiv care apare din cauza vasodilatației arteriale splanhnice. De asemenea, debitul cardiac crescut contribuie la menținerea perfuziei renale în SHR [11]. În ciroza hepatică avansată se dezvoltă așa-numita „cardiomiopatie cirotică” care se caracterizează prin reducerea răspunsului sistolic și diastolic la stimuli de stres, dereglări electrofiziologice de repolarizare și dilatarea camerelor cordului. Aceste fenomene patologice care, de regulă, sunt manifeste în stadiul terminal al cirozei, favorizează hipoperfuzia renală [12, 13].

Corectarea oportună și adecvată a modificărilor hemodinamicii centrale și regionale la pacienții cu ciroză hepatică este foarte importantă pentru evoluția disfuncțiilor circulatorii și complicațiilor principale ale bolii. β -blocantele neselective, nitrații, octreotidul, terlipresina etc. reduc volumul sângelui splanhnic, iar infuzia acestor preparate la pacienții cu ciroză hepatică parțial reduc statutul hiperkinetic al circulației mezenterice.

Țintele terapiei cirozei hepatice sunt diferite și depind de etiologia bolii, de stadiul evolutiv al bolii și de gradul de avansare al complicațiilor ei. În ciroza compensată tratamentul de bază este etiotrop, iar, în stadiul de decompensare a cirozei, scopul principal al terapiei este de a contracara progresarea complicațiilor bolii. Tratamentul hipotensor portal are o importanță deosebită pentru evoluția cirozei hepatice. În acest scop au fost cercetate mai multe grupe de medicamente (β -blocantele neselective, nitrații, inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei (ACE), antagoniștii receptorilor AT_1 ai angiotensinei II, pentoxifilina, statinele etc.), însă, deocamdată, nu a fost identificat un hipotensor portal ideal. Pentru a obține un rezultat semnificativ în vederea contracarării progresării complicațiilor hemodinamice principale ale cirozei hepatice, este necesară o abordare terapeutică diferențiată, luându-se în considerație factorul etiologic al bolii, stadiul evolutiv al ei și gradul de avansare a complicațiilor circulatorii al cirozei hepatice.

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. Studiarea 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. Studiarea 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.

Noutatea științifică a rezultatelor obținute

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 funcție de stadiul evolutiv al cirozei hepatice.

A fost cercetată influența SRAA, a PGE-2 și a ET-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 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.

Importanța 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 SRAA, al PGE-2 și al ET-1 în evoluția dereglărilor circulatorii în ciroza hepatică.

A fost dovedit 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.

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 Patophysiology 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.

Sumarul compartimentelor tezei

În **Introducere** sunt reflectate actualitatea problemei abordate, scopul și obiectivele tezei, noutatea științifică și rezultatele principal noi obținute pentru știință și practică, importanța teoretică, valoarea aplicativă a lucrării și aprobarea rezultatelor științifice.

Capitolul 1 conține analiza profundă a materialelor științifice la tema tezei, în care sunt reflectate modificările hemodinamice asociate cirozei hepatice. Sunt conturate particularitățile hemodinamicii centrale, ale funcției cordului și ale modificărilor electrofiziologice ale inimii descrise în literatura medicală la pacienții cu ciroză hepatică până în prezent. În acest capitol sunt elucidate particularitățile perturbărilor hemodinamicii pulmonare asociate cirozei hepatice, manifestate prin două forme diametral opuse după mecanismele patofiziologice de dezvoltare și după manifestările clinice: SHP și HTPP. De asemenea, sunt prezentate datele literaturii de specialitate cu referire la modificările hemodinamicii hepatice și, în special, ale celei portale, care suferă mult în ciroza hepatică. În continuare este analizată eficacitatea metodelor de tratament al sindromului de HTP, care au fost utilizate până în prezent. Sunt evidențiate particularitățile hemodinamicii renale descrise la pacienții cu ciroză hepatică, inclusiv SHR, care reprezintă o complicație gravă a cirozei hepatice. În concluziile acestui capitol sunt avizate premisele care au stat la baza inițierii acestui studiu.

În **Capitolul 2 (Material și metodele de cercetare)** sunt prezentate caracteristica generală a cercetării și formarea loturilor de studiu, minuțios sunt descrise metodele de cercetare și etapele ei, sunt elucidate metodele de prelucrare statistică a rezultatelor studiului și este prezentat design-ul cercetării.

Capitolul 3 este dedicat studiului de cohortă cercetării hemodinamicii centrale și regionale la pacienții cu ciroză hepatică. În acest capitol sunt prezentate rezultatele cercetării comparative a parametrilor principali ai hemodinamicii centrale, pulmonare, hepatice și renale la pacienții cu ciroză hepatică cu diferite stadii evolutive ale procesului cirotic, la pacienții cu hepatită cronică și la subiecții sănătoși. De asemenea, în acest capitol sunt prezentați indicii electrocardiografici ce caracterizează funcția electrofiziologică a cordului și parametrii care permit estimarea TEF la subiecții incluși în loturile de cercetare enumerate mai sus.

În **Capitolul 4** este elucidat rolul SRAA, al ET-1 și al PGE-2 în dezvoltarea și progresarea perturbărilor hemodinamice la pacienții cu ciroză hepatică. De asemenea, sunt prezentați indicii biochimici hepatici principali la subiecții din diferite loturi de studiu: la persoanele sănătoase,

la pacienții cu hepatică cronică, la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A, la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B și la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C. În acest capitol este analizată corelarea dintre activitatea reninei plasmatice, aldosteronul seric, ET-1, PGE-2, indicii biochimici hepatici principali cu parametrii hemodinamici principali la pacienții cu ciroză hepatică.

Capitolul 5 este consacrat evaluării eficacității comparative a tratamentului cu propranolol, cu carvedilol, a tratamentului combinat cu propranolol și losartan asupra hemodinamicii centrale și hepatice la pacienții cu ciroză hepatică. Este prezentată și analizată dinamica parametrilor principali ce caracterizează hemodinamica centrală, hemodinamica hepatică, durata intervalului QT și TEF peste 1 lună și peste 6 luni de tratament cu schemele terapeutice sus-numite.

Capitolul 6 reprezintă un capitol rezumativ, în care sunt analizate rezultatele proprii obținute în acest studiu și comparate cu cele expuse în literatura de specialitate cu referire la domeniul abordat.

În compartimentul **Concluzii generale și recomandări** sunt sintetizate rezultatele principale ale studiului și expuse recomandări practice concrete, orientate spre optimizarea managementului dereglărilor circulatorii în ciroza hepatică.

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

1.1. Modificările hemodinamicii centrale la pacienții cu ciroză hepatică

1.1.1. Circulația hiperdinamică sistemică

Ciroza hepatică este asociată cu o gamă largă de modificări ale hemodinamicii centrale și periferice. Încă în secolul al XIX-lea a fost observat că la pacienții icterici se determină atenuarea zgomotelor cardiace, sufluri sistolice, iar în unele cazuri chiar și dereglări de ritm [14, 15]. Cu adevărat revoluționară și de importanță istorică a fost publicația lui *Kowalski* și *Abelmann* apărută în anul 1953, unde este descrisă circulația hiperdinamică la pacienții cu ciroză hepatică [16]. Ei au demonstrat că perturbările hemodinamice în ciroza hepatică se manifestă prin debit cardiac crescut și rezistență vasculară periferică micșorată.

Complicațiile cardiovasculare în ciroza hepatică include, pe de o parte, disfuncția cardiacă, iar, pe de altă parte, modificări ale hemodinamicii centrale, splanhnice și periferice.

La pacienții cu ciroză hepatică debitul cardiac poate crește din cauza întoarcerii venoase majorate (presarcinii), frecvenței cardiace sporite și contractilității majorate ale miocardului, care sunt controlate de sistemul nervos autonom. Vasodilatarea (rezistența vasculară sistemică scăzută), prezența comunicărilor arteriovenoase, volumul sanguin crescut și sporirea activității sistemului nervos simpatic conduc la creșterea debitului cardiac. Majoritatea acestor mecanisme patofiziologice sunt exprimate, îndeosebi, în ciroza hepatică avansată [17]. În stadiile precoce ale cirozei circulația hiperdinamică este puțin exprimată. Însă, odată cu progresarea patologiei hepatice cronice, există o corelație pozitivă între severitatea cirozei și gradul de exprimare a circulației hiperdinamice. Mai multe studii cu referință la cercetarea hemodinamicii centrale în ciroza hepatică au arătat că modificările circulatorii sunt mai evidente în clinostatism [18]. În cirozele hepatice avansate, volumul sanguin este crescut, însă distribuția lui între aria centrală și cea periferică este inegală [19]. Utilizându-se diferite tehnici instrumentale, a fost constatat faptul că în ciroza hepatică volumul de sânge central (cord, pulmoni, sângele din arterele mari) este redus, pe când volumul de sânge periferic, în special volumul de sânge din teritoriul splanhnic, este crescut [20]. Volumul de sânge arterial efectiv este mult scăzut, identificându-se o corelație pozitivă între acest indice și supraviețuirea pacienților cu ciroze avansate [21].

Complianța vasculară totală, ca și cea vasculară arterială, crește în ciroza hepatică odată cu progresarea decompensării bolii [22]. Modificările statice și dinamice caracteristice pentru perețele vaselor mari sunt strâns asociate cu dereglările circulatorii și homeostatice [23]. Complianța

arterială depinde de proprietățile de elasticitate și de stratul muscular al peretelui vascular arterial și este factorul cel mai important în relația dintre cord și sistemul arterial, îndeosebi în ceea ce privește relocarea volumului intravascular [24]. Un element important al complianței arteriale crescute în ciroza hepatică reprezintă reducerea volumului sanguin arterial și a tensiunii arteriale [25]. Complianța arterială se exprimă prin volum-bătaie raportată la tensiunea pulsatilă și este direct legată de severitatea cirozei. Totuși, în contrast rezistenței vasculare sistemice, complianța arterială poate fi determinată, independent de flux și presiune, după viteza undei pulsatile.

Conform datelor obținute de unii autori, circulația hiperdinamică este cauzată, în cea mai mare măsură, de dereglările circulatorii în teritoriul splanhnic [26]. Astfel, vasodilatarea arteriolară poate fi un eveniment preponderent localizat, în timp ce creșterea complianței arteriale poate avea un caracter mai mult sistemic. Complianța arterială poate fi, prin urmare, o variabilă integrală pentru răspunsul vascular împreună cu rezistența vasculară sistemică.

Cu scop de a explica fenomenul vasodilației care are loc în circulația sistemică la bolnavii cu ciroză hepatică, cercetările din ultimul deceniu au fost focusate în special asupra unor așa substanțe ca: NO, adrenomedulina, peptidele natriuretice, interleukinele, hidrogenul sulfurat (H_2S), endotelinele (în special endotelina-3) și endocanabinoizii. Blocarea sintezei de NO la animalele experimentale și la pacienții cu ciroză hepatică a crescut semnificativ tensiunea arterială și a scăzut volumul plasmatic și retenția de sodiu [27, 28]. A fost dovedit că sinteza NO este crescută în ciroza hepatică și ea precede dezvoltarea circulației hiperdinamice, jucând un rol mare în vasodilatarea arteriolară și sistemică și în hiperactivitatea vasculară [26]. În plus, factorul de creștere a endoteliului vascular (FCEV) se pare că stimulează angiogeneza și dezvoltarea colateralelor portosistemice, iar experimental a fost demonstrat că blocarea receptorilor-2 ai FCEV inhibă acest proces și, respectiv, presiunea portală și circulația hiperdinamică revin la starea inițială [3, 29]. Rezultatele unor studii au sugerat că hem-oxigenaza (HO) și monoxidul de carbon (CO) mediază hiporeactivitatea față de phenilephrină în vasele splanhnice [30, 31]. Adrenomedulina reprezintă un peptid vasodilatator puternic, care este elevat în ciroza hepatică, în special la pacienții cu ciroză hepatică și SHR. Hidrogenul sulfurat, de asemenea, fiind o substanță cu proprietăți vasodilatatoare, este implicat în dereglările vasculare din ciroză [32]. Astfel, excesul vasodilatatoarelor, în combinație cu un răspuns hemodinamic inadecvat la vasoconstrictoare, poate explica statutul vasodilatator și hiperreactivitatea vasculară în ciroza hepatică [33, 34].

Cercetările asupra substanțelor vasoactive endogene (ET-1, angiotensinei II, catecolamine-lor și leucotrienelor) denotă faptul că rolul predominant și primordial în dezvoltarea HTP îi revine constricției sinusoidale [5].

1.1.2. Tulburările de reglare a circulației sanguine în ciroza hepatică

Disfuncția autonomă

Ciroza hepatică este asociată frecvent cu neuropatia autonomă. Acest fapt a devenit evident după publicarea rezultatelor studiilor în care a fost cercetat răspunsul hemodinamic la testele standarde ale reflexelor cardiovasculare, cum ar fi variabilitatea FCC și exercițiul izometric [35]. Majoritatea studiilor cu referire la acest capitol indică asupra unei prevalențe înalte a disfuncției autonome în ciroză, care corelează cu disfuncția hepatică și supraviețuirea pacienților. Disfuncția autonomă poate fi temporară, apare ca o consecință a deteriorării funcției hepatice și pare a fi reversibilă după transplant de ficat. Marea parte a studiilor au fost focusate pe defectele SNS, dar, totodată, a fost menționată importanța deteriorării vagale pentru retenția de sodiu și apă [36, 37, 38]. Există deja o claritate în ceea ce privește afectarea răspunsului simpatic în urma exercițiului fizic [39,40]. De asemenea, este afectat și răspunsul fluctuației tensiunii arteriale în ortostatism, probabil din cauza afectării funcției baroreflexelor în cirozele avansate [41]. La pacienții cu ciroză hepatică, răspunsul cardiovascular la acțiunea vasoconstrictoarelor este modificat și există dovezi experimentale, după cum a fost remarcat mai sus, precum că HO mediază hiporeactivitatea față de phenylephrină în vasele mezenterice la șobolanii cu ciroză și ascită. Administrarea captoprilului parțial corectează disfuncția parasimpatică în ciroza hepatică, ceea ce indică asupra faptului că componenta vagală este într-o anumită măsură cauzată de neuromodularea prin intermediul angiotensinei II. Administrarea la bolnavii cu ciroză hepatică compensată a antagoniștilor aldosteronei (spironolactona, cancreona) contribuie la normalizarea răspunsului cardiac [41]. *Ferlitsch* și colegii săi au observat că administrarea de antioxidante, cum ar fi vitamina C, joacă un rol important în hiporeactivitatea vasculară și că terapia antioxidantă poate avea un efect manifest asupra corectării acestor complicații ale cirozei hepatice [42].

Substratul patofiziologic care stă la baza disfuncțiilor autonome în ciroza hepatică nu este pe deplin cunoscut. Cele expuse mai sus permit de a afirma că există o corelație între severitatea patologiei hepatice versus producerea crescută de NO și reducerea sensibilității față de vasoconstrictoare. În același context, putem afirma că, în perioada posttransplant hepatic nivelul crescut al NO și hiporeactivitatea vasculară se ameliorează.

Tensiunea arterială și funcția baroreceptorilor în ciroza hepatică

Conform legii lui Ohm din mecanica fluidelor, presiunea în orice sistem vascular depinde direct proporțional de doi factori importanți: de volumul fluxului de lichid și de rezistența opusă acestui flux. Tensiunea arterială depinde, în mare măsură, de debitul cardiac și de rezistența vascu-

lară sistemică. În ciroza hepatică tensiunea arterială este menținută la un nivel normal-scăzut de un compromis hemodinamic între vasodilatație și vasoconstricție, care este afectată de dereglări ale rezistenței vasculare și complianței arteriale. Există o corelație între gradul hipotensiunii arteriale și severitatea cirozei hepatice, semnele de decompensare și supraviețuire. SNS, SRAA, vasopresina și ET-1 – toate aceste sisteme vasoconstrictoare importante sunt implicate în menținerea tensiunii arteriale în ciroza hepatică.

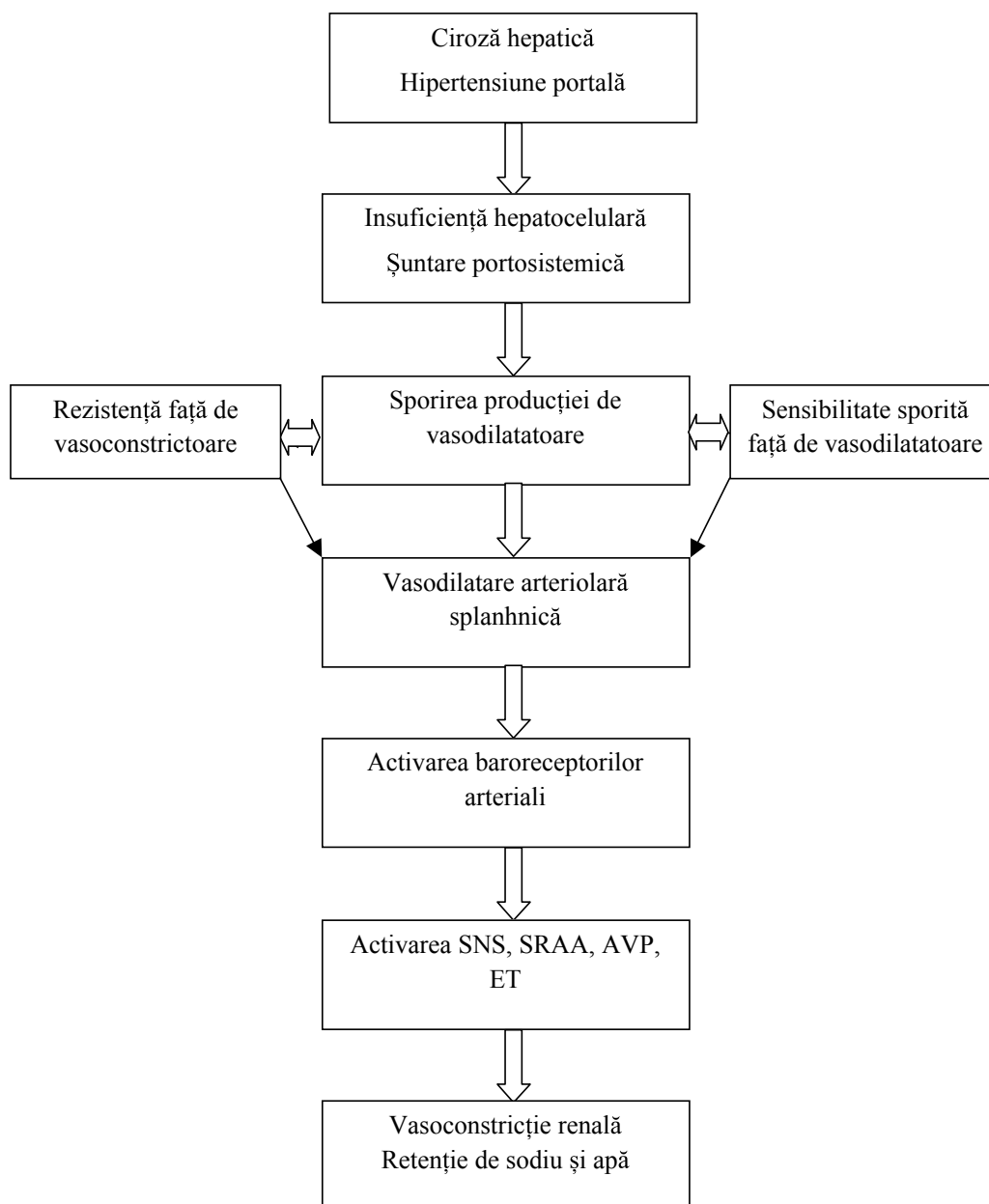


Figura 1.1. Mecanismul dezvoltării modificărilor hemodinamice în ciroza hepatică

Fiecare substanță cu efect vasodilator are rolul său în patofiziologia hemodinamicii centrale și periferice la pacienții cu ciroză hepatică. A fost dovedit că blocarea NOS cauzează creșterea

tensiunii arteriale la șobolanii cu ciroză și reduce fluxul sanguin în antebrățe la pacienții cu ciroză hepatică [43]. Inhibarea receptorilor CB₁ a endocanabinoizilor crește tensiunea arterială și contractilitatea cardiacă în cirozele experimentale, iar anandamina, care este un neurotransmițător endogen cannabinoid, crește diametrul vaselor splanhnice, debitul cardiac și, în cele din urmă, contribuie la dezvoltarea statutului hiperkinetic și hipotensiunii arteriale la această categorie de pacienți [44, 45, 46, 47, 48, 49]. Tensiunea arterială posedă o variație circadiană. În ciroza hepatică tensiunea arterială este redusă pe parcursul zilei, în timp ce pe perioada nocturnă are valori normale. Acest fenomen indică asupra unor disfuncții ale reglării normale a tensiunii arteriale.

În timp ce sensibilitatea baroreflexelor poate fi normală în ciroza hepatică compensată, a fost demonstrat că ea este afectată în ciroza avansată. *Møller* și alții au descris existența unei corelații dintre reducerea sensibilității baroreflexelor și factorii determinanți ai hemodinamicii centrale și ai SRAA. Ei au monitorizat tensiunea arterială și FCC pe parcursul a 24 de ore și au ajuns la concluzia că sensibilitatea redusă a baroreflexelor contribuie la dereglarea tensiunii arteriale, deși mecanismul exact al acestui fenomen încă nu este cunoscut [50].

1.1.3. Disfuncția cardiacă în ciroza hepatică

Volumul de sânge majorat în ciroza hepatică avansată contribuie la creșterea persistentă a debitului cardiac, care poate suprasolicita cordul [51]. În alte circumstanțe, debitul cardiac crescut și funcția suprasolicitată a inimii cauzează insuficiență cardiacă, dar din cauza postsarcinii scăzute, care este condiționată de rezistența vasculară redusă și de complianța arterială crescută, insuficiența ventriculară stângă în ciroza hepatică nu este manifestă și are un caracter latent. Insuficiența cardiacă poate deveni evidentă sub acțiunea vasoconstrictoarelor sau în cazul tratamentului cu medicamente cu efect vasoconstrictor. Acest tip de disfuncție cardiacă a fost denumit "cardiomiopatie cirotică" și pentru mulți ani a fost atribuită eronat cardiomiopatiei alcoolice. Punctul esențial în definiția **cardiomiopatiei cirotice** este deținut de prezența disfuncției cardiace cronice la pacienții cu ciroză hepatică, caracterizate printr-un răspuns contractil lent față de stres și/sau alterarea relaxării diastolice cu dereglări electrofiziologice, în absența altor patologii cardiace [52, 53, 54]. Elementele principale care caracterizează cardiomiopatia cirotică sunt următoarele: afectarea contractilității cardiace cu disfuncție diastolică și dereglări electrofiziologice cu prelungirea intervalului QT [55]. Au fost sugerate mai multe mecanisme electrofiziologice pentru a explica dereglările de conductibilitate, care includ modificări ale membranei cardiomiocitelor cu creșterea raportului colesterol/fosfolipide, atenuarea funcției de conductibilitate a sistemului β-adrenergic și activarea crescută a sistemelor de inhibare. Unii cercetători și-au concentrat activitatea asupra

studierii efectului inotropic negativ al CO, ai canabinoizilor endogeni, ai acizilor biliari, a endotoxinelor și altor substanțe [56]. Canabinoizii reprezintă ligande endogene, de exemplu anandamida care se leagă de receptorii canabinoizi CB₁ și CB₂. Producția lor poate crește ca răspuns la stres cum ar fi tahicardia și suprasolicitarea [57]. A fost dovedit că administrarea anandamidei la șobolani cu ciroză a indus efect inotropic negativ, ceea ce demonstrează că acest sistem este implicat în cardiomiopatia cirotică [58]. Sistemul HO-CO de asemenea joacă un rol important în patogeneza dereglărilor contactilității cardiace în cardiomiopatia cirotică.

Disfuncția sistolică

În cardiomiopatia cirotică, odată cu îndeplinirea exercițiului fizic, presiunea telediastolică din ventriculul stâng se mărește, însă presupusa creștere a indexului cardiac și a FE a VS este absentă sau doar crește ușor, ceea ce semnifică un răspuns ventricular inadecvat la o creștere a presiunii ventriculare de umplere. A fost constatat că creșterea postsarcinii ventriculului stâng cu 30%, indusă de vasoconstrictoare, rezultă cu o dublare a presiunii capilare pulmonare, însă fără nicio schimbare a debitului cardiac [59]. *Krag, Bendtsen, Henriksen* și alții au utilizat metode imagistice de apreciere a perfuziei miocardului și au demonstrat că infuzia de terlipresină suprimă funcția miocardică, în timp ce perfuzia miocardului rămâne neafectată [60]. Acest tip de răspuns poate fi utilizat în diagnosticarea cardiomiopatiei cirotice. Un model similar este observat după instalarea șuntului intrahepatic portosistemic (TIPS), însă disfuncția cardiacă are tendință de a reveni la normă doar cu timpul [61, 62]. O parte din acești pacienți (12%) pot dezvolta manifestări ale insuficienței cardiace asociate instalării TIPS-ului [63]. Efecte similare au fost observate după infuzia substituenților de plasmă. Infuzia preparatelor proteice mărește debitul cardiac, precum și presiunea în atriul drept, tensiunea arterială pulmonară și presiunea capilară pulmonară, în timp ce transfuzia de masă eritocitară nu produce modificări ale acestor variabile [1, 64].

FE a VS reflectă funcția sistolică, chiar dacă aceasta este foarte mult influențată de presarcină și postsarcină. Cercetările efectuate de *Wong și alții*, precum și de *Pozzi și alții*, au arătat că FE a VS în ciroza hepatică în repaus rămâne a fi normală, iar într-un studiu efectuat la un grup de pacienți cu ciroză hepatică decompensată și ascită ea a fost depistată redusă [65, 66]. După efectuarea exercițiului fizic FE a VS crește puțin, comparativ cu creșterea ei la subiecții sănătoși. Reducerea capacității funcționale a sistemului cardiovascular și a toleranței la efort fizic (TEF) poate fi cauzată de combinarea a mai multor factori: răspunsul anormal al FCC la exercițiu, reducerea rezervelor miocardului și pierderea masei musculare scheletale asociată cu utilizarea insuficientă a oxigenului [39, 40].

Mai mulți autori au ajuns la concluzia că, la pacienții cu ciroză hepatică avansată și vasodilatație severă, factorii determinanți pentru dezvoltarea SHR par a fi următorii: activarea SRAA, dereglarea funcției renale și reducerea funcției sistolice (descreșterea debitului cardiac) [67, 68]. Este bine cunoscut faptul că peritonita bacteriană spontană reprezintă un factor de risc pentru SHR, dar chiar și după lichidarea factorului infecțios suprimarea funcției sistolice este mai pronunțată la pacienții care au dezvoltat insuficiență renală. Astfel, menținerea contractilității cardiace reprezintă un factor important în prevenirea insuficienței renale [69].

Disfuncția diastolică

Mulți pacienți cu ciroză hepatică prezintă diverse grade de disfuncție diastolică, ceea ce implică modificări ale proprietăților miocardice care afectează umplerea ventriculară stângă. Disfuncția diastolică poate progresa până la instalarea disfuncției sistolice [70]. Conform părerilor mai multor cercetători, rigiditatea crescută a ventriculului stâng pare a fi cauzată de hipertrofia cardiacă, de fibroza neuniformă și de edemul subendotelial [71, 72]. Factorii determinanți ai disfuncției diastolice apreciați prin ecocardiografia Doppler sunt descreșterea raportului E/A (raportul dintre faza umplerii rapide și faza umplerii tardive (atriale) a VS) și întârzierea umplerii diastolice transmitrale cu prelungirea timpului decelerării și a timpului relaxării isovolumetrice. Într-o serie de studii publicate la această temă a fost determinat că la pacienții cu ciroză hepatică viteza undelor A și E și decelarea timpului sunt mult crescute, iar raportul E/A este scăzut. Aceste modificări, în special, sunt mai vădite la cei cu ascită [69, 73, 74]. Analizând datele științifice cu referire la umplerea ventriculară diastolică, s-a stabilit că la pacienții cu ciroza hepatică există o patologie miocardică subclinică cu disfuncție diastolică, dar care se ameliorează după efectuarea paracentezei și poate să se agraveze după instalarea TIPS-ului. *Pozzi* și colegii săi au presupus că la pacienții cu ciroze decompensate efectuarea paracentezei pare să amelioreze funcția diastolică, dar nu și cea sistolică [65]. *Cazzaniga* și alții încă în anul 2007 au observat că la pacienții cu TIPS și raportul E/A < 1 rata supraviețuirii e mai joasă decât la pacienții fără semne de disfuncție diastolică [75]. După efectuarea transplantului de ficat dispar toate modificările cardiace, incluzând chiar și disfuncția diastolică [76, 77]. În bolile cardiace neavansate disfuncția diastolică precede disfuncția sistolică și tratamentul antialdosteronic îmbunătățește funcția cardiacă. Cercetările efectuate de *Pozzi* și alții au arătat că tratamentul antialdosteronic cu K-Canrenoat la pacienții cu ciroză hepatică ameliorează starea cordului prin reducerea grosimii pereților și a volumului ventriculului stâng, însă nu s-a obținut un efect pozitiv asupra funcției sistolice și diastolice [78]. *Bos* și colegii lui sunt de părerea că tratamentul antialdosteronic poate avea efecte benefice asupra fibrozei cardiace induse de catecolamine, așa cum este descris în insuficiența cardiacă [79].

Semnificația clinică a disfuncției diastolice și importanța ei în cardiomiopatia cirotică sunt permanent puse în discuție. Deseori se presupunea că semnificația clinică a insuficienței cardiace în ciroză nu este importantă. Totuși, în câteva lucrări științifice au fost analizate mai multe decese subite cauzate de insuficiență cardiacă în urma transplantului hepatic, șuntului portocav chirurgical sau TIPS-ului [63] și s-a ajuns la concluzia că aceste intervenții implică o creștere rapidă a presarcinii cardiace. În cazul unui cord mai puțin compliant, adică compromis, disfuncția diastolică preexistentă este suficientă pentru a cauza edem pulmonar și insuficiență cardiacă. Acest lucru este în concordanță cu concluziile lui *Huonker*, care a raportat o creștere a presiunii arteriale pulmonare, presarcinii și disfuncției diastolice după TIPS [61]. *Huonker* a descris prezența disfuncției diastolice ventriculare drepte izolate la pacienții cu SHR și la copiii cu hepatită cronică, care joacă un rol important în funcția cardiacă pe dreapta și în evoluția bolii la acești pacienți [61].

Așadar, atât disfuncția diastolică dreaptă, cât și cea stângă reprezintă o parte componentă a disfuncției cardiace în cardiomiopatia cirotică.

1.1.4. Dereglările electromecanice în ciroza hepatică

Mai mulți cercetători au observat că în ciroza hepatică se înregistrează dereglări electrofiziologice, care se caracterizează prin prelungirea timpului de repolarizare și creșterea dispersiei intervalului de timp electromecanic [80, 81]. Activitatea SNS influențează FCC și procesele electromecanice prin câteva mecanisme: conjugarea noradrenalinei de β -receptori, interacțiunea cu receptorii proteinei G care duce la stimularea adenilatciclazei, activarea fosfokinazei A dependente de AMP-c și ale canalelor de fosforilare. În ciroza hepatică au fost depistate mai multe defecte atât la nivelul receptorilor β -adrenergici, cât și la nivelul postreceptor, cu reducerea densității și sensibilității β -receptorilor, cu alterarea proteinei G și a funcționalității canalelor de calciu. Toate aceste dereglări pot explica atât afectarea răspunsului cronotropic, cât și decuplarea electromecanică. Legătura dintre contracțiile cardiace și sistemul arterial este de o importanță majoră pentru volumul de lucru efectuat de miocardul ventriculului stâng și, prin aceasta, pentru efortul asupra cordului [82, 83]. În plus, *Ward* și alții au demonstrat că există o descreștere a fluxului de ioni de K^+ în cardiomiocitele ventriculare la șobolanii cu ciroză hepatică, care duce la prelungirea intervalului QT [84]. Timpul prelungit de repolarizare este reflectat electrocardiografic prin prelungirea intervalului QT și are loc la un număr substanțial de pacienți cu ciroză, care poate duce la aritmii ventriculare și moarte subită de cauză cardiacă. Însă, cu regret, au fost efectuate puține studii științifice care dovedesc influența dereglărilor electrofiziologice asupra mortalității pacienților cu ciroză hepatică. La pacienții cu ciroză hepatică, intervalul QT prelungit este semnificativ legat de

gradul de severitate a bolii ficatului, de gradul de avansare a HTP, de prezența șunturilor porto-sistemice, de nivelul crescut al peptidei natriuretice de tip-creier (brain-type natriuretic peptide (BNP)) și a noradrenalinei plasmatică și, de asemenea, de supraviețuirea redusă a pacienților [85, 86]. Conform rezultatelor investigațiilor efectuate de *Mohamed* și alții, precum și de *Henriksen și alții*, după efectuarea transplantului hepatic și pe durata administrării tratamentului cu β -blocante intervalul QT se ameliorează [85, 87]. Deci, prelungirea intervalului QT în ciroza hepatică este considerată ca element caracteristic al cardiomiopatiei cirotice și poate fi folosit în calitate de indice potențial pentru a identifica pacienții cu risc de supraviețuire redusă [88, 89].

În concluzie, **cardiomiopia cirotică** reprezintă o disfuncție cardiacă la pacienții cu ciroză hepatică care se caracterizează printr-un răspuns contractil afectat la stres farmacologic sau exercițiu fizic și/sau alterarea relaxării diastolice cu perturbări electrofiziologice în absența altor patologii cardiace preexistente. Tratamentul este nespecific și îndreptat spre corecția insuficienței cardiace ventriculare stângi.

1.2. Modificările hemodinamicii pulmonare la pacienții cu ciroză hepatică

Tulburările hemodinamicii pulmonare în ciroza hepatică sunt exprimate prin două tipuri de dereglări vasculare contrar opuse atât după mecanismele patofiziologice de apariție, cât și după modificările anatomice: SHP și HTPP [90, 91].

1.2.1. Sindromul hepatopulmonar

SHP este cea mai frecvent întâlnită dereglare hemodinamică pulmonară în ciroza hepatică și se definește printr-o triadă, care cuprinde: afecțiune hepatică, dereglarea schimburilor gazoase cu hipoxemie și prezența dilatărilor vasculare intrapulmonare.

SHP este atribuit, de regulă, cirozei hepatice, dar se întâlnește și în HTP necirogenă [92]. A fost descrisă existența SHP în sindromul Budd-Chiari, în hepatitele acute virale fulminante și în HTP prehepatică [93]. Pentru mulți ani a fost dificil de a se pronunța referitor la prevalența SHP din cauza lipsei unor criterii definite de diagnosticare. Rezultatele cercetărilor efectuate în ultimii ani indică o prevalență a SHP în ciroza hepatică de la 4% la 32% la adulți [94] și de 9% la 20% la copii [95]. În același timp, studiile efectuate la pacienții cu ciroze hepatice avansate care se aflau în curs de evaluare pentru transplant de ficat, prevalența SHP variază de la 16% la 33% [96]. Datele statistice ale unor studii au constatat că prevalența SHP la pacienții cu diferite stadii evolutive ale cirozei hepatice este de cel puțin 10-17% [97]. Deci, SHP reprezintă o complicație pulmonară importantă și destul de frecventă a cirozei hepatice și a HTP.

Patofiziologie

Vasodilatația intrapulmonară este responsabilă pentru mecanismele patofiziologice principale care contribuie la dereglarea schimbului de gaze în SHP la pacienții cu ciroză hepatică. Hipoxemia arterială în SHP este cauzată de apariția șunturilor funcționale arteriovenoase intrapulmonare, de dezechilibrul în procesul de ventilație-perfuzie și de limitarea difuziunii oxigenului. Elementul principal al hipoxemiei severe este considerat formarea de șunturi funcționale arteriovenoase intrapulmonare. Dezechilibrul funcțiilor ventilație-perfuzie apare ca urmare a suprapperfuziei patului capilar alveolar, în special în ariile pulmonare inferioare bine ventilate și este agravat de răspunsul vasoconstrictor anormal la hipoxie. Dilatarea vaselor pulmonare de calibru mic duce la mărirea distanței care trebuie să o parcurgă oxigenul de la suprafața de contact a alveolei până la eritrocitele din centrul capilarelor alveolare, creând o barieră de difuzie funcțională pentru schimbul de oxigen. Această barieră de difuzie este agravată de tranzitul sanguin rapid, care este cauzat de circulația hiperdinamică. Pacienții cu ciroză hepatică pot avea, de asemenea, șunturi anatomice cu comunicări directe arteriovenoase, care permit sângelui să ocolească alveolele. Ca rezultat, în venele pulmonare pătrunde sânge venos mixt.

Mecanismele responsabile pentru schimbările vasculare din SHP nu sunt pe deplin percepute. Cu toate acestea, există unii indici clinici importanți care pretind a explica geneza modificărilor vasculare. A fost observat că, deși majoritatea cazurilor de SHP apar la pacienții cu ciroză hepatică asociată cu insuficiența funcției de sinteză a ficatului și cu HTP, paralel au fost, de asemenea, raportate cazuri de SHP la pacienții fără modificările sus-numite, de exemplu, în hepatita cronică virală fără HTP sau în HTP fără ciroză. Această observație indică asupra faptului că nici dereglările de sinteză ale ficatului și nici prezența HTP nu sunt suficiente pentru dezvoltarea acestui sindrom [98].

Cercetările experimentale care vizau apariția SHP în cea mai mare măsură au fost efectuate pe șobolani la care pentru inducerea cirozei hepatice se ligatura ductul biliar comun. Aceste animale experimentale dezvoltau ciroză, HTP și SHP la a 4-a – 5-a săptămână după intervenția chirurgicală. Majoritatea cercetărilor efectuate cu scop de a elucida mecanismele fiziopatologice care stau la baza dezvoltării SHP au fost concentrate pe rolul substanțelor vasoactive cum ar fi: NO, CO, ET-1 și TNF- α .

Rolul principal în patofiziologia vasodilatației sistemice și splanhnice este deținut de NO, care este sintetizat din L-arginină sub acțiunea NOS. Sunt cunoscute trei forme isomerice ale acestei enzime: NOS inductibilă (iNOS), eNOS și NOS neuronală. Fiind eliberat de celulele endoteliale,

NO prin difuzie pătrunde în musculatura netedă ale vaselor sanguine, unde stimulează producerea de guanilil monofosfat ciclic (GMPc) solubil, care, la rândul său, activează kinazele dependente de GMPc și, ulterior, are loc activarea catenelor scurte de miozină. Prin cascada acestor mecanisme complexe se obține vasodilatația.

Există mai multe dovezi care sugerează că NO joacă un rol important în patogeniza SHP. Nivelurile de NO expirat sunt crescute la pacienții cu ciroză hepatică și SHP, comparativ cu lotul martor de pacienți cu ciroză hepatică fără prezența SHP și aceste niveluri corelează cu PaO₂ [99, 100, 101]. A fost constatat că sinteza și metabolizarea în plămâni atât a iNOS, cât și a eNOS sunt perturbate la animalele cu ciroză hepatică și SHP. Mai mult decât atât, inhibarea NOS cu metilester de NG-nitro-L-arginină (L-NAME) îmbunătățește oxigenarea la animalele cu ciroză [102].

Diagnosticarea SHP

Suspecția de SHP este atunci când la un pacient cu patologie hepatică avansată apare dispnee, care este prezentă în 50% de bolnavi cu SHP. Când PaO₂ are valori peste 70 mmHg, pacienții cu SHP nu prezintă dispnee marcată, iar în formele manifeste și severe se evidențiază stigmatul hipoxemiei cronice: dispnee, cianoză de tip central, degete hipocratice. Pentru SHP sunt caracteristice două semne patognomonice: platipneea și ortodeoxia. Platipneea reprezintă o dispnee apărută sau agravată la trecerea pacientului din clinostatism în ortostatism, iar ortodeoxia se definește ca o desaturare în oxigen cu minimum 10% din inițial în aceleași condiții. Modificările respiratorii sunt determinate la 80% de pacienți cu SHP. Platipneea și ortodeoxia se explică prin faptul că dilatăriile vasculare pulmonare sunt localizate preponderent la bazele pulmonare, unde, sub efectul presiunii hidrostatice, tind să se dilate suplimentar în ortostatism, determinând creșterea și încetinirea circulației sângelui la acest nivel – în așa fel se agravează hipoxemia [103]. Degetele hipocratice sunt frecvent depistate în SHP. Într-un studiu a fost arătat că aproape 50% din bolnavii cu SHP au degete hipocratice, pe când la pacienții cu ciroză hepatică fără SHP ele se întâlnesc numai în 2% de cazuri [104]. Această diferență uimitoare indică asupra faptului că SHP trebuie suspectat de fiecare dată când la un pacient cu ciroză hepatică se depistează degetele hipocratice. Teleangioectaziile hepatice sunt frecvent întâlnite în SHP, dar nu a fost identificată o diferență semnificativă între pacienții cu ciroză hepatică cu sau fără SHP. Diagnosticul de SHP poate fi confirmat în cazul în care a fost demonstrat că afectarea schimbului de gaze la un pacient cu boala hepatică se datorează dilatării vasculare pulmonare. În cele mai multe cazuri, rezultatele gazelor sanguine și utilizarea unei metode instrumentale de detectare a șunturilor intrapulmonare sunt suficiente pentru a confirma diagnosticul, în lipsa altei boli cardio-respiratorii primare.

Determinarea hipoxemiei. Pulsoximetria poate fi un instrument util de monitorizare a SHP în condiții de ambulator și a fost propus ca o metodă de screening pentru SHP la pacienții cu ciroză hepatică, cu o valoare normală peste 97%, oferind o sensibilitate mare și specificitate moderată pentru o presiune parțială arterială a oxigenului (PaO_2) mai mică de 70 mmHg, dar este mai puțin sensibilă în formele ușoare de SHP [105]. Cu toate acestea, în scopul de a confirma diagnosticul, este necesar de a efectua manevrele statice speciale pentru a aprecia prezența ortodeoxiei. Nu a fost clarificat până la sfârșit care este nivelul modificărilor schimbului de gaze de la care poate fi considerat SHP. Cel mai sensibil marker este considerat creșterea PA-aO_2 . Valorile de referință recomandate pentru diagnosticul de SHP sunt următoarele: pentru $\text{PaO}_2 \leq 80$ mmHg, iar pentru $\text{PA-aO}_2 \geq 15$ mmHg [96].

Metodele de diagnosticare a vasodilatației pulmonare

Cele mai valoroase metode de detectare a dilatațiilor vasculare intrapulmonare sunt ecocardiografia cu contrast (EcoCGC), scintigrafia pulmonară de perfuzie cu albumină marcată cu Tc^{99} și arteriografia pulmonară.

EcoCGC este cea mai utilizată metodă de diagnosticare a SHP și constă în injectarea în vena cubitală a unei substanțe de contrast care anterior este bine agitată pentru a obține microbule, în timp ce camerele cardiace sunt vizualizate printr-o abordare ecocardiografică transtoracică. În mod normal aceste bule, care au în diametru $> 25 \mu\text{m}$, sunt prinse în patul capilar al alveolelor, atunci când vasele pulmonare au un diametru de 5-8 μm . Prin urmare, apariția lor în atriul stâng după administrarea intravenoasă sugerează că vasodilatația pulmonară le-a permis acestor microbule de a traversa patul capilar, ajungând în partea stângă a inimii. În cazul în care există șunturi dreapta-stânga, opacifierea părții stângi a cordului apare precoce, adică în primele trei cicluri, iar în cazul șunturilor intrapulmonare – tardiv [106]. Este de menționat următorul fapt: calitatea imaginii cordului este mai bună și sensibilitatea este mai mare la utilizarea ecocardiografiei transesofagiene cu contrast. Însă aplicarea acestei metode nu poate fi efectuată la pacienții cu varice esofagiene din cauza riscului de hemoragie. EcoCGC are și unele dezavantaje: imposibilitatea evaluării severității modificărilor vasculare pulmonare, rezultatele fals pozitive, lipsa posibilității de diferențiere între vasodilatație și șunturile intrapulmonare.

Scintigrafia pulmonară de perfuzie se realizează prin injectarea intravenoasă a macroagregatelor de albumină marcate cu Tc^{99} cu diametru de 10 – 90 μm pentru a fi reținute la nivelul capilarelor pulmonare normale. Astfel, detectarea unei cantități semnificative de radioactivități în creier sau rinichi sugerează vasodilatație intrapulmonară sau șunturi intracardiace. Scintigrafia

pulmonară de perfuzie pare a fi o metodă foarte specifică, dar mai puțin sensibilă decât EcoCGC pentru a detecta dilatarea intrapulmonară în cadrul SHP [107, 108].

Radiografia toracelui poate fi normală sau poate reprezenta un desen vascular intensificat în ariile pulmonare inferioare. Tomografia computerizată de înaltă rezoluție este de ajutor pentru excluderea bolilor pulmonare infiltrative, însă lipsa de anomalii vasculare nu exclude definitiv diagnosticul de SHP. Angiografia pulmonară poate fi normală în SHP și este rareori necesară. Ea este utilă la pacienții la care este suspectat un șunt arterio-venos larg, de exemplu, la pacienții care nu răspund bine la terapia cu oxigen ($\text{PaO}_2 < 300 \text{ mmHg}$ la inhalarea a 100% de O_2). Acești pacienți, uneori, beneficiază de embolizarea radiologică a șuntului.

Tratamentul SHP

În prezent nu există metode eficiente de tratament medicamentos pentru SHP [94]. Mai mult ca atât, anterior SHP a fost considerat ca o contraindicație pentru transplantul hepatic din cauza complicațiilor grave intraoperatorii și postoperatorii. Actualmente, însă, transplantul hepatic este recunoscut ca unica opțiune eficientă de tratament pentru pacienții cu SHP de origine cirogenă [109, 110, 111].

Deși au fost efectuate mai multe investigații, niciun tratament medical nu s-a dovedit a fi pe deplin eficient. Terapia medicamentoasă a fost direcționată spre blocarea producerii sau eliberării de endotelină la nivel hepatic, modularea producției de NO, în special la nivel pulmonar și contracararea producției excesive și a efectelor nedorite ale $\text{TNF-}\alpha$. Au fost făcute numeroase tentative pentru a inhiba dezvoltarea SHP prin administrarea metilesterului de NG-nitro-L-arginină, care este un inhibitor al sintezei de NO, prin utilizarea albastrului de metilen, care este un inhibitor al guanilatciclazei [112], aspirinei [113], somatostatinei [114], almitrinei [115], N-acetilcisteinei [116], indometacinei [117], usturoiului (*Allium sativum*) [118], micofenolatului mofetil (un inhibitor al angiogenezei și al producției de NO) [119], pentoxifilinei [120], prin utilizarea TIPS-ului pentru descreșterea presiunii portale [121] și administrarea antibioterapiei pentru a reduce translocarea bacteriană din intestin [122].

După cum a fost menționat mai sus, nivelul crescut de NO joacă un rol important în patogeniza vasodilatației pulmonare în SHP. Prin urmare, s-a presupus că acțiunea asupra sintezei de NO ar fi o opțiune terapeutică de perspectivă în tratamentul SHP. *Nunes și alții*, pentru prevenirea SHP la șobolanii cu ciroză hepatică, au administrat NG-nitro-L-arginină metil ester (L-NAME), care reprezintă un inhibitor al activității NOS și au obținut o reducere a sintezei NO, urmată de prevenirea dezvoltării SHP [102]. Cu toate acestea, inhalarea de L-NAME la pacienții cu ciroză

hepatică, chiar în ciuda faptului că a scăzut sinteza de NO, nu a ameliorat evoluția SHP. *Gómez și alții* au cercetat L-NAME pe un lot de 10 pacienți cu ciroză hepatică și SHP și nu a fost observată o careva ameliorare a oxigenării arteriale, ventilației și perfuziei [123]. Pe de altă parte, *Diao și alții*, administrând L-NAME la șobolanii cu ciroză hepatică, au obținut o ameliorare a SHP [124].

În încheiere, se poate de menționat faptul că, în ciuda rezultatelor promițătoare ale tratamentului SHP cu mai multe medicamente, nu a fost posibil de a face unele generalizări din cauza lipsei unor studii clinice randomizate. Medicamente de perspectivă sunt considerate ***pentoxifilina, albastru de metilen și micophenolatul mofetil***. Este necesar ca în studiile ulterioare care vor viza tratamentul medicamentos al SHP să fie luate în considerație modificările fiziopatologice care stau la baza acestui sindrom. În prezent cea mai eficientă metodă de tratament este transplantul hepatic.

1.2.2. Hipertensiunea portopulmonară

HTPP reprezintă asocierea dintre hipertensiunea arterială pulmonară și HTP, cu sau fără afectare hepatică. Nu atât disfuncția hepatică în sine, cât însuși HTP pare să fie factorul determinant pentru dezvoltarea HTPP [103, 125].

Hipertensiunea arterială pulmonară se definește printr-o presiune medie în artera pulmonară (PMAP) >25 mmHg în repaus sau >30 mmHg la efort, apreciată prin cateterism cardiac drept și creșterea rezistenței vasculare pulmonare >120 dyn.s.cm⁻⁵. Ultimii ani nu mai este acceptată definirea hipertensiunii arteriale pulmonare în funcție de PMAP după efort, deoarece s-a observat că la multe persoane după 50 de ani nivelul presiunii în artera pulmonară la efort depășește, de regulă, valoarea de 30 mmHg [126].

Hipertensiunea pulmonară este un sindrom sau, mai bine zis, o etapă evolutivă a mai multor boli, care la un moment dat conduc la creșterea presiunii în circulația pulmonară.

HTPP a fost descrisă inițial de *Mantz și Craige* în anul 1951 [127] la o pacientă de 53 de ani la care s-au depistat varice esofagiene, arteră pulmonară lărgită, care avea pulsații asemănătoare aortei. La autopsie au fost decelate șunturi portocave și vena portă stenoată. Examinarea microscopică a plămânilor a evidențiat embolizarea arterelor terminale și a arteriolelor, proliferare endotelială și îngroșarea intimei la nivelul arterelor pulmonare medii și largi. Incidența hipertensiunii pulmonare la pacienții cu HTP este mult mai mare decât incidența estimată a hipertensiunii pulmonare idiopatice în populația generală. Cea mai frecventă cauză de HTP este ciroza hepatică și doar o parte infimă de pacienți au o altă etiologie a HTP. Prevalența hipertensiunii arteriale pulmonare la pacienții cu ciroză hepatică este de aproximativ 2-5 %, pe când în centrele de transplant hepatic este de 8,5%, iar la pacienții cu ascită este de 16,1%.

Morfopatologie

Este necesar de relevat faptul că în HTPP modificările histopatologice sunt aproape identice cu cele decelate în hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică: modificări la nivelul arterelor pulmonare distale cu proliferare intimală, hipertrofia mediei, leziuni plexiforme și tromboză *in situ* [128]. Au fost descrise trei subtipuri de arteriopatie pulmonară în HTPP: hipertrofia mediei (o formă precoce și potențial reversibilă), arteriopatia pulmonară plexiformă (forma mai avansată și adesea ireversibilă) și arteriopatia pulmonară trombotică.

Patogeneză

Mecanismul prin care HTP favorizează dezvoltarea hipertensiunii arteriale pulmonare deocamdată nu este cunoscut. Rezistența la fluxul arterial este determinată, în primul rând, de proliferarea vasculară excesivă. Paralel se asociază scăderea producției prostaciclinelor, niveluri serice anormale ale substanțelor vasoconstrictoare (noradrenalină, SRAA) și vasodilatatoare (NO, glucagon, calcitonină, factor natriuretic atrial, VIP și substanța P). Aceste substanțe sunt identificate în concentrații elevate în HTP și, datorită șunturilor porto-sistemice sau dereglărilor de metabolism al acestor substanțe din cauza insuficienței hepatocelulare, ajung în circulația pulmonară și determină leziuni vasculare [129].

Dereglarea capacității de fagocitare a ficatului determină pătrunderea bacteriilor circulante sau endotoxinelor din tractul digestiv în circulația pulmonară. Activarea macrofagilor sub acțiunea bacteriilor și endotoxinelor conduce la aderarea lor la endoteliul pulmonar determinând eliberarea a multor citokine (TNF- β , factorul de creștere și NO). Există supoziția că anume acest proces ar sta la baza HTPP.

În HTP cresc nivelurile plasmatice de serotonină și endotelină-1, care se datorează, pe de o parte, șuntării sângelui prin colateralele porto-sistemice, iar, pe de altă parte, din cauza alterării metabolismului acestor substanțe în ciroza hepatică. În așa fel acești neurohormoni ajung în concentrații mari la nivelul musculaturii netede ale arterelor pulmonare. De regulă, serotonină este stocată la nivelul trombocitului, însă, din cauza trombocitopeniei din hipersplenism are loc acumularea suplimentară a acestui hormon atât în plasmă, cât și la nivelul musculaturii netede arteriale. În cele din urmă, afectarea vasculară va determina HTPP.

De asemenea, există o predispoziție genetică către dezvoltarea HTPP.

Aprecierea gradului de severitate a HTPP se face în funcție de valoarea PMAP: ușoară (25-35 mmHg), medie (35-45 mmHg) și severă (>45 mmHg).

Diagnostic

Simptomul de bază în HTPP este dispneea la efort sau chiar în repaus. Alte simptome, cum ar fi astenia, palpitații, sincope și dureri retrosternale, se întâlnesc mai rar. La examenul fizic se depistează accentuarea componentei pulmonare a zgomotului 2, suflu sistolic de regurgitare tricuspidiană, prezența jugularelor turgescențe, edeme periferice [130]. Nu a fost identificată o corelație între etiologia bolii hepatice, gradul HTP, stadiul evolutiv al cirozei hepatice Child-Pugh și severitatea HTPP [91, 131].

Diagnosticul HTPP se bazează pe metode invazive și neinvazive care au ca scop de a detecta presiunea elevată în artera pulmonară și rezistența vasculară pulmonară crescută la pacienții cu HTP în absența altor cauze care pot conduce la hipertensiune pulmonară arterială.

Ecocardiografia Doppler transtoracică descoperă primele semne de HTPP relevând prezența regurgitării tricuspidiene, mișcarea paradoxală a septului interventricular, hipertrofie ventriculară dreaptă, presiune ventriculară dreaptă sistolică crescută.

Rezonanța magnetică nucleară reprezintă o metodă non-invazivă care poate fi utilizată pentru a studia patologiile în care este implicată artera pulmonară. Rezonanța magnetică nucleară permite de a aprecia regurgitarea valvulară tricuspida și pulmonară, perfuzia pulmonară în hipertensiunea arterială pulmonară, complianța arterială pulmonară, volumul-bătaie al ventriculului drept, rezistența vasculară pulmonară etc. [132, 133, 134, 135].

Cateterismul inimii drepte este indicat în cazul în care diagnosticul de hipertensiune pulmonară arterială este dubios.

De asemenea, sunt utile metode adjuvante: evaluarea gazelor sanguine poate să releve hipoxie moderată, electrocardiografia prezintă semne de hipertrofie atrială și ventriculară dreaptă, deviație axială dreaptă.

Prognostic

Pacienții cu HTPP au o mortalitate perioperatorie înaltă și o supraviețuire de aproximativ 15 luni [136]. Deoarece dezvoltarea HTPP crește mortalitatea perioperatorie, screening-ul ei este obligatoriu la pacienții din lista de așteptare pentru transplant hepatic.

Tratamentul HTPP

Pacienții cu grad ușor de HTPP nu necesită tratament, însă este nevoie de a-i supraveghea pentru a exclude progresarea bolii (inclusiv efectuarea ecocardiografiei Doppler o dată în an). HTPP de severitate moderată necesită tratament direcționat spre ameliorarea simptomatologiei, scăderea presiunii în artera pulmonară și a rezistenței vasculare pulmonare.

Terapia anticoagulantă este binevenită, îndeosebi administrarea pentoxifilinei, care posedă în plus și proprietăți anti-TNF, dar necesită a fi administrată cu mare atenție, având în vedere contraindicațiile ei în starea de hipocoagulare cauzată de trombocitopenie și insuficiență hepatocelulară [137]. Diureticele sunt indicate în HTP și HTPP, în special la pacienții cu ascită sau edeme periferice. Oxigenoterapia ameliorează hipoxemia.

Tratamentul hipotensor portal joacă un rol important, având în vedere faptul că HTP este cauza principală de apariție a HTPP. β -blocantele sunt utile în profilaxia hemoragiilor variceale. Utilizarea lor în HTPP este controversată, deoarece β -blocantele pot agrava semnificativ capacitatea de efectuare a exercițiului fizic la această categorie de pacienți. Inhibitorii ACE și antagoniștii receptorilor AT_1 ai angiotensinei II ameliorează atât sindromul de HTP, cât și HTPP.

Au fost utilizate multe preparate cu efect vasodilatator. Prostaciclina și analogii lui scad presiunea în artera pulmonară în HTPP (*epoprostenol*, *iloprost*). Blocantele receptorilor endotelinei (*bosentan*, *tesosentan*, *enrasentan*) sunt utilizate în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, iar bosentanul este aprobat de FDA în tratamentul HTPP, datorită hepatotoxicității reduse [138]. Ambrisentanul a fost recent aprobat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare [139].

Inhibitorii de 5-fosfodiesterază (*sildenafil*) selectiv inhibă fosfodiesteraza-5 și contracarează distrugerea GMPc, niveluri crescute ale cărui scad concentrația calciului și relaxează musculatura netedă. Sildenafilul crește debitul cardiac și micșorează presiunea în artera pulmonară și rezistența vasculară periferică fără reacții adverse grave [140]. Tratamentul combinat cu sildenafil și bosentan a dat dovadă de eficacitate superioară comparativ cu monoterapia cu sildenafil sau bosentan [141].

Spre deosebire de SHP, HTPP nu constituie o indicație pentru transplantul de ficat. Riscurile mortalității perioperatorie sunt crescute la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară moderată-severă (mPAP>35 mmHg). Este necesară identificarea pacienților într-un stadiu precoce a HTPP pentru transplant hepatic [142, 143, 144].

În încheiere poate fi menționat următorul fapt: HTP constituie un element determinant în apariția HTPP. Gradul moderat și sever al HTPP constituie o contraindicație pentru transplantul de ficat. Doar pacienții cu HTPP de grad ușor pot fi transplantați. Tratamentul farmacologic este direcționat spre tratamentul hipotensor portal și spre cel al hipertensiunii pulmonare.

1.3. Modificările hemodinamicii hepatice la pacienții cu ciroză hepatică

1.3.1. Reglarea fluxului sanguin splanhnic și hepatic

Homeostaza fluxului sanguin hepatic joacă un rol deosebit în funcționalitatea organismului, deoarece în ficat, în primul rând, au loc procese biochimice foarte importante ce țin de sinteza substantelor biologice active și de detoxifierea substanțelor toxice, metabolizarea medicamentelor și a hormonilor. Ficatul primește 25% din debitul cardiac total în repaus prin intermediul a două căi: artera hepatică și vena portă, aceasta din urmă fiind responsabilă de 75% din debitul total sanguin hepatic. Fluxul sanguin hepatic este egal cu raportul dintre gradientul presiunii în venele hepatice și rezistența postsinusoidală. În cazul sindromului de HTP, pe de o parte, are loc deschiderea colateralelor portosistemice, iar, pe de altă parte, creșterea afluxului mesenterial. Fluxul sanguin hepatic poate fi măsurat prin aprecierea clearance-ului indocianinului verde. Metoda constă în evaluarea și compararea concentrației indocianinului verde în vena hepatică și într-o arteră periferică. Pentru a menține funcția hepatică adecvată cererilor metabolice care sunt în permanentă schimbare, fluxul sanguin hepatic trebuie să fie reglabil pentru a acoperi necesitățile în oxigen. De exemplu, consumul regional crescut de oxigen este urmat de creșterea proporțională a fluxului de sânge în teritoriul splanhnic. Cu toate acestea, ficatul în sine nu este în stare să controleze fluxul portal. El în mare măsură depinde de fluxul sanguin din organele împare ale cavității abdominale care sunt drenate în vena portă [145]. Prin urmare, sunt implicate diferite mecanisme de reglementare a homeostazei hemodinamice și metabolice.

Mecanisme de reglare extrinsecă

În mod normal, fluxul sanguin splanhnic se intensifică după luarea mesei [146]. Mecanismele acestor fenomene sunt în mare parte necunoscute. Vasele sanguine splanhnice sunt bogat inervate de nervii simpatici ai ganglionilor simpatici prevertebrali. Conform datelor lui *Benoit*, sporirea activității nervoase simpatice, care, odată cu acțiunea acizilor grași cu lanț lung și a glucozei, sunt parțial responsabile pentru creșterea inițială a debitului cardiac [147]. Controlul extrinsec neuronal al fluxului sanguin intestinal este predominant exercitat prin intermediul vasoconstricției simpatice mediată de sistemul α -adrenergic. Activitatea simpatică reduce fluxul sanguin intestinal prin creșterea rezistenței vasculare a arteriolelor și venelor, iar administrarea beta-blocantelor descrește fluxul sanguin hepatic și presiunea portală datorită acțiunii lor asupra receptorilor beta-adrenergici [148].

În condiții normale, complianța vasculară a ficatului este suficientă pentru a menține homeostaza presiunii, dar la pacienții cu ciroză hepatică, odată cu creșterea complianței vasculare

sistemice și reducerea celei vasculare hepatice și portale, cresc presiunea portală și gradul de deschidere a șunturilor porto-sistemice și, astfel, se mărește riscul de sângerare din varice esofagiene. Luarea mesei sporește riscul sângerărilor variceale și mai mult din cauza amplificării afluxului hepatic [149].

În acest sens, a fost dovedit că modificările hemodinamicii splanhnice pot afecta funcția altor organe. De exemplu, mai multe studii experimentale și clinice au oferit dovezi în favoarea existenței unei legături directe între funcția ficatului și a rinichilor [150, 151]. În suportul acestei ipoteze poate fi menționat faptul că în ciroza hepatică are loc reducerea fluxului sanguin renal ca urmare a creșterii presiunii portale și a elevării concomitente a nivelului ET-1 în patul venos renal [152, 153]. A fost confirmat clinic și experimental că așa-zisul reflex hepatorenal depinde de fluxul sanguin hepatic și că anume acest moment stă la baza mecanismelor apariției disfuncției renale în bolile cronice avansate ale ficatului. Conform datelor lui *Lautt*, reflexul hepatorenal este activat de adenoza din spațiul Mall și sinteza ei ține strict de fluxul sanguin hepatic [150]. Este de menționat faptul că spațiul Mall ocupă un teritoriu mic de lichid care se află în zona portală și înconjoară arteriolele hepatice, venulele portale și ducturile biliare. Reducerea fluxului sanguin portal crește nivelul de adenozină și conduce la vasodilatarea arteriolară hepatică și, ulterior, activarea nervilor senzoriali.

După cum se știe, ficatul se alimentează cu sânge prin intermediul arterei hepatice și al venei porte. Din punct de vedere homeostatic, acest lucru este unic, deoarece asigură un flux sanguin constant către ficat printr-un sistem-tampon al circuitului hepatic arterial [154]. Conform ipotezei sistemului-tampon al circulației hepatice arteriale, reducerea fluxului de sânge portal va provoca o acumulare locală de adenozină care, aflându-se preponderent în zonele paravazale ale spațiului Mall, influențează rezistența arterială hepatică și induce vasodilatație locală [155]. Mecanismele homeostatice metabolice mențin o livrare constantă de oxigen, iar cele homeostatice miogenice mențin o presiune intravasculară constantă.

Mecanisme locale de reglare

Un număr mare de substanțe cu efect vasoactiv, cum ar fi gastrina, polipeptida intestinală vasoactivă, colecistochinina, secretina și glucagonul, sunt implicate în reglarea hemodinamicii splanhnice și hepatice [156]. Așa cum s-a remarcat anterior, celulele endoteliale sinusoidale și celulele hepatice stelate sunt implicate în reglarea fluxului sanguin sinusoidal, iar vasodilatatoarele potențiale, cum ar fi NO, ET-1 și tromboxanul- A_2 , joacă un rol important în echilibrul vasodilatație/vasoconstricție și reprezintă o componentă importantă a patofiziologiei creșterii presiunii portale în ciroză [157, 158].

Deci, pentru a menține fluxul necesar de sânge și metabolismul normal într-un ficat sănătos, sunt implicate mai multe mecanisme homeostatice. Pe când, în timpul dezvoltării cirozei hepatice și a HTP, aceste mecanisme nu sunt adecvate cerințelor de modificare a hemodinamicii, ceea ce duce la agravarea insuficienței hepatice și a sindromului de HTP.

1.3.2. Rolul vasoconstrictoarelor și vasodilatatoarelor în fiziopatologia modificărilor hemodinamicii hepatice în ciroza hepatică

Rolul vasoconstrictoarelor în fiziopatologia HTP cirogene

Agoniștii adrenergici. În baza investigațiilor a fost dovedit că nivelurile serice ale norepinefrinei, care posedă efect agonistic α -adrenergic, sunt, de obicei, elevate în ciroza hepatică decompensată, care contribuie la creșterea rezistenței vasculare intrahepatice. Administrarea antagoniștilor α -adrenergici, cum ar fi prazosinul, contracarează creșterea rezistenței intrahepatice. A fost dovedit că tratamentul cu prazosin reduce semnificativ rezistența intrahepatică și presiunea portală la pacienții cu ciroză. Totodată, administrarea agoniștilor β -adrenergici, cum ar fi isoproterenolul, reduce rezistența vasculară în ficatul cirotic. Aceste date au sugerat că receptorii adrenergici pot fi implicați în reglarea rezistenței intrahepatice în ciroză și că blocantele receptorilor α -adrenergici reduc presiunea portală în ciroză [159, 160, 161, 162, 163]. În plus, patul vascular hepatic în ciroză reprezintă un răspuns exagerat la metoxamină, care este un agonist α -adrenergic. Cuplarea diferitor agoniști de receptorii respectivi induce eliberarea acidului arahidonic din membrana plasmatică, facilitând metabolizarea lor în diferiți metaboliți vasoactivi, inclusiv în prostaglandine, tromboxani și leucotriene.

Tromboxanul. Ciclooxygenaza (COX) reprezintă enzima-cheie în biosinteza prostaglandinelor și tromboxanului din acid arahidonic. Răspunsul exagerat al ficatului cirotic la nivel vascular, în urma administrării vasoconstrictorului metoxamină, este asociat cu o supraproducție de izoenzima COX-1 a tromboxanului A_2 . Acest răspuns poate fi complet corectat prin administrarea fie a blocantelor neselective COX, fie a blocantelor selective COX-1 sau a antagoniștilor tromboxanului A_2 . Astfel, o creștere a producției de tromboxan A_2 îmbunătățește semnificativ răspunsul vasoconstrictor la metoxamină al patului vascular hepatic în ciroză.

Leucotrienele. Leucotrienele reprezintă un grup de substanțe cu efect vasoactiv foarte puternic, care sunt derivate din oxigenarea și deshidratarea acidului arahidonic prin intermediul 5-lipooxygenazei și care măresc rezistența vasculară intrahepatică atât în ficatul normal, cât și în ciroza hepatică. Cu toate acestea, acest răspuns este semnificativ mai mare în cazul cirozei hepatice. În plus, în ciroza hepatică au fost observate următoarele: exprimare crescută a 5-lipooxygenazei și producere sporită de leucotriene. Inhibarea 5-lipooxygenazei produce o reducere semnificativă

a presiunii portale în ciroza hepatică, ceea ce sugerează că 5-lipoxygenase, care a derivat din eicosanoizi, contribuie, de asemenea, la creșterea rezistenței vasculare intrahepatice în ciroză [164].

Endotelinele. Endotelinele reprezintă o familie de peptide vasoactive formate din 21 de aminoacizi (ET-1, endotelina-2 și endotelina-3), care modulează tonusul vascular hepatic în ciroză [30]. Proprietățile biologice ale endotelinelor sunt mediate în principal prin doi receptori majori de endotelină: receptorii endotelinei A (ET_A) și endotelinei B (ET_B). Receptorii ET_A posedă o afinitate mare pentru ET-1, dar nu și pentru endotelina-3 și, la rândul lor, ei mediază constricția. Receptorii ET_B au afinitate egală atât pentru ET-1, cât și pentru endotelina-3. Activarea receptorilor ET_B care sunt situați în musculatura vasculară netedă induce vasoconstricție, în timp ce activarea receptorilor ET_B care se află în celulele endoteliale provoacă vasodilatație, mediată, la rândul ei, de NO și prostaciclina sintetizate de celulele endoteliale.

La pacienții cu ciroză hepatică au fost depistate niveluri plasmatice crescute ale ET-1 și endotelinei-3 [165]. ET-1 mărește presiunea portală de perfuzie prin creșterea rezistenței intrahepatice în ficatul persoanelor sănătoase și la pacienții cu ciroză hepatică [166].

În timp ce unele studii experimentale au raportat o ușoară reducere a presiunii portale la animalele experimentale cu ciroză hepatică după administrarea antagoniștilor ai endotelinei [167, 168, 169], acest lucru nu a fost confirmat de alte studii [170]. Astfel, rolul endotelinelor în creșterea tonusului vascular în ciroză continuă să fie nedefinitiv.

Angiotensina II este un vasoconstrictor puternic care crește rezistența hepatică. Creșterea nivelului plasmatic al AT-II este un rezultat al activării SRAA, care este frecvent observată la pacienții cu ciroză hepatică. Activarea SRAA contribuie la sporirea procesului de fibrogenză în ficat, care conduce la agravarea evoluției cirozei hepatice și a sindromului de HTP. Cele de mai sus sugerează ideea că prevenirea activării SRAA poate avea efecte benefice asupra scăderii presiunii portale în ciroza hepatică. Așadar, că blocarea angiotensinei II reduce presiunea portală [171, 172, 173, 174], dar ea poate provoca hipotensiune sistemică, ceea ce reduce potențialul său în calitate de strategie terapeutică pentru HTP [175].

Endocanabinoidele. Canabinoidele endogene (sau endocanabinoidele) reprezintă o clasă nouă de ligandine lipoide de proveniență endogene, inclusiv anandamida (arachidonil etanolamida). În funcție de concentrația sa, precum și de spațiul vascular în care se află, anandamida poate induce atât vasodilatație, cât și vasoconstricție. Cercetările efectuate în domeniul dat denotă faptul că anandamida poate fi implicată în fiziopatologia rezistenței crescute în ciroza hepatică prin intermediul hiperproducției de tromboxan A_2 [176].

Disfuncția endotelială în ciroza hepatică

În condiții fiziologice, endoteliul este capabil să genereze sinteza de stimuli vasodilatatori ca răspuns la creșterea volumului de sânge, tensiunii arteriale sau agenților vasoconstrictori circulanți, în tentativa de a preveni sau de a atenua creșterea concomitentă a presiunii. În numeroase stări patologice există o deteriorare a vasodilatației dependente de endoteliu, care a fost numită „disfuncție endotelială”.

Disfuncția endotelială este considerată una dintre principalele mecanisme patologice implicate în patologiile care decurg cu multiple tulburări vasculare și tonus vascular crescut, cum ar fi hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și hipercolesterolemia. Disfuncției endoteliale a fost atribuită o biodisponibilitate diminuată a NO și o mărire a capacității de producere a factorilor de proveniență endotelială care provoacă contracție, cum ar fi prostaglandina H_2 , tromboxanul A_2 , endotelinele sau anionul superoxid. Patul vascular hepatic în ciroză, de asemenea, prezintă disfuncții endoteliale. Într-adevăr, spre deosebire de ceea ce se întâmplă în ficatul sănătos, un ficat cirotic nu poate recepționa un flux de sânge portal crescut, cauzat de hiperemia postprandială, care, în cele din urmă, determină o creștere postalimentară marcată a presiunii portale.

După cum a fost menționat mai sus, în ciroza hepatică disfuncția endotelială este caracterizată prin biodisponibilitate redusă a NO și prin creșterea prostanoizilor cu efect vasoconstrictor.

Reducerea biodisponibilității NO în ciroza hepatică. NO este un ligand natural pentru guanilat ciclaza solubilă și este responsabil de creșterea guanozinului monofosfat ciclic (GMPc), care reprezintă un agent final ce relaxează peretele vascular prin extrudarea Ca^{2+} citosolic. eNOS endotelială este responsabilă, în cea mai mare parte, de reacțiile vasculare legate de NO, în care L-arginina este oxidată în L-citrulină și NO. În ficatul cirotic există o biodisponibilitate redusă a NO, care are un rol important în creșterea rezistenței vasculare intrahepatice și duce la agravarea sindromului de HTP. În conformitate cu acest concept, administrarea nitraților (donatori exogeni de NO) s-a dovedit a fi eficientă în terapia de reducere a presiunii portale [177, 178]. În plus, a fost constatat că administrarea simvastatinei îmbunătățește sinteza NO în ficat și scade tonusul vascular hepatic la pacienții cu ciroză [179]. În ciroza hepatică, ca și în alte afecțiuni caracterizate prin prezența disfuncției endoteliale, stresul oxidativ a fost implicat în modificarea tonusului vascular. Este bine cunoscut faptul că superoxidul este capabil să reacționeze cu NO, ceea ce conduce la formarea de peroxinitrit (formula chimică: ONOO-), cu o scădere continuă a biodisponibilității NO. A fost sugerat faptul că terapia antioxidantă poate contribui la corectarea acestei anomalii.

Creșterea producției prostanoizilor vasoconstrictori. Ca rezultat al investigațiilor efectuate în acest domeniu, a fost observat că disfuncția endotelială este asociată cu o producție crescută de tromboxan A_2 . Administrarea blocantelor selective ale COX-1 și a antagoniștilor tromboxanului A_2 poate preveni apariția disfuncției endoteliale. Acest fapt sugerează că creșterea producției de COX-1 și a derivaților ei cu efect vasoconstrictor este, cel puțin în parte, responsabilă pentru disfuncția endotelială [180]. Toate aceste constatări adevăresc faptul că în ciroza hepatică este o supraactivare a COX-1 și o creștere a producerii derivaților ei cu efect vasoconstrictor.

Hidrogenul sulfurat (H_2S). Hidrogenul sulfurat sau acidul sulfhidric este un acid anorganic slab. H_2S este produs endogen prin desulfhidrarea cisteinei prin intermediul a trei enzime diferite: cistation- γ -liaza, cistationin- β -sintetaza și 3-mercapto-sulfurtransferasa. Inițial au fost identificate două gazotransmițătoare care modulează tonusul vascular: NO și CO. Ulterior a fost dovedit că hidrogenul sulfurat este al treilea gazotransmițător care poate modula tonusul vascular. Într-adevăr, a fost sugerată ideea că H_2S reglează contracția celulelor hepatice stelate și că descreșterea cantitativă a cistation- γ -liaza în celulele hepatice stelate poate fi responsabilă pentru creșterea rezistenței intrahepatice în modelele experimentale de ciroză hepatică. **Creșterea fluxului sanguin splanhnic.** Dezvoltarea unui statut hiperdinamic al circuitului splanhnic este o componentă majoră a HTP. Creșterea fluxului sanguin la nivelul organelor splanhnice conduce la creșterea ulterioară a fluxului venos portal și la agravarea sindromului de HTP. Mecanismele care stau la baza acestei hiperemii splanhnice nu sunt pe deplin înțelese, dar s-a arătat că aceasta este asociată cu o supraproducție de vasodilatatoare endogene și o reactivitate vasculară scăzută la vasoconstrictoare. Mai multe studii au demonstrat că neovascularizarea sporită a organelor splanhnice prin intermediul FCEV joacă un rol important pentru creșterea fluxului sanguin splanhnic. Inhibarea (blocarea) FCEV atenuează semnificativ atât creșterea fluxului sanguin splanhnic, cât și sporirea vascularizării splanhnice observate la animale cu HTP [181]. Interesant este faptul că angiogeneza dependentă de FCEV contribuie semnificativ, de asemenea, la formarea vaselor colaterale portal-sistemice, după cum a fost observat la animalele experimentale cu HTP. Prin urmare, modularea angiogenezei poate reprezenta o potențială țintă în tratamentul HTP.

În baza numeroaselor investigații s-a constatat că există o dependență între diferite sisteme vasoactive, care provoacă vasodilatație splanhnică. Mai mult decât atât, se pare că niciunul dintre acești factori vasoactivi de unul singur nu poate fi responsabil de vasodilatația splanhnică prezentă în HTP, care, probabil, are origine multifactorială.

Rolul vasodilatatoarelor în fiziopatologia HTP cirogene

Glucagonul. Multe studii au demonstrat că valorile glucagonului plasmatic sunt crescute la pacienții cu ciroză hepatică și la animalele experimentale cu HTP. Hiperglucagonemia este un rezultat al scăderii clearance-ului glucagonului în ficat și, într-o măsură mai mică, este cauzată de

secreția crescută de glucagon de către celulele pancreatice α . Glucagonul poate produce vasodilație printr-un mecanism dublu: relaxarea musculaturii netede vasculare și scăderea sensibilității la vasoconstrictoarele endogene, cum ar fi norepinefrina, angiotensina II și vasopresina. Având în vedere rolul glucagonului în componenta splanhnică a fiziopatologiei HTP, este rațională utilizarea somatostatinei și a analogilor săi sintetici în tratamentul HTP [182].

Endocanabinoizii. Rezultatele multor studii au confirmat rolul endocanabinoizilor în circulația hiperdinamică la pacienții cu hipertensiune portală [183, 184]. La pacienții cu ciroză hepatică și la șobolanii cu aceeași maladie, au fost identificate niveluri crescute de anandamidă endogenă în monocitele sanguine. De asemenea, a fost identificată o exprimare crescută a receptorilor CB₁ ai canabinoizilor în celulele endoteliale la pacienții cu ciroză hepatică. În plus, blocarea receptorilor CB₁ la șobolanii cu ciroză hepatică reduce fluxul de sânge și presiunea portală, iar tensiunea arterială crește. Mecanismul de acțiune nu este bine conceput, dar se opinează că ar putea fi datorat, cel puțin în parte, creșterii producerii NO, mediată de activarea receptorilor CB₁ endoteliali. *Moezi* și colegii săi au demonstrat că rolul anandamidei în patogeneza circulației hiperdinamice în ciroză este, în principal, mediat de stimularea receptorilor CB₁ și VR₁ [184].

În vasodilatația splanhnică sunt implicate multiple alte vasodilatatoare circulante. Acizii biliari au proprietăți vasodilatatoare, iar concentrația lor este crescută în HTP. Cu toate acestea, datele din literatura de specialitate sunt controversate, iar rolul acizilor biliari în circulația hiperdinamică nu este bine definită [185]. În acest sens, au fost studiate și alte substanțe cu efect vasodilatator cum ar fi neuropeptidele, adenzina, endotoxina și o varietate de hormoni gastrointestinali. Cu toate acestea, nu au fost identificate dovezi suficiente pentru cele mai multe dintre ele.

Vasodilatatoare paracrine locale

Majoritatea cercetărilor au ajuns la concluzia că vasodilatatoarele paracrine/autocrine locale, în special NO, CO și prostaciclina, au un rol important în patogeneza anomaliilor circulatoare asociate cu HTP cronică.

Monooxidul de azot. Numeroase studii experimentale, în care au fost utilizați inhibitori specifici ai NO au demonstrat că el este implicat în reglarea hemodinamicii splanhnice și sistemice atât la animalele cu HTP, cât și la cele normale. Efectul vasoconstrictor splanhnic care apare, ca urmare a administrării inhibitorilor NO, este semnificativ mai mare în HTP decât la animalele de control, ceea ce sugerează faptul că o producție excesivă de NO poate fi responsabilă, cel puțin în parte, pentru vasodilatația observată în HTP. În plus, o supraproducție de NO a fost identificată *in vitro* în preparatele arterelor mezenterice la șobolanii cu HTP [186]. La pacienții cu ciroză hepa-

tică, concentrațiile urinare de nitriți și nitrați care sunt obținute prin oxidarea NO, de asemenea, demonstrează rolul NO în geneza tulburărilor circulatoare ale HTP.

Creșterea producției de NO se datorează atât expresiei crescute, cât și activității sporite a eNOS. Factorii care ar putea activa eNOS sunt reprezentate de substanțele vasoactive (endotelina, angiotensina II, vasopresina și norepinefrina) și de excesul factorului angiogenic FCEV. A fost observat că la animalele cu HTP, sinteza crescută de NO prin intermediul eNOS în circulația splanhnică precede dezvoltarea circulației hiperdinamice.

Monoxidul de carbon. A fost constatat că la animalele cu HTP expresia și activitatea HO în țesuturile teritoriului splanhnic este crescută. În plus, inhibarea simultană a NO și a HO a inversat complet răspunsul vasoconstrictor redus la clorura de potasiu în patul vascular mezenteric. În linii generale, aceste date sugerează ideea că vasodilatația splanhnică prezentă în HTP este, probabil, de origine multifactorială, fiind cauzată în parte de eliberarea excesivă de NO, CO și a altor mediatori vasoactivi. Mai mult ca atât, conform rezultatelor mai multor studii experimentale, s-a ajuns la concluzia că atunci când unul dintre mediatorii vasoactivi este inhibat cronic, intensificarea altor căi vasoactive poate împiedica corectarea vasodilatației splanhnice.

Hidrogenul sulfurat. Numeroase cercetări experimentale au dovedit faptul că H₂S este un vasodilatator local puternic în aortă și în arterele mezenterice. La șobolanii cu leziune hepatică indusă de tetraclorura de carbon, activitatea cistation-γ-liazei a fost depistată crescută. Respectiv, a fost postulat rolul H₂S în dezvoltarea circulației hiperdinamice în ciroză. Aceasta se bazează pe ideea că endotoxemia conduce la creșterea sintezei de NO și la reglarea sintezei enzimei responsabile pentru producerea H₂S.

Prostaglandinele. Investigațiile efectuate în domeniul dat au dovedit că prostaglandinele au un rol important în dezvoltarea circulației hiperdinamice în HTP. Prostaciclina este un vasodilatator endogen produs de celulele endoteliale vasculare. Ea determină relaxarea musculaturii netede vasculare prin activarea adenilatciclazei și prin sporirea nivelului intracelular de AMPc. Este de menționat faptul că COX-1 și COX-2 sunt implicate în biosinteza prostaciclinei. Așadar, a fost dovedit că pacienții cu ciroză hepatică au niveluri sistemice crescute ale prostaciclinei și că prostaciclina a fost găsită, de asemenea, în concentrație mare în vena portă și în aorta șobolanilor cu HTP. În plus, inhibarea biosintezei prostaglandinei de către indometacină reduce gradul de exprimare a circulației hiperdinamice sistemice și a presiunii în sistemul portal la pacienții cu ciroză hepatică și HTP. Este interesant faptul că, în modelele experimentale de HTP, administrarea indometacinei, paralel cu administrarea vasoconstrictoarelor, atenuează hiporesponsivitatea vasculară în patul vascular mezenteric.

Rolul inflamației, translocației bacteriene și a infecției în ciroza hepatică

Este bine cunoscut faptul că pacienții cu ciroză hepatică sunt mai predispuși către infecțiile bacteriene și, în special, către peritonita bacteriană spontană, infecții ale tractului urinar sau ale căilor respiratorii, infecții anaerobe, cum ar fi *Clostridium difficile* [187]. Capacitatea redusă de a efectua un clearance eficient al bacteriilor ține, în primul rând, de afectarea funcției imune celulare a macrofagilor și monocitelor. De asemenea, deprimarea funcției fagocitare a neutrofilelor și deficiențele care apar în sistemul complementar joacă un rol important în imunosupresia pacienților cu ciroză hepatică [188]. În același timp, creșterea permeabilității intestinale în ciroza hepatică și HTP facilitează tranziția de bacterii din tractul gastrointestinal la ganglionii limfatici mezenteriali. Translocarea bacteriană din intestin, în primul rând a *Escherichiei coli*, joacă un rol semnificativ în dezvoltarea infecțiilor spontane, în special a peritonitei bacteriene spontane [189]. Prezența bacteriilor sau a produselor bacteriene în ganglionii limfatici splanhnici, în lichidul ascitic sau în circulația teritoriului splanhnic contestă în mod semnificativ echilibrul homeostazei hemodinamice și a statutului circulator hiperdinamic. Translocarea bacteriană activează monocitele și limfocitele, după care cresc nivelurile de citokine proinflamatorii circulante, cum ar fi TNF- α și IL-6, care acționând ca o „furtună de citokine”, duce la activarea ulterioară a NO [190]. Acest răspuns inflamator mărește și mai mult disfuncția circulatorie și agravează statutul vasodilatator [191]. Au fost propuși mai mulți markeri care ar sugera prezența efectului translocației bacteriene. Așadar, a fost constatat că proteina care răspunde de conjugarea lipopolizaharidelor este sintetizată în ficat ca răspuns la bacteremie, iar nivelele ei crescute la pacienții cu ciroză corelează cu activarea mai multor sisteme vasoactive, citokinelor proinflamatorii și a NO. Mai multe studii au fost dedicate aprecierii ADN-ului bacterian în plasmă și derivații ei la pacienții cu ciroză hepatică [192, 193]. La pacienții cu ciroză, infestarea lichidului ascitic este frecventă (de exemplu în peritonita bacteriană spontană), iar aceasta reprezintă un important factor de risc pentru dezvoltarea disfuncțiilor circulatorie sistemice și renale. Procesul infecțios-inflamator în unele cazuri poate genera un răspuns sistemic al organismului care este exprimat prin febră, creșterea FCC, dezvoltarea insuficienței respiratorii, activarea sistemului imunitar și chiar dezvoltarea sepsisului. Patologiile infecțioase bacteriene severe și, în special peritonita bacteriană spontană, reprezintă principalele cauze pentru dezvoltarea SHR (aproximativ 33% din pacienții cu peritonită bacteriană spontană dezvoltă SHR) [194]. Tratamentul îndreptat spre ameliorarea sindromului de suprapopulare bacteriană, îmbunătățirea tranzitului intestinal și a sistemului imun reduc translocația bacteriană. Astfel, administrarea tratamentului antibacterial, a prebioticelelor, probioticelelor și a medicamentelor care sporesc tranzi-

tul intestinal au efect benefic. Conform unei metaanalize, beta-blocantele pot reduce, de asemenea, timpul de tranzit gastrointestinal și, respectiv, suprainfecția bacteriană prin translocare intestinală [195]. În contrar, *Mandorfer* și colegii săi, cercetând efectele beta-blocantelor neselective asupra pacienților cu ciroză hepatică, au ajuns la concluzia că aceste medicamente reduc semnificativ presiunea portală și riscul sângerărilor variceale, însă administrarea lor îndelungată au efecte nefaste asupra apariției și evoluției peritonitei bacteriene spontane și a SHR [196]. Conform datelor acestor autori, administrarea de durată a β -blocantelor neselective în perioada pretransplant conduce la o supraviețuire redusă a acestor pacienți în perioada posttransplant. Cercetătorii recomandă de a evita administrarea beta-blocantelor neselective la pacienții cu ciroză hepatică complicată cu peritonită bacteriană spontană.

Astfel, se poate afirma că infecțiile bacteriene în ciroza hepatică joacă un rol important în agravarea complicațiilor HTP. Mecanismele patofiziologice ale suprainfecției sunt foarte complexe. Translocarea bacteriană intestinală duce la activarea mediatorilor proinflamatorii cu dezvoltarea unui dezechilibru homeostatic al hemodinamicii hepatice care agravează insuficiența hepatică și sindromul de HTP. Aceste modificări pot induce insuficiență renală acută și diverse disfuncții circulatoare sistemice, care ulterior pot contribui la dezvoltarea sindromului de insuficiență multiorganică.

1.3.3. Tratamentul hipertensiunii portale

Este cert faptul că deocamdată un tratament hipotensor portal ideal nu a fost stabilit. Propranololul, care este un β -blocant neselectiv, acționează atât asupra circulației sistemice, cât și asupra celei splanhnice. Administrarea propranololului în ciroza hepatică reduce fluxul portal prin scăderea debitului cardiac (blocarea receptorilor β_1) și prin vasoconstricție splanhnică (blocarea receptorilor β_2 și necontrabalansarea receptorilor α -adrenergici).

Există centre medicale în care se preferă ligarea variceală endoscopică, în timp ce în alte centre se preferă de a începe cu β -blocantele neselective, iar apoi, din necesitate, trecerea la utilizarea ligaturii variceale endoscopice.

Carvedilolul este un β -blocant neselectiv, care posedă suplimentar efect vasodilatator prin intermediul activității anti- α_1 -adrenergice. Există dovezi precum că administrarea carvedilolului cu scop hipotensor portal este mai eficientă decât ligarea endoscopică variceală în prevenirea primei hemoragii variceale [197, 198, 199, 200, 201, 202]. Deși utilizarea carvedilolului este considerată o alternativă promițătoare, este necesară efectuarea unor cercetări suplimentare înainte de a putea fi recomandat pe scară largă.

Riscul de resângerare la pacienții care au suportat un episod de hemoragie variceală este mare (rata medie de resângerare este de 60%), cu o mortalitate de până la 33% [203]. Prevenirea resângerării este, prin urmare, o parte esențială a managementului pacientului cu hemoragie variceală. Pacienții, care în episodul acut de hemoragie au beneficiat de TIPS, nu necesită terapie specifică hipotensorie portală sau intervenții endoscopice pe varice, însă trebuie să fie precăuțați pentru transplant. Permeabilitatea TIPS-ului trebuie verificată prin ecografie Doppler la fiecare 6 luni. Pentru majoritatea pacienților (cărora nu li s-a efectuat TIPS în timpul episodului acut de hemoragie), profilaxia secundară cu β -blocante neselective trebuie începută cât mai curând posibil, dar după ce administrarea medicamentelor vasoactive intravenoase este stopată. β -blocantele neselective reduc semnificativ riscul de hemoragie recurentă. Deși, conform mai multor cercetări, adăugarea isosorbidului 5-mononitrat la β -blocante neselective are un efect mai mare asupra reducerii presiunii portale [204], în trialuri clinice combinarea acestor grupe de preparate nu este diferită față de monoterapia cu β -blocante neselective în ceea ce privește rata de resângerare sau a mortalității, dar are o rată mai mare a reacțiilor adverse [205].

Scleroterapia scade rata de resângerare și mortalitatea, însă este asociată cu complicații grave (de exemplu, stricturi esofagiene, sângerare din ulcer). Scleroterapia a fost înlocuită cu ligatura variceală endoscopică, deoarece aceasta a fost soldată cu rezultate semnificativ mai bune comparativ cu scleroterapia în privința resângerării, mortalității și efectelor secundare. Mai multe studii au comparat tratamentul farmacologic (β -blocante neselective plus isosorbid 5-mononitrat) versus ligatura variceală endoscopică și au constatat că nu există diferențe semnificative în privința apariției hemoragiei recurente, dar, pe termen lung, administrarea tratamentului farmacologic are efect benefic asupra supraviețuirii pacienților. A fost constatat că combinarea tratamentului farmacologic (β -blocante neselective în monoterapie sau β -blocante neselective + isosorbid 5-mononitrat) plus ligatura variceală endoscopică este asociată cu rate mai mici de resângerare decât monoterapia farmacologică sau monoterapia endoscopică [206] și constituie opțiunea de elecție.

În cazul în care pacienții care fac hemoragii variceale recurente în pofida tratamentului farmacologic și endoscopic combinat, este indicată aplicarea TIPS-ului cu stenturi acoperite cu politetrafluoretilenă [207] sau, în caz de necesitate, șunturi chirurgicale [208].

Agenții farmacologici oferă protecție împotriva resângerării atât în perioada de până la primul episod de hemoragie variceală, cât și în perioada de prevenire a recurențelor, cu sau fără efectuarea ligaturii variceale endoscopice. Este considerată utilă administrarea β -blocantelor neselective în monoterapie sau în combinație cu isosorbid 5-mononitrat. Selectarea tacticii de tratament

depinde de tolerabilitatea pacientului. Pacienții care nu sunt candidați pentru ligatura variceală endoscopică trebuie să administreze terapie farmacologică combinată (β -blocante neselective + isosorbid 5-mononitrat).

Cele mai scăzute rate ale hemoragiei variceale recurente (aproximativ 10%) se observă la persoanele care au un răspuns hemodinamic pozitiv la tratamentul farmacologic, definit ca o scădere a GPVH sub 12 mmHg sau o scădere de mai mult de 20% față de nivelurile inițiale ale GPVH [209]. Este rațional de a ghida terapia farmacologică în funcție de răspunsul hemodinamic și deci pacienții care obțin un răspuns hemodinamic pozitiv nu necesită terapie endoscopică. Pacienții care nu tolerează sau au contraindicații la terapia farmacologică trebuie să beneficieze de ligatura variceală endoscopică în monoterapie.

Unii cercetători au observat că administrarea β -blocantelor neselective la pacienții cu ascită refractară este asociată cu o supraviețuire inferioară față de pacienții fără ascită refractară [196, 210, 211, 212]. Cu toate acestea, pacienții cu ascită refractară au o prevalență mai mare a varicelor și, îndeosebi, a varicelor cu risc crescut de hemoragie, ceea ce duce la o mortalitate mai mare. Așadar, chiar și această categorie de pacienți poate să beneficieze de tratament cu β -blocante neselective [213] și deci β -blocantele neselective nu sunt contraindicate la pacienții cu ascită refractară. Este de menționat faptul că tratamentul combinat cu β -blocante neselective și isosorbid 5-mononitrat are o incidență mai mare a efectelor adverse secundare supraadăugate, cauzate de asocierea isosorbidului 5-mononitrat, manifestate, de regulă, prin dureri de cap și amețeli. După cum a fost precizat anterior, rata cea mai mică de resângerare este la pacienții cu un răspuns hemodinamic pozitiv. Deși terapia cu ghidarea GPVH pare rațională, un studiu mic a arătat că rezultatele terapiei cu ghidarea GPVH nu sunt diferite față de tratamentul farmacologic și endoscopic combinat [214]. Cu toate că determinarea GPVH este standardizată și se efectuează pe larg în centrele clinice mari, deocamdată terapia cu ghidarea GPVH nu a fost introdusă în recomandările ghidurilor de profil [215].

Modularea căilor patogenetice ale creșterii rezistenței intrahepatice

Leziunile cronice ale ficatului, cauzate de infecții, de toxine, de colestază, de boli metabolice sau autoimune, induc o cascadă de procese inflamatorii care conduc la activarea celulelor hepatice stelate din spațiul Disse și a miofibroblastelor hepatice, care reprezintă celulele-cheie în procesul de fibrogeneză. Aceste celule au, de asemenea, proprietăți contractile, ele proliferază și sunt implicate în modularea rezistenței intrahepatice [216]. În cazul în care aceste celule sunt activate, receptorii lor devin mai sensibili față de factorul- β de transformare a creșterii (TGF- β), față de FCDP, de angiotensina II sau de citokine. Fenomenele descrise mai sus, împreună cu pro-

teinele matricei extracelulare și integrinele, sunt implicate în modularea activității profibrotice a miofibroblastelor [217, 218, 219, 220]. În procesul de activare a celulelor hepatice stelate sunt implicați diferiți receptori nucleari [221]. Un rol important în inițierea și perpetuarea fibrogenzei, în procesul de contracție a celulelor și în angiogeneză îl au macrofagele [222, 223].

Ca rezultat al numeroaselor investigații, au fost propuse mai multe metode de tratament pentru a modula sau chiar a întrerupe aceste procese care au diferite mecanisme de acțiune. Prin blocarea receptorilor AT₁ ai angiotensinei II și implicarea în procesele patogenetice care au loc la nivel intracelular, în special, în miofibroblaste se poate obține reducerea rezistenței intrahepatice și a presiunii portale. Utilizarea inhibitorilor Rho-kinazei sau aplicarea altor abordări care vizează activitatea Rho-kinazei ameliorează hemodinamica portală [224, 225, 226]. Este de menționat faptul că macrofagele sunt foarte importante pentru activarea celulelor hepatice stelate și reglarea activității vasoconstrictoarelor intrahepatice. Prin urmare, ele reprezintă o țintă adecvată pentru a diminua progresia fibrozei și a HTP [227]. Mai mulți cercetători și-au pus scopul de a interveni prin intermediul acestor celule asupra hemodinamicii hepatice. Astfel, inhibitorii de leukotrienă (montelukastul), blocantele canalelor Na⁺/H⁺ (amiloridul) și ale receptorilor canabinoizilor, acționând asupra macrofagelor intrahepatice, micșorează presiunea portală prin reducerea rezistenței hepatice [228, 229, 230].

Este interesant faptul că activarea macrofagelor în ficat persistă chiar și după reducerea rezistenței intrahepatice și scăderea vădită a presiunii portale în urma instalării TIPS-ului [231]. Acest fenomen sugerează următorul fapt: componenta inflamatorie trebuie să fie luată în considerare în tratamentul HTP la pacienții cu ciroză hepatică, chiar și după o descreștere importantă a presiunii portale.

Este bine cunoscut faptul că de mai mult timp există un dezechilibru intrahepatic a vasoconstrictoarelor și vasodilatatoarelor în favoarea primelor. Astfel, nivelurile crescute de endotelină, angiotensină II, norepinefrină și ale altor vasoconstrictoare nu pot fi compensate deplin de vasodilatatori cum ar fi NO, a cărui sintetizare este redusă în ficatul cirotic. Creșterea sintezei intrahepatice de NO scade rezistența intrahepatică și, respectiv, HTP. Acest lucru poate fi realizat prin mărirea cantității de NO în ficat (care este dificil de obținut), prin modularea NO sintetazei și, interesant, prin creșterea disponibilității NO folosind statine sau acidul obeticolic [232, 233].

A fost dovedită eficacitatea administrării unor grupe de preparate, cum ar fi statinele, blocantele receptorilor AT₁ ai angiotensinei II, agoniștii receptorilor farnesoid-X [232, 233]. Aceste medicamente nu doar că reduc rezistența intrahepatică până la un anumit nivel acceptabil (aproxi-

mativ de la 10% până la 20%), dar, cel puțin în studiile efectuate pe animale, diminuează procesul de fibrogeneză. În plus, statinele ameliorează disfuncția endotelială și diminuează răspunsul inflamator general, ambele fiind prezente la pacienții cu ciroză hepatică. Prin urmare, administrarea precoce a acestor substanțe este necesară în cazul în care avansarea leziunii hepatice nu poate fi întreruptă și, respectiv, are loc progresarea fibrozei hepatice și a HTP. Este oportun ca aceste metode de tratament să fie aplicate la pacienții cu boli hepatice cronice autoimune, care răspund incomplet la terapia de bază, de exemplu în ciroza biliară primară sau la pacienții cu colangită sclerozantă primară. De asemenea, aceste metode sunt utile pacienților care nu se pot abține de la consumul de alcool, pacienților cu stadiu avansat de ficat gras non-alcoolic sau cu boli hepatice genetice.

Virusurile hepatice, alcoolul sau alte toxine, obezitatea, dislipidemiile, infecția bacteriană și alți factori induc afectare și inflamație hepatică (adesea prin activarea macrofagelor locale). Acest proces conduce la activarea celulelor hepatice stelate și proliferarea miofibroblastelor. Proprietățile lor fibrogenetice și contractile sunt principalele cauze ale creșterii rezistenței intrahepatice și a congestiei venoase portale care contribuie esențial la inducerea HTP. În același timp, HTP se agravează prin mecanisme diferite din cauza vasodilatației splanhnice și a creșterii afluxului sanguin portal. Inițiatorii acestei cascade pot ajunge la ficat din circulația sistemică sau pot fi derivate din intestin. Cea mai eficientă metodă de a contracara HTP este întreruperea evenimentelor inițiatoare, fie prin eradicarea virusurilor hepatotrope, fie prin abținerea de la alcool sau prin scăderea în greutate. În cazul în care nu pot fi eliminați factorii cirogeni, există mai multe strategii pentru a modifica și a influența inflamația intrahepatică sau activarea celulelor hepatice stelate, inclusiv stimuli care provin din intestin și din țesutul adipos visceral.

Actualmente sunt necesare studii noi care ar urmări efectele terapeutice ale inhibitorilor SRAA în bolile hepatice cronice și care ar identifica cea mai eficientă clasă de inhibitori și subgrupele de pacienți pentru care utilizarea acestei terapii ar aduce beneficii.

1.4. Modificările hemodinamicii renale la pacienții cu ciroză hepatică

1.4.1. Patofiziologia și diagnosticul sindromului hepatorenal

Modificările hemodinamice sistemice în ciroza hepatică se răsfrâng asupra circulației sanguine în rinichi și, în principal, se manifestă prin SHR, care reprezintă o formă de insuficiență renală acută, funcțională, potențial reversibilă [8, 9, 234]. SHR se dezvoltă la pacienții cu ciroză hepatică avansată și hepatită acută fulminantă. Mai rar SHR a fost observat în adenocarcinomul hepatic sau hepatectomii parțiale. Acest sindrom se instalează pe fundalul rinichilor intacti din punct de vedere organic și acest fenomen reprezintă condiția principală pentru stabilirea diagnos-

ticului de SHR [235]. În acest caz procesul patologic în rinichi are un caracter funcțional. Rinichii prelevați de la pacienții decedați cu SHR funcționează normal dacă sunt transplantați la pacienții cu ficat intact [236].

Prima definiție stabilită prin consens cu privire la criteriile optime pentru diagnosticarea SHR a fost convenită în cadrul reuniunii Clubului Internațional al Ascitei în anul 1996 [237], dar noi criterii au fost elaborate peste 10 ani, în anul 2006, de către același for la o reuniune care a avut loc la San Francisco [238].

Cele mai frecvente cauze ale insuficienței renale acute la pacienții cu ciroză hepatică cu ascită sunt: pre-renală (aproximativ 37%), necroză tubulară acută (aproximativ 42%) și insuficiență post-renală (0,3%), iar SHR este de aproximativ 20% [239]. Probabilitatea de apariție a SHR la pacienții cu ciroză și ascită este egală cu 18% după 1 an de la apariția ascitei, ridicându-se la 39% la 5 ani.

Au fost sugerați câțiva predictori pentru dezvoltarea SHR, cum ar fi dimensiunile ficatului, concentrația serică a sodiului (<133 mEq/l), sporirea activității reninei plasmatice ($>3,5$ ng/ml/h) și a indicelui de rezistivitate a arterelor renale arcuite și interlobare ($>0,7$ la ecografia Doppler) [240, 241]. Unii cercetători au evidențiat bilirubina totală și timpul de protrombină (factori determinanți majori ai scorului Child-Pugh) în calitate de predictori ai SHR la fel de importanți și independenți [242].

În același timp, există ipoteza că lipocaina neutrofilică asociată gelatinazei care reprezintă un biomarker troponină-like al leziunilor acute renale poate servi ca predictor al mortalității la pacienții cu SHR. *Gungor și alții* au cercetat nivelurile plasmatice și urinare ale lipocainei neutrofilice asociate gelatinazei la pacienții cu SHR. În studiu au fost incluși 64 de pacienți cu ciroză hepatică (8 pacienți cu tipul 1 al SHR, 22 de pacienți cu tipul 2 al SHR și 34 de pacienți fără SHR) și 23 de subiecți sănătoși [243]. Pacienții cu SHR de tip 1 și tip 2 au avut niveluri plasmatice și urinare ale lipocainei neutrofilice asociate gelatinazei semnificativ mai mari în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică fără SHR și cu subiecții sănătoși. Analiza de regresie Cox a arătat că scorurile plasmatice ale lipocainei neutrofilice asociate gelatinazei, precum și scorul MELD, au fost predictori independenți ai mortalității la pacienții cu ciroză hepatică și SHR.

În ultimii ani s-a constatat definitiv că cistatina C are o importanță majoră în evaluarea funcției renale. Ea este produsă de toate celulele nucleate, rata sa de sinteză fiind constantă pe tot parcursul vieții, chiar în prezența proceselor infecțioase, inflamatorii sau neoplazice. De asemenea, producția de cistatină nu este influențată de masa musculară, de dietă, de medicația asociată, de sex și rasă. Ca urmare a masei moleculare mici și a sarcinii electrice pozitive, cistatina C este

filtrată liber la nivel glomerular și reabsorbită complet în tubii proximali unde este și metabolizată. Astfel, în absența unei leziuni tubulare, cistatina C nu este prezentă în urina finală. Datorită acestor caracteristici, cistatina C reprezintă un marker endogen al ratei filtrării glomerulare, corelația fiind invers proporțională: valorile crescute indică o rată scăzută a filtrării glomerulare, într-un mod similar creatininei serice. Conform studiilor efectuate, cistatina C constituie un indicator mai bun al funcției renale decât creatinina. Astfel, cistatina C are specificitate mai mare decât creatinina în diferențierea pacienților cu rata anormală a filtrării glomerulare (numărul rezultatelor fals-pozitive este mai mic). De asemenea, la pacienții cu insuficiență renală cronică s-a evidențiat o corelație mai strânsă între valorile cistatinei C serice și rata filtrării glomerulare, decât cea dintre creatinina serică și rata filtrării glomerulare, ceea ce permite o mai bună monitorizare a afecțiunii. Čulafić, împreună cu colegii săi, au cercetat 63 de pacienți cu ciroză hepatică, cărora s-a apreciat cistatina C și s-a efectuat Dopplerografia arterelor renale [244]. Ei au identificat o diferență semnificativă între nivelurile cistatinei C și stadiul evolutiv al cirozei după Child-Pugh. Indexul de rezistivitate în arterele renale a fost semnificativ mai mare la pacienții cu ciroză hepatică Child-Pugh C, comparativ cu Child-Pugh A. Indexul de rezistivitate a corelat semnificativ cu cistatina C. Autorii au demonstrat că cistatina C și indicele de rezistivitate renală reprezintă indicatori sensibili ai disfuncției renale la pacienții cu ciroză hepatică.

De Souza și alții au analizat importanța nivelurilor cistatinei C versus creatininei serice la pacienții cu ciroză hepatică în perioada pretransplant și au constatat că cistatina C este mai sensibilă în aprecierea modificărilor în funcția renală la această categorie de pacienți [245]

SHR tip 1 este o boală acută adesea indusă de factori precipitanți cum ar fi infecțiile bacteriene (57%), hemoragia gastrointestinală (36%) și paracenteză de volum mare fără compensarea volumului plasmatic (7%) [246]. Peritonita bacteriană spontană reprezintă cea mai importantă infecție microbiană asociată cu dezvoltarea SHR și apare la mulți pacienți, chiar în ciuda administrării terapiei cu antibiotice non-nefrotoxice. Insuficiența renală poate apărea la pacienții cu ciroză și ascită indiferent de tipurile de infecții bacteriene. În cele mai multe cazuri, insuficiență renală este tranzitorie și se recuperează după o eradicare a infecției, dar, în unele cazuri, se dezvoltă o insuficiență renală acută cu semnele distinctive ale SHR de tip 1. SHR, de obicei, se dezvoltă la pacienții cu ciroză avansată, astfel, manifestările clinice sunt exprimate prin icter, splenomegalie, ascită, encefalopatie hepatică, sângerări din varice eso-gastrice și alte stigmatice de boli hepatice cronice, cum ar fi teleangioectaziile hepatice, eritemul palmar etc. Producția de urină este redusă în special în SHR de tip 1, iar tensiunea arterială este de obicei scăzută. La pacienții cu tipul 1 al SHR

tabloul clinic este reprezentat în principal de insuficiență renală acută evidentă, pe când la pacienții cu SHR de tip 2 gradul de insuficiență renală este mai puțin sever [247, 248, 249].

În contrast, dezvoltarea SHR tip 2 nu este dependentă de evenimente acute și se caracterizează printr-o deteriorare progresivă a funcției renale legată de gradul HTP. Pacienții cu ciroză hepatică și SHR tip 2 pot dezvolta în mod spontan SHR de tip 1 manifestat prin insuficiență renală funcțională acută, în cazul în care sunt supuși factorilor precipitanți enumerați mai sus: infecții bacteriene, hemoragia gastrointestinală, paracenteză de volum mare fără compensarea volumului plasmatic etc. [250].

Principalele mecanisme fiziopatologice țin de creșterea rezistenței arteriale renale, în special afectându-se cortexul renal, ceea ce conduce la hipoperfuzie renală [251, 252] și hipotensiune arterială. Volumul mic al ultrafiltratului este resorbit aproape complet în tubii proximali, în timp ce aproape o cantitate nulă de sodiu ajunge până la anza Henle. Ca urmare, intensificarea activității aldosteronului are o aplicare mică în această fază, iar diureticele standard nu au niciun efect. Datorită activității vasopresinei, urina finală este produsă printr-o natriureză hiperosmolară, iar cantitatea variază între oligurică și anurică. În aceste condiții, sistemul de reglare la nivel local prin intermediul prostaglandinelor, care este de o importanță clinică neînsemnată, joacă un rol esențial în menținerea perfuziei renale reziduale [253]. Eliminarea acestui sistem de reglare (de exemplu, prin administrarea antiinflamatoarelor nesteroidiene) poate avea consecințe nefaste.

Cavasi și colegii săi au cercetat precursorul peptidei cerebrale natriuretice (TN-ProBNP) la pacienții cu ciroză hepatică. Autorii au inclus în studiu 88 de pacienți cu ciroză hepatică, care au fost divizați în trei grupuri: pacienți fără ascită, pacienți non-azotemici cu ascită și pacienți cu SHR. Nivelurile serice ale TN-ProBNP au fost crescute semnificativ la pacienții cu ciroză hepatică avansată și a corelat pozitiv cu intervalul QTc și scorul Child-Pugh, ceea ce dovedește legătura dintre funcția cardiacă și severitatea cirozei hepatice. A fost evidențiată o corelație între nivelurile serice ale TN-ProBNP și funcția renală. Cercetătorii au ajuns la concluzia că nivelurile crescute ale TN-ProBNP la pacienții cu ciroză hepatică indică asupra prezenței disfuncției cardiace care, la rândul ei, are un rol important în patogeneza SHR [254].

Totodată, asocierea infecțiilor bacteriene poate conduce la eliberarea de endotoxine și sintetizarea substanțelor biologic active, cum ar fi citokinele inflamatorii, NO, CO și altele, care pot afecta și mai mult funcția cardiacă la pacienții cu boală hepatică în stadiul terminal [255].

Teoria, conform căreia ar exista o legătură între circulația portală și cea renală, nu a fost dovedită experimental, cu toate că anterior au fost publicate câteva studii în care este menționată

legătura dintre vasoconstricția renală (însoțită de modificări ale funcției renale cu retenție de sodiu și apă) și presiunea portală crescută [152].

Modificările circulatoare caracteristice pentru ciroza hepatică pot fi observate chiar și în stadiile precoce ale procesului patologic, iar SHR trebuie să fie privit ca un punct culminant al acestor modificări. Stadiul de ascită refractară, de asemenea, constituie un punct important de cotitură în dezvoltarea SHR. Totuși SHR poate apărea și la pacienții cu ciroză hepatică neavansată, cu un scor Child-Pugh 8 sau chiar mai mic, dar la care s-au suprapus factori precipitanți (infecții bacteriene, hemoragii digestive masive etc.) Deci un pacient cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B are același risc de dezvoltare a SHR ca un pacient în clasa Child-Pugh C. În acest sens, valoare prognostică bună o are determinarea activității SNS (noradrenalina plasmatică), a activității SRAA sau a rezistenței în artera renală (aprecierea ultrasonografică a „indiceului de rezistență”. Suplimentar, risc crescut de apariție a SHR au pacienții cu boală hepatică avansată și ascită, cu hiponatremie de diluție, cu tahicardie și presiune arterială medie scăzută.

1.4.2. Tratamentul sindromului hepatorenal

Transplantul de ficat și SHR

Cel mai eficace tratament pentru SHR este transplantul de ficat, dar mulți pacienți decedează înaintea de aplicarea acestei metode radicale de tratament, în primul rând din cauza supraviețuirii reduse a pacienților cu SHR și a penuriei de organe. Pacienții cu SHR necesită a fi tratați anterior de efectuarea transplantului hepatic, deoarece a fost dovedit că acești pacienți au o rată de supraviețuire mai joasă decât pacienții transplantați fără SHR preexistent. Pacienții cu SHR, înainte de transplant de ficat, necesită mai frecvent atât terapie intensivă, comparativ cu cei fără SHR (90% vs 33,4%, $p<0,001$), cât și dializă (32,2% vs 1,5%, $p<0,001$). La pacienții cu ciroză hepatică și SHR, în comparație cu omologii lor fără SHR, este drastic redusă filtrația glomerulară (19,9 vs 97,1 ml/min, $p<0,001$), iar bilirubinemia este crescută (17,2 mg/dl vs 9,37 mg/dl, $p=0,007$). Postoperator acești pacienți sunt mai multe zile în terapia intensivă (20,8 vs 4,4 zile, $p=0,001$) și un procent mai mare de pacienți necesită dializă în perioada postoperatorie (57,9 vs 11,1%, $p=0,001$) [256]. *Josefsson* și alții au cercetat 202 pacienți cu ciroză hepatică, candidați pentru transplant de ficat [257]: insuficiență renală a fost identificată la 24% (48/202) de pacienți în perioada pretransplant. Disfuncții cardiace au fost depistate la 28% (56/202) de pacienți transplantați și, de regulă, dereglările cardiovasculare au apărut la pacienții la care SHR a fost diagnosticat în perioada pretransplant. Analiza de regresie Cox a identificat în calitate de predictorii independenți ai disfuncțiilor cardiovasculare prezența insuficienței renale și prelungirea intervalului QTc în perioada pretransplant.

Ruiz și alții, în cadrul Institutului Regional de Transplant Hepatic Baylor, au identificat 130 de pacienți cu SHR care au fost supuși transplantului de ficat pe o perioadă de 10 ani (începând cu ianuarie 1995 până la decembrie 2004) cu o incidență de 9% [258]. Din numărul total de subiecți cercetați, 13 pacienți au dezvoltat SHR tip 1 și 117 pacienți – tip 2. În întregul grup de cercetare, ratele de supraviețuire a pacienților la 1 an, 3 ani și 5 ani după transplant au fost de 74%, 68%, și 62%, respectiv. Supraviețuirea a fost semnificativ mai joasă la pacienții cu SHR în comparație cu pacienții non-SHR supuși transplantului hepatic în aceeași perioadă de studiu ($p=0,0001$). Conform datelor lui *Distant* și *Gonwa*, supraviețuirea la 4 ani de la transplant la pacienții care nu au avut SHR atinge 70%, iar la cei care au avut SHR – 60% [256]. Chiar și în ciuda dispariției dereglărilor hemodinamice și neuro-umorale la 1 lună după transplantul hepatic, filtrarea glomerulară se îmbunătățește doar parțial, ajungând la 30–40 ml/min la 1–2 luni posttransplant. Odată ce tacrolimusul și ciclosporina pot agrava insuficiența renală, la această categorie de pacienți nu se recomandă administrarea acestor medicamente, decât după 48–72 de ore de la transplantul de ficat.

Tratamentul farmacologic

Cu un deceniu în urmă, prognosticul pacienților cu ciroză hepatică complicată cu SHR era foarte nefavorabil. Conform unor cercetări, rata mortalității ajungea la 100%, iar supraviețuirea atinge două săptămâni de la diagnosticarea acestui sindrom. Însă, implementarea vasoconstrictoarelor în tratamentul SHR atât tip 1, cât și tip 2 au modificat evoluția acestei complicații grave ale cirozei hepatice [251]. Vasoconstrictoarele sistemice folosite pentru SHR includ analogi ai vasopresinei (ornipresina, terlipresina) [259], analogi ai somatostatinei (octreotidul), agoniști alfa-adrenergici, inclusiv midodrina [260] și noradrenalina [261, 262, 263]. Literatura medicală este invadată de publicații cu referire la tratamentul SHR cu terlipresină, care este un analog al vasopresinei. Unii cercetători au asociat administrarea vasoconstrictoarelor cu transfuzie de albumină, pentru a îmbunătăți eficacitatea tratamentului [264, 265, 266]. Terlipresina a fost aprobată, în primul rând, pentru tratamentul sângerării variceale acute și are un efect mult mai mare asupra receptorilor vasculari (V_1) decât asupra receptorilor renali ai vasopresinei (V_2). Receptorii V_1 ai vasopresinei sunt într-o concentrație majorată în vasele teritoriului splanhnic și, respectiv, în circulația mezenterică se obține o vasoconstricție mai mare, comparativ cu circulația renală sau cu alte sisteme vasculare.

Administrarea terlipresinei în SHR este justificată datorită efectului ei de a contracara vasodilatația arterială splanhnică cu creșterea volumului efectiv de sânge arterial, ceea ce conduce la o suprimare a activității sistemelor vasoconstrictoare (în primul rând a SRAA și a SNS) și creșterea

ulterioară a perfuziei renale și a filtrației glomerulare. Terlipresina este utilizată intravenos în bolus începând de la o doză inițială de 0,5 mg la fiecare 4–6 ore sau perfuzie intravenoasă continuă cu doza inițială de 2 mg/zi. La pacienții fără o reducere semnificativă a creatininei serice în primele trei zile de la administrare se recomandă de a dubla doza terlipresinei. Dozele maxime ale terlipresinei utilizate în tratamentul SHR tip 1 sunt de 2 mg la fiecare 4–6 ore intravenos în bolus sau 12 mg/zi în perfuzie intravenoasă continuă.

A fost demonstrat că funcția renală la pacienții cu ciroză hepatică în perioada pretransplant joacă un rol important pentru supraviețuirea pacienților în timpul efectuării transplantului hepatic și în perioada posttransplant [267].

Pacienții cu SHR au o rată mare a mortalității în perioada în care se află în lista de așteptare pentru transplant. În plus, prezența SHR la momentul efectuării transplantului hepatic este asociată cu un prognostic nefavorabil în perioada posttransplant [268].

Prezența SHR denotă, de asemenea, un risc crescut de complicații posttransplant, inclusiv sângerare, suprainfectare etc. Aceste complicații conduc la o utilizare mai mare a resurselor medicale, care necesită cheltuieli suplimentare cauzate de creșterea duratei de spitalizare și aflării pacienților o durată mai lungă în unitățile de terapie intensivă. *Restuccia* și colegii săi au evaluat impactul tratamentului SHR asupra rezultatului transplantului de ficat [269]. Ei au cercetat nouă pacienți cu SHR tratați cu analogi ai vasopresinei și 27 de pacienți fără SHR. Pacienții din ambele grupuri au fost comparabili după vârstă, stadiul bolii hepatice și programul de terapie imunosupresivă. Supraviețuirea pacienților după 3 ani de la transplant nu a fost diferită statistic semnificativ între cele două grupuri (100% vs 83%, $p=0,15$). S-au constatat diferențe semnificative între cele două grupuri în ceea ce privește incidența insuficienței renale după transplantul de ficat (22% (2/9) vs 30% (8/27)) în primele 6 luni după transplant. Infecții severe (22% vs 33%), rejet acut (33% vs 41%), necesitatea în transfuzie (11 ± 3 vs 10 ± 2 unități) nu au fost semnificativ diferite între cele două grupuri de studiu ($p>0,05$ pentru toate cazurile). Durata aflării în unitățile de terapie intensivă, precum și durata totală a spitalizării, au fost similare între cele două grupuri (6 ± 1 vs 8 ± 1 zile, și 27 ± 4 vs 31 ± 4 zile, respectiv, $p>0,05$ pentru ambele).

De asemenea, au fost efectuate multe cercetări care vizau eficacitatea terlipresinei în SHR, însă majoritatea din ele întruneau puțini pacienți. *Fabrizi și alții* au evaluat eficacitatea și siguranța terlipresinei în tratamentul SHR [270]. Pe de o parte, ei au estimat frecvența pacienților care au răspuns la tratament, iar, pe de altă parte, au apreciat frecvența reapariției SHR după stoparea administrării terlipresinei. Scăderea creatininei la niveluri $<1,5$ mg/dl a fost considerată ca reversi-

bilitate a SHR. Cercetarea a înrolat 10 studii clinice (n=154) și a constatat că rata recurenței după stoparea terapiei cu terlipresină este mare, îndeosebi în cazul tipului 2 al SHR, iar pentru tipul 1 rata relapse-ului este mică (0–5%).

Pacienții responderi la tratamentul cu terlipresină, dar cu recurență după anularea acestei terapii necesită a fi tratați din nou. Au fost publicate rezultatele a două cercetări unde s-a efectuat tratament pe termen lung cu terlipresină și albumină la pacienții cu recurențe ale SHR tip 1 (n=6) [271, 272]. Terapia continuă cu terlipresină și albumină a dat dovadă de eficacitate sporită și a servit ca o punte cu destinația „transplant de ficat” pentru o perioadă de 2-8 luni. Nu au fost observate efecte secundare majore în timpul utilizării terlipresinei. La 4 pacienți a fost constatată eficacitate excelentă, având în vedere faptul că în perioada de după transplant de ficat nu s-a dezvoltat insuficiență renală cronică.

Utilizarea terlipresinei în practica clinică este limitată de mai mulți factori. Costul mare al medicamentului și lipsa lui pe piața farmaceutică a mai multor țări reprezintă factorii principali care conduc la reducerea capacității de utilizare a terlipresinei. De asemenea, administrarea terlipresinei poate induce efecte secundare ischemice care necesită suspendarea tratamentului. Prin urmare, pacienții cu SHR sunt predispuși a dezvolta complicații secundare în urma administrării terlipresinei, întrucât ei prezintă disfuncții severe și în alte organe, în afară de ficat și rinichi. *Kim*, împreună cu colegii săi, au descris un caz de necroză ischemică severă a intestinului la un pacient de 46 de ani cu ciroză hepatică, tratat cu terlipresină [273]. Deși pacientului a fost rezectat intestinul, decesul a survenit din cauza hipotensiunii arteriale și acidozei metabolice. Autorii recomand de a acorda o atenție deosebită pacienților care au dureri abdominale în timpul tratamentului cu terlipresină. Totuși terlipresina este mai sigură decât alte medicamente vasoconstrictoare (ca, de exemplu, ornipresina). Astfel, este nevoie de o selecție atentă a pacienților și o supraveghere clinică aproape continuă pe tot parcursul tratamentului cu terlipresină. Contraindicațiile de bază pentru utilizarea terlipresinei sunt următoarele: istoric de boală coronariană, cardiomiopatii, aritmii cardiace, boli cerebrovasculare, boli pulmonare obstructive cronice, hipertensiunea arterială și boala arterială obliterantă a membrelor inferioare.

De asemenea, au fost efectuate încercări de a identifica factorii predictivi ai răspunsului terapeutic al terlipresinei în SHR. Cei mai veritabili predictorii ai răspunsului terapeutic al terlipresinei sunt nivelurile serice inițiale ale creatininei, bilirubinei și creșterea presiunii arteriale medii cu >5 mmHg la a 3-a zi de tratament. Tratamentul necesită a fi inițiat cât mai curând posibil. De asemenea, în calitate de factori predictivi importanți ai răspunsului terapeutic la terlipresină în tra-

tamentul SHR au fost identificați scorul Child-Pugh, scorul MELD și vârsta tânără a pacientului. A fost constatat, de asemenea, că scorul Child-Pugh > 13 puncte are o predicție nefavorabilă pentru răspunsul terapeutic.

La ora actuală există suficiente dovezi convingătoare privind eficacitatea și siguranța utilizării terlipresinei în SHR. Mai mulți cercetători au efectuat meta-analize ale studiilor randomizate controlate cu referire la acțiunea tratamentului comparativ al terlipresinei *versus* placebo asupra funcției renale și asupra supraviețuirii pacienților cu SHR [274, 275]. *Fabrizi*, împreună cu colegii săi, a identificat 5 studii (n=243) și a constatat că administrarea terlipresinei *versus* placebo crește semnificativ reversibilitatea SHR [274].

Meta-analiza efectuată de *Gluud și alții* cu includerea a 376 de pacienți cu SHR a ajuns la concluzia că administrarea vasoconstrictoarelor reduce semnificativ mortalitatea acestor pacienți [276]. Totuși supraviețuirea pacienților ține de gradul de insuficiență hepatică. Descreșterea semnificativă a funcției hepatice este un predictor nefavorabil nu numai pentru răspunsul terapeutic la administrarea terlipresinei, ci și pentru supraviețuirea pacienților.

Deși scopul terapiei vasoconstrictoare în SHR este de a ameliora în mod specific hemodinamica renală, acest efect este de obicei realizat cu o creștere concomitentă a tensiunii arteriale sistemice. O altă meta-analiză a 21 de studii clinice (n=501) a arătat că o creștere a presiunii arteriale medii este puternic asociată cu o scădere a creatininei serice ($r = -0,76$; $p < 0,001$) [277]. Pentru fiecare creștere cu 1 mmHg a PAM, este așteptată o descreștere a creatininei serice cu 0,12 mg/dl, iar orice majorare a PAM cu 8,6 mmHg este asociată cu o scădere a creatininei serice cu 1,0 mg/dl. Autorii au sugerat că, în funcție de vasoconstrictorul ales, creșterea PAM cu aproximativ 10-15 mmHg în timpul tratamentului vasoconstrictor poate conduce la o ameliorare semnificativă a funcției renale. Majoritatea studiilor supuse acestei meta-analize se referă la utilizarea terlipresinei și numai două cercetări sunt dedicate utilizării norepinefrinei. Clinicienii chiar și până acum sunt reticenți în adoptarea norepinefrinei în tratamentul SHR din cauza precauției cu referire la riscul de agravare a hipoperfuziei renale, iar în privința noradrenalinei – din cauza inducerii de către ea a vasoconstricției arteriolelor aferente prin stimularea receptorilor α_1 -adrenergici. Mai multe studii clinice randomizate de dimensiuni mici au raportat că noradrenalina ar putea fi o bună alternativă a terlipresinei în ameliorarea funcției renale [261, 263]. Meta-analiza acestor studii a arătat că noradrenalina și terlipresina au fost la fel de eficiente în tratamentul SHR, însă noradrenalina – mai puțin costisitoare decât terlipresina. Aceste studii au confirmat faptul că noradrenalina crește PAM datorită efectului său asupra receptorilor α_1 -adre-

nergici, a căror stimulare conduce la creșterea rezistenței vasculare sistemice, iar acțiunea ei asupra receptorilor β_1 -adrenergici mediază efectul său inotrop. Aceste fenomene sunt superioare în comparație cu efectele sale locale asupra circulației renale. TIPS-ul și dializa sunt metode alternative de tratament în SHR.

Analiza literaturii la tema tezei "Hemodinamica centrală, pulmonară, hepatică și renală la pacienții cu ciroză hepatică" a permis de a contura scopul și obiectivele cercetării:

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. Studierea 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 al receptorilor AT_1 al 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.

1.5. Concluzii la capitolul 1

1. Analiza lucrărilor științifice publicate până la ora actuală, privind modificările hemodinamicii centrale și regionale la pacienții cu ciroză hepatică, a relatat asocierea acestei maladii cu dereglări circulatorii semnificative. A fost demonstrat că ciroza hepatică este asociată cu circulație hiperdinamică sistemică, disfuncție cardiacă sistolică și diastolică, dereglări electrofiziologice ale funcției cordului, două forme de modificări vasculare pulmonare (SHP și HTP), perturbări ale hemodinamicii hepatice (pe prim plan fiind HTP) și dereglări ale hemodinamicii renale, a căror progresarea vor dezvolta SHR. Modificările hemodinamice au un impact semnificativ asupra evoluției complicațiilor de bază ale cirozei hepatice și a prognosticului pacienților care suferă de această boală.
2. În urma analizei datelor științifice publicate în literatura de specialitate la tema dată, s-a ajuns la concluzia că este necesară efectuarea unor studii noi cu scop de a elucidă particularitățile modificărilor hemodinamice la pacienții cu ciroză hepatică, în funcție de stadiul evolutiv al bolii, pentru a concepe mecanismele care stau la baza istoriei naturale ale perturbărilor hemodinamice în ciroza hepatică. S-a constatat că este necesar de a identifica existența legăturilor corelaționale dintre modificările hemodinamice care se dezvoltă în ciroza hepatică cu indicii biochimici hepatici esențiali și cu substanțele vasodilatatoare și vasoconstrictoare, care sunt potențial implicate în patofiziologia disfuncțiilor circulatorii asociate acestei maladii.
3. Evaluarea datelor științifice existente până în prezent, cu referire la metodele de corecție farmacologică a perturbărilor hemodinamice în ciroza hepatică, presupune realizarea unui studiu comparativ de estimare a eficacității mai multor scheme de tratament farmacologic asupra modificărilor hemodinamicii centrale și celei regionale la pacienții cu ciroză hepatică cu diferite stadii evolutive ale procesului cirotic, ceea ce ar permite de a aborda diferențiat tactica de corecție medicamentoasă a perturbărilor hemodinamice asociate cirozei hepatice.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a cercetării

Materialul clinic a fost selectat la baza secției de hepatologie a Spitalului Clinic Republican și a secției de gastroenterologie a Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime”.

Pentru a realiza scopul și obiectivele cercetării au fost planificate două studii: un studiu observațional și unul clinic controlat.

Studiul observațional

Numărul necesar de unități de cercetare este apreciat în baza formulei respective:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 xP(1-P)}{(P_o - P_1)^2}$$

unde:

P_o = Conform datelor literaturii hepatita cronică virală evoluează în ciroza în mediu la 25,0% de pacienți în funcție de etiologie, de starea imună a pacientului, de comorbidități etc. ($P_o=0,25$).

P_1 = Presupunem, că în lotul de cercetare valoarea va fi de 50,0% ($P_1=0,50$).

$$P = (P_o + P_1)/2=0,375$$

Z_{α} – valoarea tabelară. Pentru semnificația statistică a rezultatelor de 95,0%, coeficientul $Z_{\alpha}=1,96$

Z_{β} – valoarea tabelară. Pentru puterea statistică a comparației de 95,0% coeficientul $Z_{\beta} = 1,65$

f = Proporția subiecților care se estimează să abandoneze studiul din motive diferite de efectul investigat $q = 1/(1-f)$, $f=10,0\%$ (0,1).

Întroducând datele în formula am obținut

$$P = (P_o + P_1)/2=0,375$$

Așadar, valoarea reprezentativă pentru fiecare lot constituie nu mai puțin de 109 pacienți cu ciroză hepatică, în funcție de stadiul evolutiv al patologiei.

Metodele de explorare au presupus următoarele: examenul clinic obiectiv și investigații paraclinice (explorări hematologice, biochimice, determinarea activității reninei plasmatice, aldosteronului seric, ET-1 și PGE-2 serice, determinarea gazelor sanguine, ecografie abdominală cu Dopplerografie, ecocardiografie Duplex color, ECG, testul electrocardiografic

de efort și endoscopie digestivă superioară). În studiu au fost incluși 384 de 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. Ca lot de comparație au servit pacienții cu hepatită cronică cu vârstă cuprinsă între 22 și 59 de ani și media $41,8 \pm 1,8$ ani, dintre care 78 de bărbați (57,8%) și 57 de femei (42,2%), iar lotul de control – subiecți sănătoși cu vârstă cuprinsă între 18 și 59 de ani și media $39,6 \pm 1,4$ ani, dintre care 76 de bărbați (56,3%) și 59 de femei (43,7%).

Vârsta pacienților cu ciroză hepatică (care au constituit loturile de bază) a fost cuprinsă între 18 și 59 de ani cu media $41,9 \pm 1,0$ ani, dintre care 196 de bărbați (57%) și 188 de femei (43%). Dintre ei, pacienți cu vârsta până la 40 de ani au constituit 42,1%.

Deci 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).

Criteriile de includere în cercetare

1. Pacienți cu ciroză hepatică cu VHB, VHC și VHD, clasa Child-Pugh A, B și C și hepatită cronică VHB, VHC și VHD
2. Acordul informat al pacientului
3. Pacienți cooperanți de ambele sexe
4. Vârsta pacienților între 18 și 59 de ani.

Criteriile de excludere din cercetare

1. Patologie primară a miocardului
2. Patologie primară a pericardului
3. Cardiopatie ischemică
4. Hipertensiune arterială
5. Afecțiuni valvulare ale cordului
6. Patologie primară a plămânilor
7. Hidrotorax
8. Patologie primară a rinichilor
9. Lipsa acordului pacientului de a participa în cercetare

Caracteristica pacienților incluși în studiu este ilustrată în tabelele de mai jos. În tabelul nr. 2.1 este reprezentată caracteristica clinică a pacienților incluși în studiu.

Tabelul 2.1

Caracterizarea sindroamelor clinice ale pacienților din lotul de bază și lotul de comparație

Sindroame		Ciroză hepatică (n=384)		Hepatită cronică (n=135)	
n		%	n	%	
Sindrom asteno-neurotic		343	88,9	42	84
Sindromul dispepsiei gastrice		21	5,5	3	6
Sindrom al colecistului inflammat		69	18	10	20
Sindrom algic în hipocondrul drept		97	25,2	23	46%
Sindrom algic în hipocondrul stâng		85	22,3	6	12
Sindrom hemoragic		112	29,2	4	8
Sindrom hepatomegalie		344	89,5	50	100
Sindrom splenomegalie		384	100	8	16
Sindrom ascitic		132	34,5	—	—
Etiologia	Virus B	156	40,6	18	36
	Virus C	138	35,8	20	40
	Virus D	90	23,6	12	24

Din tabelul de mai sus reiese că, sindromul asteno-neurotic predomină la majoritatea pacienților cu ciroză hepatică (88,9%). Dureri nepronunțate în hipocondrul drept (mai mult exprimate prin senzație de greutate în hipocondrii) au prezentat 25,2% din pacienții cu ciroză hepatică, iar dureri nepronunțate în hipocondrul stâng au avut 22,3% de pacienți cu ciroză hepatică. Sindromul hemoragic la pacienții cu ciroză hepatică a fost depistat în 29,2%. Aceste date sunt în concordanță cu valorile medii descrescute ale protrombinei, nivelul mediu micșorat al fibrinogenemiei și valorile medii descrescute ale trombocitelor în sângele periferic, depistate la pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiu.

În tabelul de mai jos este reprezentată caracteristica generală a pacienților cu ciroză hepatică din lotul de bază al studiului.

Caracterizarea generală a pacienților cu ciroze hepatice incluși în studiu

Parametri		Ciroză hepatică (n=384)	
		n	%
Clasa Child-Pugh A		128	33
Clasa Child-Pugh B		135	35
Clasa Child-Pugh C		121	32
Scorul Child-Pugh (puncte)		8,6±0,3	—
Gradul varice- lor eso-gastrice	0	94	24,5
	1	97	25
	2	101	26,5
	3	92	24
Semne endoscopice roșii		68	17,7

În studiu au fost incluși pacienți cu ciroză hepatică în diferite stadii evolutive. Grad avansat al varicelor eso-gastrice a fost determinat la 24% de pacienți cu ciroză hepatică, „semnele roșii” depistându-se doar la 68 de pacienți (17,7%). Etiologia cirozelor e reprezentată de infecția cu virusurile B, C și D, aproape uniform.

Se mai poate de menționat faptul că hepatomegalia la pacienții cu ciroză hepatică a fost înregistrată în 89,5% cazuri, pe când splenomegalia – la toți pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiu. Sindromul ascitic a fost prezent la 34,5% de pacienți cu ciroză hepatică. Deci pacienții cu ciroză hepatică cercetați au dat dovadă de sindrom asteno-vegetativ și sindrom algic nepronunțat în hipocondrul drept. Este de menționat faptul că pacienții cu ciroză hepatică au prezentat sindrom hemoragic manifest, sindrom algic nepronunțat în hipocondrul stâng, majoritatea absolută a pacienților cu ciroză hepatică au fost cu splenomegalie.

În tabelul de mai jos este reprezentată caracteristica sindroamelor de laborator ale pacienților cu ciroză hepatică incluși în studiu.

**Caracterizarea sindroamelor de laborator la pacienții din lotul de bază
și din lotul de comparație**

Sindroame	Ciroză hepatică (n=384)		Hepatită cronică (n=135)	
	n	%	n	%
Sindrom citolitic	280	72,9	42	83,7
Sindrom colestatic	203	52,8	32	23,7
Sindrom hepatopriv	275	71,6	6	4,4
Sindrom imunoinflamator	355	92,4	95	70,4
Sindrom de hipersplenism	344	89,6	7	5,2

La pacienții cu ciroză hepatică sindromul imunoinflamator a fost în 92,4%, sindromul hepatopriv a fost în 71,6%, iar cel de hipersplenism în 89,6% de cazuri. Sindromul citolitic s-a depistat în 72,9% și cel colestatic în 52,8% de pacienții cu ciroză hepatică.

Studiul clinic controlat

Pentru a determina eficacitatea tratamentului farmacologic, în urma administrării medicamentelor cu acțiune hipotensoare portală, a fost proiectat un studiu clinic controlat cu selectarea randomizată a pacienților.

Volumul eșantionului este apreciat prin aplicarea formulei respective:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}$$

unde:

P_0 = Proporția cumulativă a complicațiilor la pacienți cu ciroză hepatică tratați cu tratament standard în medie constituie 0,50% conform mai multor surse bibliografice [197, 198, 199, 200] ($P_0=0,50$).

P_1 = Proporția pacienților cu ciroză hepatică în lotul de cercetare. Presupunem că rata complicațiilor în urma tratamentului modificat va fi de 18,0% ($P_1=0,18$).

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0,34$$

Z_{α} – valoarea tabelară. Când „ α ” – pragul de semnificație este de 5%, atunci coeficientul $Z_{\alpha}=1,96$

Z_{β} – valoarea tabelară. Când „ β ” – puterea statistică a comparației bilaterale este de 90,0%, atunci coeficientul $Z_{\beta}=1,28$

f = Proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite $q = 1/(1-f)$,
 $f=10,0\%$ (0,1).

Introducând datele în formulă am obținut

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96 + 1.28)^2 \times 0.34 \times 0.66}{(0.50 - 0.18)^2} = 51$$

Așadar pentru cercetarea dată, valoarea reprezentativă a lotului nu trebuie să fie mai mică de 51 de pacienți.

În cercetarea actuală au fost create cinci subgrupe în dependență de metoda de tratament aplicată. 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.

Criteriile de includere și de excludere în cercetare au fost aceleași ca și în studiul de cohortă.

În figura 2.5. este reprezentat design-ul cercetării.

2.2. Metodele de cercetare

Pentru a obține date omogene și comparabile, toți pacienții au fost investigați după un plan unic, care a inclus examenul obiectiv al pacientului, investigații de laborator și instrumentale.

La baza aprecierii clasei cirozei hepatice după Child-Pugh s-au aflat următorii parametri: gradul ascitei, gradul encefalopatiei porto-sistemice, nivelurile albuminei serice, bilirubinemiei serice și protrombinei. Scorul Child-Pugh a fost stabilit conform aprecierii punctajului pentru fiecare parametru în parte.

Sindromul asteno-neurotic include următoarele simptome: astenia neuro-psihică, cefalee cu localizare diversă, amețeli, labilitate emoțională, dereglarea ritmului somnului, slăbirea memoriei și capacității de concentrare a atenției etc.

Sindromul distoniei vegetative se manifestă prin următoarele simptome: aflux de căldură spre față, hiperhidratare regională în fosele subaxilare, în palme și tălpi, paliditatea tegumentelor palmelor și tălpilor, parestezii în membrele superioare și inferioare, modificări de dermografism etc.

Sindromul dispepsiei gastrice cuprinde următoarele simptome: senzații de greutate în epigastriu, regurgitații cu aer și alimente, sughiț, grețuri, vomă, inapetență.

Sindromul colecistului inflamant a inclus: senzația de greutate și durere moderată în zona colelctică exacerbată de alimente colecistokinetice, prurit cutanat și icter tranzitoriu, subfebrilitate periodică, prezența unuia dintre semnele Lepeni, Orthner, Musse, Marphy, MacKenzie, Ionaș etc.

Sindromul hemoragic include următoarele simptome: epistaxisuri, gingivoragii, peteșii și echimoze.

Ținta metodelor de laborator a fost evidențierea celor 5 sindroame biochimice hepatice și sindromul de hiperaldosteronism secundar.

Sindromul de citoliză a fost evaluat după valorile transaminazelor. Activitatea transaminazelor a fost investigată conform metodei optice unificate optimizată cu 2,4-dinitrofenilhidrazină după metoda *S. Reitman, S. Frankel* în mcmol/oră/ml.

Pentru estimarea *sindromului de colestază* a fost utilizat un complex de teste hepatice: bilirubina și fracțiile ei (diazometoda *L. Iendrassik*, 1936), colesterolul total (metoda *S. Ilka*, 1962), fosfotaza alcalină (metoda *King Armstrong*).

Caracteristica *sindromului hepatopriv* a fost efectuată cu ajutorul următoarelor teste de laborator: proteina generală (metoda unificată de biuret), albuminele serice (electroforeza pe hârtie după *A.E. Gurvici*, 1955), indicele de protrombină s-a apreciat conform metodei unificate Quik, ureea serică (metoda ureazică unificată).

Pentru diagnosticarea *sindromului imunoinflamator* au fost studiați următorii parametri: analiza sumară a sângelui (metoda unificată), VSH (metoda *Pancenкова*), globulinele α -1, α -2, γ (electroforeza pe hârtie după *A.U. Gurvici*), nivelul imunoglobulinelor serice ale claselor A, M, G (prin metoda imunodifuziei radiale în gel după *Mancini*, 1965), complexe imune circulante (CIC), limfocitele T-totale (rozete E) și subpopulațiile lor: limfocitele T-active (rozete EA), T-teofilinsensibile (rozete EAC), T-teofilinrezistente prin metoda de rozetare spontană cu hematii de oaie, limfocite B prin metoda de rozetare complementară cu hematii de oaie.

Sindromul de hypersplenism a fost evaluat după nivelurile leucocitelor, trombocitelor, eritrocitelor și hemoglobinei în sângele periferic.

Sindromul de hiperaldosteronism a fost determinat prin aprecierea activității reninei plasmatice și nivelului aldosteronului seric (metoda radioimunologică cu utilizarea reactivelor firmei „Immunotech”, Cehia). Calculele au fost efectuate la contorul “Тамма-12”, Kiev. Acești parametri au fost determinați numai la subiecți incluși în studiu, care cel puțin 4 săptămâni nu au administrat medicamente diuretice care economisesc sau care elimină potasiul, inhibitori ai ACE, blocante ale receptorilor AT₁ ai AT II, iar consumul de sare nu a depășit 3 g/zi. Colectarea s-a efectuat în poziție orizontală a pacientului. Valorile normale ale aldosteronului seric sunt între 13 și 145 pg/ml, iar cele ale activității reninei plasmatice sunt cuprinse între 0,6 și 4,3 ng/ml/h.

Determinarea ET-1 a fost efectuată prin metoda imunoenzimatică ELISA, utilizându-se chitul Endotelin-1 Assay Kit IBL, cod No 27165 al Companiei Immuno-Biological Laboratories, Ltd. Gunma, Japonia. Chitul conținea două tipuri de anticorpi specifici: anticorpi umani conjugați ET-1 și anti-ET-IgG purificat. Rezultatele reacției ELISA au fost evaluate spectrofotometric la 450 nm.

Estimarea concentrației serice a prostaglandinei E-2 (PGE-2) se poate face prin aprecierea metaboliților ei, dar nu prin aprecierea ei directă, deoarece PGE-2 se află în circulația sanguină foarte scurt timp – aproximativ 30 de secunde. Determinarea metaboliților PGE-2 a fost efectuată prin utilizarea metodei imunoenzimatică cu chitul Prostaglandin E Metabolite Assay Kit (catalog No 514531) al Companiei IBL International GmbH, Hamburg, Germania. Chitul conținea anticorpi umani monoclonali PGE-2 și anticorpi de soareci policlonali IgG. Rezultatele reacției imunoenzimatică au fost evaluate spectrofotometric la 412 nm.

Etiologia cirozelor hepatice și a hepatitelor cronice a fost constatată prin testarea markerilor HBV (AgHbs, anti-Hbs, AgHbe, anti-Hbe, anti-Hbcor total, anti-Hbcor IgM), a markerilor HVC (anti-HCV total, anti-HCV IgM), a markerilor HDV (anti-HDV total, anti-HDV IgM) prin metoda imuno-enzimatică.

Toți pacienții au efectuat fibro-esofago-gastro-duodenoscopie pentru a depista prezența și gradul varicelor eso-gastrice, „semnelor roșii” și gastropatiei portal-hipertensive.

Tuturor pacienților li s-a efectuat ecografie abdominală cu Dopplerografie Duplex Color a venei porte (VP), a venei splenice (VSp), a arterei hepatice (AH), a arterei renale drepte (ARD), a arterei renale stângi (ARS), a arterelor renale segmentare drepte (ARSD), a arterelor renale segmentare stângi (ARSD), cu aprecierea dimensiunilor lobilor ficatului, ecogenității și conturului lui, dimensiunilor spli-

nei, diametrului TVP, VSp, AH, vitezei medii a fluxului sanguin (V_{meanFS}), vitezei maxime sistolice a fluxului sanguin ($V_{maxSisFS}$), vitezei minime diastolice a fluxului sanguin ($V_{minDiasFS}$), volumului fluxului sanguin ($VoFS$) în aceste vase, indicele de rezistență (IR) și indicele pulsatil (IP) în AH și în trunchiul ARD, în trunchiul ARS și arterele renale segmentare după metodologia recomandată, utilizând ultrasonograful SSD-2000 MultiView „Aloka” (Japonia). Investigația a fost efectuată în repaus, în poziție orizontală, pe foame și la un inspir superficial cu reținerea ulterioară a respirației.

Volumul fluxului sanguin a fost calculat după formula:

$$VoFS = \text{aria secțiunii transversale a vasului} \times \text{viteza medie a fluxului sanguin} \times 0,57$$

unde 0,57 este coeficientul de variație.

IR în AH și în arterele renale a fost calculat după formula:

$$IR = (V_{max \text{ sistolică}} - V_{min \text{ diastolică}}) / V_{max \text{ sistolică}}$$

IP în AH și în arterele renale a fost calculat după formula:

$$IP = (V_{max \text{ sistolică}} - V_{min \text{ diastolică}}) / V_{mean}$$

În figurile 2.1, 2.2, 2.3 și 2.4 sunt reprezentate imagini ecografice cu utilizarea Dopplerografiei duplex color, cu ajutorul căreia au fost apreciate direcția fluxului sanguin, viteza fluxului și volumul fluxului sanguin în vasele cercetate.

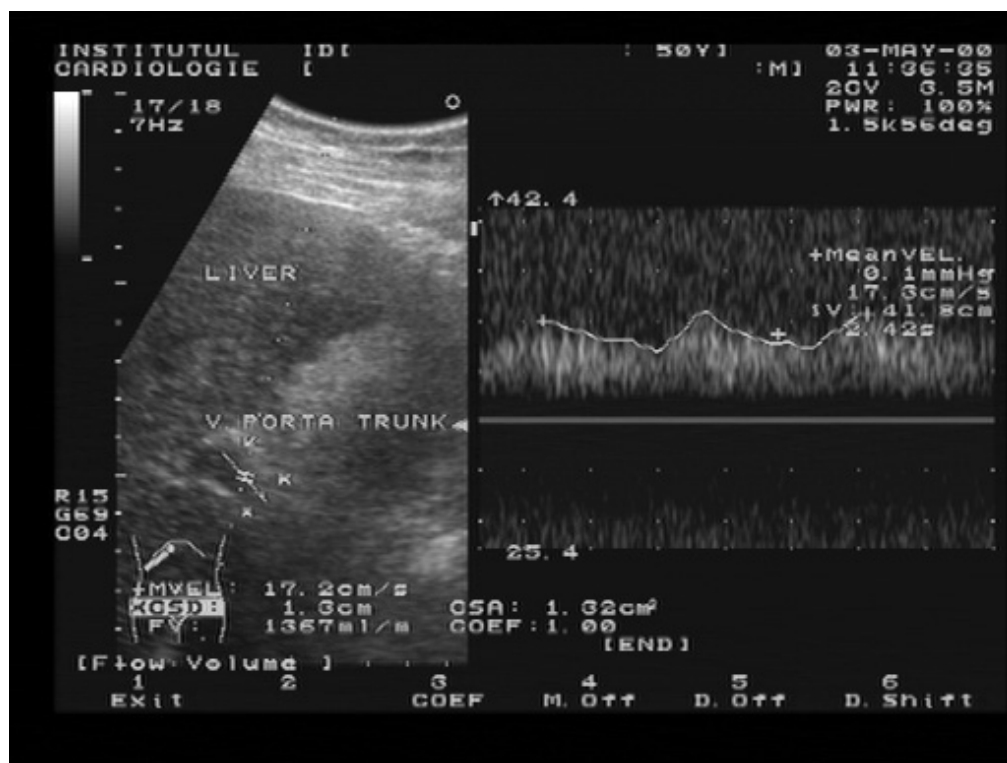


Figura 2.1. Aprecierea ecografică a diametrului, a vitezei medii și al volumului fluxului sanguin în trunchiul venei porte

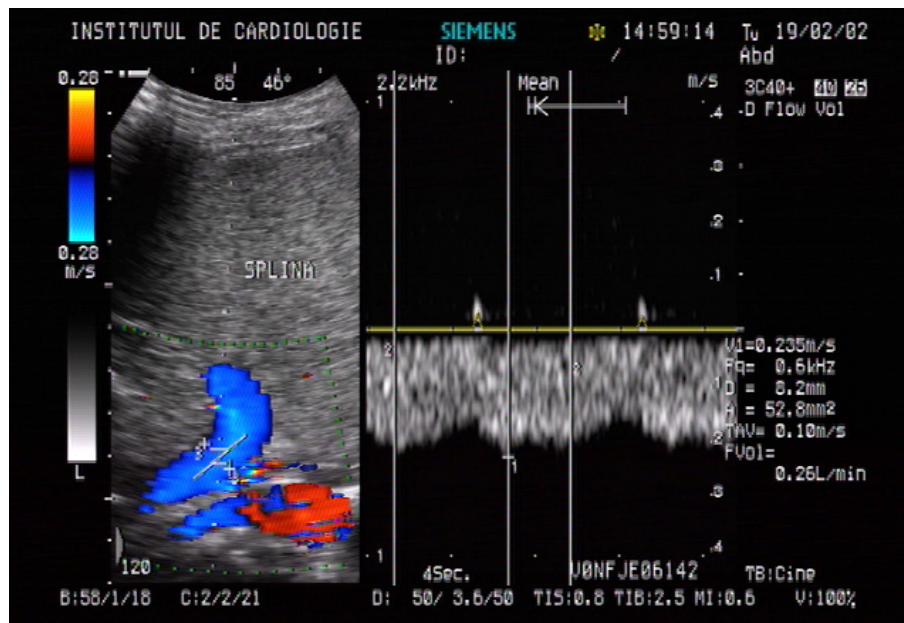


Figura 2.2. Aprecierea ecografică a diametrului, vitezei medii și volumului fluxului sanguin în vena splenică

Evaluarea parametrilor hemodinamicii centrale a fost efectuată prin metoda ecocardiografică, prin care s-au determinat în repaus următorii parametri: diametrul atriului stâng (AS), volumul telediastolic (VTD) al ventriculului stâng (VS), volumul telesistolic (VTS) al VS, fracția de ejeecție (FE) a VS, indicele cardiac (IC), timpul relaxării isovolumetrice (TRIV) al VS, diametrul ventriculului drept (VD), diametrul atriului drept (AD), timpul accelerării fluxului pulmonar (TAFP), presiunea sistolică în artera pulmonară (PSAP) și diametrul venei cave inferioare (VCI).

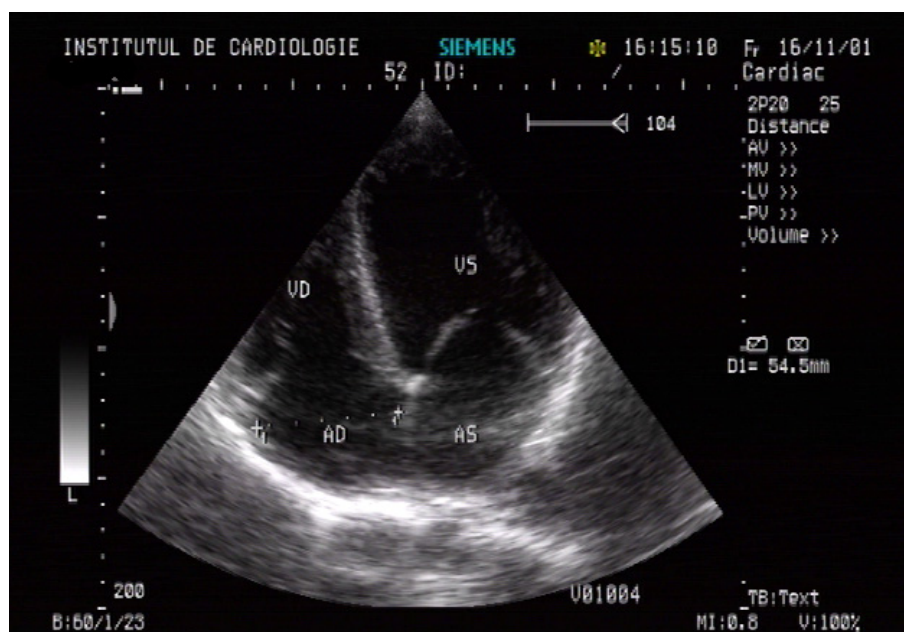


Figura 2.3. Aprecierea ecocardiografică a diametrelor camerelor cordului

Parametrii ecocardiografici ai funcției sistolice a VS: VTD al VS, VTS al VS și FE a VS au fost apreciați după formula Teichholz în regim M/B din poziție parasternală pe axa lungă a cordului (figura 2.4).

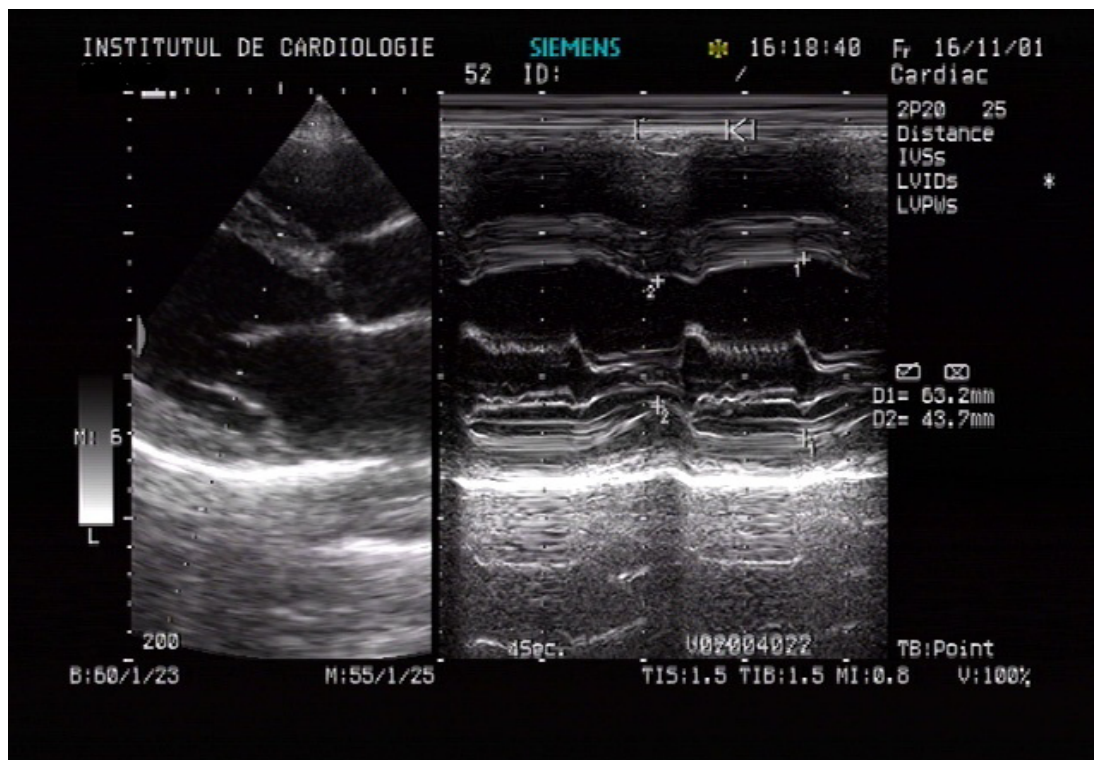


Figura 2.4. Aprecierea parametrilor ecocardiografici ai funcției sistolice a VS: VTD, VTS și FE a VS

Parametrii ecocardiografici ai funcției diastolice a VS: viteza maximă a umplerii rapide (V_{maxE}), viteza maximă a contracției atriale (V_{maxA}) și raportul E/A au fost apreciate prin poziționarea eșantionului de control la maximumul separării valvelor mitrale în cavitatea VS în secțiunea apicală 4 camere de vizualizare a cordului. TRIV a fost determinat prin poziționarea eșantionului de control în tractul de ejeție al VS în secțiunea apicală 5 camere cu înregistrarea concomitentă în regim Doppler pulsatil a influxului transmitral și a fluxului în tractul de ejeție al VS.

Rezistența vasculară periferică (RVP) a fost apreciată după formula:

$$RVP = Pm/IC,$$

unde Pm este presiunea arterială medie și IC – indexul cardiac.

Presiunea arterială medie a fost calculată după formula:

$$P_{mean} = A/3 + Pd,$$

unde A este presiunea pulsatilă (mmHg); Pd – tensiunea arterială diastolică (mmHg).

Presiunea pulsatilă a fost apreciată după formula:

$$A = Ps - Pd,$$

unde Ps este tensiunea sistolică.

TAS, TAD și FCC au fost evaluate inițial și pe parcursul studiului.

PSAP s-a apreciat utilizând anvelopa de regurgitare tricuspidiană, utilizând ecuația Bernoulli simplificată. Pe baza PSAP, am clasificat hipertensiunea pulmonară arterială în: ușoară – 30-44 mm Hg, medie – 45-70 mm Hg și severă – >70 mm Hg.

TAFP este definit ca intervalul în milisecunde dintre debutul ejeției în artera pulmonară și viteza sistolică maximă. La persoanele normale, TAFP este de 140 msec și scade progresiv pe măsura agravării hipertensiunii pulmonare. Un TAFP mai mic de 70-90 msec corespunde, de obicei, unei PSAP de peste 70 mm Hg. Dacă frecvența cardiacă a fost mai mică de 60/min sau mai mare de 100/min, TAFP a fost corectat pentru frecvența cardiacă dată. Hipertensiune pulmonară severă este caracterizată prin închiderea mezosistolică a valvei pulmonare, evidențiată ca o incizură pe panta ascendentă a curbei de ejeție pulmonară.

Testul de efort fizic a fost realizat folosind treadmill-ul T-600 "Burdick" (SUA). Programarea testului de efort și monitorizarea electrocardiografei au fost efectuate prin intermediul unității electronice de programare Sicard-460-S „Siemens-Elema” (Suedia). Electrocardiografia a fost efectuată în 12 derivații standarde prin intermediul electrocardiografului Sicard-460 „Siemens-Elema” (Suedia). Inițial și la maximum de efort fizic a fost înregistrată ECG în 12 derivații standarde. Testul de efort fizic a fost determinat conform protocolului Bruce standard (tabelul nr. 4):

Tabelul 2.4

Etapele efectuării testului de efort fizic (treadmill)

Etapa	Durata (min)	Viteza (km/h)	Panta de înclinare (%)
1	3	2,7	10
2	3	4,0	12
3	3	5,5	14
4	3	6,8	16
5	3	8,0	18
6	3	8,8	20

Protocolul Bruce standard prevedea următoarea gradație a METs, conform treptelor efortului fizic (tabelul nr. 5):

Gradația toleranței la efort fizic conform protocolului Bruce.

Etapa	Durata (min)	METs	METs/min
1	3	5	1.6
2	3	7	1.2
3	3	10	1.1
4	3	12	1
5	3	15	1
6	3	17	0.9

Inițial, la fiecare a 3-a minute și la finele probei de efort fizic au fost monitorizate FCC și TA. Durata efortului fizic a constituit criteriul toleranței la efort.

Pentru evaluarea clasei funcționale a pacienților s-au folosit unități de comensurare a efortului fizic – METs (echivalent metabolic), care reprezintă o unitate convențională a consumului de oxigen de către organismul uman.

$$1 \text{ MET} = 3,5 \text{ ml O}_2 \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}.$$

A fost efectuată gazometria arterială utilizând analizatorul de gaze „Medica’s EasyBlood-Gas” (SUA) și s-a apreciat pH-ul sanguin, presiunea parțială a O_2 (PaO_2), presiunea parțială a CO_2 (PaCO_2), saturația arterială în oxigen (SaO_2), concentrația de bicarbonat (HCO_3^-) și excesul de baze (BE). La același pacient măsurătorile au fost efectuate de două ori. Prima testare a fost efectuată în poziție orizontală, pacientul fiind culcat pe spate. A doua colectare a fost efectuată peste 10 minute de aflare a pacientului în poziție verticală. Testul a fost considerat pozitiv pentru SHP în cazul în care SaO_2 a scăzut cu $\geq 4\%$, în comparație cu valoarea inițială.

2.3. Metodele de prelucrare statistică a rezultatelor studiului

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 (procedeeul ANOVA).

2.4. Concluzii la capitolul 2

1. Cercetarea a fost realizată în baza planificării a două tipuri de studiu: un studiu observațional și unul clinic controlat cu selectarea randomizată a subiecților pentru studiu.
2. În studiul observațional au fost incluși pacienți cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh A, B și C (lotul de bază), pacienți cu hepatită cronică (lotul de comparație) și persoane sănătoase (lotul de control). Metodele de explorare au presupus următoarele: examenul clinic obiectiv și investigațiile paraclinice (explorări hematologice, biochimice, determinarea activității reninei plasmatice, aldosteronului seric, ET-1 serică și PGE-2 serică, determinarea gazelor sanguine, ecografie abdominală cu Dopplerografie, ecocardiografie și endoscopie digestivă superioară).
3. Studiul clinic controlat a inclus pacienți cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh A, B și C care au fost divizați în cinci subgrupe, în funcție de metoda de tratament farmacologic aplicată. Pacienții incluși în studiu au fost evaluați clinic și paraclinic inițial, peste 1 lună și peste 6 luni de tratament.
4. 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.

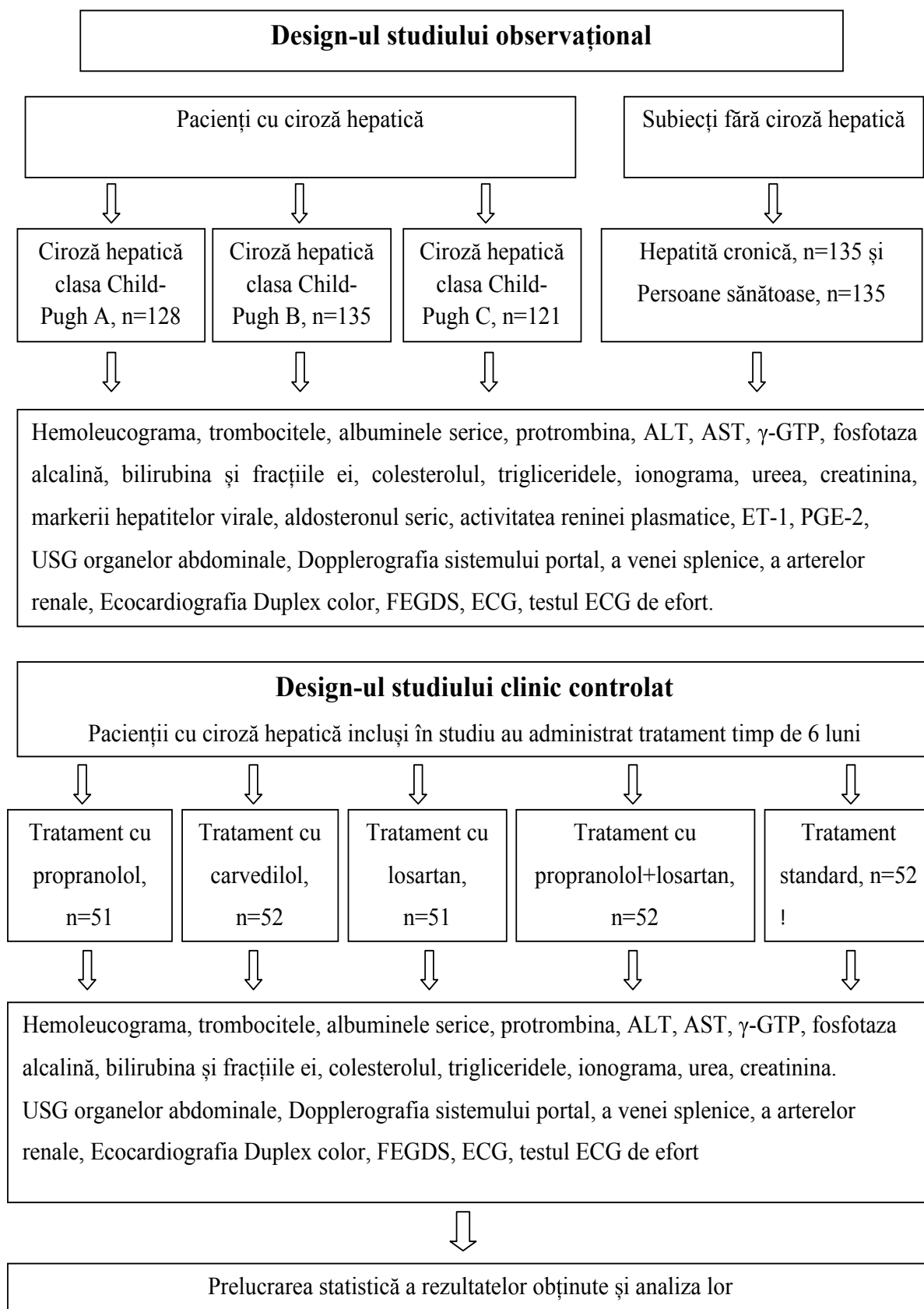


Figura 2.5. Design-ul studiului

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

3.1. Modificările parametrilor hemodinamicii centrale la pacienții cu ciroză hepatică

Au fost cercetați parametrii principali ai hemodinamicii centrale la subiecții incluși în studiu: la pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh A, B sau C, la pacienții cu hepatită cronică și la persoanele sănătoase. După cum s-a menționat în capitolul precedent, studiul observațional a constituit 5 loturi de cercetare: lotul 1 a fost format din persoane sănătoase, lotul 2 – pacienți cu hepatită cronică, lotul 3 – pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A, lotul 4 – pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B și lotul 5 a fost format din pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C. Au fost analizați indicii principali ce caracterizează hemodinamica centrală, parametrii care caracterizează funcția părții stângi a cordului și cei care caracterizează funcția părții drepte a cordului. De asemenea, au fost analizate dereglările funcției electrofiziologice ale cordului și cercetată TEF a subiecților incluși în studiu.

Analiza comparativă a indicilor obținuți prin efectuarea ecocardiografiei Doppler a relevat diferențe semnificative ale unor parametri ai hemodinamicii centrale la pacienții cu diferit stadiu evolutiv al cirozei hepatice, la pacienții cu hepatită cronică și la persoanele sănătoase, care au fost incluse în studiu. În tabelul 3.1 sunt reprezentați parametrii principali ai hemodinamicii centrale.

Tabelul 3.1

Parametrii hemodinamici principali ai pacienților cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh A, B și C, ai pacienților cu hepatită cronică și ai subiecților sănătoși incluși în studiu ($M \pm m$)

Loturi	Persoane sănătoase (lotul 1), n=135	Hepatită cronică (lotul 2), n=135	Ciroză he- patică clasa Child-Pugh A (lotul 3), n=128	Ciroză he- patică clasa Child-Pugh B (lotul 4), n=135	Ciroză hepatică clasa Child-Pu- gh C (lotul 5), n=121	Diferența dintre loturile de studiu (p)
Parametri						
FCC (bătăi/min)	66,9 $\pm$ 1,0	68,7 $\pm$ 1,1	70,5 $\pm$ 0,7	87,5 $\pm$ 1,1	96,7 $\pm$ 1,2	$p_{1,2,3-4} < 0,05$ $p_{1,2,3-5} < 0,01$ $p_{4-5} < 0,05$
TAS (mmHg)	136,1 $\pm$ 1,4	135,1 $\pm$ 2,3	134,3 $\pm$ 1,8	120,5 $\pm$ 1,4	110,4 $\pm$ 0,9	$p_{1,2,3-4} < 0,05$ $p_{1,2,3-5} < 0,01$ $p_{4-5} < 0,05$
TAD (mmHg)	87,3 $\pm$ 1,2	86,9 $\pm$ 1,4	87,3 $\pm$ 1,0	72,4 $\pm$ 0,9	66,7 $\pm$ 0,8	$p_{1,2,3-4} < 0,05$ $p_{1,2,3-5} < 0,01$ $p_{4-5} < 0,05$
Pmean (mmHg)	103,6 $\pm$ 1,9	103,0 $\pm$ 1,7	103,4 $\pm$ 2,8	88,3 $\pm$ 1,2	81,3 $\pm$ 1,5	$p_{1,2,3-4} < 0,05$ $p_{1,2,3-5} < 0,01$ $p_{4-5} < 0,05$
RVP (UC)	39,1 $\pm$ 0,7	37,9 $\pm$ 0,9	35,3 $\pm$ 0,8	25,1 $\pm$ 0,7	18,7 $\pm$ 0,6	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{1,2,3-4} < 0,05$ $p_{1,2,3-5} < 0,01$ $p_{4-5} < 0,05$

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

După cum s-a constatat din tabelul 3.1, nu au fost identificate diferențe statistic semnificative ale FCC, TAS, TAD și Pmean dintre persoanele sănătoase, pacienții cu hepatită cronică și pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A ($p > 0,05$). Însă au fost depistate diferențe semnificative ai parametrilor menționați mai sus la persoanele sănătoase, la pacienții cu hepatită cronică și la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A, în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B ($p < 0,05$) și cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C ($p < 0,01$). Paralel a fost evidențiată o diferență semnificativă a RVP la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A, în comparație cu persoanele sănătoase ($p < 0,05$). Este important de remarcat faptul că FCC, valorile TAS, TAD și Pmean, precum și RVP la pacienții cu așa-numita ciroză subcompensată (clasa Child-Pugh B) se deosebesc semnificativ de valorile acelorași parametri la pacienții cu ciroză hepatică decompensată (clasa Child-Pugh C, $p < 0,05$). Prin urmare, rezultatele studiului arată că FCC crește semnificativ pe măsură ce procesul cirotic avansează, iar indicii tensiunii arteriale și a RVP descresc semnificativ odată cu decompensarea cirozei.

Utilizând ecocardiografia Doppler au fost evaluați indicii hemodinamici ce caracterizează funcția părții stângi a cordului la subiecții incluși în studiu.

În tabelul 3.2 sunt reprezentați parametrii ecocardiografici ai funcției părții stângi ale cordului. Rezultatele cercetării au arătat că diametrul AS este crescut semnificativ la pacienții cu ciroză hepatică, în comparație cu subiecții sănătoși și cu pacienții cu hepatită cronică. Conform tabelului de mai sus (tab. 3.2), diferența diametrului AS dintre persoanele sănătoase și pacienții cu hepatită cronică, în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A și B este statistic semnificativă ($p < 0,01$), iar în raport 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 (în ciroza hepatică clasa Child-Pugh A – $3,78 \pm 0,6$ cm, în ciroza hepatică clasa Child-Pugh B – $4,02 \pm 0,5$ cm și în ciroza hepatică clasa Child-Pugh C – $4,25 \pm 0,4$ cm). Analizând rezultatele cercetării s-a constatat că nici la o persoană sănătoasă inclusă în studiu nu au fost depistate valori ale diametrului AS mai mari de valorile normale ($> 4,0$ cm), iar la pacienții cu hepatită cronică diametrul AS mai mare de 4,0 cm s-a depistat numai la 3 subiecți (2,2%). În cazul pacienților cu ciroză hepatică datele statistice sunt următoarele: valori crescute peste valorile normale ale diametrului AS au fost găsite la 26 de pacienți cu ciroza hepatică clasa Child-Pugh A (20,3%), la 44 de pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B (32,6%) și la 89 de pacienți cu ciroza hepatică clasa Child-Pugh C (73,6%).

Tabelul 3.2

Parametrii principali ai funcției părții stângi a cordului la pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh A, B și C, la pacienții cu hepatită cronică și la subiecții sănătoși incluși în studiu ($M \pm m$)

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 AS (cm)	3,41±0,1	3,42±0,08	3,78±0,6	4,02±0,5	4,25±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±4,1	113,4±3,7	119,6±1,6	122,3±2,1	129,5±2,0	$p_{1,2-5} < 0,05$
VTS al VS (ml)	35,9±1,9	36,4±2,0	42,7±1,2	43,1±0,9	42,9±0,7	
FE a VS (%)	65,9±1,2	68,0±1,1	67,5±0,7	68,1±0,5	75,8±0,6	$p_{1,2,3,4-5} < 0,05$
IC (l/min/m ²)	2,65±0,08	2,72±0,07	2,95±0,5	3,56±0,7	4,68±0,7	$p_{1,2,3-4} < 0,05$ $p_{1,2,3-5} < 0,01$ $p_{4-5} < 0,05$
Vmax E (m/s)	0,67±0,02	0,66,8±0,04	0,66±0,01	0,66±0,02	0,65±0,02	
Vmax A (m/s)	0,64±0,02	0,65±0,03	0,69±0,02	0,73±0,03	0,81±0,03	$p_{1,2-5} < 0,05$
Raportul E/A	1,05±0,04	1,02±0,08	0,96±0,07	0,90±0,06	0,80±0,07	$p_{1,2-4} < 0,05$ $p_{1,2-5} < 0,01$ $p_{3-5} < 0,05$
TRIV (ms)	85,8±2,3	88,5±2,0	94,6±1,1	104,3±1,2	118,2±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.

În conformitate cu rezultatele cercetării prezentate în tabelul 3.2, VTD al VS crește paralel cu avansarea procesului patologic în ficat, dar o diferență statistic semnificativă s-a depistat numai dintre persoanele sănătoase și pacienții cu hepatită cronică, în comparație cu pacienții cu ciroza hepatică decompensată, clasa Child-Pugh C ($p < 0,05$). Nu au fost atestate diferențe semnificative ale VTS al VS între loturile de studiu.

FE a VS este normală în toate loturile de cercetare, însă la pacienții cu ciroza hepatică clasa Child-Pugh C ea este majorată semnificativ, în raport cu pacienții cu ciroza hepatică clasa Child-Pugh A și B, cu hepatita cronică și cu subiecții sănătoși ($p < 0,05$). Valorile medii ale FE a VS în lotul pacienților cu ciroză decompensată (clasa Child-Pugh C) sunt de $75,8 \pm 0,6\%$ și sunt în favoarea circulației hiperdinamice sistemice. Nu au fost înregistrate valori sub limita valorilor normale la subiecții incluși în cercetare.

Valorile medii ale 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 comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C este foarte semnificativă ($p < 0,01$). Analiza statistică a evidențiat o diferență statistic semnificativă a IC dintre pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B față de pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C ($p < 0,05$). Cu toate că la subiecții sănătoși, la pacienții cu hepatită cronică, la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A și la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B nivelurile IC sunt în limitele normale, totuși s-a depistat o diferență statistic semnificativă dintre loturile 1, 2 și 3, în comparație cu lotul 4 ale IC: dacă la subiecții sănătoși, la pacienții cu hepatită cronică și la cei cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A, IC a avut respectiv valori de $2,65 \pm 0,08$ l/min/m², $2,72 \pm 0,07$ l/min/m² și $2,95 \pm 0,5$ l/min/m², atunci la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B, valorile medii ale IC au fost de $4,68 \pm 0,7$ l/min/m² ($p < 0,05$). Niveluri peste valorile normale ale IC ($> 4,2$ l/min/m²) au fost atestate la 2,4% de pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A (n=3), la 8,2% din cei cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B (n=11) și la 68% de pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C (n=82). Deci din tabelul 3.2 reiese că IC crește semnificativ în stadiile de decompensare a cirozei hepatice (în ciroza hepatică clasa Child-Pugh B și, îndeosebi, în ciroza hepatică clasa Child-Pugh C).

Funcția diastolică a VS a fost cercetată prin determinarea Vmax E, Vmax A, a raportu-

lui E/A și TRIV. Conform rezultatelor prezentate în tabelul 3.2, nu au fost depistate diferențe semnificative a $V_{\max}$ E între loturile de studiu, cu toate că poate fi menționată o micșorare statistic nesemnificativă a $V_{\max}$ E în lotul de pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C, în comparație cu celelalte loturi ($p > 0,05$). A fost atestată o diferență semnificativă a $V_{\max}$ A la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C, în raport cu persoanele sănătoase și cu pacienții cu hepatită cronică: la persoanele sănătoase $V_{\max}$ A a fost de $64,1 \pm 2,3$ ms, la pacienții cu hepatită cronică – $65,2 \pm 4,1$ ms, pe când la cei cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C a fost de $81,8 \pm 1,7$ ms ($p < 0,05$). La pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A și B valorile medii ale $V_{\max}$ A au fost mai mari, în comparație cu persoanele sănătoase și cu pacienții cu hepatită cronică, însă diferența nu a fost semnificativă ($p > 0,05$). După cum reiese din tabelul 3.2, raportul E/A descrește la pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh A, B și C. 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 (respectiv $1,05 \pm 0,04$ și $1,02 \pm 0,08$ vs $0,90 \pm 0,06$, $p < 0,05$) și în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C la care valorile medii ale raportului E/A au constituit $0,80 \pm 0,07$ ($p < 0,01$). De asemenea, s-a depistat o diferență semnificativă a raportului E/A dintre pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A și pacienții 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.

Rezultatele cercetării au demonstrat că TRIV crește în stadiile avansate ale cirozei hepatice. S-a identificat o diferență statistic semnificativă a TRIV dintre persoanele sănătoase și 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 ($p < 0,01$). În conformitate cu rezultatele studiului prezentate în tabelul 3.2, s-a depistat o diferență semnificativă a TRIV la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C, în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A ($118,2 \pm 1,4$ ms vs $94,6 \pm 1,1$ ms, $p < 0,05$).

La pacienții cu ciroză hepatică au fost depistate modificări importante ale parametrilor ce caracterizează funcția părții drepte a cordului (tabelul 3.3).

Tabelul 3.3

Parametrii principali ai funcției părții drepte a cordului la pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh A, B și C, la pacienții cu hepatită cronică și la subiecții sănătoși incluși în studiu ($M \pm m$)

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±0,07	3,96±0,05	4,14±0,06	4,38±0,08	4,81±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±0,06	2,57±0,05	2,72±0,03	2,87±0,04	2,92±0,06	$p_{1,2,3,4} < 0,05$ $p_{1,2,5} < 0,01$ $p_{3,4,5} < 0,05$ $p_{4,5} < 0,05$
Diametrul VCI (cm)	1,57±0,05	1,63±0,04	1,72±0,03	1,98±0,05	2,52±0,04	$p_{1,2,3,4} < 0,05$ $p_{1,2,3,5} < 0,0001$ $p_{4,5} < 0,01$

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

După cum reiese din tabelul 3.3, au fost depistate diferențe evidente ale diametrului AD între loturile de studiu. Conform rezultatelor studiului dat, pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A au diametrul 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, în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică Child-Pugh B și C, pe de altă parte, este foarte semnificativă ($p < 0,0001$). Dacă la subiecții sănătoși valorile medii ale diametrului AD erau de 3,68±0,07 cm, la pacienții cu hepatită cronică erau de 3,96±0,05 cm, atunci valorile medii ale diametrului AD la bolnavii cu ciroză hepatică Child-Pugh B erau de 4,38±0,08 cm, iar la pacienții cu ciroză hepatică Child-Pugh C erau de 4,81±0,09 cm. S-a depistat o diferență semnificativă între pacienții cu ciroză hepatică Child-Pugh A și pacienții cu ciroză hepatică Child-Pugh B ($p < 0,05$), dar, îndeosebi, dintre pacienții cu ciroză hepatică Child-Pugh B și pacienții cu ciroză hepatică Child-Pugh C ($p < 0,01$). La persoanele sănătoase nu s-au depistat niveluri ale diametrului AD mai înalte de limita superioară a normei (>4,0 cm) la niciun subiect, iar în lotul pacienților cu hepatită cronică, niveluri mai mari de 4,0 cm au avut 29 de pacienți (21,5%).

În ciroza hepatică clasa Child-Pugh A niveluri crescute ale diametrului AD au fost depistate la 78 de pacienți (60,9%), în ciroza hepatică clasa Child-Pugh B – la 121 pacienți (89,6%) și în ciroza hepatică clasa Child-Pugh C – la 115 pacienți (95%). Cu altele cuvinte, rezultatele cercetării au evidențiat următorul fapt: diametrul AD crește semnificativ pe măsură ce procesul patologic în ficat progresează.

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

Diametrul VCI a fost apreciat prin măsurători ecografice și s-a constatat că valori peste nivelurile normei au avut pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C (media fiind de $2,52 \pm 0,04$ cm). S-a depistat o diferență semnificativă a diametrului VCI la subiecții sănătoși, la pacienții cu hepatită cronică și la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A, în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh B și C. Diferența dintre subiecții sănătoși, pacienții cu hepatită cronică și cei cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A versus pacienților cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B este semnificată ($p < 0,05$), cu toate că valoarea medie a diametrului VCI nu depășește limita superioară a normei (pentru ciroză hepatică clasa Child-Pugh B este de $1,98 \pm 0,05$ cm). Iar diferența dintre subiecții sănătoși, pacienții cu hepatită cronică și pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A față de pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C este foarte semnificativă ($p < 0,0001$). Este important de menționat că conform datelor reprezentate în tabelul 3.3, diferența dintre pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B, în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C este semnificativă ($1,98 \pm 0,05$ cm vs $2,52 \pm 0,04$ cm, $p < 0,05$). Deci în stadiile de decompensare a cirozei hepatice (clasele Child-Pugh B și C), diametrul VCI este dilatat semnificativ, în comparație cu persoanele sănătoase, cu pacienții cu hepatită cronică și cu cei cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A, cel mai dilatat fiind în ciroza hepatică clasa Child-Pugh C.

Dereglările funcției electrofiziologice ale 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.

În tabelul 3.4 sunt reprezentate valorile medii ale intervalului QTc la pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh A, B și C, la cei cu hepatită cronică și la subiecții sănătoși incluși în studiu. S-a depistat că valorile medii ale intervalului QT la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B și cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C sunt semnificativ mai mari, în comparație cu valorile medii ale intervalului QT la persoanele sănătoase și la pacienții cu hepatită cronică.

Tabelul 3.4

Intervalul QT la pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh A, B și C, la pacienții cu hepatită cronică și la subiecții sănătoși incluși în studiu ($M \pm m$)

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						
Intervalul QTc (ms)	396 $\pm$ 29	401 $\pm$ 31	431 $\pm$ 34	465 $\pm$ 41	501 $\pm$ 39	$p_{1,2-4} < 0,05$ $p_{1,2-5} < 0,01$ $p_{3-5} < 0,05$

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

Conform tabelului 3.4, diferența dintre valorile medii ale intervalului QTc la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C față de pacienții cu hepatită cronică și față de subiecții sănătoși a fost semnificativ mai importantă ($p < 0,01$), în comparație cu diferența dintre valorile medii ale intervalului QTc la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B versus pacienților cu hepatită cronică și subiecților sănătoși ($p < 0,05$). 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 ($p < 0,05$).

Se poate de conchis că intervalul QT este prelungit semnificativ la pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh B și C și are valori medii în limitele normei în hepatita cronică și în ciroză hepatică clasa Child-Pugh A.

În tabelul 3.5 sunt prezentate valorile medii ale intervalului QTc la pacienții cu ciroză hepatică la care intervalul QTc s-a depistat prelungit.

Tabelul 3.5

Valorile medii ale intervalului QT la pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh A, B și C depistați cu interval QT prelungit ($M \pm m$)

Loturi	Ciroză hepatică clasa Child-Pugh A (din lotul 3), n=21	Ciroză hepatică clasa Child-Pugh B (din lotul 4), n=42	Ciroză hepatică clasa Child-Pugh C (din lotul 5), n=98	Diferența dintre loturile de studiu (p)
Parametri				
Intervalul QTc (ms)	458±33	485±38	516±43	$P_{3-5} < 0,05$

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

În baza rezultatelor prezentate în tabelul 3.5 s-a ajuns la concluzia că, pe măsură ce procesul cirotic progresează, intervalul QT se prelungește. Dacă la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A valoarea medie a intervalului QTc este de 458±33 ms, la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B – 485±38 ms, iar la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C este de 516±43 ms. O diferență semnificativă s-a depistat la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C, în comparație cu cei cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A ($p < 0,05$).

A fost efectuat testul ECG de efort și s-a determinat TEEF și TEF. Nu au fost detectate modificări ale segmentului ST pe parcursul efectuării testului ECG de efort la subiecții incluși în cercetare. Rezultatele studiului au arătat că pacienții cu ciroză hepatică au dat dovadă de un grad diferit de TEF. Nu au fost în stare fizică de a efectua testul ECG de efort 11 pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C. Din această cauză lotul pacienților cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C a constituit 110 pacienți, dintre care la 36 de pacienți TEEF a fost < de 1 minut.

Tabelul 3.6

Toleranța la efort fizic la pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh A, B și C, la pacienții cu hepatită cronică și la subiecții sănătoși incluși în studiu ($M \pm m$)

Loturi	Persoane sănătoase (lotul 1), n=135	Hepatită cronică (lotul 2), n=135	Ciroză he- patică clasa Child-Pugh A (lotul 3), n=128	Ciroză he- patică clasa Child-Pugh B (lotul 4), n=135	Ciroză hepatică clasa Child-Pu- gh C (lotul 5), n=110	Diferența dintre loturi- le de studiu (p)
Parametri						
TEEF (min)	10,67±0,45	8,59±0,36	7,61±0,33	6,11±0,24	4,33±0,27	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{1-4,5} < 0,0001$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{2-4,5} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,05$ $p_{3-5} < 0,01$ $p_{4-5} < 0,05$
TEF (MET)	10,98±0,48	8,85±0,46	7,84±0,35	6,35±0,31	4,61±0,29	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{1-4,5} < 0,0001$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{2-4,5} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,05$ $p_{3-5} < 0,01$ $p_{4-5} < 0,05$

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

În conformitate cu datele prezentate în tabelul 3.6, se poate afirma că 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±0,48 METs vs 8,85±0,46 METs, $p < 0,05$). Pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A au dat dovadă de TEF mai joasă în comparație cu persoanele sănătoase (7,84±0,35 METs vs 8,85±0,46 METs, $p < 0,05$) și cu pacienții cu hepatită cronică (7,84±0,35 METs vs 10,98±0,48 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, față de pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A (6,35±0,31 METs vs 7,84±0,35

METs, $p<0,05$), este mult mai joasă, în comparație cu 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 comparație 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. Diferența TEF dintre pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C este semnificativă, în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B ($4,61\pm0,29$ METs vs $6,35\pm0,31$ METs, $p<0,05$), în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A ($4,61\pm0,29$ METs vs $7,84\pm0,35$ METs, $p<0,01$), în comparație cu pacienții cu hepatită cronică ($4,61\pm0,29$ METs vs $8,85\pm0,46$ METs, $p<0,01$) și în comparație cu subiecții sănătoși ($4,61\pm0,29$ METs vs $10,98\pm0,48$ METs, $p<0,0001$).

Sumarizând 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 electrofiziologice ale funcției 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 a fost determinat TAFP și PSAP. În tabelul 3.7 sunt reprezentate rezultatele indicilor ecocardiografici care se referă la hemodinamica în artera pulmonară.

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 ($p<0,05$). La subiecții sănătoși valorile medii ale TAFP a fost de $141,3\pm4,8$ ms, la pacienții cu hepatită cronică – $139,1\pm4,4$ ms, la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A – $135,6\pm3,2$ ms, iar la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B și C – $123,7\pm3,1$ ms și $117,8\pm3,0$ ms respectiv. Este necesar de remarcat că la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C TAFP este redus semnificativ, în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A ($p<0,05$).

Parametrii ecocardiografici ai hemodinamicii pulmonare la pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh A, B și C, la pacienții cu hepatită cronică și la subiecții sănătoși incluși în studiu ($M \pm m$)

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=110	Diferența dintre loturile de studiu (p)
Parametri						
TAFP (ms)	141,3 $\pm$ 4,8	139,1 $\pm$ 4,4	135,6 $\pm$ 3,2	123,7 $\pm$ 3,1	117,8 $\pm$ 3,0	$p_{1,2-4,5} < 0,05$ $p_{3-5} < 0,05$
PSAP (mmHg)	21,9 $\pm$ 1,7	22,8 $\pm$ 1,3	23,2 $\pm$ 0,8	24,1 $\pm$ 0,7	27,7 $\pm$ 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, B și C. Însă, valorile medii ale PSAP la pacienții cu ciroză decompensată (clasa Child-Pugh C) sunt semnificativ mai mari, în comparație cu presiunea pulmonară la subiecții sănătoși, la pacienții cu hepatită cronică și la pacienții cu ciroză hepatică compensată ($p < 0,05$). Totuși, valori ale PSAP peste cele normale (> 30 mmHg) au fost depistate la 3 pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A (2,3%). La niciun pacient cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A nu au fost înregistrate valori ale PSAP mai mari de peste 45 mmHg. Deci nu a fost depistată HTPP de grad mediu sau sever la bolnavii cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A. În cazul cirozei hepatice clasa Child-Pugh B, valori ale PSAP peste 30 mmHg au fost depistate la 7 pacienți (5,2%). Dintre ei valori ale PSAP mai mari de 45 mmHg au fost înregistrate numai la 2 pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B (1,5%), iar HTPP grad sever a fost depistată doar la 1 pacient cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B (0,7%). La pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C niveluri crescute ale PSAP au avut 12 pacienți (10,9%). Dintre ei, valori ale PSAP mai mari de 45 mmHg au avut 6 pacienți (5,5%), iar dintre aceștia, niveluri ale PSAP mai mari de 70 mmHg au avut 2 pacienți (1,8%). 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.

Gazometria arterială a fost efectuată la 125 de subiecți incluși în cercetare: la 25 de persoane sănătoase, la 25 de pacienți cu hepatită cronică, la 25 de pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A, la 25 de pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B și la 25 de pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C. Nu a fost efectuată la pacienții cu hidrotorace și la pacienții cu ascită de grad avansat. În tabelul 3.8 sunt reprezentate valorile medii ale saturației cu O_2 la cei 125 de subiecți incluși în loturile de cercetare.

Tabelul 3.8

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 ($M \pm m$)

Loturi	Persoane sănătoase (lotul 1), n=25	Hepatită cronică (lotul 2), n=25	Ciroză he- patică clasa Child-Pugh A (lotul 3), n=25	Ciroză he- patică clasa Child-Pugh B (lotul 4), n=25	Ciroză he- patică clasa Child-Pugh C (lotul 5), n=25	Diferența dintre loturi- le 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.

În conformitate cu indicii prezentați în tabelul 3.8 poate fi remarcat următoarele: nu s-a depistat o diferență semnificativă ale valorilor medii ale saturației cu O_2 dintre persoanele sănătoase, pacienții cu hepatită cronică, pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A și pacienții 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, în comparație cu pacienții cu hepatită cronică și în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A (p<0,05). Analiza statistică nu a găsit diferențe semnificative la subiecții din același lot de studiu,

în cazul în care au fost comparate valorile medii a saturației cu O₂ 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%).

În tabelul 3.9 este reprezentată dinamica saturației cu O₂ la cei 12 pacienți cu ciroză hepatică, la care s-a identificat ortodeoxie (reducerea SaO₂ cu > 10% peste 10 minute de aflare a pacientului în ortostatism, în comparație cu saturația din clinostatism).

Tabelul 3.9

Dinamica valorilor absolute ai indicilor principali ai gazometriei la pacienții cu ciroză hepatică la care s-a depistat ortodeoxie (n=12)

Nr. de ordine pacienți	pH		pCO ₂ (mmHg)		pO ₂ (mmHg)		SaO ₂ (%)		PSAP (mmHg)
	Culcat pe spate	Vertical peste 10 min	Culcat pe spate	Vertical peste 10 min	Culcat pe spate	Vertical peste 10 min	Culcat pe spate	Vertical peste 10 min	
1.	7,581	7,546	38,9	42	79	33	97	71	18
2.	7,513	7,503	36,6	41,2	74	36	96,3	76,8	19
3.	7,446	7,353	29,9	41,7	113	28	98,7	79,1	17
4.	7,526	7,518	35,4	42,1	78	35	92,6	74,9	16
5.	7,449	7,441	33,9	40,4	88	33	93,3	77,1	19
6.	7,499	7,403	37,1	43,7	81	30	94,1	78,2	17
7.	7,509	7,493	35,8	44,0	77	38	93,7	77,8	18
8.	7,483	7,478	32,4	42,9	84	45	94,0	79,1	19
9.	7,412	7,401	34,6	42,8	71	32	94,4	81,3	16
10.	7,385	7,440	34,0	37,1	83	38	96,6	71,8	19
11.	7,442	7,441	33,8	38,5	66,7	49,1	91,0	79,7	18
12.	7,509	7,938	37,2	44,1	77	38	93,1	77,4	17

Din tabelul 3.9 reiese că la toți pacienții prezentați SaO₂ a descrescut cu >10% în ortostatism, în comparație cu clinostatism. Este important de menționat următoarele: nivelurile PSAS au fost

depistate joase, cea mai înaltă atingând doar 19 mmHg. Dispneea inspiratorie se accentua în ortostatism la acești pacienți. 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 VP, diametrul VSp, VmeanFS în VP, VmeanFS în VSp, VmeanFS în AH, VoFS în VP, VoFS în VSp și VoFS în AH, IR și IP în AH.

În tabelul 3.10 sunt reprezentate valorile medii ale diametrelor VP, VSp și AH ale subiecților incluși în studiu.

Tabelul 3.10

Diametrul VP, diametrul VSp și al AH la pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh A, B și C, la pacienții cu hepatită cronică și la subiecții sănătoși incluși în studiu ($M \pm m$)

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=110	Diferența dintre loturile de studiu (p)
Parametri						
Diametrul VP (mm)	10,1±0,3	11,3±0,3	13,4±0,2	14,3±0,2	15,4±0,3	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1,2-3} < 0,01$ $p_{1,2-4,5} < 0,0001$ $p_{3-4} < 0,05$ $p_{3-5} < 0,01$ $p_{4-5} < 0,05$
Diametrul VSp (mm)	5,8±0,2	7,9±0,2	11,2±0,1	11,8±0,1	12,1±0,2	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3,4,5} < 0,0001$ $p_{2-3,4,5} < 0,01$ $p_{3-5} < 0,05$
Diametrul AH (mm)	4,5±0,2	4,7±0,1	5,0±0,09	5,3±0,09	5,5±0,1	$p_{1,2-3,4,5} < 0,05$

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 ($10,1 \pm 0,3$ mm vs $11,3 \pm 0,3$ mm, $p < 0,05$). Având în vedere acest fapt, putem evidenția faptul că hemodinamica 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), în comparație 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, în comparație cu pacienții 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 versus pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B ($15,4 \pm 0,3$ vs $14,3 \pm 0,2$ mm, $p < 0,05$).

Diametrul VSp a fost depistat dilatat peste limita superioară a normei la pacienții cu ciroză hepatică. La pacienții cu hepatită cronică valorile medii ale diametrului VSp au fost în limitele normei, dar, conform rezultatelor reprezentate în tabelul 3.10, reiese că ele au fost semnificativ mai dilatate, în comparație cu persoanele sănătoase ($p < 0,05$). La pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh A, B și C diametrul VSp a fost dilatat foarte semnificativ, în comparație cu persoanele sănătoase ($p < 0,0001$) și în comparație cu pacienții cu hepatită cronică ($p < 0,01$). La pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C diametrul VSp a fost semnificativ dilatat versus pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A ($12,1 \pm 0,2$ mm vs $11,2 \pm 0,1$ mm, $p < 0,05$). Deci pe măsură ce procesul patologic cronic în ficat progresează, diametrul VSp este mai dilatat.

Diametrul AH a fost depistat semnificativ dilatat la pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh B și C, în comparație cu persoanele sănătoase și cu pacienții cu hepatită cronică ($p < 0,05$). Nu au fost determinate diferențe semnificative ale diametrului AH între pacienții cu diferit stadiu evolutiv al cirozei hepatice ($p > 0,05$).

Utilizând Dopplerografia, a fost apreciată VmeanFS în VP, VmeanFS în VSp și VmeanFS în AH. Rezultatele acestor parametri sunt prezentate în tabelul 3.11.

Tabelul 3.11

Viteza medie a fluxului sanguin în VP, VSp și AH 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=135	Hepatită cronică (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 hepatică clasa Child-Pu- gh C (lotul 5), n=110	Diferența dintre loturile de studiu (p)
Parametri						
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	$p_{1,2-3}<0,01$ $p_{1,2-4,5}<0,0001$ $p_{3-4}<0,05$ $p_{3-5}<0,01$ $p_{4-5}<0,05$
VmeanFS în VSp (cm/s)	23,5±0,6	24,2±1,7	16,3±0,7	14,4±0,7	12,5±0,8	$p_{1,2-3}<0,01$ $p_{1,2-4,5}<0,0001$ $p_{3-4}<0,05$ $p_{3-5}<0,01$ $p_{4-5}<0,05$
VmeanFS în AH (cm/s)	35,7±2,5	36,5±3,6	32,6±1,2	30,1±0,9	28,5±1,0	$p_{1,2-4,5}<0,05$

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

VmeanFS în VP la pacienții cu hepatită cronică a fost depistată ușor sporită, în comparație cu persoanele sănătoase, dar statistic nesemnificativ ($p>0,05$) pe când la pacienții cu ciroză hepatică, VmeanFS în VP este semnificativ redusă, comparativ cu persoanele sănătoase și cu pacienții cu hepatită cronică. În ciroza hepatică clasa Child-Pugh A valorile medii ale VmeanFS în VP au fost de 13,3±0,8 cm/s versus 20,5±0,9 cm/s la persoanele sănătoase ($p<0,01$) și versus 22,3±2,1 cm/s la pacienții cu hepatită cronică ($p<0,01$). A fost depistată o diferență foarte semnificativă a VmeanFS în VP la pacienții cu ciroza hepatică clasele Child-Pugh B și C, în raport cu persoanele sănătoase și cu pacienții cu hepatită cronică ($p<0,0001$). Efectuând o analiză comparativă a VmeanFS în VP la pacienții cu diferite stadii evolutive ale cirozei hepatice, a fost constatat că viteza fluxului descrește pe măsură ce procesul cirotic progresează. Așadar, în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A, acest parametru este redus semnificativ la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B ($p<0,05$) și la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C ($p<0,01$). De aseme-

nea, a fost depistată o diferență semnificativă a V_{meanFS} în VP dintre pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B și pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C ($p<0,05$).

$VoFS$ în VP, în VSp și în AH au fost apreciate prin intermediul ecografiei Doppler. În tabelul 3.12 sunt prezentate valorile medii ale parametrilor sus-numiți.

Tabelul 3.12

Volumul fluxului sanguin în VP, VSp și AH la pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh A, B și C, la pacienții cu hepatită cronică și la subiecții sănătoși incluși în studiu ($M\pm m$)

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=110	Diferența dintre loturile de studiu (p)
Parametri						
$VoFS$ în VP (ml/min)	1011 $\pm$ 51	1127 $\pm$ 115	1391 $\pm$ 58	997 $\pm$ 59	858 $\pm$ 32	$p_{1,2-3}<0,01$ $p_{1,2-5}<0,01$ $p_{3-4}<0,01$ $p_{3-5}<0,0001$ $p_{4-5}<0,05$
$VoFS$ în VSp (ml/min)	262 $\pm$ 17,4	358 $\pm$ 105	1058 $\pm$ 61	905 $\pm$ 52	829 $\pm$ 44	$p_{1,2-3,4,5}<0,0001$ $p_{3-5}<0,05$
$VoFS$ în AH (ml/min)	352 $\pm$ 23	421 $\pm$ 48,1	386 $\pm$ 23	397,8 $\pm$ 21,7	376,8 $\pm$ 24	

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

$VoFS$ în VP la persoanele sănătoase și la pacienții cu hepatită cronică sunt în limitele normale (1011 $\pm$ 51 ml/min și respectiv 1127 $\pm$ 115 ml/min). A fost atestată o diferență semnificativă ale valorilor medii ale $VoFS$ în VP dintre loturile de subiecți sănătoși și de pacienți cu hepatită cronică, în comparație cu lotul de pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A ($p<0,01$), acest indice fiind crescut în ciroza hepatică clasa Child-Pugh A. Pe când la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C, $VoFS$ în VP, dimpotrivă, a fost depistat redus semnificativ, în comparație cu persoanele sănătoase și cu pacienții cu hepatită cronică ($p<0,01$). De asemenea, au fost depistate diferențe semnificative ale $VoFS$ în VP dintre loturile de pacienți cu ciroză hepatică: la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B valorile medii ale $VoFS$ în VP au fost semnificativ reduse, în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A (997 $\pm$ 59 ml/min vs 1391 $\pm$ 58 ml/min, $p<0,01$), la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C valorile medii ale acestui indice a fost depistat descrescut semnificativ, în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pu-

gh B (858 ± 32 mm/min vs 997 ± 59 ml/min, $p < 0,05$), iar diferența dintre valorile medii ale VoFS în VP la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A și clasa Child-Pugh C este foarte semnificativă ($p < 0,0001$).

S-au atestat deosebiri importante ale VoFS în VSp la persoanele sănătoase și la pacienții cu hepatită cronică, în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică: VoFS în VSp este crescut foarte semnificativ la pacienții cu ciroză hepatică versus persoanele sănătoase și pacienții cu hepatită cronică ($p < 0,0001$). De asemenea, s-a atestat o diferență semnificativă a valorilor medii a VoFS în VSp dintre pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A și cei cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C ($p < 0,05$).

Nu s-au depistat diferențe semnificative ale VoFS în AH între loturile de studiu ($p > 0,05$).

A fost calculat și analizat raportul dintre VoFS în VP și VoFS în VSp: la subiecții sănătoși este de 3,86, la pacienții cu hepatită cronică este de 3,15, la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A este de 1,31, la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B este de 1,1, iar la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C este de 1,03. Analizând aceste date s-a ajuns la concluzia că în ciroza decompensată (clasele Child-Pugh B și C) o cantitate esențială de sânge portal nu perfuzează ficatul, ci este șuntat în circuitul sistemic prin colaterale.

Fluxul portal a avut caracter hepatopetal la toți subiecții sănătoși, la pacienții cu hepatită cronică, la pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh A și B. Flux hepatofugal a fost depistat numai la 3 pațienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C (2,7%).

Recanalizarea venei ombilicale a fost depistată la 28 de pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C (25,5%).

A fost analizată comparația valorilor medii ale VoFS în VP dintre bărbați și femei. Conform mai multor cercetări, fluxul portal este mai mare la bărbații sănătoși, în comparație cu femeile sănătoase. Studiul nostru a confirmat acest fapt și a constatat că VoFS în VP la subiecții sănătoși și pacienții cu hepatită cronică este diferit semnificativ: este crescut la bărbați versus femei ($p < 0,05$). Pe când la pacienții cu ciroză hepatică, indiferent de stadiul evolutiv al bolii, nu s-a depistat o diferență semnificativă a acestui indice dintre bărbați și femei ($p > 0,05$). Deci în ciroza hepatică se nivelează diferența dintre bărbați și femei a VoFS în VP, probabil, din cauza rezistenței intrahepatice crescute și hiperfluxului de sânge, care în ciroza hepatică crește deopotrivă la bărbați și la femei.

Utilizând ecografia Doppler s-a determinat IR și IP în AH la subiecții incluși în studiu. În tabelul 3.13 sunt prezentate valorile medii ale IR și ale IP în AH la pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh A, B și C, la cei cu hepatită cronică și la subiecții sănătoși incluși în studiu.

Tabelul 3.13

Indicele de rezistență și indicele pulsatil în AH la pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh A, B și C, la pacienții cu hepatită cronică și la subiecții sănătoși incluși în studiu ($M \pm m$)

Loturi	Persoane sănătoase (lotul 1), n=135	Hepatită cronică (lotul 2), n=135	Ciroză he- patică clasa Child-Pugh A (lotul 3), n=128	Ciroză he- patică clasa Child-Pugh B (lotul 4), n=135	Ciroză he- patică clasa Child-Pugh C (lotul 5), n=110	Diferența dintre loturile de studiu (p)
Parametri						
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.

Valorile medii ale IR în AH au fost normale la persoanele sănătoase și la pacienții cu hepatită cronică, iar la pacienții cu ciroză hepatică au fost 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, în comparație cu persoanele sănătoase și pacienții cu hepatită cronică este chiar foarte semnificativă ($p < 0,001$). Astfel, 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 ($p < 0,01$).

Diferențe semnificative dintre loturile de cercetare au fost identificate și în cazul analizei rezultatelor ce țin de IP în AH. În comparație cu persoanele sănătoase și cu pacienții cu hepatită cronică, s-a depistat că valorile medii ale IP în AH sunt semnificativ mai mari la pacienții cu

ciroză hepatică clasa Child-Pugh A ($p<0,05$) și la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B ($p<0,01$). Diferența valorilor medii ale IP în AH la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C, în comparație cu persoanele sănătoase și cu pacienții cu hepatită cronică este foarte semnificativă ($p<0,0001$). Așadar, IP în AH la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C este semnificativ mai mare, comparativ cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A ($p<0,01$) și în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B ($p<0,05$).

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 $V_{\max}SisFS$, $V_{\min}DiasFS$, $V_{mean}FS$ în trunchiurile ARD și ARS, în ARSD și ARSS, au fost calculați IR și IP în aceste vase. În tabelul 3.14 sunt reprezentate valorile medii ale $V_{\max}SisFS$ în ARD, $V_{\min}DiasFS$ în ARD, $V_{mean}FS$ în ARD, $V_{\max}SisFS$ în ARS, $V_{\min}DiasFS$ în ARS și $V_{mean}FS$ în ARS.

$V_{\max}SisFS$ în ARD și în ARS s-a depistat a fi micșorată semnificativ la pacienții cu ciroză hepatică, în comparație cu persoanele sănătoase și cu pacienții cu hepatită cronică: diferența dintre persoanele sănătoase și pacienții cu hepatită cronică versus pacienților cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A a fost semnificativă ($p<0,05$), versus pacienților cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B a fost mai semnificativă ($p<0,01$), iar versus pacienților cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C a fost deosebit de semnificativă ($p<0,0001$). S-a depistat o diferență semnificativă ale valorilor medii a $V_{\max}SisFS$ în ARD și în ARS dintre pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A și pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C ($p<0,01$) și dintre pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B și pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C ($p<0,05$).

$V_{\min}DiasFS$ în ARD și în ARS, de asemenea, a fost semnificativ redusă la pacienții cu ciroză hepatică, în comparație cu persoanele sănătoase și cu pacienții cu hepatită cronică. Au fost depistate diferențe semnificative dintre loturile de pacienți cu ciroză hepatică: la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C, $V_{\min}DiasFS$ în ARD și în ARS a fost semnificativ redusă, în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A ($p<0,001$) și în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B ($p<0,05$).

Tabelul 3.14

Viteza fluxului sanguin în arterele renale la pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh A, B și C, la pacienții cu hepatită cronică și la subiecții sănătoși incluși în studiu ($M \pm m$)

Loturi	Persoane sănătoase (lotul 1), n=135	Hepatită cronică (lotul 2), n=135	Ciroză he- patică clasa Child-Pugh A (lotul 3), n=128	Ciroză he- patică clasa Child-Pugh B (lotul 4), n=135	Ciroză he- patică clasa Child-Pugh C (lotul 5), n=110	Diferența dintre loturile de studiu (p)
Parametri						
VmaxSis FS în ARD (cm/s)	39,2±2,3	38,8±2,2	35,4±2,1	32,6±1,7	28,7±0,7	$p_{1,2-3} < 0,05$ $p_{1,2-4} < 0,01$ $p_{1,2-5} < 0,0001$ $p_{3-5} < 0,01$ $p_{4-5} < 0,05$
VminDias FS în ARD (cm/s)	13,7±0,9	12,6±1,1	10,4±0,8	7,8±0,9	4,4±0,7	$p_{1,2-3} < 0,05$ $p_{1,2-4} < 0,01$ $p_{1,2-5} < 0,0001$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} < 0,05$
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	$p_{1,2-3} < 0,05$ $p_{1,2-4} < 0,01$ $p_{1,2-5} < 0,0001$ $p_{3-5} < 0,01$ $p_{4-5} < 0,05$
VmaxSis FS în ARS (cm/s)	38,9±2,5	37,4±2,3	34,9±2,0	32,8±1,5	29,9±0,6	$p_{1,2-3} < 0,05$ $p_{1,2-4} < 0,01$ $p_{1,2-5} < 0,0001$ $p_{3-5} < 0,01$ $p_{4-5} < 0,05$
VminDias FS în ARS (cm/s)	13,3±1,1	12,4±1,2	9,9±0,7	7,7±0,8	4,6±0,6	$p_{1,2-3} < 0,05$ $p_{1,2-4} < 0,01$ $p_{1,2-5} < 0,0001$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} < 0,05$
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	$p_{1,2-3} < 0,05$ $p_{1,2-4} < 0,01$ $p_{1,2-5} < 0,0001$ $p_{3-5} < 0,01$ $p_{4-5} < 0,05$

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

Valorile V_{meanFS} în ARD și în ARS au fost, la fel, reduse semnificativ la pacienții cu ciroză hepatică, în comparație cu persoanele sănătoase și cu pacienții cu hepatită cronică. De exemplu, dacă valorile medii ale V_{meanFS} în ARD la subiecții sănătoși și la pacienții cu ciroză hepatică au fost respectiv de $25,7 \pm 2,8$ cm/s și $25,4 \pm 1,9$ cm/s, atunci la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A au fost de $22,7 \pm 1,5$ cm/s, la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B au fost de $20,2 \pm 1,7$ cm/s, iar la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C au fost de $16,6 \pm 0,9$ cm/s. V_{meanFS} în ARS a fost aproape asemănătoare și fără diferențe semnificative, în comparație cu V_{meanFS} în ARD. După cum se vede din tabelul 3.14, V_{meanFS} în ARD și în ARS este redusă semnificativ la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C, în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A ($p < 0,01$) și în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B ($p < 0,05$).

În tabelul 3.15 sunt prezentate valorile medii ale IR și ale IP la subiecții incluși în cercetare.

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

IP în ARD și în ARS, de asemenea, s-a depistat crescut semnificativ la pacienții cu ciroză hepatică, în comparație cu persoanele sănătoase și cu pacienții cu hepatită cronică. Dacă la persoanele sănătoase și la pacienții cu hepatită cronică valorile medii ale IP au fost $1,01 \pm 0,01$ și, respectiv, $1,08 \pm 0,02$, atunci la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A valorile medii ale IP au fost $1,21 \pm 0,01$, la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B au fost $1,29 \pm 0,02$, iar la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C au constituit $0,84 \pm 0,01$. Conform analizei statistice, diferența dintre valorile medii ale IP la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A versus persoanele sănătoase și pacienții cu hepatită cronică este semnificativă ($p < 0,05$), diferența dintre valorile medii ale IP la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B versus persoanele sănătoase și pacienții cu hepatită cronică este mai mult semnificativă ($p < 0,01$), iar diferența dintre valorile medii ale IP la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C versus persoanele sănătoase și pacienții cu hepatită cronică este foarte semnificativă ($p < 0,0001$). Conform rezultatelor cercetării prezentate în tabelul

3.15, valorile medii ale IP în arterele renale la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C sunt semnificativ mai mari, în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A ($p<0,001$) și în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B ($p<0,01$).

Tabelul 3.15

Indicele de rezistență și indicele pulsatil în arterele renale la pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh A, B și C, la pacienții cu hepatită cronică și la subiecții sănătoși incluși în studiu ($M\pm m$)

Loturi Parametri	Persoane sănătoase (lotul 1), n=135	Hepatită cronică (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 hepatică clasa Child-Pu- gh C (lotul 5), n=110	Diferența dintre loturile de studiu (p)
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.

A fost apreciată viteza fluxului sanguin în arterele renale segmentare bilateral. Rezultatele cercetării fluxului sanguin în ARSD și în ARSS sunt prezentate în tabelul 3.16.

Tabelul 3.16

Viteza fluxului sanguin în arterele renale segmentare 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=135	Hepatită cronică (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 hepatică clasa Child-Pu- gh C (lotul 5), n=110	Diferența dintre loturile de studiu (p)
Parametri						
VmaxSis FS în ARSD (cm/s)	38,1±1,9	36,4±2,0	33,6±1,8	31,4±1,6	27,9±0,8	p ₁₋₃ <0,05 p _{1,2-4} <0,01 p _{1,2-5} <0,0001 p ₃₋₅ <0,01 p ₄₋₅ <0,05
VminDias FS în ARSD (cm/s)	14,1±0,8	13,1±1,1	10,4±0,8	7,5±0,7	4,2±0,4	p _{1,2-3} <0,05 p _{1,2-4} <0,01 p _{1,2-5} <0,0001 p ₃₋₄ <0,05 p ₃₋₅ <0,001 p ₄₋₅ <0,05
VmeanFS în ARSD (cm/s)	26,1±1,8	24,8±1,6	22,0±1,6	19,5±1,5	16,1±0,8	p ₁₋₃ <0,05 p _{1,2-4} <0,01 p _{1,2-5} <0,0001 p ₃₋₅ <0,01 p ₄₋₅ <0,05
VmaxSis FS în ARSS (cm/s)	38,6±1,8	37,0±1,7	33,9±1,7	32,1±1,6	28,7±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
VminDias FS în ARSS (cm/s)	13,9±1,3	13,2±1,4	9,8±0,8	7,5±0,7	4,4±0,7	p _{1,2-3} <0,05 p _{1,2-4} <0,01 p _{1,2-5} <0,0001 p ₃₋₄ <0,05 p ₃₋₅ <0,001 p ₄₋₅ <0,05
VmeanFS în ARSS (cm/s)	26,3±1,9	25,1±1,7	21,9±1,5	19,8±1,6	16,6±0,9	p ₁₋₃ <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.

VmaxSis FS în ARSD și în ARSS a fost depistată redusă semnificativ la pacienții cu ciroză hepatică, în comparație cu persoanele sănătoase: analiza statistică a identificat o diferență semnificativă dintre subiecții sănătoși și pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A ($p < 0,05$), dintre subiecții sănătoși și pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B ($p < 0,01$) și dintre subiecții sănătoși și pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C ($p < 0,0001$). După cum se vede din tabelul 3.16, valorile medii ale VmaxSis FS în ARSD și în ARSS au fost diferite semnificativ în loturile de pacienți cu ciroză hepatică, atingând cele mai mici valori în ciroza hepatică Child-Pugh C.

De asemenea, VminDias FS în ARSD și în ARSS descrește semnificativ pe măsură ce procesul patologic în ficat progresează. S-a găsit o diferență semnificativă dintre persoanele sănătoase și pacienții cu hepatită cronică, în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A ($p < 0,05$), în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B ($p < 0,01$) și, îndeosebi, în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C ($p < 0,0001$). A fost vădită diferența acestui indice între loturile de pacienți cu ciroză hepatică: s-a depistat o diferență semnificativă dintre pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A și pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B ($p < 0,05$), s-a depistat o diferență semnificativă dintre pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A și pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C ($p < 0,001$) și o diferență semnificativă dintre pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B și pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C ($p < 0,05$).

Analiza statistică a VmeanFS în ARSD și în ARSS a arătat că valorile medii ale acestui parametru hemodinamic sunt reduse la pacienții cu ciroză hepatică, în comparație cu subiecții sănătoși. A fost depistată o diferență semnificativă a VmeanFS în ARSD și în ARSS la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A, în comparație cu persoanele sănătoase ($p < 0,05$), la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B, în comparație cu persoanele sănătoase și cu pacienții cu hepatită cronică ($p < 0,01$) și la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C, în comparație cu persoanele sănătoase și cu pacienții cu hepatită cronică ($p < 0,0001$). Diferența dintre loturile de pacienți cu ciroză hepatică a fost următoarea: VmeanFS în ARSD și în ARSS la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C a fost redusă semnificativ, în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A ($p < 0,01$) și în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B ($p < 0,05$).

În tabelul 3.17 sunt prezentate valorile medii ale IR și IP în arterele renale segmentare bilateral. A fost constatat că atât IR, cât și IP cresc semnificativ pe măsură ce progresează ciroza hepatică.

Indicele de rezistență și indicele pulsatil în arterele renale segmentare la pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh A, B și C, la pacienții cu hepatită cronică și la subiecții sănătoși incluși în studiu ($M \pm m$)

Loturi	Persoane sănătoase (lotul 1), n=135	Hepatită cronică (lotul 2), n=135	Ciroză he- patică clasa Child-Pugh 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=110	Diferența dintre loturile de studiu (p)
Parametri						
IR în ARSD	0,65±0,007	0,64±0,006	0,71±0,008	0,75±0,01	0,86±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 ARSD	1,03±0,01	1,07±0,02	1,25±0,01	1,32±0,02	1,65±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 ARSS	0,66±0,008	0,65±0,007	0,70±0,009	0,76±0,02	0,86±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 ARSS	1,04±0,01	1,08±0,02	1,26±0,01	1,33±0,02	1,67±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.

IR și IP în ARSD și în ARSS s-au dovedit a fi crescuți în ciroza hepatică, în comparație cu persoanele sănătoase și cu pacienții cu hepatită cronică. A fost depistată o diferență semnificativă a IR și a IP la subiecții sănătoși și la pacienții cu hepatită cronică, în raport cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A ($p < 0,05$), în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B ($p < 0,01$), în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C ($p < 0,0001$). S-au identificat diferențe semnificative ale IR și ale IP între loturile de studiu al pacienților cu ciro-

ză hepatică: valorile medii ale IR și ale IP în ARSD și în ARSS au fost semnificativ crescute la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C, în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A ($p<0,001$) și în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B ($p<0,05$).

Este important de menționat faptul că nu au fost depistate diferențe semnificative ale parametrilor cercetați în patul arterial renal drept, comparativ cu cel stâng.

SHR a fost atestat la 25 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). Criterii pentru stabilirea diagnosticului de SHR au fost următoarele: creșterea creatininei serice la pacienții cu ciroză hepatică peste 225 $\mu\text{mol/l}$, scăderea clearance-ului creatininei sub 40 ml/min , lipsa de îmbunătățire a funcției renale la întreruperea diureticelor și administrarea de 1500 ml de soluție salină izotonă, proteinurie sub 0,5 g/24 ore , absența oricărei anomalii ecografice renale și absența stării de șoc, a infecțiilor bacteriene, a utilizării recente de medicamente nefrotoxice, a pierderilor lichidiene prin vărsături sau diaree.

În tabelul 3.18 sunt reprezentați indicii biochimici principali la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C cu SHR și fără SHR.

Tabelul 3.18

Indicii de laborator la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C cu SHR și fără SHR ($M\pm m$)

Parametri	Ciroză hepatică Child-Pugh C cu SHR, $n=25$	Ciroză hepatică Child-Pugh C fără SHR, $n=96$	p
Creatinina serică ($\mu\text{mol/l}$)	257,3 $\pm$ 23,1	67,6 $\pm$ 3,8	$p<0,0001$
Ureea serică (mmol/l)	16,1 $\pm$ 0,84	6,18 $\pm$ 0,37	$p<0,0001$
Sodiul seric (mmol/l)	125,8 $\pm$ 1,2	132,4 $\pm$ 1,4	$p<0,01$
Potasiul seric (mmol/l)	4,45 $\pm$ 0,23	4,27 $\pm$ 0,21	$p>0,05$
Protrombina (%)	54,5 $\pm$ 4,56	62,4 $\pm$ 3,86	$p<0,01$
Albuminele serice (g/l)	28,7 $\pm$ 0,97	32,9 $\pm$ 1,2	$p<0,01$
Bilirubina totală ($\mu\text{mol/l}$)	112,4 $\pm$ 14,5	78,3 $\pm$ 8,4	$p<0,01$

Creatinina și ureea serice au fost depistate crescute foarte 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 ($p<0,0001$). Sodiul seric, protrombina și albuminele serice sunt descrescute semnificativ la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C cu SHR, în raport cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C fără SHR ($p<0,01$). Bilirubina serică a fost depistată crescută semnificativ la pacienții cu SHR, în comparație cu cei fără SHR ($p<0,01$).

În tabelul 3.19 sunt reprezentați parametrii principali ai hemodinamicii centrale la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C cu SHR și fără SHR.

Tabelul 3.19

Parametrii principali ai hemodinamicii centrale la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C cu SHR și fără SHR ($M\pm m$)

Parametri	Ciroză hepatică Child-Pugh C cu SHR, n=25	Ciroză hepatică Child-Pugh C fără SHR, n=96	p
FCC (bătăi/min)	104,6 $\pm$ 5,2	93,9 $\pm$ 6,1	p<0,05
Pmean (mmHg)	76,8 $\pm$ 4,3	83,7 $\pm$ 4,9	p<0,05
VTD al VS (ml)	134,5 $\pm$ 5,9	127,1 $\pm$ 4,2	p<0,05
VTs al VS (ml)	43,5 $\pm$ 0,7	42,6 $\pm$ 0,8	p>0,05
IC	4,81 $\pm$ 0,9	4,61 $\pm$ 0,7	p<0,05
RVP (UC)	16,1 $\pm$ 0,8	19,2 $\pm$ 0,9	p<0,05

FCC la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C complicată cu SHR este crescută semnificativ, în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C fără SHR ($p<0,05$). Pmean și RVP sunt reduse semnificativ în ciroza hepatică cu SHR, în comparație cu ciroza hepatică fără SHR ($p<0,05$). VTD al VS și IC au fost depistate crescute 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 ($p<0,05$). VTs al VS nu a fost semnificativ diferit la pacienții cu ciroză hepatică cu SHR, în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică fără SHR ($p>0,05$).

În tabelul 3.20 sunt reprezentați parametrii hemodinamici pe trunchiul ARD și ARS la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C cu SHR și fără SHR.

Tabelul 3.20

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 comparație cu ciroza hepatică fără SHR (p<0,05).

În tabelul 3.21 sunt reprezentați parametrii hemodinamici pe trunchiul ARSD și ARSS la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C cu SHR și fără SHR.

Tabelul 3.21

Parametrii hemodinamici pe arterele renale segmentare 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 ARSD (cm/s)	14,1±0,5	17,2±0,7	p<0,05
VmeanFS în ARSS (cm/s)	14,3±0,8	17,4±0,9	p<0,05
IR în ARSD	0,91±0,016	0,83±0,01	p<0,05
IR în ARSS	0,92±0,014	0,83±0,017	p<0,05
IP în ARSD	1,76±0,013	1,63±0,01	p<0,05
IP în ARSS	1,78±0,01	1,65±0,018	p<0,05

VmeanFS în ARSD și în ARSS a fost depistată redusă 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 ARSD și în ARSS au fost depistate crescute semnificativ în ciroza hepatică cu SHR, în comparație cu ciroza hepatică fără SHR ($p < 0,05$).

În încheierea acestui subcapitol este important de menționat faptul că pe măsură ce ciroza hepatică progresează, viteza fluxului sanguin în trunchiul arterelor renale și în arterele renale segmentare descrește, iar IR și IP în aceste vase, dimpotrivă, crește.

3.5. Concluzii la capitolul 3

1. Studiul observațional care a inclus pacienți cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh A, B și C (lotul de bază), pacienți cu hepatită cronică (lotul de comparație) și persoane sănătoase (lotul de control) a constatat modificări hemodinamice semnificative la pacienții cu ciroză hepatică, în comparație cu pacienții cu hepatită cronică și cu subiecții sănătoși.
2. La pacienții cu ciroză hepatică au fost identificate modificări semnificative din partea hemodinamicii centrale, în comparație cu pacienții cu hepatită cronică și cu subiecții sănătoși: FCC, IC, VTD al VS, diametrele AD și ale AS, precum și TRIV, au fost depistate crescute semnificativ, iar Pmean, RVP și raportul E/A au fost depistate descrescute semnificativ la pacienții cu ciroză hepatică, față de pacienții cu hepatită cronică și cu subiecții sănătoși. Au fost depistate modificări semnificative ale acestor parametri la pacienții cu diferite stadii evolutive ale cirozei hepatice: FCC, IC, VTD al VS, diametrele AD și ale AS și TRIV au crescut semnificativ, iar Pmean, RVP și raportul E/A au descrescut semnificativ la pacienții cu ciroză decompensată, în comparație cu pacienții cu ciroză compensată. Compararea valorilor medii ale PSAP nu a identificat diferențe semnificative între loturile de cercetare, adică, chiar și în ciroza hepatică clasa Child-Pugh C, presiunea în artera pulmonară nu era semnificativ mai înaltă, comparativ cu celelalte loturi de studiu. Aceste modificări indică asupra solicitării cordului cu volum, asupra dezvoltării circulației hiperdinamice sistemice și asupra disfuncției diastolice a VS. Este important de reliefat faptul că perturbările hemodinamice sus-numite progresează, pe măsură ce procesul cirotic avansează.
3. Au fost atestate dereglări electrofiziologice ale funcției cordului la pacienții cu ciroză hepatică, în comparație cu pacienții cu hepatită cronică și cu subiecții sănătoși. Prolungirea intervalului QTc a fost constatat la 41,9% de pacienți cu ciroză hepatică incluși în studiu. Intervalul QTc prelungit este semnificativ mai frecvent în ciroza decompensată, în

comparație cu ciroza compensată: s-a depistat la 13% de pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A, la 26,1% de pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B și la 60,9% de pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C.

4. TEF este redusă semnificativ la pacienții cu ciroză hepatică, față de pacienții cu hepatită cronică și cu subiecții sănătoși. TEEF și TEF descrește semnificativ pe măsură ce procesul cirotic progresează.
5. La 16% de pacienții cu ciroză hepatică au fost depistate semne de SHP, iar valori crescute ale PSAP au fost înregistrate numai la 5,7% de pacienți cu ciroză. A fost constatat că dezvoltarea modificărilor hemodinamicii pulmonare nu depinde de stadiul evolutiv al cirozei hepatice.
6. În ciroza hepatică se dezvoltă perturbări semnificative ale hemodinamicii hepatice: diametrele VP și ale VSp sunt semnificativ, VmeanFS în VP este semnificativ redusă, iar valorile IR și ale IP în AH sunt semnificativ crescute, în comparație cu subiecții sănătoși și cu pacienții cu hepatită cronică. Dereglările hemodinamicii portale și creșterea IR și a IP în sistemul AH se agravează, pe măsură ce ciroza hepatică progresează.
7. În ciroza hepatică viteza fluxului sanguin în arterele renale este redusă, comparativ cu subiecții sănătoși și cu pacienții cu hepatită cronică. Reducerea VmaxSis FS în ARD și în ARS, VminDias FS în ARD și în ARS, Vmean FS în ARD și în ARS, VmaxSis FS în ARSD și în ARSS, VminDias FS în ARSD și în ARSS, și Vmean FS în ARSD și în ARSS se agravează semnificativ în ciroza decompensată versus ciroza compensată. IR și IP apreciate în trunchiul arterelor renale și arterele renale segmentare sunt crescute semnificativ deja la etapa de ciroză hepatică clasa Child-Pugh A și cresc semnificativ în ciroza decompensată. La pacienții cu ciroză hepatică complicată cu SHR, VmeanFS în trunchiul arterelor renale și în arterele renale segmentare este redusă semnificativ, iar IR și IP în vasele sus-numite sunt crescute semnificativ, în raport cu pacienții cu ciroză hepatică fără SHR. Utilizarea Dopplerografiei arterelor renale permite de a depista vasoconstricția renală chiar și la o etapă precoce, iar intervențiile medicamentoase adecvate pot sista progresarea modificărilor renale la pacienții cu ciroză hepatică.

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

Aldosteronul seric și activitatea reninei plasmatice au fost apreciate la 23 de pacienți cu hepatită cronică și la 67 de pacienți cu ciroză hepatică, dintre care 22 de pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A, 23 de pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B și 22 de pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C. În tabelul 4.1 sunt prezentate valorile medii ale aldosteronului seric și ale activității reninei plasmatice la pacienții cu ciroză hepatică și cu hepatită cronică.

Tabelul 4.1

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

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 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.

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: în ciroza hepatică clasa Child-Pugh A valorile medii ale aldosteronului seric au constituit 161,5±22,3 pg/ml, în ciroza hepatică clasa Child-Pugh B – 178,7±21,7 pg/ml, iar în ciroza hepatică clasa Child-Pugh C – 196,5±34,8 pg/ml. 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 aldostero-

nului la pacienții cu hepatită cronică. A fost depistată diferență semnificativă ale valorilor medii ale aldosteronului seric dintre loturile de studiu, care au inclus pacienți cu ciroză hepatică.

Activitatea reninei plasmatică, de asemenea, a fost depistată crescută la pacienții cu ciroză hepatică, în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică. S-a constatat o diferență semnificativă dintre valorile medii ale activității reninei plasmatică la pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh A și B, față de cu pacienții cu hepatită cronică ($p < 0,01$), iar diferența dintre valorile medii ale activității reninei plasmatică la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C, comparativ cu pacienții cu hepatită cronică a fost foarte semnificativă ($p < 0,0001$). Rezultate studiului au arătat că în ciroza hepatică clasa Child-Pugh C, valorile medii ale activității reninei plasmatică sunt semnificativ elevate, în comparație cu 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 plasmatică crește pe măsură ce ciroza hepatică progresează.

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

Au fost apreciate concentrația serică a ET-1 și a PGE-2 la 23 de pacienți cu hepatită cronică, la 22 de pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A, la 23 de pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B și la 22 de pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C. În tabelul 4.2 sunt prezentate valorile medii ale concentrației serice ale ET-1 și ale PGE-2 la pacienții cu hepatită cronică și cu ciroză hepatică incluși în cercetare.

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 cei cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A ($p < 0,05$), în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B ($p < 0,01$) și în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C ($p < 0,0001$). Au fost depistate 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 comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B ($p < 0,05$).

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 dintre loturile de studiu (p)
Parametri					
ET-1 (ng/ml)	0,47±0,015	0,7±0,021	1,65±0,028	10,4±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±3,51	17,44±2,65	13,8±2,07	10,57±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, față de pacienții cu hepatită cronică: Dacă la pacienții cu hepatită cronică nivelurile serice ale PGE-1 au fost de 21,9±3,51 pg/ml, atunci la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A au fost de 17,44±2,65 pg/ml, la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B au fost de 13,8±2,07 pg/ml, iar la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C valorile medii ale PGE-2 au constituit 10,57±0,82 pg/ml. Au fost depistate diferențe semnificative ale PGE-1 serice dintre pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A și pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B ($p < 0,05$), dintre 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

Indicii biochimici hepatici principali au fost evaluați la toți subiecții incluși în cercetare. Au fost apreciate nivelurile serice ale alaninaminotranferazei (ALAT), ale aspartataminotranferazei (ASAT), ale bilirubinei totale, ale protrombinei, ale albuminei, precum și hemoleucograma și trombocitele în sângele periferic.

Tabelul 4.3

Indicii biochimici hepatici principali și trombocitele la pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh A, B și C, la pacienții cu hepatită cronică și la subiecții sănătoși incluși în studiu ($M \pm m$)

Loturi Parametri	Persoane sănătoase (lotul 1), n=135	Hepatită cronică (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 hepatică clasa Child-Pu- gh C (lotul 5), n=110	Diferența dintre loturile de studiu (p)
ALAT (U/l)	24,5±1,53	168,6±23,9	98,3±15,8	78,9±11,5	35,2±7,4	$p_{1-2,5} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{2-5} < 0,0001$
ASAT (U/l)	21,1±1,12	154,6±21,5	76,8±13,5	67,5±6,6	38,8±5,1	$p_{1-2,5} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{2-5} < 0,0001$
Bilirubina totală (mc- mol/l)	14,2±0,91	35,6±2,54	48,3±5,61	77,6±12,2	97,5±16,8	$p_{1-2,3} < 0,01$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{1-5} < 0,0001$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{2-5} < 0,001$
Protrombi- na (%)	87,6±5,92	85,7±6,12	68,6±12,9	57,9±10,5	50,3±9,2	$p_{1,2-3} < 0,05$ $p_{1,2-4} < 0,01$ $p_{1,2-5} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,05$ $p_{3-5} < 0,01$ $p_{4-5} < 0,05$
Albuminele (g/l)	45,4±2,31	43,5±4,14	35,8±3,81	27,6±2,14	22,5±1,81	$p_{1,2-3} < 0,05$ $p_{1,2-4} < 0,01$ $p_{1,2-5} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,05$ $p_{3-5} < 0,01$ $p_{4-5} < 0,05$
Trombocite (x 10 ⁹ /l)	277,6±12,7	221,2±13,3	101,2±14,6	88,5±11,5	58,6±7,2	$p_{1,2-3} < 0,01$ $p_{1,2-4} < 0,001$ $p_{1,2-5} < 0,0001$ $p_{3-4} < 0,05$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} < 0,01$

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

Transaminazele serice sunt elevate semnificativ la pacienții cu hepatită cronică, în comparație cu persoanele sănătoase ($p < 0,0001$), în comparație 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 pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C ($p < 0,001$). Analizând rezultatele studiului prezentate în tabelul 4.3 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 pacienții cu ciroză hepatică: diferența dintre pacienții cu hepatită cronică și pacienții 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 diferența 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 dintre 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 – $50,3 \pm 9,2\%$. După cum se vede din tabelul 4.3, 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.

Nivelul de trombocite în sângele periferic a fost depistat în limitele normale la persoanele sănătoase și la pacienții cu hepatită cronică. Deosebiri semnificative ale nivelului de trombocite au fost depistate la persoanele sănătoase și la pacienții cu hepatită cronică, în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A ($p < 0,01$), în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B ($p < 0,001$) și în comparație cu pacienții cu

ciroză hepatică clasa Child-Pugh C ($p < 0,0001$). Conform rezultatelor prezentate în tabelul 4.3, diferențe semnificative ale nivelului de trombocite au fost depistate la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B, în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A ($p < 0,05$), la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C, în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A ($p < 0,001$) și în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B ($p < 0,01$).

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

A fost determinată corelația dintre nivelurile aldosteronului seric, activității reninei plasmatice, ET-1 serice, PGE-2 serice, indicilor biochimici hepatici principali și stadiul evolutiv al cirozei hepatice apreciat după scorul Child-Pugh cu modificările hemodinamice la subiecții incluși în studiu. În tabelul 4.4 sunt prezentate datele privind corelarea indicilor hemodinamici principali (FCC, Pmean și RVP) cu aldosteronul seric, cu activitatea reninei plasmatice, cu ET-1 serică, cu PGE-2 serică, cu indicii biochimici hepatici principali, precum și cu alți parametri ai hemodinamicii centrale și regionale.

Aldosteronul seric și ET-1 serică au corelat semnificativ și pozitiv cu FCC ($p < 0,05$), iar cu Pmean și cu RVP corelația a fost la fel semnificativă, însă negativă ($p < 0,05$). În contrast, PGE-2 a corelat negativ cu FCC ($p < 0,05$) și a corelat pozitiv cu Pmean și cu RVP ($p < 0,05$).

Protrombina, albuminele serice și nivelul trombocitelor în sângele periferic au fost în corelație negativă cu FCC ($p < 0,05$), pozitivă cu Pmean ($p < 0,05$) și, îndeosebi, cu RVP ($p < 0,01$). Deci cu cât sindromul hepatoprov și gradul de hipersplenism mai avansate, cu atât FCC este mai sporită, iar Pmean și RVP sunt mai reduse.

Scorul Child-Pugh a corelat pozitiv cu FCC ($p < 0,01$) și negativ cu Pmean și cu RVP ($p < 0,01$).

VTD al VS a fost în corelație pozitivă cu FCC ($p < 0,05$) și negativă cu Pmean și cu RVP ($p < 0,05$). Diametrul VD și, îndeosebi, al AD a corelat pozitiv cu FCC și negativ cu Pmean și cu RVP.

Tabelul 4.4

Corelația dintre nivelurile aldosteronului seric, activității reninei plasmatice, ET-1 serice, PGE-2 serice, indicilor biochimici hepatici principali și stadiul evolutiv al cirozei hepatice cu parametrii hemodinamici principali ($r \pm mr$)

Parametri	FCC	Pmean	RVP
Aldosteronul	0,21$\pm$0,067*	-0,22$\pm$0,056*	-0,20$\pm$0,053*
Activitatea reninei	0,13 $\pm$ 0,092	-0,14 $\pm$ 0,093	-0,09 $\pm$ 0,093
ET-1	0,22$\pm$0,061*	-0,23$\pm$0,047*	-0,21$\pm$0,061*
PGE-2	-0,20$\pm$0,059*	0,21$\pm$0,048*	0,24$\pm$0,065*
Bilirubina totală	0,01 $\pm$ 0,094	-0,13 $\pm$ 0,093	-0,06 $\pm$ 0,094
Protrombina	-0,25$\pm$0,065*	0,22$\pm$0,063*	0,28$\pm$0,072**
Albuminele	-0,23$\pm$0,041*	0,23$\pm$0,052*	0,27$\pm$0,075**
Trombocitele	-0,22$\pm$0,051*	0,21$\pm$0,042*	0,26$\pm$0,058**
Scorul Child-Pugh	0,29$\pm$0,082**	-0,28$\pm$0,055**	-0,31$\pm$0,079**
Diametrul AS	0,12 $\pm$ 0,061	-0,15 $\pm$ 0,083	-0,11 $\pm$ 0,078
VTD al VS	0,20$\pm$0,065*	-0,21$\pm$0,051*	-0,22$\pm$0,069*
FE a VS	0,14 $\pm$ 0,071	0,12 $\pm$ 0,049	-0,12 $\pm$ 0,061
IC	0,12 $\pm$ 0,055	0,13 $\pm$ 0,043	-0,10 $\pm$ 0,048
Raportul E/A	-0,17 $\pm$ 0,067	0,16 $\pm$ 0,061	0,15 $\pm$ 0,051
TRIV	-0,15 $\pm$ 0,049	0,14 $\pm$ 0,057	0,13 $\pm$ 0,057
Diametrul AD	0,26$\pm$0,082**	-0,24$\pm$0,048*	-0,25$\pm$0,072*
Diametrul VD	0,24$\pm$0,078*	-0,23$\pm$0,064*	-0,24$\pm$0,069*
TAFP	-0,11 $\pm$ 0,038	0,12 $\pm$ 0,041	0,11 $\pm$ 0,031
Presiunea în AP	-0,08 $\pm$ 0,029	0,09 $\pm$ 0,031	0,07 $\pm$ 0,027
Intervalul QTc	-0,11 $\pm$ 0,034	0,08 $\pm$ 0,039	0,09 $\pm$ 0,045
TEF	-0,31$\pm$0,087**	0,24$\pm$0,066*	0,22$\pm$0,046*
Diametrul VP	0,17 $\pm$ 0,041	-0,15 $\pm$ 0,045	-0,18 $\pm$ 0,037
VmeanFS în VP	-0,15 $\pm$ 0,041	0,17 $\pm$ 0,037	0,19 $\pm$ 0,028
VoFS în VP	0,21 $\pm$ 0,056	-0,12 $\pm$ 0,051	-0,14 $\pm$ 0,042
IR în AH	0,13 $\pm$ 0,041	-0,09 $\pm$ 0,031	-0,12 $\pm$ 0,025
IP în AH	0,10 $\pm$ 0,024	-0,11 $\pm$ 0,033	-0,09 $\pm$ 0,026

Notă: **r** – indice de corelație, **mr** – eroarea indicelui de corelație,

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$; **** - $p < 0,0001$.

TEF a corelat negativ cu FCC ($p<0,01$) și pozitiv cu Pmean și cu RVP ($p<0,05$).

În tabelul 4.5 este prezentată corelarea parametrilor principali care caracterizează funcția părții stângi a cordului cu aldosteronul seric, cu activitatea reninei plasmatice, cu ET-1 serică, cu PGE-2 serică, cu indicii biochimici hepatici principali, precum și cu alți parametri ai hemodinamicii centrale și celei regionale.

Tabelul 4.5

Corelația dintre nivelurile aldosteronului seric, activității reninei plasmatice, ET-1 serice, PGE-2 serice, indicilor biochimici hepatici principali și stadiul evolutiv al cirozei hepatice cu parametrii ce caracterizează funcția părții stângi ale cordului ($r\pm mr$)

Parametri	IC	Diametrul AS	VTD al VS	Raportul E/A
Aldosteronul	0,25±0,071*	0,18±0,034	0,21±0,061*	-0,16±0,034
Activitatea reninei	0,27±0,083**	0,17±0,037	0,23±0,057*	-0,16±0,034
ET-1	0,23±0,060*	0,17±0,031	0,16±0,036	-0,12±0,028
PGE-2	-0,23±0,060*	-0,17±0,031	-0,17±0,042	0,08±0,021
Bilirubina totală	0,17±0,062	0,14±0,028	0,15±0,031	-0,13±0,027
Protrombina	-0,22±0,057*	-0,17±0,027	-0,23±0,032*	0,14±0,033
Albuminele	-0,23±0,048*	-0,18±0,031	-0,22±0,043*	0,16±0,036
Trombocitele	-0,21±0,036*	-0,16±0,025	-0,23±0,053*	0,11±0,025
Scorul Child-Pugh	0,27±0,078**	0,18±0,034	0,24±0,072*	-0,21±0,069*
Diametrul AD	0,21±0,065*	0,19±0,037	0,22±0,069*	-0,18±0,031
Diametrul VD	0,18±0,065	0,19±0,032	0,17±0,026	-0,16±0,028
TAFP	-0,11±0,065	-0,09±0,032	-0,11±0,026	0,16±0,025
Presiunea în AP	0,13±0,041	0,11±0,030	0,11±0,022	-0,08±0,024
Intervalul QTc	0,25±0,071*	0,18±0,034	0,21±0,061*	-0,16±0,034
TEF	-0,31±0,083**	-0,19±0,055	-0,29±0,068**	0,15±0,034
Diametrul VP	0,19±0,039	0,17±0,031	0,25±0,088*	-17,9±0,043
VmeanFS în VP	-0,01±0,094	-0,07±0,094	-0,14±0,092	0,09±0,041
VoFS în VP	0,03±0,094	0,11±0,093	0,04±0,094	0,07±0,056
IR în AH	0,07±0,075	0,12±0,066	0,07±0,086	0,09±0,061
IP în AH	0,06±0,054	0,10±0,067	0,11±0,084	0,08±0,012

Notă: **r** – indice de corelație, **mr** – eroarea indicelui de corelație,

* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$; **** – $<0,0001$.

Aldosteronul seric și activitatea reninei plasmatice au corelat pozitiv cu IC și cu VTD al VS ($p<0,05$). A fost depistată o corelare pozitivă a ET-1 cu IC ($p<0,05$) și o corelație negativă a IC cu PGE-2 ($p<0,05$).

Protrombina, albuminele serice și nivelul trombocitelor în sângele periferic corelează negativ cu IC și cu VTD al VS ($p<0,05$). Scorul Child-Pugh a corelat pozitiv cu IC ($p<0,01$) și cu VTD al VS ($p<0,05$), iar cu raportul E/A – negativ ($p<0,05$).

IC și VTD al VS au corelat pozitiv cu diametrul AD și cu durata intervalului QT ($p<0,05$), iar cu TEF corelarea a fost negativă ($p<0,01$). VTD al VS a corelat pozitiv cu diametrul VP ($p<0,05$).

În tabelul 4.6 este prezentată corelarea parametrilor principali care caracterizează funcția părții drepte ale cordului cu aldosteronul seric, cu activitatea reninei plasmatice, cu ET-1 serică, cu PGE-2 serică, cu indicii biochimici hepatici principali, precum și cu alți parametri ai hemodinamicii centrale și regionale.

Tabelul 4.6

Corelația dintre nivelurile aldosteronului seric, activității reninei plasmatice, ET-1 serice, PGE-2 serice, indicilor biochimici hepatici principali și stadiul evolutiv al cirozei hepatice cu parametrii ce caracterizează funcția părții drepte ale cordului ($r\pm mr$)

Parametri	Diametrul AD	Diametrul VD	TAFP	PSAP
Aldosteronul	0,26$\pm$0,075*	0,22$\pm$0,031*	-0,11 $\pm$ 0,031	0,18 $\pm$ 0,030
Activitatea reninei	0,29$\pm$0,091**	0,24$\pm$0,042*	-0,13 $\pm$ 0,047	0,17 $\pm$ 0,039
ET-1	0,25$\pm$0,068*	0,23$\pm$0,035*	-0,14 $\pm$ 0,041	0,12 $\pm$ 0,032
PGE-2	-0,23$\pm$0,049*	-0,21$\pm$0,032*	0,15 $\pm$ 0,038	-0,11 $\pm$ 0,034
Bilirubina totală	0,18 $\pm$ 0,058	0,16 $\pm$ 0,033	-0,12 $\pm$ 0,035	-0,14 $\pm$ 0,029
Protrombina	-0,21$\pm$0,061*	-0,20$\pm$0,023*	0,13 $\pm$ 0,034	0,09 $\pm$ 0,026
Albuminele	-0,22$\pm$0,043*	-0,21$\pm$0,029*	0,12 $\pm$ 0,046	0,13 $\pm$ 0,025
Trombocitele	-0,23$\pm$0,041*	-0,22$\pm$0,037*	0,13 $\pm$ 0,045	0,09 $\pm$ 0,046
Scorul Child-Pugh	0,27$\pm$0,086**	0,28$\pm$0,055**	-0,08 $\pm$ 0,081	0,20$\pm$0,095*
Intervalul QTc	0,11 $\pm$ 0,031	0,10 $\pm$ 0,043	-0,08 $\pm$ 0,072	0,09 $\pm$ 0,041
TEF	-0,32$\pm$0,092**	-0,26$\pm$0,057*	0,11 $\pm$ 0,046	-0,08 $\pm$ 0,048
Diametrul VP	0,07 $\pm$ 0,094	0,04 $\pm$ 0,094	-0,08 $\pm$ 0,094	0,09 $\pm$ 0,047
VmeanFS în VP	-0,20 $\pm$ 0,075	-0,09 $\pm$ 0,093	0,09 $\pm$ 0,093	-0,09 $\pm$ 0,041
VoFS în VP	0,11 $\pm$ 0,093	0,10 $\pm$ 0,093	0,09 $\pm$ 0,094	0,07 $\pm$ 0,011
IR în AH	0,09 $\pm$ 0,063	0,11 $\pm$ 0,061	-0,08 $\pm$ 0,073	0,06 $\pm$ 0,056
IP în AH	0,09 $\pm$ 0,043	0,09 $\pm$ 0,061	-0,09 $\pm$ 0,079	0,07 $\pm$ 0,013

Notă: **r** – indice de corelație, **mr** – eroarea indicelui de corelație,

* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$; **** – $p<0,0001$.

Aldosteronul seric, activitatea reninei plasmatice și ET-1 serice au corelat pozitiv cu diametrele AD și AS, iar PGE-2 a corelat negativ cu acești parametri care caracterizează funcția părții drepte ale cordului.

Protrombina, albuminele serice și nivelul sanguin al trombocitelor corelează negativ și semnificativ cu diametrul AD și cu diametrul AS ($p < 0,05$). Scorul Child-Pugh a corelat pozitiv cu diametrele AD ($p < 0,01$) și AS ($p < 0,01$). Scorul Child-Pugh a avut o corelație slabă cu PSAP ($0,20 \pm 0,095$, $p < 0,05$).

Diametrele AD și AS au corelat negativ cu TEF. Mai semnificativă a fost corelația dintre TEF și diametrul AD ($-0,32 \pm 0,092$, $p < 0,01$).

În tabelul 4.7 este prezentată corelarea duratei intervalului QT și TEF cu aldosteronul seric, cu activitatea reninei plasmatice, cu ET-1 serică, cu PGE-2 serică, cu indicii biochimici hepatici principali, precum și cu unii parametri hemodinamici.

Tabelul 4.7

Corelația dintre nivelurile aldosteronului seric, activității reninei plasmatice, ET-1 serice, PGE-2 serice, indicilor biochimici hepatici principali și stadiul evolutiv al cirozei hepatice cu intervalul QT și cu toleranța la efort fizic ($r \pm mr$)

Parametri	Intervalul QT	TEF
Aldosteronul	$0,12 \pm 0,042$	$-0,21 \pm 0,059^*$
Activitatea reninei	$0,16 \pm 0,064$	$-0,22 \pm 0,061^*$
ET-1	$0,18 \pm 0,051$	$-0,21 \pm 0,075^*$
PGE-2	$-0,15 \pm 0,065$	$0,17 \pm 0,043$
Bilirubina totală	$0,23 \pm 0,078$	$-0,31 \pm 0,061^{**}$
Protrombina	$-0,21 \pm 0,049^*$	$0,32 \pm 0,054^{**}$
Albuminele	$-0,22 \pm 0,053^*$	$0,34 \pm 0,078^{***}$
Trombocitele	$-0,23 \pm 0,052^*$	$0,33 \pm 0,067^{***}$
Scorul Child-Pugh	$0,28 \pm 0,045^{**}$	$-0,30 \pm 0,079^{**}$
Diametrul VP	$0,22 \pm 0,054^*$	$-0,27 \pm 0,056^*$
VmeanFS în VP	$-0,23 \pm 0,067^*$	$0,21 \pm 0,075^*$
VoFS în VP	$0,11 \pm 0,045$	$0,09 \pm 0,021$
IR în AH	$0,17 \pm 0,034$	$0,18 \pm 0,055$
IP în AH	$0,15 \pm 0,033$	$0,12 \pm 0,045$

Notă: **r** – indice de corelație, **mr** – eroarea indicelui de corelație,

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; **** – $< 0,0001$.

Intervalul QT a corelat negativ cu protrombina ($p<0,05$), cu albuminele serice ($p<0,05$), cu nivelul trombocitelor în sângele periferic ($p<0,05$), cu VmeanFS în VP ($p<0,05$) și a corelat pozitiv cu scorul Child-Pugh ($p<0,01$) și cu diametrul VP ($p<0,05$).

TEF a corelat negativ cu aldosteronul seric ($p<0,05$), cu activitatea reninei plasmatice ($p<0,05$), cu ET-1 serice ($p<0,05$) și, mai semnificativ, cu bilirubinemia ($p<0,01$). După cum se vede din tabelul 4.7, protrombina, albuminele serice și trombocitele au corelat puternic și pozitiv cu TEF. A fost depistată o corelare negativă a TEF cu scorul Child-Pugh ($p<0,01$) și cu diametrul VP ($p<0,05$), iar corelarea dintre TEF și VmeanFS în VP a fost pozitivă ($p<0,05$).

Corelarea dintre nivelurile aldosteronului seric, activității reninei plasmatice, ET-1 serice, PGE-2 serice, indicilor biochimici hepatici principali și stadiul evolutiv al cirozei hepatice cu unii parametri ai hemodinamicii hepatice este prezentată în tabelul 4.8.

Tabelul 4.8

Corelarea dintre nivelurile aldosteronului seric, activității reninei plasmatice, ET-1 serice, PGE-2 serice, indicilor biochimici hepatici principali și stadiul evolutiv al cirozei hepatice cu parametrii hemodinamicii hepatice ($r\pm mr$)

Parametri	Diametrul VP	VmeanFS în VP	VoFS în VP	IR în AH
Aldosteronul	0,31$\pm$0,087**	-0,24$\pm$0,042*	0,13 $\pm$ 0,047	0,23$\pm$0,047*
Activitatea reninei	0,28$\pm$0,071**	-0,23$\pm$0,053*	0,17 $\pm$ 0,065	0,24$\pm$0,061*
ET-1	0,33$\pm$0,092**	-0,25$\pm$0,051*	0,18 $\pm$ 0,042	0,25$\pm$0,051*
PGE-2	-0,35$\pm$0,097***	0,23$\pm$0,049*	-0,16 $\pm$ 0,051	-0,37$\pm$0,048***
Bilirubina totală	0,18 $\pm$ 0,091	0,14 $\pm$ 0,092	0,23$\pm$0,089*	0,25$\pm$0,031*
Protrombina	-0,24$\pm$0,089*	0,07 $\pm$ 0,094	-0,22$\pm$0,089*	-0,33$\pm$0,081**
Albuminele	-0,39$\pm$0,079***	0,04 $\pm$ 0,094	-0,20 $\pm$ 0,090	-0,32$\pm$0,079**
Trombocitele	-0,03 $\pm$ 0,094	0,15 $\pm$ 0,092	-0,13 $\pm$ 0,092	-0,30$\pm$0,071**
Scorul Child-Pugh	0,36$\pm$0,092***	-0,41$\pm$0,093***	-0,27 $\pm$ 0,047	0,37$\pm$0,047***

Notă: **r** – indice de corelație, **mr** – eroarea indicelui de corelație,

* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$; **** – $<0,0001$.

Diametrul VP a corelat pozitiv și semnificativ cu nivelurile aldosteronului seric ($p<0,01$), cu activitatea reninei plasmatice ($p<0,01$) și cu ET-1 serică ($p<0,01$), iar cu PGE-2 serică a corelat negativ și foarte puternic ($p<0,001$). A fost depistată o corelație negativă a diametrului VP cu protrombina ($p<0,05$) și cu albuminele serice ($p<0,001$). Scorul Child-Pugh a fost într-o corelație pozitivă și foarte semnificativă cu diametrul VP ($p<0,001$).

VmeanFS în VP a corelat negativ cu aldosteronul seric ($p<0,05$), cu activitatea reninei plasmatice ($p<0,05$), cu ET-1 serică ($p<0,05$) și foarte semnificativ cu scorul Child-Pugh ($-0,41\pm0,093$, $p<0,001$). Corelarea dintre VmeanFS în VP și PGE-2 serică a fost depistată pozitivă ($0,23\pm0,049$, $p<0,05$).

VoFS în VP a corelat pozitiv cu bilirubinemia ($p<0,05$) și negativ cu protrombina ($p<0,05$).

IR în AH a corelat pozitiv cu aldosteronul seric ($p<0,05$), cu activitatea reninei plasmatice ($p<0,05$), cu ET-1 serică ($p<0,05$), cu bilirubina totală serică ($p<0,05$) și foarte semnificativ cu scorul Child-Pugh ($p<0,001$). Corelare negativă a IR în AH a fost depistată cu PGE-2 serică ($p<0,001$), cu protrombina ($p<0,01$), cu albuminele serice ($p<0,01$) și cu nivelul trombocitelor în sângele periferic ($p<0,01$).

4.5. Concluzii la capitolul 4

1. La pacienții cu ciroză hepatică au fost atestate modificări ale SRAA. Aldosteronul seric și activitatea reninei plasmatice s-au depistat semnificativ crescute la pacienții cu ciroză hepatică, în comparație cu pacienții cu hepatită cronică. Atât nivelul seric al aldosteronului, cât și al activității reninei plasmatice este semnificativ elevat în ciroza decompensată, comparativ cu ciroza compensată.
2. ET-1 serică este crescută la pacienții cu ciroză hepatică, în raport cu pacienții cu hepatită cronică. Au fost depistate diferențe semnificative ale nivelului seric al ET-1 la pacienții cu diferite stadii evolutive ale cirozei hepatice: la pacienții cu ciroză decompensată ET-1 serică este elevată semnificativ, în comparație cu ciroza compensată. Deci pe măsura progresării procesului patologic în ficat, ET-1 crește semnificativ.
3. Nivelul seric al PGE-2 a fost depistat redus semnificativ la pacienții cu ciroză hepatică, în comparație cu pacienții cu hepatită cronică. Este important de menționat că concentrația serică a vasodilatatorului local PGE-2 este redusă semnificativ la pacienții cu ciroză decompensată, față de pacienții cu ciroză compensată.

4. Au fost constatate diferențe semnificative ale transaminazelor la pacienții cu hepatită cronică atât în comparație cu persoanele sănătoase, cât și în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică cu diferit stadiu al procesului cirotic: ALAT și ASAT au fost determinate crescute semnificativ în lotul de pacienți cu hepatită cronică versus subiecții sănătoși și versus pacienții cu ciroză hepatică. În ciroza hepatică transaminazele descresc pe măsură ce ciroza hepatică progresează, devenind normale în ciroza hepatică clasa Child-Pugh C.
5. Bilirubinemia totală serică a fost depistată elevată semnificativ la pacienții cu hepatită cronică, în comparație cu subiecții sănătoși și în raport cu pacienții cu ciroză hepatică. A fost constatat că nivelul seric al bilirubinei totale crește, atingând valorile cele mai crescute în ciroza hepatică clasa Child-Pugh C.
6. Nivelurile protrombinei și albuminei serice, precum și nivelul de trombocite în sângele periferic, sunt normale la subiecții sănătoși și la pacienții cu hepatită cronică, însă descresc semnificativ în ciroza hepatică. Protrombina, albuminele serice și trombocitele în sângele periferic descresc semnificativ, pe măsură ce procesul cirotic avansează.
7. 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 diametrele AD și 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.
8. Activitatea reninei plasmatice a avut o corelație pozitivă cu IC, cu VTD al VS, cu diametrele AD și VD, VP și cu IR în AH. Corelație negativă a activității reninei plasmatice a fost depistată cu Pmean, cu RVP, cu TEF și cu VmeanFS în VP.
9. 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.
10. 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 diametrul AD, cu diametrul VD, cu diametrul VP și cu IR în AH.
11. Bilirubina totală serică a corelat pozitiv cu VoFS în VP și cu IR în AH și a corelat negativ cu TEF. Protrombina, albuminele serice și nivelul trombocitelor în sângele periferic au corelat pozitiv cu Pmean și cu RVP. TEF, de asemenea, 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 fost în corelație negativă și semnificativă cu FCC, cu IC, cu VTD al VS, cu diametrele AD și a VD, cu durata intervalului QT. Diametrul VP a corelat negativ cu protrombina și a corelat foarte puternic cu albuminele serice. Protrombina, albuminele serice și nivelul trombocitelor în sângele periferic au corelat negativ și semnificativ cu IR în AH.

12. Scorul Child-Pugh a corelat pozitiv cu FCC, cu IC, cu VTD al VS, cu diametrele AD și 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 o corelație foarte puternică cu VmeanFS în VP.
13. 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.
14. Analizând rezultatele cercetării prezentate în acest capitol s-au constatat următoarele: pe măsură ce procesul cirotic avansează, au loc activarea SRAA, elevarea nivelului seric al ET-1, descreșterea nivelului seric al vasodilatatorului local PGE-2, creșterea VTD al VS, micșorarea raportului E/A, creșterea diametrului AD și al VD, prelungirea intervalului QT, reducerea TEF, dilatarea diametrului VP, reducerea VmeanFS în VP și creșterea IR în AH.

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

Pacienții cu ciroză hepatică au fost divizați în cinci subgrupe în funcție de metoda de tratament aplicată timp de șase luni: pacienții din subgrupa 1 au administrat propranolol (n=51), pacienții din subgrupa 2 – carvedilol (n=52), pacienții din subgrupa 3 au administrat losartan (n=51), pacienții din subgrupa 4 – tratament combinat cu propranolol și losartan (n=52) și pacienții din subgrupa 5 au administrat tratament standard care nu includea niciunul dintre medicamentele enumerate mai sus (n=52).

Pacienții din subgrupa 1 au administrat propranolol în doze 30-120 mg/24 ore divizate în trei prize. Doza propranololului a fost apreciată individual, inițial administrându-se 30 mg/zi, după care doza a fost majorată până la atingerea reducerii FCC cu 25% din inițial.

În tabelul 5.1 este prezentată dinamica indicilor hemodinamici principali ai pacienților cu ciroză hepatică peste 1 lună și peste 6 luni de tratament cu propranolol.

Tabelul 5.1

Dinamica indicilor hemodinamici principali a pacienților cu ciroză hepatică peste 1 lună de tratament și peste 6 luni de tratament cu propranolol (M±m)

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament	Peste 6 luni de tratament
FCC (bătăi/min)	87,2±1,5	63,2±1,2***	61,9±1,3###
TAS (mmHg)	123,1±1,8	107,2±1,7***	105,1±2,1###
TAD (mmHg)	77,7±1,7	66,2±1,2***	65,3±0,9###
Pmean (mmHg)	92,8±1,6	79,9±1,8**	78,6±1,6##
RVP (UC)	28,8±1,5	28,4±1,4	28,4±1,6

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.

Conform rezultatelor studiului, FCC s-a redus semnificativ în urma tratamentului cu propranolol peste 1 lună de tratament ($p < 0,0001$) și peste 6 luni de tratament ($p < 0,0001$), în comparație cu valorile medii inițiale. Nu a fost depistată diferență semnificativă ale valorilor medii ale FCC peste 6 luni de tratament, în comparație cu valorile medii ale FCC peste 1 lună de tratament ($p > 0,05$).

TAS și TAD au descrescut semnificativ în urma tratamentului cu propranolol peste 1 lună de tratament ($p < 0,0001$) și, respectiv, peste 6 luni de tratament ($p < 0,0001$), comparativ cu valorile medii inițiale. Diferență semnificativă dintre valorile medii ale TAS și TAD înregistrate peste 1 lună de tratament cu propranolol și, respectiv, peste 6 luni de tratament cu propranolol nu a fost depistată ($p > 0,05$).

Valorile medii ale Pmean s-au redus semnificativ peste 1 lună ($p < 0,01$) și, respectiv, peste 6 luni de tratament cu propranolol ($p < 0,01$), în comparație cu valorile medii inițiale. De asemenea, nu a fost depistată diferență semnificativă a Pmean peste 6 luni de tratament, în comparație cu Pmean peste 1 lună de tratament ($p > 0,05$).

RVP nu s-a modificat semnificativ pe parcursul tratamentului cu propranolol.

În tabelul 5.2 este prezentată dinamica indicilor ecocardiografici a funcției părții stângi a cordului peste 1 lună și peste 6 luni de tratament cu propranolol.

Diametrul AS a descrescut semnificativ peste 1 lună de tratament cu propranolol ($p < 0,05$) și 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 tratament cu propranolol, în comparație cu valorile medii 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 în comparație 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 diferență semnificativă dintre valorile medii ale IC peste 1 de tratament cu propranolol și peste 6 luni de tratament cu propranolol ($p > 0,05$).

Dinamica parametrilor principali ce caracterizează funcția părții stângi a cordului 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 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
FE a VS (%)	68,9 $\pm$ 1,0	68,1 $\pm$ 1,2	66,5 $\pm$ 0,9
IC (l/min/m ²)	3,22 $\pm$ 0,15	2,81 $\pm$ 0,12**	2,77 $\pm$ 0,17###
Vmax E (m/s)	0,67 $\pm$ 0,04	0,65 $\pm$ 0,05	0,68 $\pm$ 0,06
Vmax A (m/s)	0,71 $\pm$ 0,05	0,68 $\pm$ 0,03	0,67 $\pm$ 0,04
Raportul E/A	0,94 $\pm$ 0,07	0,95 $\pm$ 0,08	1,01 $\pm$ 0,08#, &
TRIV (ms)	94,1 $\pm$ 2,7	94,7 $\pm$ 2,9	94,6 $\pm$ 2,5

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.

Raportul E/A a crescut semnificativ peste 6 luni de tratament cu propranolol, în comparație cu valorile inițiale și cu valorile raportului E/A peste 1 lună de tratament ($p < 0,05$).

TRIV nu s-a modificat semnificativ pe durata de administrare a terapiei cu propranolol.

În tabelul 5.3 este prezentată dinamica indicilor ecocardiografici a funcției părții drepte a cordului.

Tabelul 5.3

Dinamica parametrilor principali ce caracterizează funcția părții drepte a cordului și presiunea sitolică în artera pulmonară 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 AD (cm)	4,23±0,06	4,09±0,07**	3,96±0,09##, &
Diametrul VD (cm)	2,56±0,06	2,53±0,05	2,51±0,04
Diametrul VCI (cm)	1,84±0,05	1,78±0,05	1,75±0,06
TAFP (ms)	128,1±4,2	137,1±3,9*	139,3±4,4#
PSAP (mmHg)	23,6±0,8	24,2±0,9	23,9±1,0

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.

Conform rezultatelor studiului prezentate în tabelul 5.3, diametrul AD a descrescut semnificativ peste 1 lună de tratament cu propranolol ($p < 0,01$) și peste 6 luni de tratament cu propranolol ($p < 0,01$). Este important de menționat următoarele: 6 luni de tratament cu propranolol a micșorat semnificativ diametrul AD, în comparație cu valorile medii ale diametrului AD peste 1 lună de tratament ($p < 0,05$).

A fost constatată prelungirea TAFP peste 1 lună ($p < 0,05$) și peste 6 luni de tratament cu propranolol ($p < 0,05$), în comparație cu valorile inițiale.

Nu a fost depistată o dinamică semnificativă a valorilor medii ale diametrului VD și ale diametrului VCI și ale PSAP pe durata de administrare a tratamentului cu propranolol.

În tabelul 5.4 este prezentată dinamica intervalului QTc, TEEF și TEF la pacienții cu ciroză hepatică inițial, peste 1 lună și peste 6 luni de tratament cu propranolol.

Dinamica intervalului QTc, TEEF și TEF 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
Intervalul QTc (ms)	503±48	452±44*	445±46#
TEEF (min)	5,31±0,39	7,08±0,41***	7,55±0,45###
TEF (METs)	5,59±0,38	7,47±0,42***	7,51±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.

Intervalul QTc s-a redus semnificativ peste 1 lună de tratament cu propranolol ($p < 0,05$) și această reducere s-a menținut și peste 6 luni de tratament cu propranolol ($p < 0,05$).

TEEF și TEF au crescut foarte semnificativ chiar de la prima lună de tratament cu propranolol ($p < 0,0001$) și această creștere s-a menținut și la a 6-a lună de tratament cu propranolol ($p < 0,0001$).

În tabelul 5.5 sunt prezentate rezultatele cercetării cu referire la hemodinamica hepatică pe durata de administrare a tratamentului cu propranolol.

Diametrele VP și VSp au descrescut semnificativ peste 1 lună de tratament cu propranolol ($p < 0,01$) și, respectiv, peste 6 luni de tratament cu propranolol ($p < 0,01$), în comparație cu valorile inițiale. S-a depistat o reducere semnificativă a valorilor medii a diametrului VP și a diametrului VSp peste 6 luni de tratament cu propranolol, în comparație cu valorile medii ale acelorași parametri peste 1 lună de administrare a propranololului ($p < 0,05$).

VmeanFS în VP, în VSp și în AH nu s-a modificat semnificativ pe durata terapiei cu propranolol.

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

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±0,5	12,8±0,4**	12,1±0,5##, &
Diametrul VSp (mm)	11,1±0,4	10,2±0,5**	9,3±0,3##, &
Diametrul AH (mm)	5,1±0,1	5,0±0,1	5,1±0,1
VmeanFS în VP (cm/s)	11,5±0,9	11,1±0,8	10,9±0,8
VmeanFS în VSp (cm/s)	14,2±0,7	13,7±0,5	13,2±0,6
VmeanFS în AH (cm/s)	31,6±3,2	30,2±2,6	29,7±2,8
VoFS în VP (ml/min)	1163,5±108,1	983,2±81,3**	956,4±87,1##
VoFS în VSp (ml/min)	859,3±97,9	621,6±71,2**	601,3±78,3##
VoFS în AH (ml/min)	431,3±58,1	365,1±45,1	376,8±49,7
IR în AH	0,78±0,016	0,75±0,012	0,77±0,017
IP în AH	1,64±0,025	1,63±0,021	1,61±0,023

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.

Tratamentul cu propranolol nu a modificat semnificativ VoFS, IR și IP în AH.

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

În tabelul 5.6 este prezentată dinamica indicilor hemodinamici principali ai pacienților cu ciroză hepatică peste 1 lună și peste 6 luni de tratament cu carvedilol.

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###
TAS (mmHg)	125,2 $\pm$ 2,1	109,7 $\pm$ 1,9***	106,5 $\pm$ 1,7###
TAD (mmHg)	78,3 $\pm$ 1,9	67,5 $\pm$ 1,4***	68,1 $\pm$ 1,3###
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

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.

Conform rezultatelor prezentate în tabelul 5.6 se poate constata că, administrarea carvedilolului la pacienții cu ciroză hepatică a redus foarte semnificativ FCC, TAS și TAD 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 ($p > 0,05$).

RVP s-a redus, dar nu semnificativ pe durata tratamentului cu carvedilol ($p > 0,05$).

În tabelul 5.7 este prezentată dinamica parametrilor principali ce caracterizează funcția părții stângi a cordului la pacienții cu ciroză hepatică peste 1 lună și peste 6 luni de tratament cu carvedilol.

Dinamica parametrilor principali ce caracterizează funcția părții stângi a cordului 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 AS (cm)	3,93±0,09	3,75±0,07*	3,53±0,05##, &
VTD al VS (ml)	118,7±4,9	113,8±4,8	102,1±3,9#, &
VTs al VS (ml)	38,1±2,6	36,8±3,3	35,5±2,3
FE a VS (%)	70,3±1,8	67,8±1,4	68,5±1,1
IC (l/min/m ²)	3,35±0,18	2,98±0,14**	3,02±0,18###
Vmax E (m/s)	0,64±0,04	0,65±0,04	0,70±0,06#
Vmax A (m/s)	0,70±0,05	0,67±0,05	0,66±0,04
Raportul E/A	0,91±0,08	0,97±0,07	1,06±0,08#, &
TRIV (ms)	95,1±2,3	94,8±2,6	94,5±2,2

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 carvedilol ($p < 0,05$) și a continuat să descrească 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 valorilor 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 ($p < 0,01$).

Raportul E/A a crescut semnificativ peste 6 luni de tratament cu carvedilol, în comparație cu valorile inițiale ($p<0,05$) și cu valorile depistate la 1 lună de tratament ($p<0,05$). TRIV nu s-a modificat semnificativ pe perioada de administrare a terapiei cu carvedilol ($p>0,05$).

În tabelul 5.8 sunt prezentate rezultatele studiului cu referire la dinamica indicilor ecocardiografici ce caracterizează funcția părții drepte a cordului.

Tabelul 5.8

Dinamica parametrilor principali ce caracterizează funcția părții drepte a cordului și presiunea în AP 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 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
Diametrul VCI (cm)	1,83 $\pm$ 0,06	1,80 $\pm$ 0,04	1,76 $\pm$ 0,07
TAFP (ms)	126,8 $\pm$ 4,6	135,3 $\pm$ 4,2*	140,7 $\pm$ 4,4#
PSAP (mmHg)	22,9 $\pm$ 0,9	23,5 $\pm$ 0,7	23,3 $\pm$ 0,8

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 carvedilolului a descrescut semnificativ diametrul AD peste 1 lună de tratament ($p<0,01$) și peste 6 luni de tratament ($p<0,01$) în comparație cu valorile inițiale, determinându-se o diferență semnificativă între valorile medii ale diametrului AD peste 6 luni de tratament și cele de peste 1 lună de tratament ($p<0,05$).

TAFP a fost depistat prelungit semnificativ peste 1 lună de tratament cu carvedilol ($p<0,05$) și peste 6 luni de tratament cu carvedilol ($p<0,05$), în comparație cu valorile inițiale.

Tratamentul cu carvedilol nu a modificat semnificativ diametrul VD, diametrul VCI și PSAP.

În tabelul 5.9 este prezentată dinamica duratei intervalului QTc, a TEEF și a TEF la pacienții cu ciroză hepatică peste 1 lună și peste 6 luni de administrare a carvedilolului.

Tabelul 5.9

Dinamica intervalului QTc, a TEEF și a TEF 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
Intervalul QTc (ms)	495±45	456±46*	441±42#
TEEF (min)	5,34±0,39	7,17±0,38***	7,44±0,45###
TEF (METs)	5,55±0,36	7,51±0,43***	7,54±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.

Durata intervalului QTc s-a scurtat semnificativ în urma tratamentului cu carvedilol timp de 1 lună și această modificare s-a menținut și peste 6 luni de tratament ($p < 0,05$).

TEEF și TEF s-au ameliorat foarte semnificativ chiar peste 1 lună de tratament și s-a menținut și peste 6 luni de administrare a carvedilolului ($p < 0,0001$).

În tabelul 5.10 este reprezentată dinamica indicilor hemodinamicii hepatice la pacienții cu ciroză hepatică peste 1 lună și peste 6 luni de tratament cu carvedilol.

Diametrele VP și al VSp au descrescut semnificativ peste 1 lună de tratament cu carvedilol și au continuat să descrească semnificativ și peste 6 luni de terapie.

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

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####, &
Diametrul VSp (mm)	11,3 $\pm$ 0,5	10,0 $\pm$ 0,6**	9,4 $\pm$ 0,4##, &
Diametrul AH (mm)	5,2 $\pm$ 0,2	5,1 $\pm$ 0,1	5,1 $\pm$ 0,1
VmeanFS în VP (cm/s)	11,9 $\pm$ 0,8	14,5 $\pm$ 0,7*	14,9 $\pm$ 0,9##
VmeanFS în VSp (cm/s)	15,3 $\pm$ 0,9	17,8 $\pm$ 0,5*	19,1 $\pm$ 0,8##
VmeanFS în AH (cm/s)	32,2 $\pm$ 3,2	33,6 $\pm$ 2,7	33,9 $\pm$ 2,9
VoFS în VP (ml/min)	1149,9 $\pm$ 101,7	928,3 $\pm$ 79,8**	916,6 $\pm$ 83,3##
VoFS în VSp (ml/min)	865,5 $\pm$ 91,3	605,4 $\pm$ 68,9**	586,8 $\pm$ 73,5##
VoFS în AH (ml/min)	429,8 $\pm$ 54,3	344,3 $\pm$ 47,8	356,3 $\pm$ 45,9
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 scăzut semnificativ peste 1 lună de tratament cu carvedilol ($p < 0,01$) și această scădere 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 tabelul 5.11 este prezentată dinamica indicilor hemodinamici principali ai pacienților cu ciroză hepatică peste 6 luni de tratament cu losartan.

Tabelul 5.11

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
TAS (mmHg)	127,3 $\pm$ 2,6	103,5 $\pm$ 1,9***	104,9 $\pm$ 2,3###
TAD (mmHg)	78,8 $\pm$ 1,9	64,5 $\pm$ 1,4***	65,4 $\pm$ 1,1###
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#

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.

În conformitate cu rezultatele prezentate în tabelul 5.11 se poate de constatat că, FCC nu s-a modificat semnificativ pe durata de administrare a tratamentului cu losartan.

TAS și TAD au scăzut foarte semnificativ peste 1 lună de tratament cu losartan ($p < 0,0001$) și acești parametri se mențin aproximativ la același nivel și peste 6 luni de terapie ($p < 0,0001$). Pmean, de asemenea, s-a depistat redusă semnificativ peste 1 lună de tratament cu losartan ($p < 0,01$) și, respectiv, peste 6 luni de tratament cu losartan ($p < 0,01$).

Administrarea losartanului a redus semnificativ RVP peste 1 lună de tratament, în comparație cu nivelurile inițiale ($p < 0,05$) și s-a menținut aproximativ la același nivel și la 6 luni de tratament.

În tabelul 5.12 este prezentată dinamica indicilor ecocardiografici ce caracterizează funcția părții stângi a cordului peste 1 lună și peste 6 luni de tratament cu losartan.

Tabelul 5.12

Dinamica parametrilor principali ce caracterizează funcția părții stângi a cordului la pacienții cu ciroză hepatică peste 1 lună și peste 6 luni de tratament cu losartan (M±m)

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament	Peste 6 luni de tratament
Diametrul AS (cm)	3,87±0,06	3,69±0,08*	3,52±0,05##, &
VTD al VS (ml)	120,1±4,9	117,3±4,5	97,2±3,6#, &
VTS al VS (ml)	39,4±2,7	36,5±2,2	35,5±1,8
FE a VS (%)	69,3±1,2	68,7±1,4	66,8±1,1
IC (l/min/m ²)	3,27±0,18	3,18±0,16	3,14±0,15
Vmax E (m/s)	0,68±0,05	0,66±0,07	0,69±0,08
Vmax A (m/s)	0,71±0,05	0,68±0,05	0,66±0,05
Raportul E/A	0,95±0,06	0,97±0,07	1,05±0,07#, &
TRIV (ms)	95,3±2,8	94,6±2,6	96,1±2,1

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).

FE a VS, IC și TRIV nu s-au modificat semnificativ pe durata de administrare a terapiei cu losartan (p>0,05).

Valorile raportului E/A au crescut semnificativ peste 6 luni de tratament, în comparație cu

valorile inițiale ale raportului E/A ($p<0,05$) și cu valorile raportului E/A peste 1 lună de tratament cu losartan ($p<0,05$).

În tabelul 5.13 sunt prezentate valorile medii ale indicilor ecocardiografici principali ce caracterizează funcția părții drepte a cordului.

Tabelul 5.13

Dinamica parametrilor principali ce caracterizează funcția părții drepte a cordului și presiunea în AP 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 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
Diametrul VCI (cm)	1,84 $\pm$ 0,06	1,80 $\pm$ 0,05	1,74 $\pm$ 0,08
TAFP (ms)	131,7 $\pm$ 6,2	136,3 $\pm$ 6,0*	143,6 $\pm$ 5,8###, &
PSAP (mmHg)	22,9 $\pm$ 0,7	22,4 $\pm$ 0,6	22,7 $\pm$ 0,9

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 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 ($p<0,05$).

TAFP s-a prelungit semnificativ peste 1 lună de tratament cu losartan și peste 6 luni de tratament cu losartan ($p<0,01$), diferența dintre valorile medii ale TAFP peste 6 luni de tratament și valorile medii ale TAFP peste 1 lună de tratament fiind semnificativă ($p<0,05$).

Diametrele VD, VCI și PSAP nu s-au modificat semnificativ pe durata administrării losartanului ($p>0,05$).

A fost evaluată dinamica intervalului QTc, a TEEF și a TEF la pacienții cu ciroză hepatică peste 1 lună, cât și peste 6 luni de tratament cu losartan (tabelul 5.14).

Tabelul 5.14

Dinamica intervalului QTc, TEEF și TEF 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
Intervalul QTc (ms)	499 $\pm$ 47	442 $\pm$ 41**	440 $\pm$ 37##
TEEF (min)	5,45 $\pm$ 0,39	7,48 $\pm$ 0,41***	7,57 $\pm$ 0,47###
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.

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 ($p<0,01$).

TEEF și TEF s-au ameliorat semnificativ deja peste 1 lună de tratament cu losartan ($p<0,0001$) și această ameliorare s-a păstrat și peste 6 luni de tratament cu losartan ($p<0,0001$).

În tabelul 5.15 sunt prezentate rezultatele cercetării cu referire la dinamica parametrilor ecografici ai hemodinamicii hepatice la pacienții cu ciroză hepatică, care au administrat losartan.

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±0,5	12,7±0,4***	12,1±0,3###, &
Diametrul VSp (mm)	11,3±0,4	10,2±0,3***	9,2±0,4###, &
Diametrul AH (mm)	5,2±0,1	5,4±0,4	5,1±0,2
VmeanFS în VP (cm/s)	12,3±0,9	16,3±0,7**	18,5±0,9###, &
VmeanFS în VSp (cm/s)	16,1±1,0	18,9±0,7	21,3±0,9##
VmeanFS în AH (cm/s)	31,8±3,4	34,7±3,1	34,9±3,0
VoFS în VP (ml/min)	919,9±93,9	1118,3±88,9*	1171,6±86,7#
VoFS în VSp (ml/min)	887,3±92,6	614,6±71,2**	592,1±68,3##
VoFS în AH (ml/min)	421,3±45,1	344,3±47,8	358,4±46,2
IR în AH	0,78±0,011	0,67±0,012**	0,60±0,018###, &
IP în AH	1,71±0,032	1,50±0,028*	1,48±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.

Conform rezultatelor prezentate în tabelul 5.15, diametrul VP și al VSp au scăzut 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 și al VSp au scăzut semnificativ peste 6 luni de tratament cu losartan, în comparație cu valorile diametrului VP și al VSp 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 ($p < 0,0001$). S-a depistat o diferență semnificativă dintre valorile medii ale VmeanFS în VSp obținute peste 6 luni de tratament cu losartan și valorile medii ale VmeanFS în VSp obținute peste 1 lună de tratament cu losartan ($p < 0,01$).

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 ($p < 0,05$). VoFS în VSp a scăzut semnificativ peste 1 lună de tratament cu losartan ($p < 0,01$), păstrându-și aproximativ valorile la același nivel și peste 6 luni de terapie cu losartan ($p < 0,01$).

IR în AH a scăzut 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 scăzut 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

În tabelul 5.16 este prezentată dinamica indicilor hemodinamici principali ai pacienților cu ciroză hepatică peste 1 lună și peste 6 luni de tratament combinat cu propranolol și losartan.

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 $\pm$ 1,4	65,3 $\pm$ 1,4***	64,9 $\pm$ 1,3###
TAS (mmHg)	121,4 $\pm$ 2,3	105,3 $\pm$ 1,4***	107,8 $\pm$ 1,8###
TAD (mmHg)	74,1 $\pm$ 1,7	65,3 $\pm$ 1,1***	67,2 $\pm$ 1,2###
Pmean (mmHg)	89,9 $\pm$ 1,5	78,6 $\pm$ 1,4**	80,7 $\pm$ 1,7##
RVP (UC)	26,7 $\pm$ 1,8	28,6 $\pm$ 1,4	29,8 $\pm$ 1,5

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.

Conform dinamicii indicilor prezentați în tabelul 5.16 se atestă că, FCC, TAS și TAD s-au 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 ($p < 0,01$).

RVP nu s-a modificat pe durata de administrare a tratamentului combinat cu propranolol și losartan ($p > 0,05$).

În tabelul 5.17 este prezentată dinamica indicilor ecocardiografici principali ai funcției părții stângi ai cordului.

Dinamica parametrilor principali ce caracterizează funcția părții stângi a cordului 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 AS (cm)	3,93 $\pm$ 0,08	3,72 $\pm$ 0,07*	3,41 $\pm$ 0,04###, &
VTD al VS (ml)	123,2 $\pm$ 5,4	114,8 $\pm$ 4,2	98,8 $\pm$ 3,7#, &
VTS al VS (ml)	39,2 $\pm$ 2,6	38,2 $\pm$ 2,5	36,4 $\pm$ 2,1
FE a VS (%)	69,3 $\pm$ 1,1	63,5 $\pm$ 1,6	64,7 $\pm$ 1,5
IC (l/min/m ²)	3,37 $\pm$ 0,18	2,75 $\pm$ 0,13**	2,71 $\pm$ 0,15##
Vmax E (m/s)	0,68 $\pm$ 0,03	0,66 $\pm$ 0,04	0,69 $\pm$ 0,05
Vmax A (m/s)	0,72 $\pm$ 0,04	0,69 $\pm$ 0,05	0,67 $\pm$ 0,03
Raportul E/A	0,94 $\pm$ 0,06	0,96 $\pm$ 0,07	1,03 $\pm$ 0,09#, &
TRIV (ms)	94,5 $\pm$ 2,5	94,8 $\pm$ 2,7	94,7 $\pm$ 2,6

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 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 ($p < 0,05$).

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 ($p < 0,05$).

În același timp, VTS al VS, FE a VS și TRIV nu s-au modificat pe durata de administrare a tratamentului combinat cu propranolol și losartan ($p > 0,05$).

În tabelul 5.18 este prezentată dinamica indicilor ecocardiografici principali ai funcției părții drepte a cordului pe durata de administrare a terapiei combinate cu propranolol și losartan.

Tabelul 5.18

Dinamica parametrilor principali ce caracterizează funcția părții drepte a cordului și presiunea în AP 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 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
Diametrul VCI (cm)	1,86±0,06	1,79±0,06	1,74±0,08
TAFP (ms)	127,3±4,3	138,2±4,1*	141,5±4,6#
PSAP (mmHg)	22,9±0,8	23,1±0,7	22,8±1,1

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 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 ($p < 0,05$).

TAFP a crescut semnificativ peste 1 lună și peste 6 luni de tratament combinat cu propranolol și losartan ($p < 0,05$).

Terapia combinată cu propranolol și losartan nu a modificat diametrele VD, VCI și PSAP ($p > 0,05$).

În tabelul 5.19 este reprezentată dinamica intervalului QTc, a TEEF și a TEF pe durata de administrare a terapiei combinate cu propranolol și losartan.

Tabelul 5.19

Dinamica intervalului QTc, TEEF și TEF 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
Intervalul QTc (ms)	505 $\pm$ 45	441 $\pm$ 40**	437 $\pm$ 39##
TEEF (min)	5,17 $\pm$ 0,33	7,39 $\pm$ 0,44***	7,63 $\pm$ 0,49###
TEF (METs)	5,58 $\pm$ 0,34	7,68 $\pm$ 0,48***	8,05 $\pm$ 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.

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 ($p < 0,01$).

TEEF și TEF s-au ameliorat foarte semnificativ atât peste 1 lună de tratament combinat cu propranolol și losartan ($p < 0,0001$), cât și peste 6 luni de tratament combinat cu propranolol și losartan ($p < 0,0001$). Nu s-a depistat o diferență semnificativă dintre valorile TEEF și ale TEF obținute peste 6 luni de terapie combinată cu propranolol și losartan și valorile TEEF, precum și ale TEF rezultate peste 1 lună de același tratament ($p > 0,05$).

Rezultatele cercetării cu referire la dinamica parametrilor ecografici ai hemodinamicii hepatice în urma tratamentului combinat cu propranolol și losartan sunt prezentate în tabelul 5.20.

Tabelul 5.20

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±m)

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament	Peste 6 luni de tratament
Diametrul VP (mm)	14,0±0,7	12,6±0,5***	12,0±0,4####, &
Diametrul VSp (mm)	11,9±0,5	10,5±0,4***	9,1±0,5####, &
Diametrul AH (mm)	5,3±0,1	5,2±0,4	5,0±0,3
VmeanFS în VP (cm/s)	11,8±0,7	16,9±0,9**	19,7±0,8####, &
VmeanFS în VSp (cm/s)	16,1±1,0	20,8±0,9**	24,6±0,8####, &
VmeanFS în AH (cm/s)	30,5±3,7	34,6±3,3	37,8±3,1#
VoFS în VP (ml/min)	931,7±99,2	1181,5±95,3*	1265,1±98,3##, &
VoFS în VSp (ml/min)	779,3±95,0	611,6±79,1**	585,1±64,1##
VoFS în AH (ml/min)	425,1±43,6	359,3±46,7	367,1±44,7
IR în AH	0,76±0,014	0,65±0,017**	0,59±0,018####, &
IP în AH	1,68±0,033	1,52±0,029*	1,47±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.

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 descrescut 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 5.20 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 ($p<0,05$).

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 descrească 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 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

În tabelul 5.21 este prezentată dinamica indicilor hemodinamici principali ai pacienților cu ciroză hepatică peste 1 lună și peste 6 luni de administrare a tratamentului standard.

Conform rezultatelor obținute se atestă că, FCC a descrescut, dar nu semnificativ, pe durata de supraveghere a administrării tratamentului standard ($p>0,05$). TAS, TAD, Pmean și RVP nu s-au modificat pe aceeași durată de administrare a terapiei standard ($p>0,05$).

Tabelul 5.21

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

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament	Peste 6 luni de tratament
FCC (bătăi/min)	83,5 $\pm$ 1,7	80,9 $\pm$ 1,3	81,7 $\pm$ 1,5
TAS (mmHg)	125,4 $\pm$ 3,4	123,7 $\pm$ 4,7	124,9,1 $\pm$ 4,1
TAD (mmHg)	75,4 $\pm$ 2,6	76,1 $\pm$ 1,3	75,2 $\pm$ 1,3
Pmean (mmHg)	92,1 $\pm$ 2,9	91,9 $\pm$ 2,8	91,8 $\pm$ 2,6
RVP (UC)	28,6 $\pm$ 1,4	28,9 $\pm$ 1,5	28,7 $\pm$ 1,7

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.

În tabelul 5.22 este prezentată dinamica indicilor ecocardiografici ai funcției părții stângi a cordului peste 1 lună și peste 6 luni de supraveghere a terapiei standard.

**Dinamica parametrilor principali ce caracterizează funcția părții stângi a cordului
la pacienții cu ciroză hepatică peste 1 lună și peste 6 luni de tratament standard (M±m)**

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament	Peste 6 luni de tratament
Diametrul AS (cm)	3,93±0,08	3,89±0,09	3,91±0,05
VTD al VS (ml)	118,1±4,9	116,7±4,6	119,5±4,9
VTS al VS (ml)	38,5±2,6	37,9±2,9	36,7±1,8
FE a VS (%)	68,1±1,2	66,3±1,4	67,4±1,3
IC (l/min/m ²)	3,22±0,15	3,18±0,16	3,20± 0,21
Vmax E (m/s)	0,67±0,06	0,66±0,07	0,68±0,08
Vmax A (m/s)	0,70±0,08	0,69±0,05	0,71±0,06
Raportul E/A	0,96±0,06	0,95±0,09	0,96±0,07
TRIV (ms)	93,9±3,9	94,9±4,2	93,1±4,5

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, VTD și VTS al VS, FE a VS și IC nu s-au modificat semnificativ peste 1 lună și peste 6 luni de administrare a tratamentului standard ($p>0,05$). De asemenea, Vmax E, Vmax A, raportul E/A și TRIV nu s-au modificat semnificativ pe durata de administrare a tratamentului standard ($p>0,05$).

Mai jos este prezentată dinamica indicilor ecocardiografici ai funcției părții drepte a cordului (tabelul 5.23).

Tabelul 5.23

Dinamica parametrilor principali ce caracterizează funcția părții drepte a cordului și presiunea în AP la pacienții cu ciroză hepatică peste 1 lună și peste 6 luni de tratament standard ($M\pm m$)

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament	Peste 6 luni de tratament
Diametrul AD (cm)	4,25±0,08	4,23±0,06	4,20±0,08
Diametrul VD (cm)	2,55±0,07	2,53±0,08	2,52±0,06
Diametrul VCI (cm)	1,86±0,08	1,83±0,06	1,85±0,09
TAFP (ms)	125,8±4,9	127,3±4,2	129,2±4,5
PSAP (mmHg)	23,6±1,2	24,7±0,8	23,6±1,3

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.

Diametrele AD, VD și VCI, TAFP și PSAP nu s-au modificat pe durata de administrare a tratamentului standard ($p>0,05$).

În tabelul 5.24 este prezentată dinamica duratei intervalului QTc, dinamica TEEF și a TEF peste 1 lună și peste 6 luni de administrare a tratamentului standard.

**Dinamica intervalului QTc, TEEF și TEF la pacienții cu ciroză hepatică peste 1 lună
și peste 6 luni de tratament standard (M±m)**

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament	Peste 6 luni de tratament
Intervalul QTc (ms)	503±43	499±47	494±51
TEEF (min)	5,56±0,42	5,48±0,44	5,58±0,48
TEF (METs)	6,11±0,39	6,24±0,42	6,21±0,50

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.

Durata intervalului QTc s-a scurtat, dar nu semnificativ, peste 1 lună și peste 6 luni de administrare a tratamentului standard ($p > 0,05$). TEEF și TEF nu s-au ameliorat semnificativ pe durata de supraveghere a tratamentului standard ($p > 0,05$).

În tabelul 5.25 este prezentată dinamica parametrilor ecografici ai hemodinamicii hepatice pe durata de administrare a tratamentului standard.

Dinamica indicilor ce caracterizează hemodinamica hepatică la pacienții cu ciroză hepatică peste 1 lună și peste 6 luni de tratament standard (M±m)

Parametri	Inițial	Peste 1 lună de tratament	Peste 6 luni de tratament
Diametrul VP (mm)	14,2±0,9	13,9±0,8	14,1±0,7
Diametrul VSp (mm)	11,1±0,7	10,9±0,6	11,2±0,8
Diametrul AH (mm)	5,2±0,2	5,1±0,3	5,1±0,1
VmeanFS în VP (cm/s)	11,7±0,9	11,5±0,6	11,3±0,8
VmeanFS în VSp (cm/s)	14,9±1,1	14,8±0,9	14,7±0,8
VmeanFS în AR (cm/s)	32,5±2,9	33,1±2,3	31,9±3,2
VoFS în VP (ml/min)	1138,6±98,5	1123,1±81,1	1126,8±91,4
VoFS în VSp (ml/min)	859,3±95,1	835,8±72,3	876,3±84,3
VoFS în AH (ml/min)	411,4±49,7	424,6±45,9	416,7±41,1
IR în AH	0,77±0,012	0,75±0,017	0,78±0,014
IP în AH	1,68±0,033	1,66±0,045	1,68±0,048

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.

Diametrele VP, VSp și a AH nu s-au modificat semnificativ nici peste 1 lună, și nici peste 6 luni de administrare a tratamentului standard (p>0,05). Valorile medii ale VmeanFS și ale VoFs în VP, în VSp și în AH pe durata de supraveghere a terapiei standard au rămas aproape neschimbate (p>0,05). IR și IP în AH, de asemenea, nu s-au modificat pe durata de administrare a tratamentului standard (p>0,05).

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

FCC a descrescut semnificativ în subgrupele de administrare a tratamentului cu propranolol, cu carvedilol și a tratamentului combinat cu propranolol și losartan, în comparație cu subgrupele de administrare a tratamentului cu losartan și a tratamentului standard ($p < 0,01$). După cum se vede din figura 5.1, compararea dinamicii valorilor medii ale FCC dintre aceleași subgrupe de studiu peste 6 luni de tratament cu dinamica valorilor medii ale FCC peste 1 lună de tratament nu a depistat diferențe semnificative ($p > 0,05$).

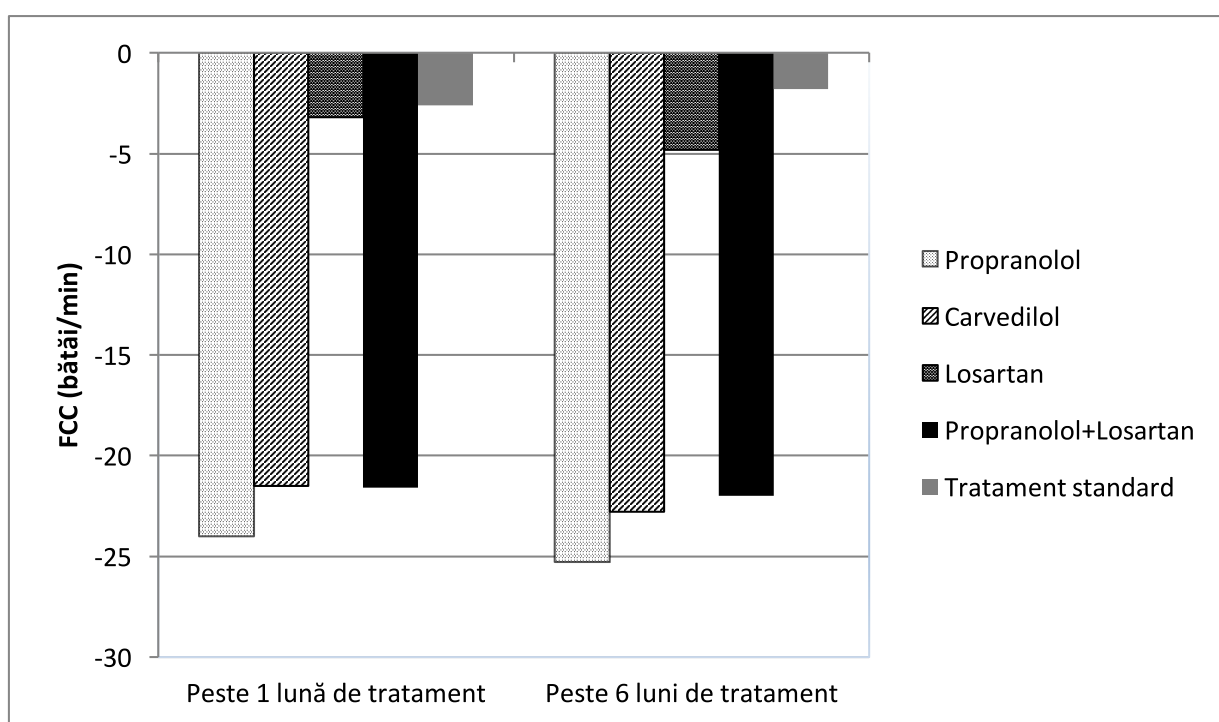


Figura 5.1. Compararea dinamicii FCC în urma administrării propranololului, carvedilolului, losartanului, a terapiei combinate cu propranolol și losartan și a tratamentului standard

În figura 5.2 este reprezentată dinamica P_{mean} peste 1 lună și peste 6 luni de tratament la pacienții din subgrupele de studiu.

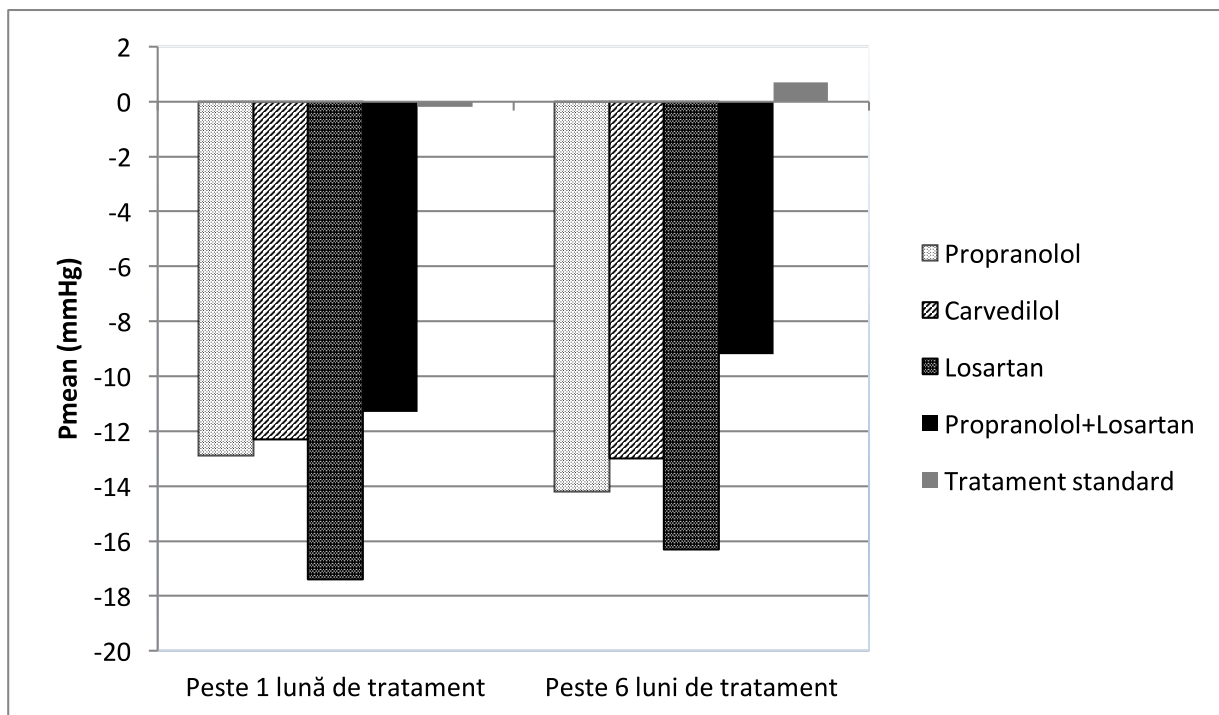


Figura 5.2. Compararea dinamicii tensiunii arteriale medii în urma administrării propranololului, carvedilolului, losartanului, a terapiei combinate cu propranolol și losartan și a tratamentului standard

Pmean a descrescut semnificativ peste 1 lună și peste 6 luni de tratament cu propranolol, cu carvedilol, cu losartan și cu tratament combinat cu propranolol și losartan, în comparație cu subgrupa de administrare a terapiei standard ($p < 0,0001$). Nu au fost găsite diferențe semnificative ale dinamicii valorilor medii ale Pmean dintre subgrupele de administrare a tratamentului cu propranolol, cu carvedilol, cu losartan și cu tratament combinat cu propranolol și losartan ($p > 0,05$). De asemenea, nu au fost depistate diferențe semnificative la compararea dinamicii valorilor medii ale Pmean dintre aceleași subgrupe de studiu peste 6 luni de tratament cu dinamica valorilor medii ale Pmean peste 1 lună de tratament ($p > 0,05$).

În figura 5.3 este prezentată dinamica diametrului AS peste 1 lună și peste 6 luni de tratament la pacienții din subgrupele de studiu. Au fost găsite diferențe semnificative dintre dinamica valorilor medii ale diametrului AS în subgrupele de administrare a propranololului, carvedilolului, losartanului și a terapiei combinate cu propranolol și losartan, în comparație cu subgrupa de administrare a tratamentului standard atât peste 1 lună, cât și peste 6 luni de tratament ($p < 0,0001$).

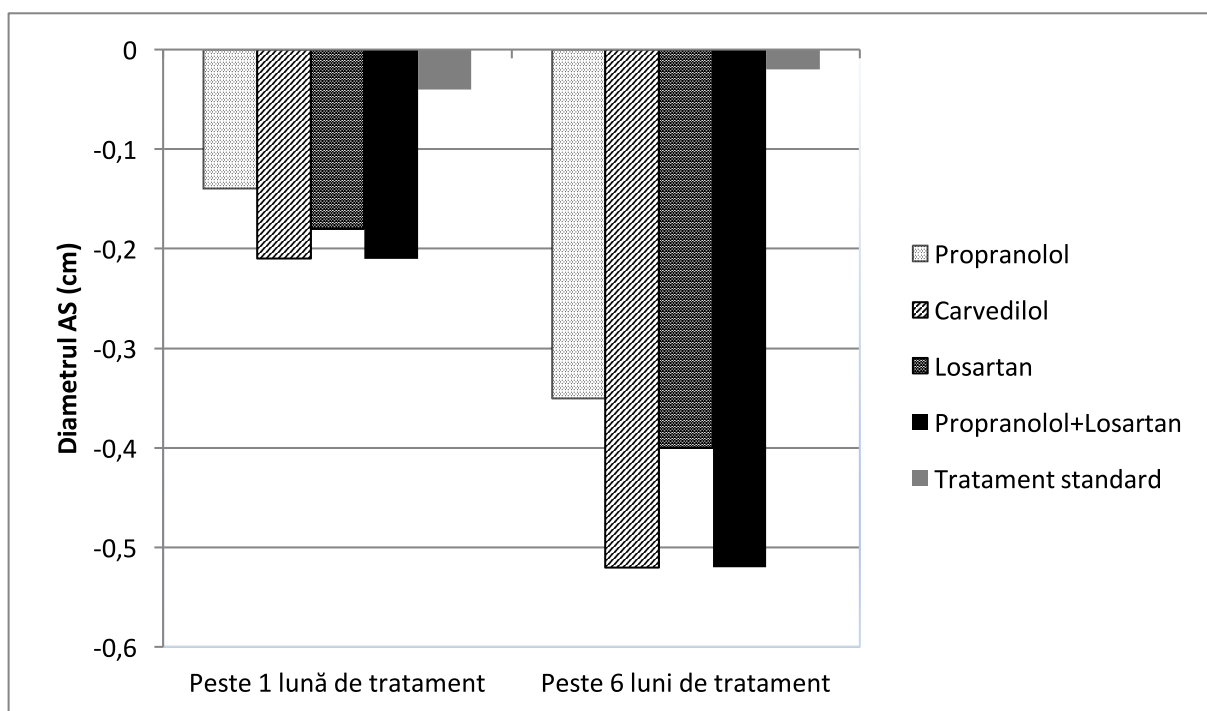


Figura 5.3. Compararea dinamicii diametrului atriului stâng în urma administrării propranololului, carvedilolului, losartanului, a terapiei combinate cu propranolol și losartan și a tratamentului standard

După cum reiese din figura 5.3, compararea dinamicii valorilor medii ale diametrului AS dintre aceleași subgrupe de studiu peste 6 luni de tratament, cu cea a valorilor medii ale diametrului AS peste 1 lună de tratament a stabilit diferențe semnificative în cazul administrării tratamentului cu propranolol, cu carvedilol, cu losartan și a tratamentului combinat cu propranolol și losartan ($p < 0,05$). Au fost depistate diferențe semnificative ale dinamicii diametrului AS peste 6 luni de tratament cu carvedilol și de terapie combinată cu propranolol și losartan, în comparație cu dinamica diametrului AS peste 6 luni de administrare a propranololului și losartanului ($p < 0,05$).

În figura 5.4 este prezentată dinamica VTD al VS peste 1 lună de tratament și peste 6 luni de tratament la pacienții din subgrupele de studiu. VTD al VS a descrescut semnificativ în subgrupa de administrare a carvedilolului și în subgrupa de administrare a tratamentului combinat cu propranolol și losartan, față de subgrupa de administrare a tratamentului cu propranolol ($p < 0,05$), cu losartan ($p < 0,05$) și cu subgrupa de administrare a tratamentului standard ($p < 0,01$). Datele obținute peste 6 luni de tratament diferă față de cele obținute peste 1 lună de tratament: peste 6 luni de tratament VTD al VS a descrescut semnificativ în subgrupa de administrare a tratamentului cu losartan și în subgrupa de administrare a tratamentului combinat cu propranolol și losartan, în

comparație cu subgrupele de administrare a tratamentului cu propranolol ($p<0,05$), cu carvedilol ($p<0,05$) și a tratamentului standard ($p<0,0001$). La rândul ei, dinamica VTD al VS în subgrupele de administrare a tratamentului cu propranolol și cu carvedilol a fost diferită semnificativ, în comparație cu tratamentul standard ($p<0,01$).

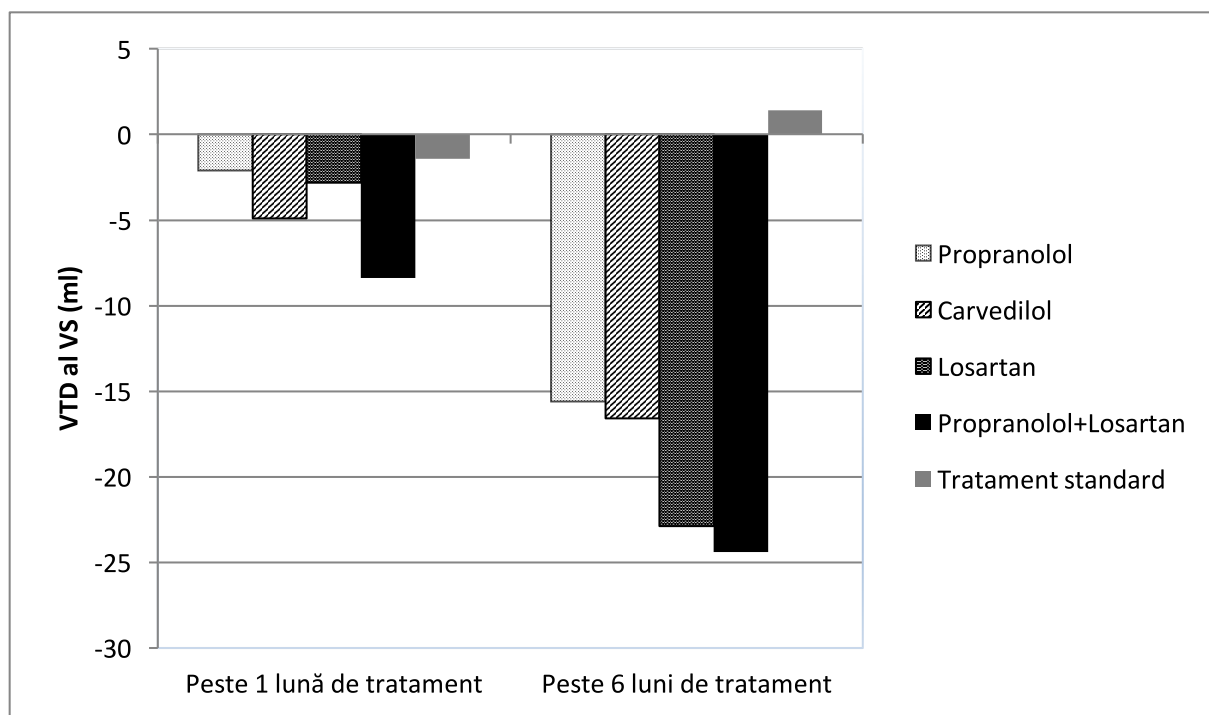


Figura 5.4. Compararea dinamicii VTD al VS în urma administrării propranololului, carvedilolului, losartanului, a terapiei combinate cu propranolol și losartan și a tratamentului standard

Compararea dinamicii VTD al VS depistate peste 6 luni de tratament cu dinamica VTD al VS obținută peste 1 lună de terapie dintre aceleași subgrupe de studiu a evidențiat diferențe semnificative, cu excepția subgrupe de administrare a tratamentului standard. Cea mai valoroasă a fost reducerea VTD al VS în subgrupa de administrare a losartanului și a tratamentului combinat cu propranolol și losartan ($p<0,01$). Semnificative au fost și diferențele dintre dinamica VTD al VS peste 6 luni de tratament și cea a VTD al VS peste 1 lună de tratament în subgrupele de administrare a propranololului și losartanului ($p<0,05$).

În figura 5.5 este reprezentată dinamica IC peste 1 lună și peste 6 luni de administrare a tratamentului cu propranolol, cu carvedilol, cu losartan, a terapiei combinate cu propranolol și losartan și a tratamentului standard. Atât peste 1 lună de tratament, cât și peste 6 luni de tratament IC a descrescut semnificativ la pacienții din subgrupele de administrare a propranololului, carvedilolului și a tratamentului combinat cu propranolol și losartan, în comparație cu administrarea tra-

tamentului cu losartan și al tratamentului standard ($p < 0,05$). Compararea dinamicii valorilor medii ale IC dintre aceleași subgrupe de studiu peste 6 luni de tratament cu dinamica valorilor medii ale IC peste 1 lună de tratament nu a depistat diferențe semnificative ($p > 0,05$).

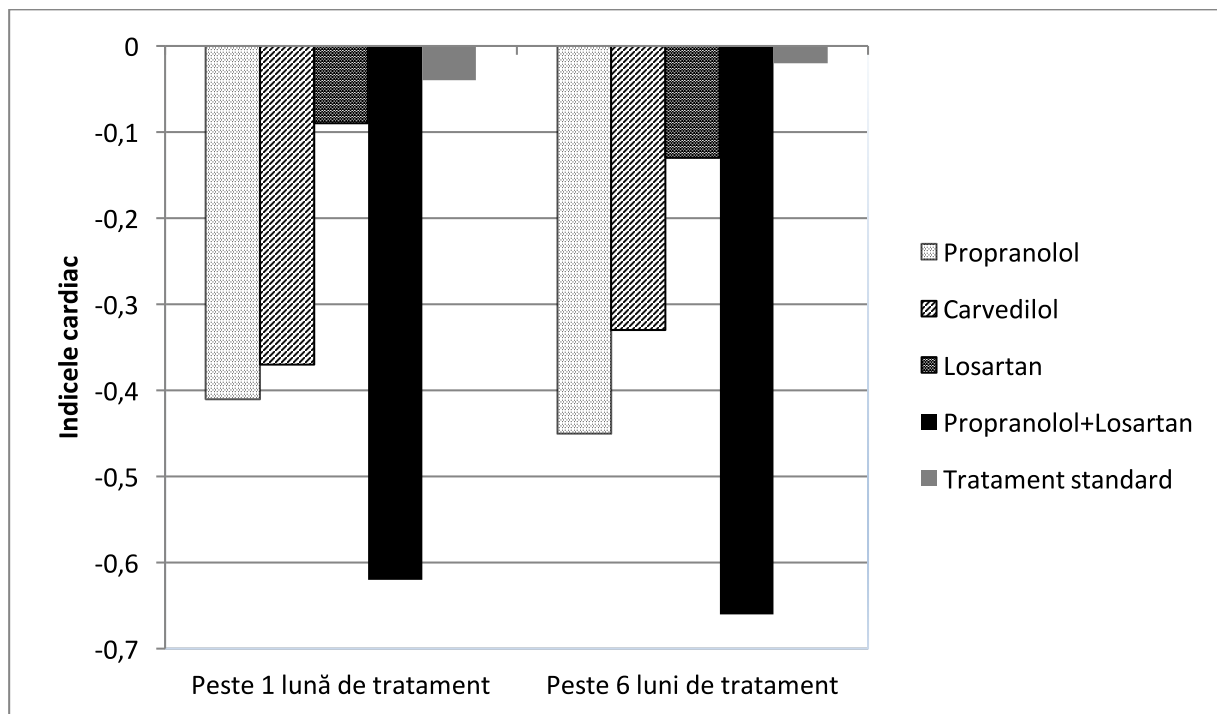


Figura 5.5. Compararea dinamicii indicelui cardiac în urma administrării propranololului, carvedilolului, losartanului, a terapiei combinate cu propranolol și losartan și a tratamentului standard

În figura 5.6 este reprezentată dinamica raportului E/A pe durata de supraveghere a administrării tratamentului cu propranolol, cu carvedilol, cu losartan, a terapiei combinate cu propranolol și losartan și a tratamentului standard.

Dinamica raportului E/A a fost semnificativă peste 1 lună și peste 6 luni de tratament cu propranolol, cu carvedilol, cu losartan, cu tratament combinat cu propranolol și losartan, în comparație cu tratamentul standard ($p < 0,01$). S-a depistat o diferență semnificativă a dinamicii raportului E/A la pacienții din subgrupa de administrare a carvedilolului, în comparație cu cea a raportului E/A la pacienții care au administrat propranolol, losartan și tratament combinat cu propranolol și losartan atât peste 1 lună, cât și peste 6 luni de tratament ($p < 0,05$).

Compararea efectuată dintre aceleași subgrupe de tratament nu a identificat diferențe semnificative ale dinamicii raportului E/A obținute peste 6 luni de tratament versus dinamicii raportului E/A rezultate peste 1 lună de tratament ($p>0,05$).

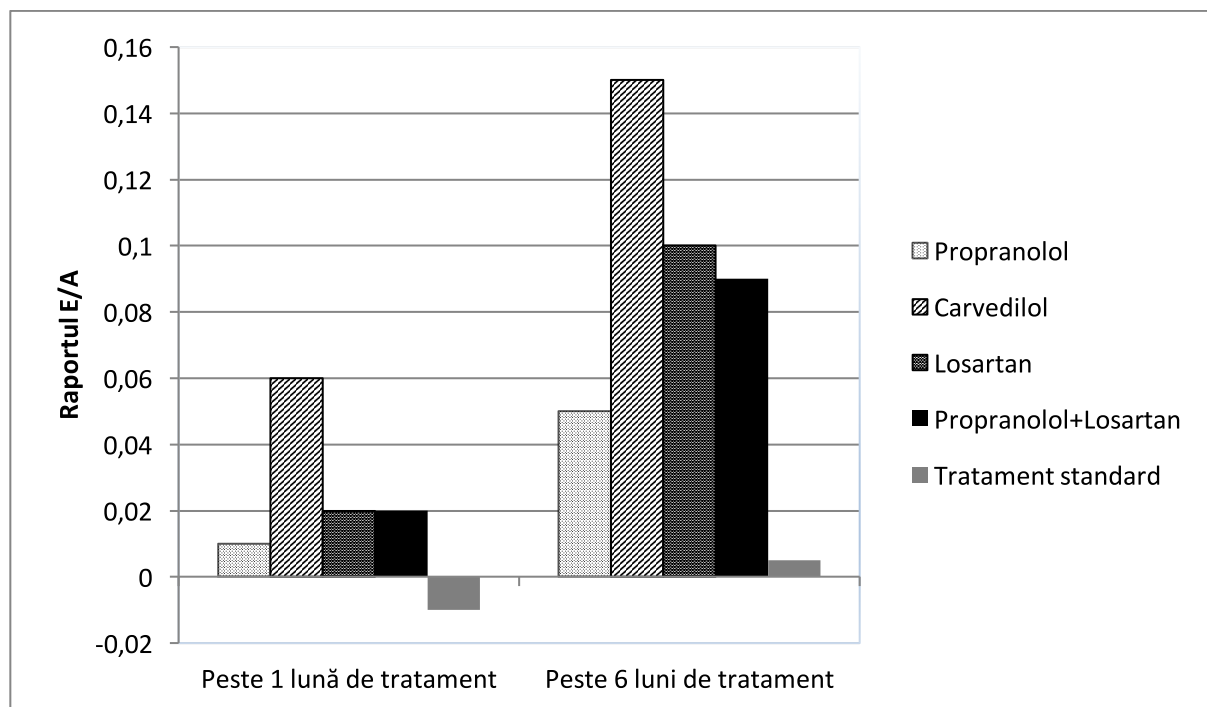


Figura 5.6. Compararea dinamicii raportului E/A în urma administrării propranololului, carvedilolului, losartanului, a terapiei combinate cu propranolol și losartan și a tratamentului standard

În figura 5.7 este reprezentată dinamica diametrului AD peste 1 lună și peste 6 luni de administrare a tratamentului cu propranolol, cu carvedilol, cu losartan, a tratamentului combinat cu propranolol și losartan și a tratamentului standard. Diametrul AD a descrescut semnificativ în subgrupele de administrare a tratamentului cu propranolol, cu carvedilol, cu losartan și a tratamentului combinat cu propranolol și losartan, în comparație cu subgrupa de tratament standard ($p<0,05$).

Nu au fost depistate diferențe semnificative ale diametrului AD dintre subgrupele de administrare a tratamentului cu propranolol, cu carvedilol, cu losartan și a tratamentului combinat cu propranolol și losartan nici peste 1 lună și nici peste 6 luni de tratament ($p>0,05$). Efectuarea comparației dintre aceleași subgrupe de studiu ale dinamicii diametrului AD peste 6 luni de tratament versus dinamicii diametrului AD peste 1 lună de tratament a depistat diferențe semnificative în cazul administrării propranololului, carvedilolului, losartanului și tratamentului combinat cu propranolol și losartan ($p<0,05$).

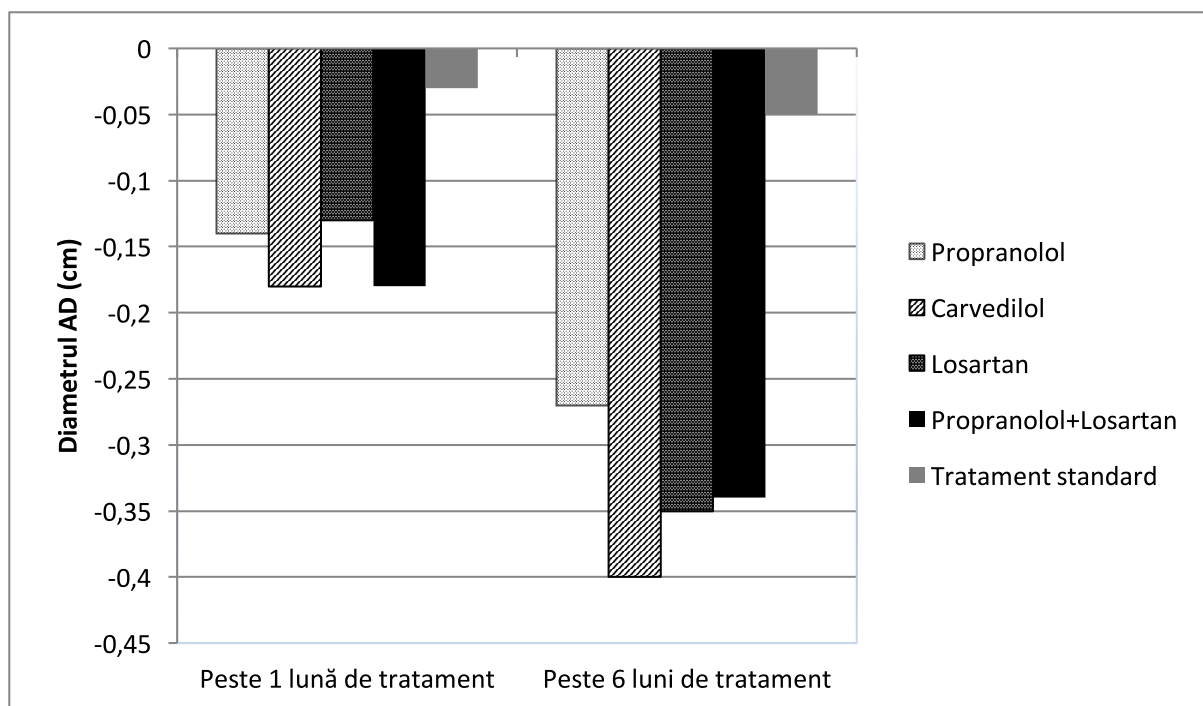


Figura 5.7. Compararea dinamicii diametrului atriului drept în urma administrării propranololului,

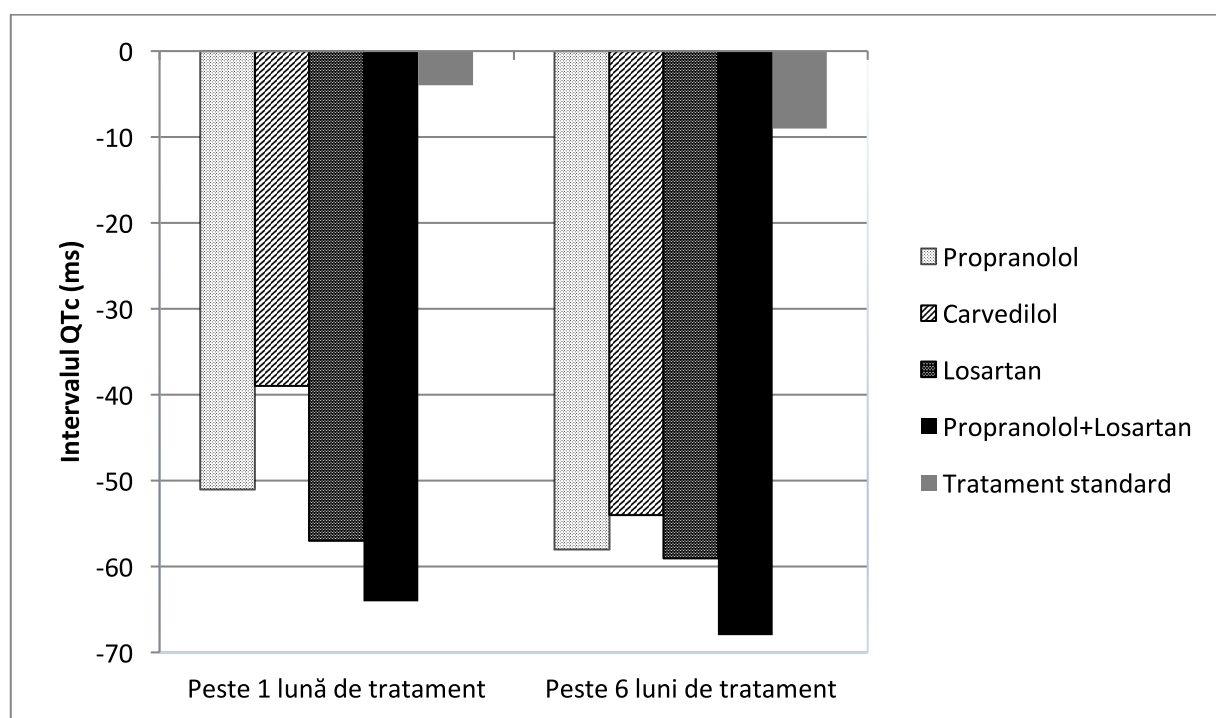


Figura 5.8. Compararea dinamicii intervalului QTc în urma administrării propranololului, carvedilolului, losartanului, a terapiei combinate cu propranolol și losartan și a tratamentului standard

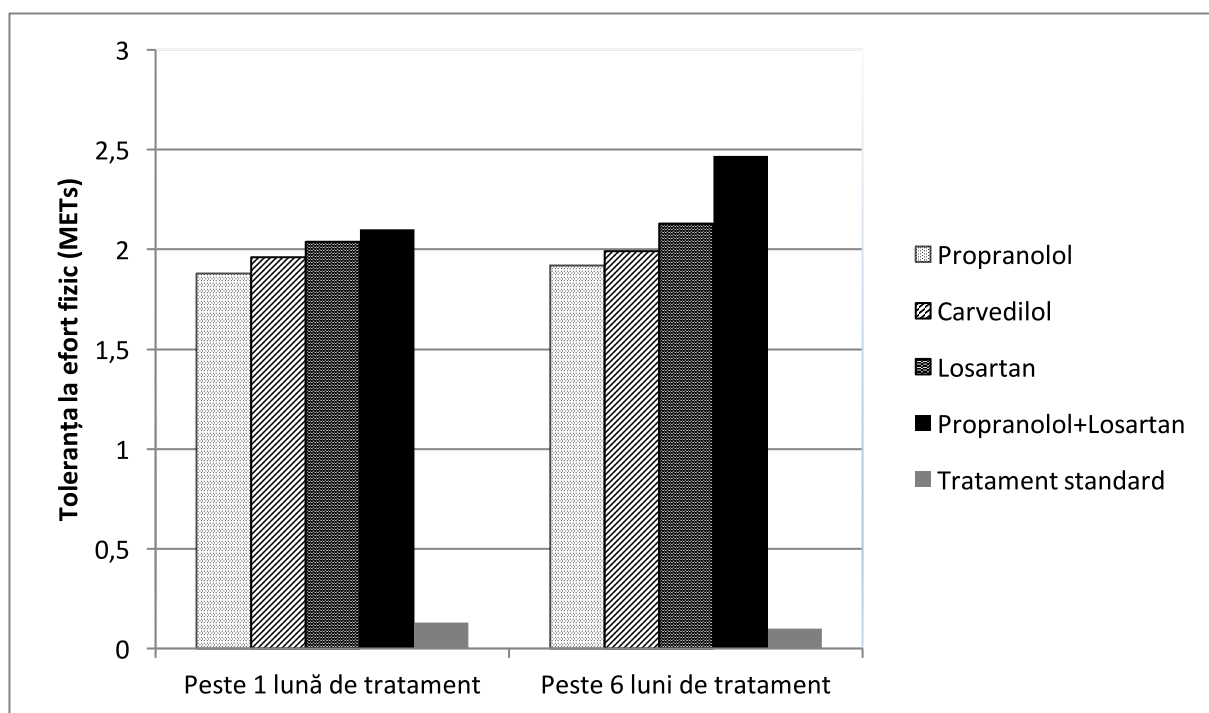


Figura 5.9. Compararea dinamicii toleranței la efort fizic în urma administrării propranololului, carvedilolului, losartanului, a terapiei combinate cu propranolol și losartan și a tratamentului standard

În figura 5.10 este reprezentată dinamica diametrului VP peste 1 lună și peste 6 luni de administrare a tratamentului cu propranolol, cu carvedilol, cu losartan, a tratamentului combinat cu propranolol și losartan și a tratamentului standard. Peste 1 lună și, respectiv, peste 6 luni de tratament s-au depistat diferențe foarte semnificative ale dinamicii diametrului VP în subgrupele de administrare a propranololului, carvedilolului, losartanului și a terapiei combinate cu propranolol și losartan, în comparație cu tratamentul standard ($p < 0,0001$). Peste 1 lună de tratament dinamica dintre diametrul VP în subgrupele de administrare a tratamentului cu carvedilol, cu losartan și a tratamentului combinat cu propranolol și losartan a fost semnificativă, în comparație cu dinamica diametrului VP în subgrupa de administrare a propranololului ($p < 0,05$). Peste 6 luni de tratament dinamica diametrului VP în subgrupele de administrare a terapiei cu carvedilol și a terapiei combinate cu propranolol și losartan a fost diferită semnificativ, în comparație cu subgrupele de administrare a tratamentului cu propranolol și a tratamentului cu losartan ($p < 0,05$). Este important de menționat următoarele: efectuarea comparației dintre aceleași subgrupe de studiu ale dinamicii diametrului VP peste 6 luni de tratament versus dinamicii diametrului VP peste 1 lună de tratament

a depistat diferențe semnificative în cazul administrării propranololului, carvedilolului, losartanului și tratamentului combinat cu propranolol și losartan ($p<0,05$).

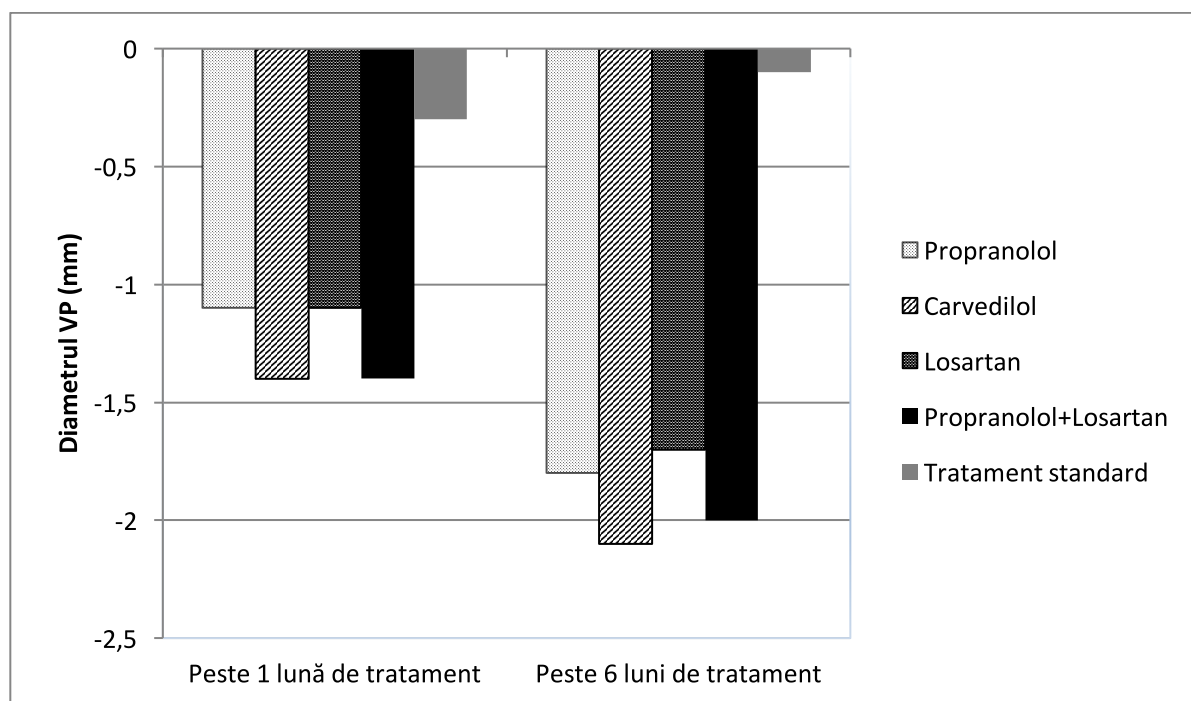


Figura 5.10. Compararea dinamicii diametrului venei porte în urma administrării propranololului, carvedilolului, losartanului, a terapiei combinate cu propranolol și losartan și a tratamentului standard

În tabelul 5.11 este reprezentată dinamica V_{meanFS} în VP peste 1 lună și 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 comparație cu subgrupele de administrare a propranololului și a tratamentului standard, V_{meanFS} în VP a crescut semnificativ peste 1 lună și peste 6 luni de tratament în subgrupele de administrare a tratamentului cu carvedilol ($p<0,05$), cu losartan ($p<0,01$) și în subgrupa de administrare a terapiei combinate cu propranolol și losartan ($p<0,01$). Dinamica V_{meanFS} în VP a fost depistată semnificativ crescută peste 1 lună și peste 6 luni de tratament combinat cu propranolol și losartan, comparativ cu tratamentul cu carvedilol ($p<0,05$).

Dinamica V_{meanFS} în VP peste 6 luni de tratament în subgrupa de administrare a terapiei cu losartan și în subgrupa de administrare a terapiei combinate cu propranolol și losartan este crescută semnificativ, în comparație cu dinamica V_{meanFS} în VP în aceleași subgrupe de tratament obținută peste 1 lună de tratament ($p<0,05$).

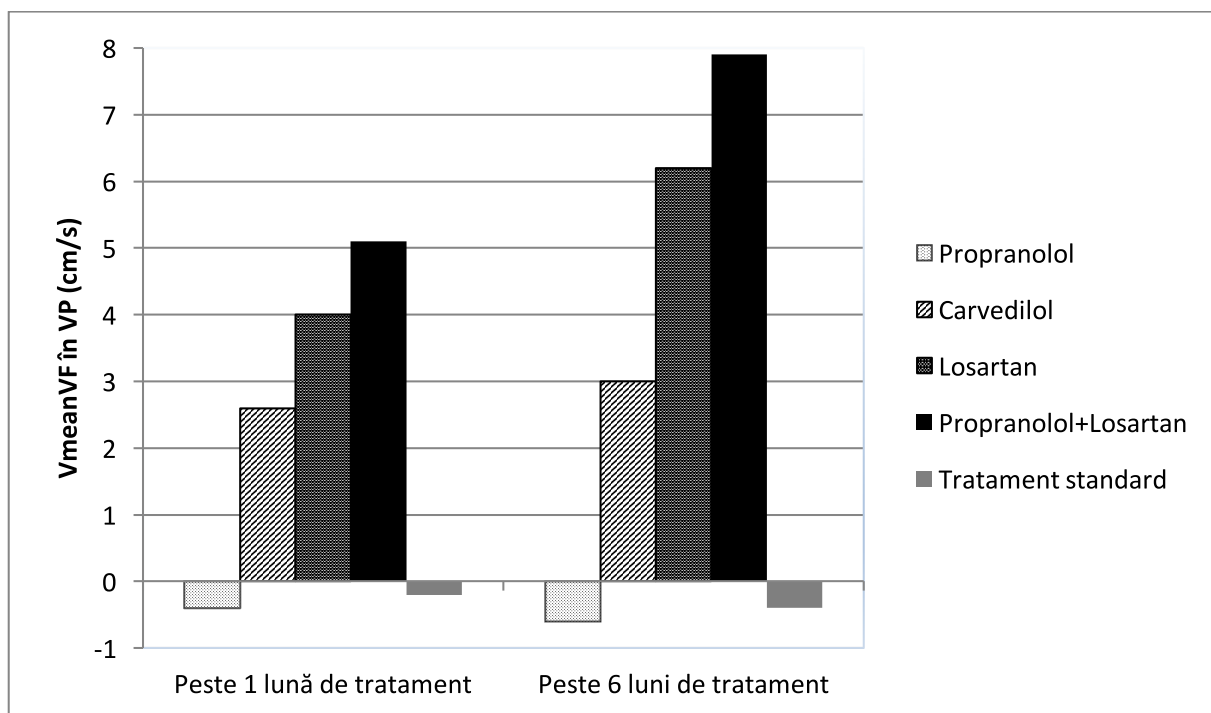


Figura 5.11. Compararea dinamicii vitezei medii a fluxului sanguin în vena portă în urma administrării propranololului, carvedilolului, losartanului, a terapiei combinate cu propranolol și losartan și a tratamentului standard

În figura 5.12 este reprezentată dinamica VoFS în VP peste 1 lună și peste 6 luni de administrare a tratamentului cu propranolol, cu carvedilol, cu losartan, a tratamentului combinat cu propranolol și losartan și a tratamentului standard. VoFS în VP peste 1 lună și peste 6 luni de tratament cu propranolol și cu carvedilol s-a redus semnificativ, în comparație cu administrarea tratamentului standard ($p < 0,01$). Iar administrarea tratamentului cu losartan și a tratamentului combinat cu propranolol și losartan timp de 1 lună și timp de 6 luni a crescut semnificativ VoFS în VP, în comparație cu tratamentul standard ($p < 0,01$). Diferența dintre creșterea VoFS în VP peste 1 lună și peste 6 luni de tratament cu losartan și cu tratament combinat cu propranolol și losartan, în comparație cu descreșterea VoFS în VP peste 1 lună și peste 6 luni de tratament cu propranolol și cu carvedilol a fost foarte semnificativă ($p < 0,0001$). Nu au fost depistate diferențe semnificative în cazul comparării VoFS în VP acestui parametru dintre aceleași subgrupe de studiu ($p > 0,05$).

Compararea dinamicii VoFS în VP dintre aceleași subgrupe de studiu peste 6 luni de tratament cu dinamica VoFS în VP peste 1 lună de tratament nu a depistat diferențe semnificative ($p > 0,05$).

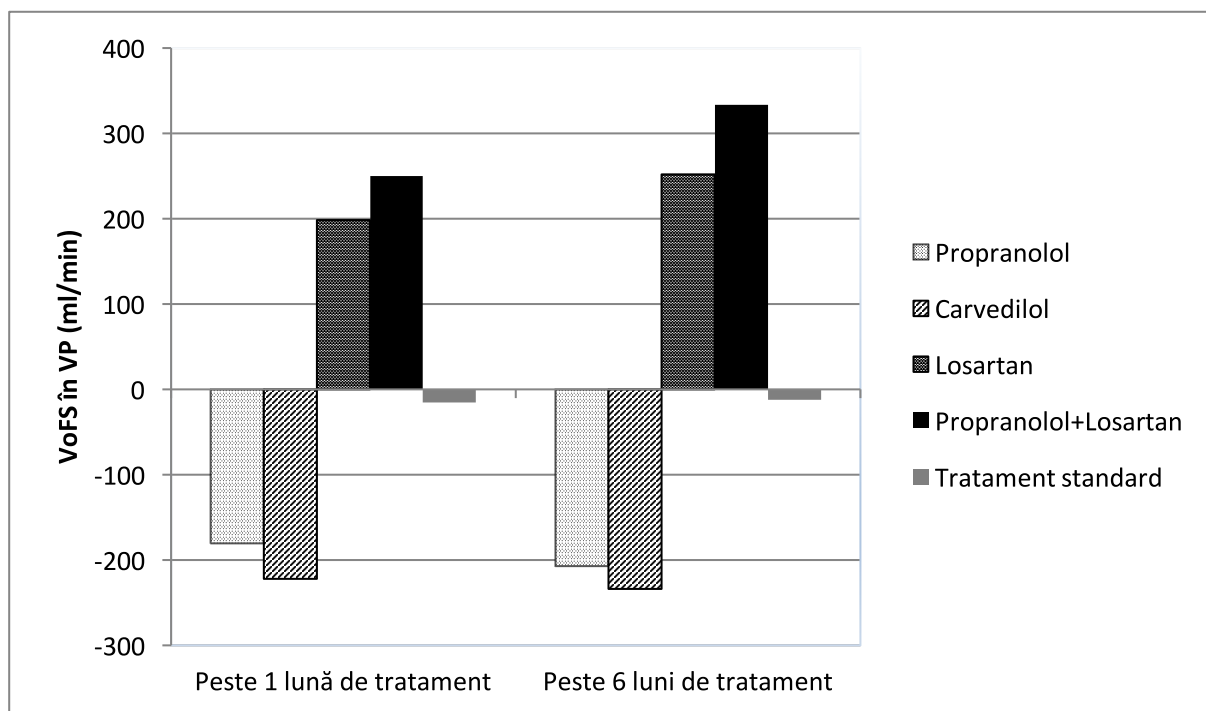


Figura 5.12. Compararea dinamicii volumului fluxului sanguin în vena portă în urma administrării propranololului, carvedilolului, losartanului, a terapiei combinate cu propranolol și losartan și a tratamentului standard

În figura 5.13 este reprezentată dinamica IR în AH peste 1 lună și peste 6 luni de administrare a tratamentului cu propranolol, cu carvedilol, cu losartan, a tratamentului combinat cu propranolol și losartan și a tratamentului standard. Nu s-au depistat diferențe semnificativă ale valorilor IR în AH dintre subgrupa de administrare a propranololului și subgrupa de administrare a tratamentului standard nici peste 1 lună de tratament, nici peste 6 luni de tratament ($p > 0,05$). Administrarea carvedilolului, losartanului și a tratamentului combinat cu propranolol și losartan a redus semnificativ IR în AH peste 1 lună de tratament, în comparație cu administrarea propranololului ($p < 0,01$) și a tratamentului standard ($p < 0,01$).

Peste 6 luni de tratament cu carvedilol, IR în AH a fost depistat descrescut semnificativ, în comparație cu terapia cu propranolol și cu tratamentul standard ($p < 0,01$). Conform figurii 5.13, valorile medii ale IR în AH peste 6 luni de administrare a losartanului și a terapiei combinate cu propranolol și losartan s-au redus semnificativ, în comparație cu subgrupa de administrarea a tratamentului cu carvedilol ($p < 0,05$) și foarte semnificativ, în raport cu subgrupele de administrare a tratamentului cu propranolol și a tratamentului standard ($p < 0,0001$). Nu a fost depistată o diferență a dinamicii IR în AH peste 6 luni de tratament cu carvedilol, în comparație cu dinamica IR în AH peste 1 lună de tratament cu carvedilol ($p > 0,05$). Însă au fost depistate diferențe semnificative ale dinamicii IR în AH peste 6 luni de tratament în subgrupele de administrare a losartanului și de terapie combinată cu propranolol și losartan, față de dinamica IR în AH în aceleași subgrupe peste 1 lună de tratament ($p < 0,05$).

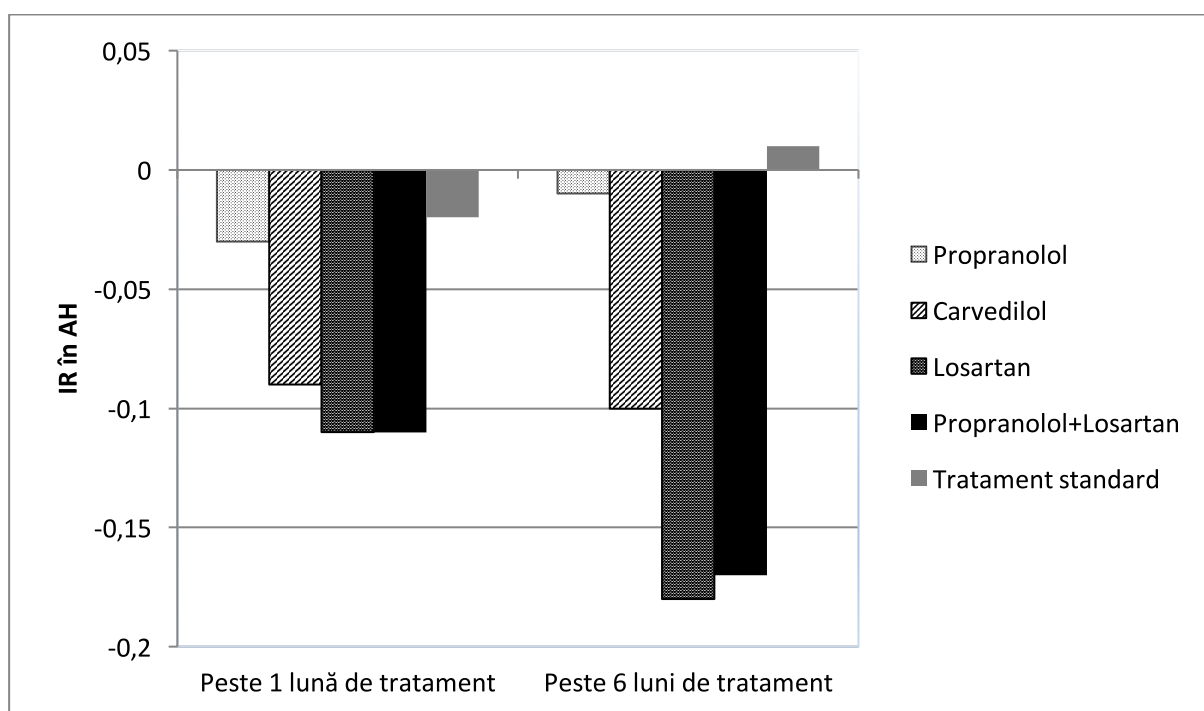


Figura 5.13. Compararea dinamicii indicelui de rezistență în artera hepatică în urma administrării propranololului, carvedilolului, losartanului, a terapiei combinate cu propranolol și losartan și a tratamentului standard

A fost analizată dinamica 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 (figurile 5.14 – 5.16).

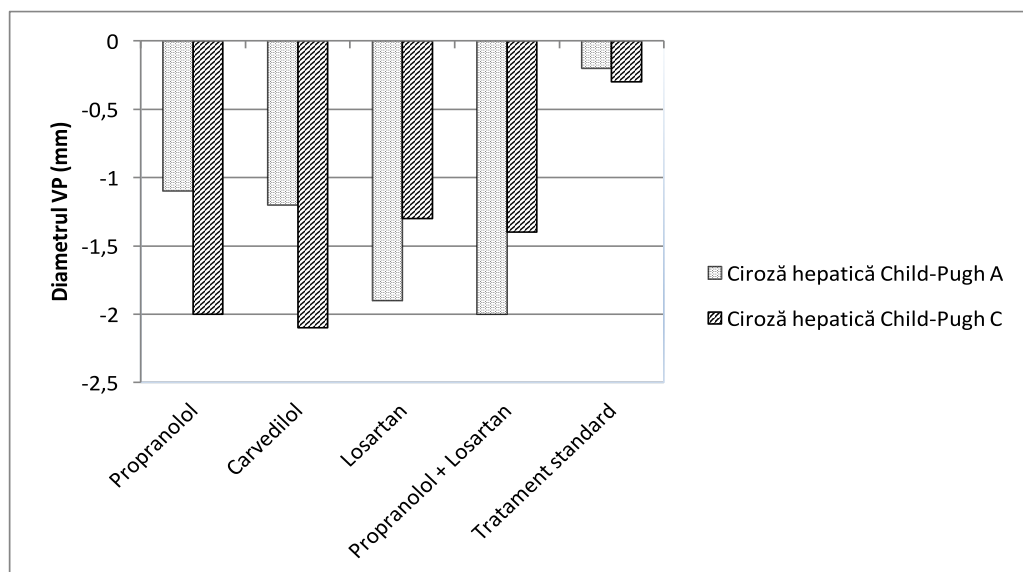


Figura 5.14. Compararea dinamicii diametrului VP peste 6 luni de administrare a propranololului, carvedilolului, losartanului, terapiei combinate cu propranolol și losartan și a tratamentului standard

S-a constatat că administrarea propranololului și a carvedilolului a redus semnificativ mai mult diametrele VP și ale VSp, VoFS în VP în ciroza hepatică clasa Child-Pugh C, în comparație cu dinamica acelorași parametri la pacienții cu ciroza hepatică clasa Child-Pugh A ($p < 0,05$).

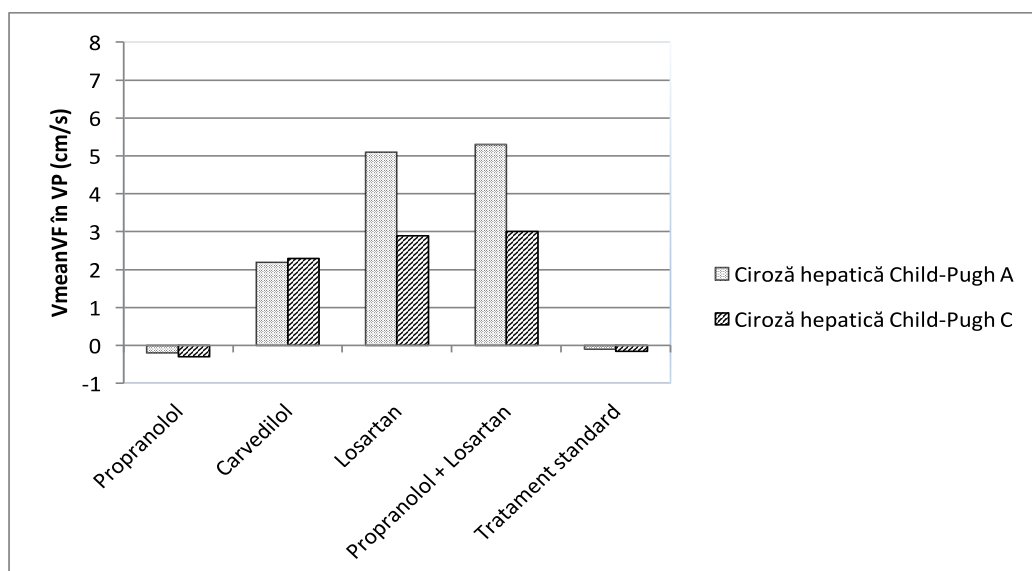


Figura 5.15. Compararea dinamicii VmeanFS în VP peste 6 luni de administrare a propranololului, carvedilolului, losartanului, terapiei combinate cu propranolol și losartan și a tratamentului standard

Însă, în cazul administrării losartanului și a terapiei combinate cu propranolol și losartan, compararea dinamicii parametrilor hemodinamicii portale peste 6 luni de tratament la pacienții cu ciroza hepatică clasa Child-Pugh C, în raport cu dinamica acelorași parametri la pacienții cu ciroza hepatică clasa Child-Pugh A, a fost următoarea: diametrele VP și ale VSp, precum și IR în AH au descrescut semnificativ mai mult la pacienții cu ciroza hepatică clasa Child-Pugh A, în comparație cu dinamica acelorași parametri la pacienții cu ciroza hepatică clasa Child-Pugh C ($p < 0,05$), iar VmeanFS în VP a crescut semnificativ ($p < 0,05$).

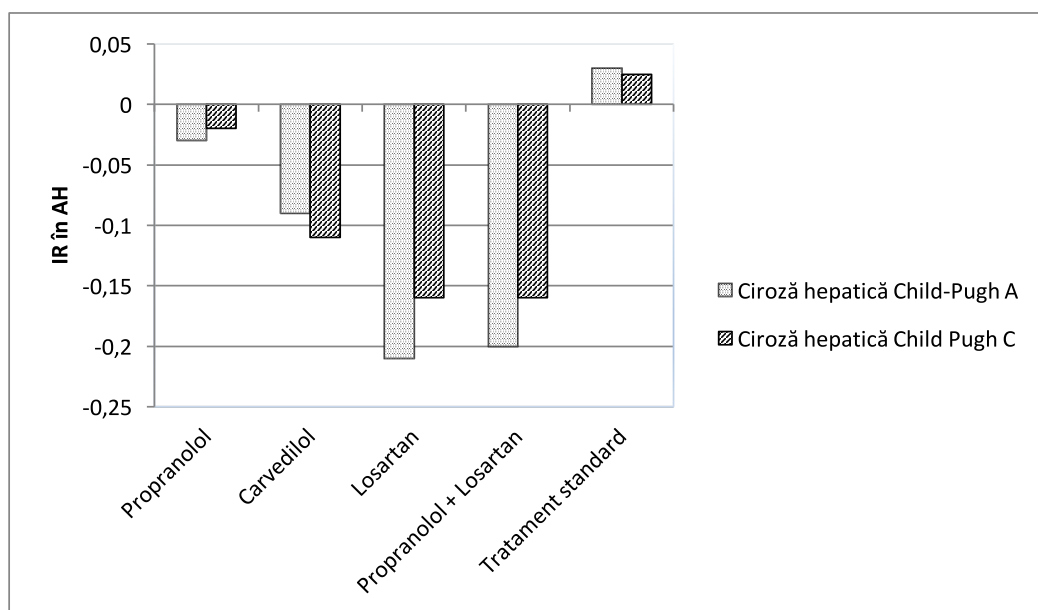


Figura 5.16. Compararea dinamicii IR în AH peste 6 luni de administrare a propranololului, carvedilolului, losartanului, terapiei combinate cu propranolol și losartan și a tratamentului standard

Au fost înregistrate complicațiile bolii de bază care s-au dezvoltat pe durata de 6 luni de cercetare. În subgrupa de administrare a propranololului, 3 pacienți au făcut hemoragie variceală acută (5,9%) și 2 pacienți au făcut episoade de encefalopatie hepatică de gradul 3 sau de gradul 4 (3,9%) pe perioada de 6 luni de supraveghere. În subgrupa de administrare a carvedilolului, 2 pacienți au făcut hemoragie variceală acută (3,8%) și 2 pacienți au făcut episoade de encefalopatie hepatică de gradul 3 sau de gradul 4 (3,8%). În subgrupa de administrare a tratamentului cu losartan, hemoragie variceală acută au făcut 2 pacienți (3,9%) și episod de encefalopatie hepatică de gradul 3 – un pacient (2%). În subgrupa de administrare a tratamentului combinat cu propranolol și losartan, un pacient a făcut hemoragie variceală acută (1,9%) și doi pacienți au făcut episoade de encefalopatie hepatică de gradul 3 sau de gradul 4 (3,8%). În subgrupa de administrare a trata-

mentului standard, hemoragie variceală acută au făcut cinci pacienți (9,6%) și episoade de encefalopatie hepatică de gradul 3 sau de gradul 4 au făcut patru pacienți (7,7%). Pe durata studiului nu au fost înregistrate decese ale pacienților incluși în cercetare.

Analiza modificărilor hemodinamice la pacienții care au făcut hemoragie variceală acută (n=13) a depistat FCC mai înaltă de 90 bătăi/min, IC mai mare de 4,2 l/min/m², RVP mai joasă de 27 UC, diametrul AS >3,9 cm, raportul E/A <0,92, diametrul AD mai mare de 4,4 cm, TEF <5,2 METs, diametrul VP >14 mm, VmeanFS în VP mai joasă de 10,2 cm/s și IR în AH mai mare de 0,78.

5.7. Concluzii la capitolul 5

1. Tratamentul cu propranolol administrat pacienților cu diferite stadii evolutive ale cirozei hepatice a modificat semnificativ mai mulți parametri ai hemodinamicii centrale și regionale: a redus semnificativ FCC, Pmean, diametrele AS și al AD, VTD al VS, IC, intervalul QTc, a crescut semnificativ raportul E/A, TAFP, TEEF și TEF. Administrarea tratamentului cu propranolol la pacienții cu ciroză hepatică a descrescut semnificativ diametrele VP și a VSp, de asemenea, a redus semnificativ VoFS în VP și în VSp.
2. Administrarea tratamentului cu carvedilol la pacienții cu ciroză hepatică a redus semnificativ FCC, Pmean, diametrele AS și al AD, VTD al VS, IC, intervalul QTc, a crescut semnificativ raportul E/A, TAFP, TEEF și TEF. Tratamentul cu carvedilol a descrescut semnificativ diametrele VP și a VSp, IR și IP în AH și a redus semnificativ VoFS în VP și în VSp.
3. Administrarea terapiei cu losartan a modificat semnificativ mai mulți parametri hemodinamici la pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiu: a redus Pmean, diametrele AS și ale AD, VTD al VS, RVP și intervalul QTc, a crescut semnificativ raportul E/A, TAFP, TEEF și TEF. Tratamentul cu losartan a descrescut semnificativ diametrele VP și VSp, IR și IP în AH și a majorat VmeanFS și VoFS în VP.
4. Tratamentul combinat cu propranolol și losartan a redus semnificativ FCC, Pmean, diametrele AS și al AD, VTD al VS, IC și intervalul QTc. Totodată, terapia combinată cu propranolol și losartan a crescut semnificativ raportul E/A, TAFP, TEEF și TEF. De asemenea, tratamentul combinat cu propranolol și losartan a modificat mai mulți parametri ai hemodinamicii hepatice: a descrescut semnificativ diametrele VP și ale VSp, a redus semnificativ IR și IP în AH, a crescut semnificativ VmeanFS și a VoFS în VP și în VSp.
5. Tratamentul standard nu a modificat semnificativ parametrii hemodinamici cercetați în studiu.

6. Analiza comparativă a administrării propranololului, carvedilolului, losartanului, a terapiei combinate cu propranolol și losartan și cu tratament standard a evidențiat unele particularități ale acțiunii acestor metode de tratament asupra parametrilor hemodinamici. Administrarea propranololului, a carvedilolului și a terapiei combinate cu propranolol și losartan a redus semnificativ FCC și IC, în comparație cu administrarea losartanului și cu tratament standard.
7. Diametrele AS și ale AD, VTD al VS au scăzut semnificativ peste 1 lună de tratament cu propranolol, cu carvedilol, cu losartan și cu tratament combinat cu propranolol și losartan. Dinamica diametrelor AS și ale AD, a VTD al VS peste 6 luni de tratament s-a depistat semnificativ diferită de dinamica acestor parametri peste 1 lună de tratament, compararea efectuându-se dintre aceleași subgrupe de tratament. Cu alte cuvinte, tratamentul de durată cu aceste medicamente a condus la regresia cavităților AS și a AD și la reducerea VTD al VS, spre deosebire de tratamentul standard.
8. Durata intervalului QTc a scăzut semnificativ peste 1 lună de tratament și s-a păstrat aproape la același nivel și peste 6 luni de tratament cu propranolol, cu carvedilol, cu losartan și cu tratamentul combinat cu propranolol și losartan, în comparație cu tratamentul standard. Nu au fost constatate diferențe semnificative ale dinamicii intervalului QTc dintre subgrupele de administrare a propranololului, carvedilolului, losartanului și de tratament combinat cu propranolol și losartan.
9. TEEF și TEF au crescut semnificativ și aproape deopotrivă peste 1 lună și peste 6 luni de tratament cu propranolol, carvedilol, losartan și cu tratament combinat cu propranolol și losartan, în comparație cu tratamentul standard. Nu au fost depistate diferențe semnificative ale dinamicii TEEF și a TEF dintre subgrupele de administrare a propranololului, carvedilolului, losartanului și a tratamentului combinat cu propranolol și losartan.
10. Diametrul VP a scăzut semnificativ peste 1 lună și peste 6 luni de tratament cu propranolol, carvedilol, losartan și cu tratament combinat cu propranolol și losartan, în comparație cu tratamentul standard. Peste 1 lună de tratament, scăderea diametrului VP a fost semnificativ superioară în subgrupele de administrare a carvedilolului, losartanului și de terapie combinată cu propranolol și losartan, în comparație cu subgrupa de administrare a propranololului. Iar peste 6 luni de tratament, scăderea diametrului VP în subgrupele de administrare a carvedilolului și a tratamentului combinat cu propranolol și losartan a fost semnificativ superioară, în comparație cu subgrupele de administrare a tratamentului cu

propranolol și a tratamentului cu losartan. Efectuarea comparației dintre aceleași subgrupe de tratament a identificat următoarele: dinamica diametrului VP peste 6 luni de tratament cu propranolol, carvedilol, losartan și de terapie combinată cu propranolol și losartan, comparativ cu dinamica diametrului VP peste 1 lună de administrare a aceluiași scheme de tratament a fost depistată cu diferențe semnificative.

11. VmeanFS în VP a crescut semnificativ în subgrupele de administrare a carvedilolului, losartanului și a terapiei combinate cu propranolol și losartan peste 1 lună și peste 6 luni de tratament. Cel mai mult VmeanFS în VP a crescut sub influența tratamentului cu losartan și a tratamentului combinat cu propranolol și losartan, îndeosebi, peste 6 luni de tratament.
12. VoFS în VP a descrescut sub influența tratamentului cu propranolol și carvedilol și s-a majorat sub acțiunea tratamentului cu losartan și a tratamentului combinat cu propranolol și losartan.
13. IR în AH a descrescut semnificativ peste 1 lună și, respectiv, peste 6 luni de tratament cu carvedilol, losartan și de terapie combinată cu propranolol și losartan, în comparație cu administrarea propranololului și a tratamentul standard. Peste 6 luni de tratament, IR în AH a descrescut semnificativ în subgrupele de administrare a losartanului și de terapie combinată cu propranolol și losartan, în comparație cu subgrupa de administrare a tratamentului cu carvedilol. Nu a fost depistată o diferență dintre dinamica IR în AH peste 6 luni de tratament cu carvedilol și dinamica IR în AH peste 1 lună de tratament cu carvedilol. Însă au fost atestate diferențe semnificative ale dinamicii IR în AH peste 6 luni în subgrupele de tratament cu losartan și de terapie combinată cu propranolol și losartan, în comparație cu dinamica IR în AH în aceleași subgrupe peste 1 lună de tratament.
14. Analiza comparativă a dinamicii parametrilor hemodinamicii hepatice peste 6 luni de administrare a propranololului, carvedilolului, losartanului, a terapiei combinate cu propranolol și losartan și a tratamentului standard, în funcție de stadiul evolutiv al cirozei hepatice, care a constatat următoarele: tratamentul cu propranolol și carvedilol influențează semnificativ parametrii hemodinamicii hepatice mai mult în ciroza hepatică decompensată, iar tratamentul cu losartan și tratamentul combinat cu propranolol și losartan ameliorează hemodinamica hepatică mai evident în ciroza compensată.

6. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

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

Ciroza hepatică reprezintă stadiul final al bolilor cronice ale ficatului și se caracterizează prin dezvoltarea excesivă a țesutului conjunctiv, cu formarea nodulilor de regenerare și dereglarea arhitectonicii vasculare a ficatului. Cirroza hepatică poate fi cauzată de boli infecțioase (hepatite cu VHB, cu VHC, coinfecția sau suprainfecția cu VHD) și de maladii neinfecțioase (boala alcoolică a ficatului, steatohepatita non-alcoolică, boli hepatice autoimune, boli hepatice cauzate de medicamente și toxine, boli metabolice ereditare, boli vasculare și altele). Complicațiile principale ale cirozei hepatice, cum ar fi insuficiența hepatică cronică, encefalopatia hepatică, ascita, hemoragiile variceale, se dezvoltă indiferent de etiologia bolii, cu toate că există și unele particularități ce țin de factorul etiologic.

Sindromul de HTP are un rol deosebit în evoluția cirozei hepatice, deoarece complicațiile lui pot fi fatale. Cele mai importante complicații ale HTP sunt următoarele: ascita, hemoragia variceală, encefalopatia portal-sistemică, gastropatia portal-hipertensivă, splenomegalia (în multe cazuri cu hipersplenism), circulația hiperdinamică sistemică, SHP și HTPP. Creșterea rezistenței intrahepatice se afla la baza declanșării HTP în ciroza hepatică, după care se dezvoltă modificări progresive ale hemodinamicii portale, urmate de asocierea modificărilor hemodinamicii centrale și regionale (pulmoni, rinichi etc.).

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 [16]. În această publicație autorii menționează faptul că ciroza hepatică este asociată cu debit cardiac crescut și rezistență vasculară periferică 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. Perturbările cardiace care sunt depistate în ciroza hepatică sunt reprezentate de disfuncția sistolică și diastolică a VS și de dereglările electromecanice ale funcției cordului. Trei anomalii electrofiziologice au fost observate în ciroza hepatică: prelungirea intervalului QT, incompetența cronotropă și disocierea electromecanică [80, 81]. Evidențierea modificărilor cordului asociate cirozei hepatice a condus la apariția noțiunii de „cardiomiopatie cirotică” [52, 53, 54].

Rezultatele studiului dat au relevat la pacienții cu ciroză hepatică modificări importante ale hemodinamicii centrale și regionale și au demonstrat că gradul de exprimare al acestor modificări este în funcție de stadiul de avansare a procesului cirotic.

La pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiul dat au fost depistate dereglări ale funcției părții stângi și părții drepte a cordului, relevate modificări caracteristice circulației hiperdinamice, dereglări ale funcției electrofiziologice a cordului și reducerea TEF.

A fost constatat că pe măsură ce procesul patologic în ficat progresează, cresc semnificativ FCC, FE a VS și IC, descresc semnificativ Pmean și RVP. Modificările acestor parametri denotă dezvoltarea circulației hiperdinamice sistemice care, în conformitate cu rezultatele obținute în studiul dat, este mai exprimată în ciroza hepatică decompensată. Diametrul AS și VTD al VS cresc semnificativ și creșterea acestor parametri progresează, pe măsură ce ciroza hepatică avansează. Creșterea VTD al VS are o semnificație importantă în dezvoltarea și progresarea insuficienței cardiace. Odată cu implementarea pe larg a ecocardiografiei, a fost posibilă completarea clasificării notorii a insuficienței cardiace cronice după N. D. Strajesco de către N. M. Muharlemov. Completarea a constatat în faptul că stadiul I a fost divizat în două substadii: dacă în primul insuficiența cardiacă se manifestă numai la efort fizic și modificări hemodinamice în repaus nu sunt, atunci în substadiul doi al primului stadiu, ecocardiografic se depistează mărirea VTD al VS în repaus, ce denotă prezența modificărilor hemodinamice caracteristice insuficienței cardiace stângi. Deci majorarea VTD al VS și, respectiv, dilatarea AS la pacienții cu ciroză hepatică, incluși în studiul dat, sunt semne caracteristice dezvoltării insuficienței cardiace [278, 279].

Paralel, a fost constatat că raportul E/A descrește semnificativ, iar TRIV se prelungește semnificativ în stadiile de decompensare a cirozei hepatice (clasa Child-Pugh B și C), ce denotă dezvoltarea disfuncției diastolice a VS. Multiple cercetări morfologice au constatat că disfuncția diastolică a VS este cauzată de creșterea rigidității miocardului, care, la rândul ei, este determinată de modificările morfologice ale miocardului, asociate cirozei hepatice: edem al cardiomiocitelor, vacuolizare nucleară, fibroză, exudație și pigmentare.

Modificări esențiale au fost depistate în partea dreaptă a cordului: dilatarea VD și a AD, care progresează concomitent cu avansarea cirozei. Diametrul VCI, de asemenea, a fost depistat dilatat semnificativ la pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh B și C, în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A, cu cei cu hepatită cronică și cu subiecții sănătoși. Dilatarea camerelor părții drepte ale cordului și diametrului VCI, în lipsa unei hipertensiuni pulmonare moderat-severe, este în favoarea suprasolicitării inimii cu volum. Deci putem afirma

că manifestările hemodinamice în ciroza hepatică sunt determinate, în primul rând, de creșterea presarcinii.

TEF este redusă considerabil la pacienții cu hepatopatii, chiar și la pacienții cu hepatită cronică, în comparație cu persoanele sănătoase. Pe măsură ce boala hepatică progresează, TEF descrește, fiind foarte joasă în ciroza hepatică clasa Child-Pugh C.

Conform rezultatelor studiului dat, elemente ale așa-numitei „*cardiomiopatii cirotice*” au fost depistate în loturile de studiu, care au inclus bolnavi cu ciroză hepatică. Semne de *circulație hiperdinamică* sistemică (IC mai mare de 4,2 l/min/m², RVP mai mică de 35 UC) au fost atestate la patru pacienți cu ciroza hepatică clasa Child-Pugh A (3,1%), la 11 pacienți cu ciroza hepatică clasa Child-Pugh B (8,2%) și la 76 de pacienți cu ciroza hepatică clasa Child-Pugh C (62,8%).

Semne de *disfuncție diastolică a VS* (raportul E/A mai mic de 1, prelungirea TRIV mai mult de 100 ms) au fost depistate la pacienții cu ciroză hepatică. Raportul E/A < 1 a fost depistat la 42 de pacienți cu ciroza hepatică clasa Child-Pugh A (32,8%), la 66 de pacienți cu ciroza hepatică clasa Child-Pugh B (48,9%) și la 85 de pacienți cu ciroza hepatică clasa Child-Pugh C (70,2%). TRIV > 100 ms a fost identificat la 37 de pacienți cu ciroza hepatică clasa Child-Pugh A (28,9%), la 61 de pacienți cu ciroza hepatică clasa Child-Pugh B (45,2%) și la 79 de pacienți cu ciroza hepatică clasa Child-Pugh C (65,3%).

Dereglările electrofiziologice ale cordului au fost manifestate prin modificarea semnificativă a intervalului QT, care a fost găsit prelungit semnificativ în toate stadiile evolutive ale cirozei hepatice, dar mai cu seamă în ciroza decompensată. În studiul dat *prelungirea intervalul QT* a fost înregistrată la 21 de pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A (13%), la 42 de pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh B (26,1%) și la 98 de pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C (60,9%).

Ținând cont de datele prezentate mai sus, putem concluziona că cardiomiopatia asociată cirozei hepatice se dezvoltă la cel puțin 13% de pacienți cu ciroza hepatică clasa Child-Pugh A, la cel puțin 26% de pacienți cu ciroza hepatică clasa Child-Pugh B și la cel puțin 60% de pacienți cu ciroza hepatică clasa Child-Pugh C.

În ciroza hepatică se pot dezvolta două tipuri de dereglări vasculare pulmonare contrar opuse după mecanismele patofiziologice de dezvoltare și după modificările anatomice: SHP și HTPP [90, 91]. SHP se definește printr-o triadă, care cuprinde următoarele: afecțiune hepatică, dereglarea schimbului de gaze cu hipoxemie și prezența dilatărilor vasculare pulmonare. Iar HTPP reprezintă asocierea dintre hipertensiunea arterială pulmonară și HTP, cu sau fără afectare hepatică [103, 125].

Prima observație de patologie pulmonară în boala hepatică a fost publicată de *Flückiger* în anul 1884 la o pacientă cu ciroză hepatică, cianoză și degete în „băț de tobă” [280]. Ulterior mai mulți cercetători au descris prezența unor modificări vasculare în pulmoni la pacienții cu ciroză hepatică, iar *Berthelot*, în anul 1966, documentează morfologic existența dilatărilor vasculare pulmonare răspândite, care cuprinde patul precapilarelor pulmonare și ale capilarelor alveolare [281].

Cercetările experimentale au constatat că iNOS este detectată în cea mai mare parte în musculatura netedă a circulației sistemice și, probabil, că ea nu participă într-o măsură importantă în vasodilatația regională în ciroza hepatică [282]. Cu toate acestea, *Nunes* și alții au arătat că la șobolanii experimentali cu ciroză hepatică și SHP, iNOS este localizată în macrofagele intravasculare din plămâni [102]. Sub acțiunea endotoxinelor, are loc activarea acestor macrofage care produc citokine pro-inflamatorii, una din cea mai importantă fiind TNF- α , care, la rândul lui, influențează sinteza iNOS. Rolul TNF- α în SHP a fost dovedit experimental. *Liu și alții* au observat că administrarea anticorpilor monoclonali anti-TNF- α îmbunătățește oxigenarea în ciroza hepatică [283], iar pentoxifilina, care este un inhibitor al fosfodiesterazei nespecifice și care blochează sinteza de TNF- α , previne dezvoltarea SHP la animalele experimentale cu ciroză hepatică obținută în urma ligaturării ductului biliar [284]. *Kianifar*, împreună cu colegii săi, au administrat pentoxifilină în doză de 20 mg/kg/zi la copii cu ciroză hepatică pe o durată de trei luni. Ei au cercetat presiunea parțială a oxigenului, saturația cu oxigen și gradientul alveolar-arterial al oxigenului inițial și la finele tratamentului și au ajuns la concluzia că administrarea pentoxifilinei ameliorează acești indici, îndeosebi în stadiile precoce ale SHP [120].

Prin urmare, a fost presupus că endotoxemia pulmonară, cauzată de translocarea bacteriană din intestine, este responsabilă de creșterea nivelurilor de TNF- α . Translocarea bacteriană este un fenomen caracteristic pentru ciroza hepatică care are loc la 70% din animalele cercetate experimental și aproximativ la 30% de pacienți cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C [285]. Fagocitoza intravasculară pulmonară în ciroze hepatice este crescută, iar absorbția lipopolizaharidelor este de cinci ori mai mare, comparativ cu grupul de control [286]. Aceste rezultate susțin ideea precum că endotoxemia pulmonară joacă un rol central în evoluția SHP, iar decontaminarea intestinală cu norfloxacină normalizează expresia iNOS și ameliorează evoluția SHP în ciroza hepatică.

ET-1 este eliberată de celulele endoteliale și poate cauza atât vasoconstricție, cât și vasodilatație. Este bine cunoscut că receptori ET_A și ET_B de pe celulele musculaturii netede ale vase-

lor sanguine mediază vasoconstricția, însă activarea receptorilor ET_B de pe celulele endoteliale cauzează vasodilatație mediată de NO [287]. Activarea receptorilor endoteliali ET_B în circulația pulmonară, probabil, joacă un rol important în patogeniza SHP. Rezultatele studiilor mai multor cercetători au dovedit că în ciroze hepatice nivelurile plasmatice ale ET-1 sunt elevate, iar la pacienții la care se depistează vasodilatații intrapulmonare ele sunt și mai înalte [288]. De asemenea, a fost constatat faptul că după efectuarea ligaturării ductului biliar, dar până la etapa de dezvoltare a cirozei, celulele hepatice stelate și colangiocitele devin surse importante de ET-1. Mai mult decât atât, perfuzarea ET-1 în circulația periferică la subiecții sănătoși provoacă vasoconstricție, dar la pacienții cu ciroză avansată dimpotrivă – vasodilatație [289]. De asemenea, a fost stabilit faptul că în ciroza hepatică și în HTP expresia receptorilor ET_B în vasele pulmonare este crescută, ceea ce nu are loc și în circulația sistemică. Astfel, ET-1, care este produsă pe fundalul unui ficat afectat, provoacă activarea receptorilor ET_B din plămâni, rezultând vasodilatație mediată de NO prin intermediul eNOS pulmonare. În consens cu această constatare, blocarea selectivă a receptorilor ET_B inhibă activarea eNOS pulmonare și ameliorează evoluția SHP la șobolanii experimentali cu ligaturarea ductului biliar [290]. Cu toate acestea, majoritatea cercetătorilor concluzionează că sunt necesare studii clinice suplimentare în care ar fi cercetată eficacitatea administrării medicamentelor cu scop de a bloca receptorii ET_B la bolnavii cu SHP cirogen.

CO mediază vasodilatația într-un mod similar cu NO prin stimularea producției de GMPc în celulele musculare netede ale vaselor. Nivelurile arteriale de carboxihemoglobină sunt ridicate la pacienții cu SHP, sugerând că CO ar putea contribui la dezvoltarea vasodilatației la această categorie de pacienți. CO este produs, în cea mai mare parte, din degradarea hemului prin intermediul HO care reprezintă o enzimă existentă în două forme: inductibilă și constitutivă. La persoanele sănătoase, valorile enzimei HO-inductibile nu au fost depistate elevate nici în celule endoteliale pulmonare, nici în macrofagele intravasculare pulmonare, pe când în ciroza hepatică experimentală expresia HO-inductibile în plămâni este crescută [291]. Mai mult decât atât, inhibarea HO poate îmbunătăți schimbul de gaze și gradul vasodilatației intrapulmonare în SHP obținut experimental.

Există suficiente dovezi care indică asupra faptului că dilatarea vasculară pulmonară nu este unicul mecanism ce cauzează tulburări gazoase în SHP. Sporirea angiogenezei splanhnice și pulmonare a fost observată în ciroza hepatică experimentală și HTP [292]. Hipoxia și capacitatea de difuziune nu se îmbunătățesc semnificativ la pacienții după transplant de ficat, iar acest

lucru poate fi atribuit prezenței proliferării capilare pulmonare, care a fost documentată în studii la pacienții cu SHP post-mortem [293]. Mai multe studii recente au sugerat precum că angiogeneza pulmonară în SHP obținut experimental poate fi un rezultat al acumulării monocitelor pulmonare intravasculare, ceea ce conduce la activarea factorului endotelial vascular dependent de creștere, iar inhibarea acestui mecanism ameliorează schimbul gazos [294, 295]. Acumularea sporită de monocite poate fi cauzată de nivelul crescut de TNF- α datorită translocării bacteriene și/sau modificărilor expresiei genetice ale citokinelor. Deși nu există nicio dovadă directă că aceste anomalii se răsfrâng asupra declanșării și evoluției SHP, a fost identificată implicarea a mai multor gene în reglarea angiogenezei, sprijinind ideea că pacienții cu risc genetic crescut al angiogenezei ar putea dezvolta SHP. *Chang și alții* au cercetat acțiunea rosuvastatinei (inhibitor ai 3-hidroxi-metilglutamil coenzima A reductazei) asupra SHP la șobolanii cu ciroză hepatică indusă de ligaturarea ductului biliar comun [296]. Au fost evaluați în dinamică parametrii hemodinamicii pulmonare, gazele sanguine, testele biochimice hepatice, TNF- α și FCEV. De asemenea, au fost efectuate cercetări histopatologice ale ficatului și plămânilor animalelor experimentale. Parametrii hemodinamici și testele biochimice hepatice nu s-au modificat în urma tratamentului cu rosuvastatină, însă gradientul de presiune alveolo-arterial al oxigenului (PA-aO₂) s-a îmbunătățit, ceea ce presupune ameliorarea SHP la șobolanii incluși în grupul de tratament cu rosuvastatină. În plus, tratamentul cu rosuvastatină a redus gradul de exprimare al șunturilor intrapulmonare și concentrația plasmatică a FCEV și a TNF- α . Mai mult decât atât, expresia proteinei intrapulmonare a factorului nuclear kappa B (NF-kB), a receptorilor FCEV VEGFR-1,2 și a kinazei A Rho-asociate a descrescut semnificativ și, respectiv, angiogeneza intrapulmonară a fost ameliorată. Autorii studiului au ajuns la concluzia că rosuvastatina ameliorează SHP blocând angiogeneza inflamatorie pulmonară prin intermediul TNF- α , NF-kB, FCEV și kinazei A Rho-asociate.

Liu și alții au efectuat cercetări asupra celulelor endoteliale microvasculare pulmonare în SHP și au stabilit că proliferarea și diferențierea miogenică ale celulelor endoteliale microvasculare pulmonare joacă un rol cheie în dezvoltarea vasodilatației intrapulmonare [297]. Cu toate acestea, mecanismul molecular care stă la baza relației dintre vasodilatația intrapulmonară și diferențierea miogenică este în continuare necunoscut. În plus, s-a demonstrat că proteina osoasă morfogenică-2, prin intermediul controlului exprimării proteinei, poate reglementa diferențierea celulelor, inclusiv cea a cardiomiocitelor, diferențierea neuronală și odontoblastică. Autorii acestui studiu au observat că ligarea ductului biliar comun la șobolanii experimentali induce creșterea expresiei

a mai multor proteine miogene (SM- α -actina, calponina, SM-MHC) și creșterea expresiei mRNA a proteinei osoase morfogenice-2 și a nivelurilor acestei proteine în celule endoteliale microvasculare pulmonare. De asemenea, a fost observat că, în urma ligaturării ductului biliar comun la șobolanii experimentali, atât nivelurile de expresie a Smad1/5, cât și activarea Smad1/5 fosforilată au fost semnificativ crescute în celulele endoteliale microvasculare pulmonare. Blocarea căilor de semnalizare a BMP2/Smad inhibă diferențierea miogenică a celulelor endoteliale microvasculare pulmonare, un proces care a fost asociat cu un nivel relativ scăzut de exprimare atât a SM- α -actinei, cât și a calponinei la șobolanii cu ductul biliar comun ligaturat, deși expresia SM-MHC nu a fost afectată. Aceste constatări sugerează că proteina osoasă morfogenică-2/Smad este implicată în diferențierea miogenică a celulelor endoteliale microvasculare pulmonare. În concluzie, datele acestui studiu subliniază rolul central al proteinei osoase morfogenice-2 la șobolanii cu ductul biliar comun ligaturat în diferențierea miogenică a celulelor endoteliale microvasculare pulmonare prin activarea atât a Smad1, cât și a și Smad5, care poate reprezenta o terapie potențială pentru SHP, acționându-se prin intermediul remodelării vasculare pulmonare.

Analizând patogeneza SHP, conchidem că vasodilatația pulmonară în SHP este mediată de mai multe substanțe vasoactive endogene, cele mai valoroase fiind ET-1 și NO. Ficatul lezat contribuie la stimularea eliberării ET-1, care, la rândul ei, amplifică expresia receptorilor ET_B în celulele endoteliale pulmonare. Activarea receptorilor ET_B implică enzima eNOS, după care producția de NO sporește [298]. Ulterior are loc difuzia NO în mușchii netezi ai vaselor sanguine, care cauzează vasodilatația. În plus, intensificarea fagocitozei endotoxinelor bacteriene mărește activitatea iNOS, ceea ce contribuie, de asemenea, la sporirea producției de NO. Totodată, translocarea bacteriană și acumularea ulterioară de monocite pot stimula, de asemenea, angiogeneza pulmonară în SHP, care poate fi controlată în parte de factori genetici. Cele expuse mai sus indică asupra faptului că la etapa actuală este necesară efectuarea unor studii noi, cu utilizarea medicamentelor care ar acționa asupra mecanismelor dezvoltării SHP.

În studiul dat semne de SHP s-au depistat la 16% de pacienți cu ciroză hepatică, cărora li s-a efectuat gazometria [299]. Paralel, la acești pacienți au fost înregistrate valori joase ale PSAP, ceea ce este în favoarea diagnosticului de SHP.

Rezultatele studiului dat au arătat că HTPP este o complicație a cirozei hepatice rar întâlnită (5,7%). HTPP de grad mediu și sever a fost depistată numai la 2,1% de pacienți cu ciroză hepatică. Este important de menționat faptul că HTPP mai frecvent este atestată în stadiul evolutiv avansat al cirozei hepatice (clasa Child-Pugh C).

Evident, ciroza hepatică este asociată cu perturbări hemodinamice exprimate atât în sistemul portal, cât și în cel hepatic arterial. În bolile cronice ale ficatului, procesul fibrotic conduce la dezechilibrul parenchimului hepatic normal cu țesut conjunctiv și reprezintă cauza principală a insuficienței hepatice cronice. În ciroza hepatică, ficatul este unul cicatricial, în care fibroza avansată a bulverizat și a restructurat arhitectura hepatică normală. În ciroză au loc denaturarea parenchimului hepatic și reducerea arhitecturii vasculare. Procesul fibrogenetic reprezintă un răspuns cicatrizant la leziunile hepatice cronice inflamatorii sau degenerative, unde apare un dezechilibru între formarea și degradarea țesutului fibrotic [300]. Matricea extracelulară se găsește în spațiul Disse și se compune din fibronectină, laminină, collagen de tip IV, VI, XIV și XVIII și proteoglicanul heparan sulfat. La realizarea matricei extracelulare contribuie hepatocitele care produc laminină și collagen de tip XVIII, celulele endoteliale sinusoidale secretă fibronectină și collagenul de tip IV, celulele epitelului biliar produc glicoproteine (tenascină), iar celulele hepatice stelate – toate componentele matricei: collagen, glicoproteine, proteoglicani. Procesele inflamatorii sau degenerative activează celulele hepatice stelate care posedă capacități contractile, proliferative și fibrogenice. Ele sunt situate în spațiul subendotelial între hepatocite, celulele Kupffer și celulele endoteliale sinusoidale, astfel încât acestea interacționează reciproc prin intermediul a numeroase procese celulare care se extind în spațiul Disse. Activarea paracrină și autocrină a celulelor hepatice stelate prin intermediul factorului tumoral de creștere β_1 , care este considerată ca cea mai puternică citokină fibrogenică, inițiază procesul fibrotic în ficat [300]. În plus, celulele hepatice stelate participă în diverse funcții fiziologice, inclusiv activarea răspunsului imun, secreția de citokine și chiar sunt implicate în angiogeneză. Paralel, are loc activarea celulelor hepatice stelate în miofibroblaste. Contracțiile lor contribuie la reglarea fluxului sanguin sinusoidal și în procesul de angiogeneză în ficatul cirotic. Astfel, celulele hepatice stelate contribuie la reglarea fluxului de sânge intrahepatic și, în cele din urmă, acțiunea lor influențează presiunea portală. Concomitent cu celulele endoteliale sinusoidale care exercită un efect paracrin prin intermediul sintetizării NO, celulele hepatice stelate reprezintă o componentă dinamică importantă a rezistenței hemodinamice la nivel sinusoidal în ciroza hepatică. Răspunsul inflamator joacă un rol important în fibrogeneză, deoarece inflamația precede întotdeauna fibroza. Activarea sistemului imun induce fibroza prin intermediul lipopolizaharidelor bacteriene [301]. Celulele Kupffer, de asemenea, activează celulele hepatice stelate prin creșterea secreției de citokine proinflamatorii, inclusiv de $\text{TNF-}\alpha$ și proteine monocitare chemoattractante [302]. Dar celulele *natural killer* au un efect antifibrotic prin anihilarea activității celulelor hepatice stelate.

Deci celulele hepatice stelate participă activ în procesul de fibrogenză într-un ficat afectat și au fost identificate mai multe ținte pentru terapii antifibrotice eficiente [303].

În ciroza hepatică, blocajul fluxului sanguin este predominant sinusoidal. Factorul primordial al dezvoltării HTP în ciroza hepatică este rezistența vasculară intrahepatică care crește odată cu diminuarea spațiului vascular în urma dereglării arhitecturii hepatice.

În studiul de față, hemodinamica hepatică evaluată ecografic a evidențiat mai multe dereglări circulatorii. În primul rând s-a depistat dilatarea semnificativă a diametrului VP și a VSp la pacienții cu ciroză hepatică, în comparație cu persoanele sănătoase și cu pacienții cu hepatită cronică. A fost constatat că diametrul VP și a VSp se dilată pe măsură ce ciroza hepatică avansează. La pacienții cu hepatită cronică, diametrul VP și a VSp este dilatat semnificativ, comparativ cu persoanele sănătoase, cu toate că valorile medii ale acestor parametri sunt în limitele normei în ambele loturi de cercetare.

VmeanFS în VP și în VSp descrește semnificativ paralel cu avansarea procesului cirotic. Deja la etapa clasei Child-Pugh A a cirozei hepatice, VmeanFS în VP și în VSp este semnificativ redusă, în raport cu persoanele sănătoase și cu pacienții cu hepatită cronică și descrește semnificativ la pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh B și C. VmeanFS în AH a fost depistată redusă semnificativ numai la pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh B și C, în comparație cu persoanele sănătoase și cu pacienții cu hepatită cronică.

VoFS în VP a fost identificat crescut peste valorile normale la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A și a fost semnificativ majorat, în raport cu persoanele sănătoase și cu pacienții cu hepatită cronică. În stadiile de decompensare a cirozei hepatice (clasa Child-Pugh B și C) VoFS în VP descrește semnificativ, cel mai redus fiind în ciroza hepatică clasa Child-Pugh C. De asemenea, în ciroza decompensată, raportul dintre VoFS în VP și VoFS în VSp descrește, în comparație cu ciroza compensată, fiind cel mai mic în ciroza hepatică clasa Child-Pugh C. Analizând raportul dintre VoFS în VP și VoFS în VSp, putem conchide că în ciroza decompensată, din cauza rezistenței intrahepatice crescute, o bună parte de sânge portal șuntează ficatul prin colateralele porto-cave.

IR și IP în AH crește semnificativ pe măsură ce procesul patologic hepatic avansează. S-a depistat o diferență semnificativă între persoanele sănătoase și pacienții cu hepatită cronică versus cei cu ciroză hepatică. În ciroza hepatică decompensată IR și IP este cel mai crescut, ceea ce semnifică despre creșterea rezistenței intrahepatice.

În ciroza hepatică dezechilibrul dintre vasodilatație și vasoconstricție contribuie la instalarea unei disbalanțe a rezistenței vasculare și a distribuirii volumului și fluxului sanguin.

Debitul cardiac crescut, care reflectă vasodilatația substanțială în ciroza hepatică, acoperă atât hiperperfuzia, normoperfuzia, cât și hipoperfuzia patului vascular în diferite țesuturi și organe [156]. Astfel, în rinichi prevalează vasoconstricția, care, la rândul ei, joacă un rol axial pe parcursul decompensării cirozei. Disfuncția hepatică, hipovolemia centrală, hipotensiunea arterială și activarea neuromorale sunt de o importanță majoră. În particular, are loc activarea SRAA și SNS care provoacă vasoconstricție renală ulterioară [304, 305]. Este considerat că majorarea volumului plasmatic în ciroza hepatică este un fenomen secundar, care apare în urma activării neuromorale, ca o consecință a vasodilatației splanhnice, al hipotensiunii arteriale și al reducerii volumului sanguin central și arterial [25].

Este cert faptul că hipovolemia centrală și hipotensiunea arterială pot fi ameliorate prin infuzie de substituenți de plasmă. A fost demonstrat că pe parcursul administrării terapiei de substituție a volumului plasmatic majoritatea pacienților cu ciroză hepatică răspund cu o continuă reducere a rezistenței vasculare sistemice, iar tensiunea arterială crește într-o măsură mai mică. Infuzia de soluții hiperosmolare sau de albumină la pacienții cu ciroză hepatică, inițial, induce o translocare a lichidului din spațiul interstițial în plasmă. Ulterior, volumul sanguin majorat induce o creștere a volumului-bătăie și a debitului cardiac. În cirozele hepatice neavansate are loc o distribuție proporțională a volumului plasmatic atât în partea centrală, cât și în cea periferică a circuitului sanguin, în timp ce în cirozele decompensate expansiunea sanguină este în mare parte repartizată periferic, cu o creștere destul de mică a debitului cardiac, probabil cauzată de disfuncția cardiacă sau de afectarea complianței vasculare [306, 307, 308].

Efectuarea paracentezei în ciroza decompensată fără administrarea paralelă a substituenților plasmatici, aproximativ în 75% de cazuri, va dezvolta o complicație denumită „disfuncție circulatorie indusă de paracenteză”. Această complicație se caracterizează printr-o activare pronunțată a SRAA și SNS și, respectiv, a apariției hipovolemiei centrale, care, la rândul ei, este cauzată, în cea mai mare parte de vasodilatație arteriolară splanhnică indusă de paracenteză și care dezvoltă în continuare reducerea rezistenței vasculare sistemice. A fost dovedit faptul că perfuziile intavenoase de albumină pot preveni complicațiile cauzate de disfuncțiile circulatorii, de insuficiența renală și progresarea rapidă a ascitei, îmbunătățind prin aceasta supraviețuirea [309, 310]. Mai multe cercetări au arătat că administrarea vasoconstrictoarelor (terlipresina sau noradrenalina) este eficace în monoterapie, dar în special în terapia combinată cu albumină [311, 312]. Deci „disfuncția circulatorie indusă de paracenteză” reprezintă un exemplu elocvent cu ajutorul căruia s-a demonstrat următorul fapt: complicațiile hemodinamice care apar în urma re-

ducerii volumului sanguin efectiv pot fi prevenite printr-o expansiune specifică de volum [313].

Deteriorarea funcției hepatice este urmată de descreșterea fluxului sanguin renal și de reducerea filtrației glomerulare, de majorarea reabsorbției sodiului și a apei, care ulterior poate progresa în SHR – insuficiență renală funcțională și reversibilă care se dezvoltă în formele severe ale bolii de bază. Însă, la o parte dintre pacienți cu ciroză hepatică preascitică, nu s-a depistat o reducere a filtrației glomerulare, dar invers – o hiperfiltrare glomerulară. La baza noului concept, care explică mecanismele patofiziologice ale disfuncției renale, se află insuficiența debitului cardiac care duce la hipovolemie efectivă [238, 314]. Acest concept este susținut de datele unui studiu efectuat pe un lot de pacienți cu ciroză hepatică non-azotemică care sugerează faptul că disfuncția circulatorie reprezentată printr-un debit cardiac scăzut în combinație cu vasodilatarea arterială splanhnică și activarea SRAA, contribuie la dezvoltarea disfuncției renale și instalarea SHR [314]. Angiotensina II posedă acțiune manifestă asupra arteriolelor aferente, iar administrarea dozelor mici de inhibitori ai ACE induce o reducere semnificativă a filtrației glomerulare și o diminuare ulterioară a excreției de sodiu, chiar și în absența modificărilor tensiunii arteriale. Acest fapt sugerează ideea că integritatea SRAA este importantă pentru menținerea funcției renale la pacienții cu ciroză hepatică. Tratamentul SHR este îndreptat spre îmbunătățirea funcției hepatice (tratamentul radical este transplantul de ficat), ameliorarea hipotensiunii arteriale și hipovolemiei centrale, reducerea vasoconstricției renale, de exemplu prin utilizarea combinată a vasoconstrictoarelor splanhnice (cum ar fi terlipresina) și a substituenților de plasmă (cum ar fi albumina).

Modificările hemodinamicii renale în ciroza hepatică sunt reprezentate de SHR tip 1 și tip 2 [8, 9, 234].

Cercetând hemodinamica renală s-a constatat că V_{maxSis} FS în ARD și în ARS, $V_{minDias}$ FS în ARD și în ARS, V_{mean} FS în ARD și în ARS, V_{maxSis} FS în ARSD și în ARSS, $V_{minDias}$ FS în ARSD și în ARSS, și V_{mean} FS în ARSD și în ARSS sunt reduse considerabil la pacienții cu ciroză hepatică, în comparație cu persoanele sănătoase și cu pacienții cu hepatită cronică [315]. Este important de menționat următoarele: viteza fluxului în vasele sus-numite descrește pe măsură ce progresează ciroza hepatică.

IR și IP în trunchiul arterelor renale și în arterele renale segmentare la pacienții cu ciroză hepatică cresc semnificativ, în comparație cu persoanele sănătoase și cu pacienții cu hepatită cronică. Valorile acestor parametri cresc semnificativ paralel cu avansarea procesului cirotic, cele mai mari valori fiind înregistrate în ciroza hepatică clasa Child-Pugh C.

Hemodinamica renală a fost depistată cu diferențe semnificative la pacienții cu ciroza hepatică clasa Child-Pugh C la care s-a constatat SHR, în comparație cu pacienții cu ciroza hepatică clasa Child-Pugh C fără SHR. VmeanFS în trunchiul arterelor renale și în arterele renale segmentare este redusă semnificativ în ciroza hepatică complicată cu SHR, în comparație cu ciroza hepatică fără SHR. IR și IP în vasele sus-numite sunt crescute semnificativ la pacienții cu ciroza hepatică clasa Child-Pugh C cu SHR, față de cei cu ciroza hepatică clasa Child-Pugh C fără SHR.

Rezultatele studiului au arătat că ciroza hepatică este asociată cu modificări ale concentrației serice a substanțelor vasoactive. Au fost depistate modificări ale SRAA, a concentrației serice a ET-1 și a PGE-2 la pacienții cu ciroză hepatică, în comparație cu pacienții cu hepatită cronică.

SRAA joacă un rol important în reglarea tensiunii arteriale și a secreției de aldosteron, ambele fiind dereglate la pacienții cu ciroză hepatică și HTP. Nivelurile ridicate de renină în ser pot fi identificate la pacienții cu ciroză hepatică compensată și cresc considerabil odată cu decompensarea cirozei hepatice [316]. În plus, are loc activarea SRAA la nivel local în diferite țesuturi, mai ales în ficat și în rinichi [317]. Activarea sistemică a SRAA și secreția altor vasoconstrictori au loc ca răspuns la o reducere intratoracică a volumului efectiv sanguin arterial cauzată de vasodilatația splanhnică prezentă la pacienții cu ciroză hepatică. Prin retenția renală de sodiu, efectorii principali (angiotensina II și aldosteronul) contribuie la dezvoltarea ascitei, iar prin sporirea rezistenței intrahepatice, datorită activării celulelor musculaturii netede a vaselor, celulelor hepatice stelate și miofibroblastelor, crește presiunea portală care, la rândul ei, agravează ascita și alte complicații ale HTP. S-a demonstrat în repetate rânduri că miofibroblastele au legătură cu receptorii AT_1 ai angiotensinei II [318]. Acest fapt explică de ce blocarea receptorilor AT_1 ai angiotensinei II scade rezistența intrahepatică și reduce fibrogeneza, în special în cercetările efectuate pe animale, deși a fost demonstrată implicarea SRAA în hemodinamica intrahepatică nu numai la animalele experimentale, dar și la pacienții cu ciroze hepatice. Mai multe studii clinice au arătat doar o tendință spre reducerea presiunii portale și a fibrozei după administrarea medicamentelor care blochează SRAA versus placebo [25, 319], în comparație cu rezultatele cercetărilor anterioare, care erau foarte promițătoare. În unele studii, utilizarea pe larg a blocanților receptorilor AT_1 ai angiotensinei II a fost compromisă de efectele hemodinamice secundare [320]. Acest lucru poate fi explicat prin efectele nedorite ale blocării receptorilor AT_1 la pacienții cu ciroză decompensată, deoarece în stadiul avansat al acestei patologii este necesară o activare

mai mare a SRAA pentru a menține tensiunea arterială la nivel adecvat. Astfel, blocarea SRAA cu scop de a modula fibroza și a micșora HTP necesită a fi efectuată pe termen lung cu doze reduse. Există dovezi că, cel puțin la pacienții cu nivel scăzut de renină, retenția de sodiu în rinichi poate fi, de asemenea, influențată pozitiv prin blocarea receptorilor AT_1 . Administrarea de durată a blocantelor receptorilor AT_1 ai angiotensinei II pe viitor va fi rezonabilă doar la pacienții la care a fost sistată terapia etiotropă de bază ținută asupra cauzei bolii. Tratamentul poate fi combinat cu propranolol [172, 321] sau statine așa, ca în bolile cardiovasculare [232, 322].

Blocarea receptorilor AT_1 conduce la o creștere compensatorie a reninei [320] și, în cele din urmă, a angiotensinei II, care reprezintă, la rândul ei, substratul necesar pentru conversia angiotensinei I în angiotensină II sub acțiunea ACE. Paralel, prin același proces, are loc formarea angiotensinei (1-7) prin ACE2 și ACE [25, 321]. Așa-numitele „reactivarea angiotensinei II” și „scăparea aldosteronului” în timpul tratamentului cu inhibitori ai ACE sau cu blocante ale receptorilor AT_1 au loc datorită creșterii compensatorii a nivelului reninei plasmatic. Renina și angiotensina I se acumulează în timpul inhibiției ACE și pot depăși capacitatea unui inhibitor ACE de a inhiba enzima.

Există date care susțin că 30-40% din formarea angiotensinei II apare prin căi renină-dependente, dar ACE-independente, polimorfismul genic pentru ACE contribuind la modularea răspunsului neurohormonal în timpul inhibiției ACE pe termen lung [323]. A fost presupus că inhibitorii SRAA (atât inhibitorii ACE, cât și blocantele receptorilor AT_1 ai angiotensinei II) scad, ca eficiență, odată cu progresarea fibrozei și că sunt eficienți în terapia din stadiile precoce ale fibrozei hepatice. Deci momentul inițierii terapiei este de maximă importanță.

Identificarea enzimei 2 de conversie a angiotensinei (ACE2), care este un omolog al ACE, a deschis noi perspective asupra studiului SRAA. Aceasta determină conversia angiotensinei II în angiotensină (1-7) și, într-o măsură mai mică, a angiotensinei I în angiotensină (1-9), care ulterior este convertită de ACE în angiotensină (1-7). Angiotensina (1-7) determină acțiuni opuse angiotensinei II, producând vasodilatație, inhibiția proliferării celulare și a fibrozei tisulare prin intermediul receptorilor Mas. Angiotensina (1-7) este inactivată de ACE prin conversie în angiotensină (1-5), iar folosirea inhibitorilor ACE determină creșterea nivelului tisular și plasmatic al angiotensinei (1-7) [324, 325].

Complexitatea SRAA a fost descifrată în ultimul deceniu, odată cu descoperirea de noi peptide cum ar fi angiotensina III care reprezintă angiotensina (2-8) rezultată prin clivajul unui aminoacid de la nivelul capătului N-terminal al angiotensinei II, cu multe acțiuni similare angi-

otensinei II (40% din activitatea presoare și 100% din activitatea stimuloare a aldosteronului). De asemenea, a fost descoperită angiotensina IV, care reprezintă angiotensina (3-8), rezultată prin clivajul a doi aminoacizi de la nivelul capătului N-terminal al angiotensinei II care, la rândul ei, acționează prin intermediul receptorilor controlați de insulină și angiotensina (1-7) rezultată prin clivajul unui singur aminoacid de la capătul C-terminal al angiotensinei II care acționează prin receptorii Mas.

S-a constatat că în ciroza hepatică este crescută expresia ACE2 și a angiotensinei (1-7). Deci axa hepatică *ACE2 – angiotensină (1-7) – receptor Mas* poate ameliora fibroza hepatică și, prin efectul vasodilatator care a fost demonstrat, rezistența vasculară intrahepatică și descrește presiunea portală. Deși ACE2 este similară structural cu ACE, ea are substraturi diferite și rezistă la acțiunea inhibitorilor ACE. Au fost sintetizate substanțe noi care mimează efectele angiotensinei 1-7. O astfel de substanță este AVE0991, un analog non-peptidic al angiotensinei 1-7.

Studiile efectuate în acest domeniu au demonstrat că SRAA acționează la nivel tisular local și chiar la nivel intracelular, exercitând prin diferiți receptori funcții paracrine, endocrine și intracrine, mediind o varietate de acțiuni fiziologice opuse, inclusiv vasoconstricție/vasodilație, fibroză/antifibroză și inflamație/antiinflamație.

SRAA este conceput astăzi ca un sistem dual: o componentă vasoconstrictoare formată din *ACE – angiotensina II – receptorii AT₁*, și o componentă vasodilatatoare (descoperită în anul 2000 de două echipe de cercetători care au folosit metodologii diferite) formată din *ACE2 – angiotensina (1-7) – receptorii Mas*.

Conform studiilor recente, SRAA este implicat în ciroză prin ambele sale componente: prima componentă *ACE – angiotensina II – AT₁*, induce fibroză hepatică și menține tonusul vascular bazal și a doua componentă *ACE2 – AT (1-7) – Mas* are rol antifibrotic și participă, probabil, la vasodilația care are loc în ciroza hepatică [25]. În același timp, stimularea receptorilor Mas mărește vasodilația extrahepatică splanhnică [321], ceea ce poate crește fluxul sanguin portal și presiunea portală.

În studiul de față, nivelurile serice ale aldosteronului și activitatea reninei plasmatice au fost atestate semnificativ crescute la pacienții cu ciroză hepatică, în comparație cu pacienții cu hepatită cronică. S-a constatat că acești parametri cresc semnificativ, pe măsura progresării cirozei hepatice, cei mai elevați fiind în ciroza decompensată.

ET-1 serică a fost depistată crescută semnificativ la pacienții cu ciroză hepatică, în comparație cu pacienții cu hepatită cronică. De asemenea, în ciroza hepatică nivelurile serice ale

ET-1 cresc, pe măsură ce procesul cirotic avansează: diferența dintre valorile serice ale ET-1 la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh A versus pacienților cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C este foarte semnificativă ($p < 0,0001$).

Nivelurile serice ale PGE-2 au fost depistate reduse semnificativ în ciroza hepatică, comparativ cu hepatita cronică. Pe măsura avansării cirozei hepatice, nivelurile serice ale PGE-2 descresc semnificativ, atingând valorile cele mai joase în ciroza decompensată.

Transaminazele (ALAT și ASAT) au fost crescute semnificativ la pacienții cu hepatită cronică, atât în comparație cu persoanele sănătoase, cât și în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică. În ciroza hepatică transaminazele descresc, pe măsură ce ciroza hepatică progresează, devenind normale în ciroza hepatică clasa Child-Pugh C.

Bilirubina totală serică crește, pe măsură ce procesul patologic hepatic avansează, atingând nivelurile cele mai crescute în ciroza hepatică clasa Child-Pugh C.

Nivelurile protrombinei și albuminei serice, precum și nivelul de trombocite în sângele periferic, sunt normale la subiecții sănătoși și la pacienții cu hepatită cronică, însă descresc semnificativ în ciroza hepatică.

S-au depistați corelații importante ale indicilor cercetați în studiu. Aldosteronul seric a corelat pozitiv și semnificativ cu FCC ($p < 0,05$), cu IC ($p < 0,05$), cu VTD al VS ($p < 0,05$), cu diametrul AD ($p < 0,05$), cu diametrul VD ($p < 0,05$), cu diametrul VP ($p < 0,01$) și cu IR în AH ($p < 0,05$). Corelare negativă a aldosteronului seric a fost constatată cu Pmean ($p < 0,05$), cu RVP ($p < 0,05$), cu TEF ($p < 0,05$) și cu VmeanFS în VP ($p < 0,05$).

Activitatea reninei plasmatice a corelat pozitiv și semnificativ cu IC ($p < 0,05$), cu VTD al VS ($p < 0,05$), cu diametrul AD ($p < 0,01$), cu diametrul VD ($p < 0,05$), cu diametrul VP ($p < 0,01$) și cu IR în AH ($p < 0,05$). Corelare negativă a activității reninei plasmatice a fost depistată cu Pmean ($p < 0,05$), cu RVP ($p < 0,05$), cu TEF ($p < 0,05$) și cu VmeanFS în VP ($p < 0,05$).

ET-1 serică a corelat pozitiv cu FCC ($p < 0,05$), cu IC ($p < 0,05$), cu diametrele AD ($p < 0,01$), VD ($p < 0,05$) și VP ($p < 0,01$) și cu IR în AH ($p < 0,05$). ET-1 serică a corelat negativ cu Pmean ($p < 0,05$), cu RVP ($p < 0,05$), cu TEF ($p < 0,05$) și cu VmeanFS în VP ($p < 0,05$).

Vasodilatatorul local PGE-2 a corelat pozitiv cu Pmean ($p < 0,05$), cu RVP ($p < 0,05$), cu diametrul VP ($p < 0,001$) și cu VmeanFS în VP ($p < 0,05$), pe când același parametru a corelat negativ cu FCC ($p < 0,05$), cu IC ($p < 0,05$), cu diametrul AD ($p < 0,01$), cu diametrul VD ($p < 0,05$), cu diametrul VP ($p < 0,001$) și cu IR în AH ($p < 0,001$).

Bilirubina totală serică a corelat pozitiv cu VoFS în VP ($p<0,05$) și cu IR în AH ($p<0,05$), în timp ce bilirubinemia a corelat negativ cu TEF ($p<0,01$).

Protrombina, albuminele serice și nivelul trombocitelor în sângele periferic au corelat pozitiv cu Pmean ($p<0,05$) și cu RVP ($p<0,01$). TEF a corelat pozitiv cu protrombina ($p<0,01$), cu albuminele serice ($p<0,001$) și cu trombocitele sanguine ($p<0,001$). La rândul lor, protrombina, albuminele serice și nivelul trombocitelor în sângele periferic au corelat negativ și semnificativ cu FCC ($p<0,05$), cu IC ($p<0,05$), cu VTD al VS ($p<0,05$), cu diametrele AD și a VD ($p<0,05$), cu durata intervalului QT ($p<0,05$). Diametrul VP a corelat negativ cu protrombină ($p<0,05$) și foarte puternic cu albuminele serice ($-0,39\pm0,079$, $p<0,001$). Protrombina, albuminele serice și nivelul trombocitelor în sângele periferic au corelat negativ și semnificativ cu IR în AH ($p<0,01$).

Scorul Child-Pugh a corelat pozitiv cu FCC ($p<0,05$), cu IC ($p<0,01$), cu VTD al VS ($p<0,05$), cu diametrele AD și al VD ($p<0,01$), cu presiune în AP ($p<0,05$), cu durata intervalului QT ($p<0,01$), cu diametrul VP ($p<0,001$) și cu IR în AH ($p<0,001$). S-a constatat o corelare negativă a scorului Child-Pugh cu Pmean ($p<0,01$), cu RVP ($p<0,01$), cu raportul E/A ($p<0,05$), cu TEF ($p<0,01$) și una foarte puternică cu VmeanFS în VP ($-0,41\pm0,093$, $p<0,001$).

IC a corelat pozitiv cu durata intervalului QT ($p<0,05$) și negativ cu TEF ($p<0,01$). VTD al VS a corelat pozitiv cu durata intervalului QT ($p<0,05$) și cu diametrul VP și negativ cu TEF ($p<0,01$). Durata intervalului QT a corelat pozitiv cu diametrul VP ($p<0,05$) și negativ cu VmeanFS în VP ($p<0,05$).

Deci în urma analizei rezultatelor cercetării s-au constatat următoarele: pe măsură ce procesul cirotic avansează, are loc activarea SRAA, elevarea nivelului seric al ET-1, descreșterea nivelului seric al vasodilatatorului local PGE-2, creșterea VTD al VS, micșorarea raportului E/A, creșterea diametrului AD și al VD, prelungirea intervalului QT, reducerea TEF, dilatarea diametrului VP, diminuarea VmeanFS în VP și majorarea IR în AH.

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

Tratamentul cu propranolol administrat pacienților cu diferite stadii evolutive ale cirozei hepatice, a modificat esențial unii parametri ai hemodinamicii centrale și regionale: a redus semnificativ FCC, Pmean, diametrele AS și al AD, VTD al VS, IC, intervalul QTc, a crescut semnificativ raportul E/A, TAFP, FEEF și TEF. Administrarea tratamentului cu propranolol la pacienții cu ciroză hepatică a descrescut semnificativ diametrele VP și a VSp, a redus semnificativ VoFS în VP și în VSp.

Administrarea tratamentului cu carvedilol la pacienții cu ciroză hepatică a redus semnificativ FCC, Pmean, diametrele AS și al AD, VTD al VS, IC, intervalul QTc, a crescut semnificativ raportul E/A, TAFP, FEEF și TEF. Tratamentul cu carvedilol a descrescut semnificativ diametrele VP și a VSp, IR și IP în AH, a redus semnificativ VoFS în VP și în VSp.

Administrarea terapiei cu losartan a modificat substanțial mai mulți parametri hemodinamici la pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiu: a redus Pmean, diametrele AS și ale AD, VTD al VS, RVP și intervalul QTc, a crescut semnificativ raportul E/A, TAFP, TEEF și TEF. Tratamentul cu losartan a descrescut semnificativ diametrele VP și VSp, IR și IP în AH și a crescut VmeanFS și VoFS în VP.

Tratamentul combinat cu propranolol și losartan a redus semnificativ FCC, Pmean, diametrele AS și al AD, VTD al VS, IC și intervalul QTc. Pe de altă parte, terapia combinată cu propranolol și losartan a crescut semnificativ raportul E/A, TAFP, TEEF și TEF. Tratamentul combinat cu propranolol și losartan a modificat mai mulți parametri ai hemodinamicii hepatice: a descrescut semnificativ diametrele VP și ale VSp, a redus semnificativ IR și IP în AH, a crescut semnificativ VmeanFS și a VoFS în VP și în VSp [326].

Tratamentul standard nu a modificat semnificativ parametrii hemodinamici cercetați în studiu.

Analiza comparativă a tratamentului cu propranolol, carvedilol, losartan, a terapiei combinate cu propranolol și losartan și a tratamentului standard a evidențiat unele particularități ale acțiunii acestor metode de tratament asupra parametrilor hemodinamici. Administrarea propranololului, a carvedilolului și a terapiei combinate cu propranolol și losartan a redus semnificativ FCC și IC, în comparație cu administrarea losartanului și a tratamentului standard.

Diametrele AS și ale AD, VTD al VS au descrescut semnificativ peste 1 lună de tratament cu propranolol, cu carvedilol, cu losartan și cu tratament combinat cu propranolol și losartan. Dinamica diametrelor AS și ale AD, a VTD al VS peste 6 luni de tratament s-a depistat semnificativ diferită față de a acestor parametri peste 1 lună de tratament, compararea efectuându-se dintre aceleași subgrupe. Cu alte cuvinte, tratamentul de durată cu aceste medicamente a dus la regresia cavităților AS și a AD și la reducerea VTD al VS, spre deosebire de tratamentul standard.

Durata intervalului QTc a descrescut semnificativ peste 1 lună de tratament și s-a păstrat aproape la același nivel și peste 6 luni de tratament cu propranolol, carvedilol, losartan și de terapie combinată cu propranolol și losartan, în comparație cu tratamentul standard [327]. Nu s-au depistat diferențe semnificative ale dinamicii intervalului QTc dintre subgrupele de

administrare a propranololului, carvedilolului, losartanului și a terapiei combinate cu propranolol și losartan [328].

TEEF și TEF au crescut semnificativ și aproape deopotrivă peste 1 lună și peste 6 luni de tratament cu propranolol, carvedilol, losartan și de terapie combinată cu propranolol și losartan, comparativ cu tratamentul standard. Nu au fost depistate diferențe semnificative ale dinamicii TEEF și a TEF dintre subgrupele de administrare a propranololului, carvedilolului, losartanului și a terapiei combinate cu propranolol și losartan [329].

Diametrul VP a descrescut semnificativ peste 1 lună și peste 6 luni de tratament cu propranolol, carvedilol, losartan și de terapie combinată cu propranolol și losartan, față de tratamentul standard. Peste 1 lună de tratament, descreșterea diametrului VP a fost semnificativ superioară în subgrupele de administrare a carvedilolului, losartanului și a terapiei combinate cu propranolol și losartan, în comparație cu subgrupa ce a administrat propranolol. Iar peste 6 luni de tratament, descreșterea diametrului VP în subgrupele de administrare a carvedilolului și a tratamentului combinat cu propranolol și losartan a fost semnificativ superioară, în comparație cu subgrupele care au administrat propranolol și losartan. Efectuarea comparației dintre aceleași subgrupe de tratament a identificat următoarele: dinamica diametrului VP peste 6 luni de tratament cu propranolol, carvedilol, losartan și de terapie combinată cu propranolol și losartan, comparativ cu dinamica diametrului VP peste 1 lună de administrare a aceluiași scheme de tratament a fost depistată cu diferențe semnificative [330].

VmeanFS în VP a crescut semnificativ în subgrupele de administrare a carvedilolului, losartanului și de terapie combinată cu propranolol și losartan peste 1 lună și peste 6 luni de tratament. Cel mai mult VmeanFS în VP a crescut sub influența tratamentului cu losartan și a celui combinat cu propranolol și losartan, îndeosebi, peste 6 luni de tratament.

VoFS în VP a descrescut sub influența tratamentului cu propranolol și carvedilol și a crescut sub acțiunea administrării losartanului și a terapiei combinate cu propranolol și losartan.

IR în AH a descrescut semnificativ peste 1 lună și peste 6 luni de tratament cu carvedilol, losartan și de terapie combinată cu propranolol și losartan, în comparație cu administrarea propranololului și a tratamentului standard. Peste 6 luni de tratament, IR în AH a descrescut semnificativ în subgrupele de administrare a losartanului și de terapie combinată cu propranolol și losartan, comparativ cu subgrupa de administrare a carvedilolului. Nu a fost depistată o diferență a dinamicii IR în AH peste 6 luni de tratament cu carvedilol, în comparație cu dinamica IR în AH peste 1 lună de tratament cu carvedilol. În schimb, au fost identificate diferențe semnificative

ale dinamicii IR în AH peste 6 luni de tratament în subgrupele de terapie cu losartan și de cea combinată cu propranolol și losartan, în raport cu dinamica IR în AH în aceleași subgrupe peste 1 lună de tratament.

A fost efectuată analiza comparativă a dinamicii parametrilor hemodinamicii hepatice peste 6 luni de administrare a propranololului, carvedilolului, losartanului, de terapie combinată cu propranolol și losartan și a tratamentului standard, în funcție de stadiul evolutiv al cirozei hepatice. S-a constatat că tratamentul cu propranolol și carvedilol influențează semnificativ parametrii hemodinamicii hepatice mai mult în ciroza hepatică decompensată, iar cel cu losartan și terapia combinată cu propranolol și losartan ameliorează hemodinamica hepatică mai evident în ciroza compensată. Acest fenomen poate fi explicat prin faptul că losartanul posedă acțiune antifibrotică, care va fi mai mult exprimată în ciroza compensată, decât într-un proces cirotic decompensat cu fibroză avansată [331]. Pe când eficiența propranololului este mai exprimată în ciroza decompensată, în comparație cu ciroza compensată, probabil, din cauza că modificările hemodinamice sunt mai avansate și propranololul își poate manifesta acțiunea mai evident.

Fibrogeneza este un proces complex determinat de modificări necroinflamatorii cauzate de diferiți factori nocivi. Progrese considerabile au fost făcute în domeniul cercetării și caracterizării celulelor, care activează celulele hepatice stelate și stimulează formarea de miofibroblaste [332]. Cauza principală și primordială a HTP este rezultatul depunerii collagenului. Cu toate acestea, fibroza hepatică, care poate fi perisinusoidală și septală nu este sinonimă cu ciroza. După cum se știe, definiția cirozei hepatice cuprinde nu numai o creștere a țesutului collagenos, dar și formarea nodulilor anormali de regenerare, dezvoltarea neovascularizării și apariția șunturilor vasculare intrahepatice, ceea ce conduce la modificări hemodinamice și, în special, a HTP.

Posibilitatea obținerii reversibilității procesului cirotic ar fi cel mai optim tratament al HTP. Pe parcursul ultimelor decenii au fost publicate mai multe rapoarte, în care se menționează despre dispariția varicelor la pacienții cu ciroză hepatică după perioade lungi de abținere în caz de ciroză de origine etanolică, după efectuarea flebotomiei continue la pacienții cu hemocromatoză sau după pierderea antigenului australian (HBsAg) în cazul hepatitei cronice virale B. Alți cercetători au prezentat date cu referire la reducerea fibrozei apreciate prin puncție-biopsie la pacienții cu pancreatită cronică, cărora le-a fost corectată colestaza mecanică, la pacienții cu ficat gras nonalcoolic, la care s-a aplicat chirurgie bariatrică sau la pacienții cu hepatită autoimună, cărora le-a fost administrat tratament imunosupresor. Cu toate acestea, în majoritatea dintre aceste studii nu a fost stabilită o descreștere sistematică a presiunii portale. Un studiu efectuat pe

un număr limitat de pacienți cu ciroză hepatită compensată virală C, la care, în urma tratamentului antiviral, s-a obținut un răspuns virusologic susținut, relatează că chiar la 12 luni de la obținerea eradicării VHC, presiunea portală descrește destul de precoce după diminuarea inflamației intrahepatice, dar nu corelează neapărat cu regresia gradului de fibroză [333].

Mai multe *review*-uri publicate în ultimii ani au prezentat date precum că suprimarea viremiei sau eradicarea virală completă la pacienții cu ciroză hepatică virală conduce la inversarea modificărilor histologice la aproximativ 60% de pacienți [334, 335, 336, 337]. Tehnicile non-invasive, cum ar fi elastografia, au demonstrat rate ridicate de răspuns terapeutic. Cu toate acestea, trebuie să se țină seama de faptul că majoritatea acestor pacienți au avut ciroză compensată și că inversarea modificărilor patologice pot fi observate peste mulți ani. Interesant este faptul că inflamația portală, precum și capilarizarea sinusoidală, persistă chiar și 5 ani după eradicarea VHC [338, 339].

O mai bună percepere a regresiei procesului cirotic ar putea fi un element-cheie pentru dezvoltarea metodelor de perspectivă în tratamentul HTP. Până la ora actuală, cele mai multe cunoștințe provin din studiile efectuate pe rozătoare. În procesul de regresie a cirozei sunt implicate regenerarea hepatocitelor, degradarea matricei, împreună cu apoptoza, și senescența celulelor hepatice stelate. Macrofagele par să dețină o funcție esențială în acest proces, deoarece ele secretă nu numai citokine proinflamatorii care conduc la fibroză, dar, de asemenea, participă în restabilirea procesului de degradare a matricei extracelulare. La rozătoare, precum și la oameni, remodelarea și regresia fibrozei sunt însoțite de o schimbare a morfologiei cirozei de la forma micronodulară la cea macronodulară, care ulterior poate duce la degradarea septurilor fibroase [340].

Deci rezultatele prezentului studiului confirmă faptul că administrarea de durată a medicamentelor cu acțiune antifibrotică pot conduce la regresia fibrozei ficatului și reducerea gradului de HTP.

6.3. Concluzii la capitolul 6

1. Prezentul studiu 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. Spre deosebire de rezultatele obținute în cercetările altor autori, studiul dat nu a reliefat semne certe de disfuncție sistolică a VS.
2. Frecvența asocierii modificărilor vasculare pulmonare în ciroza hepatică în cercetarea

de față corespunde cu rezultatele obținute în majoritatea cercetărilor efectuate în acest domeniu. HTPP este o complicație rar întâlnită în ciroza hepatică.

3. Mecanismele patofiziologice care stau la baza dezvoltării modificărilor hemodinamicii centrale și celei regionale asociate cirozei hepatice țin de dezechilibrul dintre vasodilatație și vasoconstricție care se atestă în această patologie. Există interrelații strânse între hemodinamica centrală și cea regională la pacienții cu ciroză hepatică.
4. În cazul aplicării metodelor terapeutice de corecție a modificărilor hemodinamice la pacienții cu ciroză hepatică este necesar de a se lua în considerație particularitățile acțiunii medicamentelor administrate asupra parametrilor hemodinamicii centrale și celei regionale.
5. Elecția medicamentelor utilizate cu scop hipotensor portal necesită a fi efectuată luându-se în considerare particularitățile individuale ale modificărilor hemodinamice ale pacienților cu ciroză hepatică și stadiul evolutiv al bolii.

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 [40, 278, 279].
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 [98, 126, 299].
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 [145, 203, 235].
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 [315].
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 [298].

6. Tratatamentul 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 descrescut 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 [177, 328, 330].
7. Administrarea losartanului a modificat semnificativ următorii parametri hemodinamici la pacienții cu ciroză hepatică: a redus tensiunea arterială medie, diametrele atriului stâng și al atriului 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 [171, 173, 174, 327, 328].
8. Tratatamentul 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 [329, 331].
9. Tratatamentul combinat cu propranolol și losartan a redus semnificativ frecvența contracțiilor cardiace, tensiunea arterială medie, diametrele atriului stâng și al atriului 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. Tratatamentul 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 [172, 326, 330].

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 [331].
11. Rezultatele principial 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 corijarea 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 Dopplero-grafia 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. Administarea 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. Møller S., Henriksen J.H. The systemic circulation in cirrhosis. In: Gines P, Arroyo V, Rodes J, Schrier RW. Ascites and renal dysfunction in liver disease. Malden: Blackwell, 2005:139–55.
2. Wiest R. et al. Role of NPY for vasoregulation in the splanchnic circulation during portal hypertension. In: Peptides 2007;28:396–404.
3. Abraldes J.G. et al. Mild increases in portal pressure upregulate vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase in the intestinal microcirculatory bed, leading to a hyperdynamic state. In: Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2006;290:G980–7.
4. Gracia-Sancho J. et al. Pathophysiology and a Rational Basis of Therapy. In: Dig Dis. 2015;33(4):508–14.
5. Rockey D.C. Hepatic blood flow regulation by stellate cells in normal and injured liver. In: Semin Liver Dis 2001;21:337–49.
6. 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.
7. Busk T.M. et al. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: diagnostic, pathophysiological, and therapeutic aspects. In: Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2016 Jun 16:1-9.
8. Al-Khafaji A. et al. Hepatorenal Disorders. In: Chest. 2015 Aug;148(2):550–8.
9. Dundar H.Z., Yilmazlar T. Management of hepatorenal syndrome. In: World J Nephrol. 2015 May 6;4(2):277–86.
10. Wong F. Acute kidney injury in liver cirrhosis: new definition and application. In: Clin Mol Hepatol. 2016 Dec;22(4):415-422.
11. Alqahtani S.A. et al. Cirrhotic cardiomyopathy. In: Semin Liver Dis 2008; 28: 59–69.
12. Baraldi O. et al. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and treatment. In: World J Nephrol. 2015 Nov 6;4(5):511–20.
13. Møller S. et al. Kidney injury in cirrhosis: pathophysiological and therapeutic aspects of hepatorenal syndromes. In: Liver Int. 2014 Sep;34(8):1153–63.
14. Levy M., Allotey J.B. Temporal relationships between urinary salt retention and altered systemic hemodynamics in dogs with experimental cirrhosis. In: J. Lab. Clin. Med 1978; 92: 560–569.
15. Васильев Н.П. Инфекционная желтуха. В: Ежедневная клиническая газета. 1888; № 22–26.

16. Kowalski H.J., Abelmann W.H. Cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. In: *J. Clin. Invest* 1953; 32:1025–1033.
17. 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.
18. 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.
19. Páll A. et al. Pathophysiological and clinical approach to cirrhotic cardiomyopathy. In: *J Gastrointestin Liver Dis.* 2014 Sep;23(3):301–10.
20. Gassanov N. et al. Cirrhotic cardiomyopathy: a cardiologist's perspective. In: *World J Gastroenterol.* 2014 Nov 14;20(42) :15492–8.
21. Karagiannakis D.S. et al. Recent advances in cirrhotic cardiomyopathy. In: *Dig Dis Sci.* 2015 May;60(5):1141–51.
22. Møller S. et al. New insights into cirrhotic cardiomyopathy. In: *Int J Cardiol.* 2013 Aug 20;167(4):1101–8.
23. Wiese S. et al. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. In: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014 Mar;11(3):177–86.
24. 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; 237(2):490–3.
25. 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.
26. Wiest R. Groszmann R.J. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. In: *Hepatology* 2002;35:478–91.
27. Ferguson J.W. et al. Inducible nitric oxide synthase activity contributes to the regulation of peripheral vascular tone in patients with cirrhosis and ascites. In: *Gut* 2005;55:542–6.
28. La Villa G. et al. Hemodynamic, renal, and endocrine effects of acute inhibition of nitric oxide synthase in compensated cirrhosis. In: *Hepatology* 2001;34:19–27.
29. 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.
30. Sacerdoti D. et al. Arachidonic acid metabolites and endothelial dysfunction of portal hypertension. In: *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2015 Jul;120:80–90.
31. Zhang X. et al. Curcumin protects renal tubular epithelial cells from high glucose-induced

- epithelial-to-mesenchymal transition through Nrf2-mediated upregulation of heme oxygenase-1. In: *Mol Med Rep*. 2015 Jul;12(1):1347–55.
32. Ebrahimkhani M.R. et al. Hydrogen sulphide and the hyperdynamic circulation in cirrhosis: a hypothesis. In: *Gut* 2005;54:1668–71.
 33. 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.
 34. Gaduputi V. et al. Systemic vascular resistance in cirrhosis: a predictor of severity? In: *Hepat Med*. 2014 Aug 6;6:95–101.
 35. 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.
 36. Møller S. et al. Cardiac sympathetic imaging with mIBG in cirrhosis and portal hypertension: relation to autonomic and cardiac function. In: *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012 Dec 1;303(11):G1228–35.
 37. Newton J.L., Jones D.E. Managing systemic symptoms in chronic liver disease. In: *J Hepatol*. 2012;56 Suppl 1:S46–55.
 38. Song J.G. et al. Changes in cardiovagal baroreflex sensitivity are related to increased ventricular mass in patients with liver cirrhosis. In: *Circ J*. 2012;76(12):2807–13.
 39. Epstein S.K. et al. Analysis of impaired exercise capacity in patients with cirrhosis. In: *Dig Dis Sci* 1998;43:1701–7.
 40. Teaciu E. et al. Central haemodynamics and exercise tolerance in women and men with liver cirrhosis. In: *Romanian Journal of Cardiology*. 2014; Supplement: 208–209.
 41. Villa G.L. et al. Cardiovascular effects of canrenone in patients with preascitic cirrhosis. In: *Hepatology* 2002;35:1441–8.
 42. Ferlitsch A. et al. Vasoconstrictor hyporeactivity can be reversed by antioxidants in patients with advanced alcoholic cirrhosis of the liver and ascites. In: *Crit Care Med* 2005;33:2028–33.
 43. Hu L.S. et al. Current concepts on the role of nitric oxide in portal hypertension. In: *World J Gastroenterol*. 2013 Mar 21;19(11):1707–17.
 44. Baldassarre M. et al. The endocannabinoid system in advanced liver cirrhosis: pathophysiological implication and future perspectives. In: *Liver Int*. 2013 Oct;33(9):1298–308.
 45. Gaskari S.A. et al. Blunted cardiac response to hemorrhage in cirrhotic rats is mediated by local macrophage-released endocannabinoids. In: *J Hepatol*. 2015 Jun;62(6):1272-7.

46. Mai P. et al. Cannabinoid receptor 1 but not 2 mediates macrophage phagocytosis by G(α) i/o RhoA/ROCK signaling pathway. In: *J Cell Physiol*. 2015 Jul;230(7):1640–50.
47. Mai P. et al. Endocannabinoid System Contributes to Liver Injury and Inflammation by Activation of Bone Marrow-Derived Monocytes/Macrophages in a CB1-Dependent Manner. In: *J Immunol*. 2015 Oct 1;195(7):3390–401.
48. Mallat A. et al. Cannabinoid signaling and liver therapeutics. In: *J Hepatol*. 2013 Oct;59(4): 891–6.
49. Măries L. Manitiu I. The endocannabinoid system and its role in the pathogenesis and treatment of cardiovascular disturbances in cirrhosis. In: *Acta Gastroenterol Belg*. 2013 Jun;76(2):195–9.
50. Møller S. et al. Noninvasive 24-hour ambulatory arterial blood pressure monitoring in cirrhosis. In: *Hepatology* 1995;22:88–95.
51. Naqvi I.H. et al. The heart matters when the liver shatters! Cirrhotic cardiomyopathy: frequency, comparison, and correlation with severity of disease. In: *Prz Gastroenterol*. 2016;11(4):247-256.
52. Krag A. et al. Cardiac function in patients with early cirrhosis during maximal beta-adrenergic drive: a dobutamine stress study. In: *PLoS One*. 2014 Oct 3;9(10):e109179.
53. Rudzinski W. et al. New index for assessing the chronotropic response in patients with end-stage liver disease who are undergoing dobutamine stress echocardiography. In: *Liver Transpl*. 2012 Mar;18(3):355–60.
54. Sampaio F. et al. Assessment of cardiovascular physiology using dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance reveals impaired contractile reserve in patients with cirrhotic cardiomyopathy. In: *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015 Jul 18;17(1):61.
55. Yang Y.Y. Lin H.C. The heart: pathophysiology and clinical implications of cirrhotic cardiomyopathy. In: *J Chin Med Assoc*. 2012 Dec;75(12):619–23.
56. Mani A.R. et al. Nitration of cardiac proteins is associated with abnormal cardiac chronotropic responses in rats with biliary cirrhosis. In: *Hepatology* 2006;43:847–56.
57. Pacher P. et al. Cirrhotic cardiomyopathy: an endocannabinoid connection? In: *Br J Pharmacol* 2005;146:313–4.
58. Gaskari S.A. et al. Role of endocannabinoids in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats. In: *Br J Pharmacol* 2005;146:315–23.
59. Sattarzadeh-Badkoubeh R. et al. Evaluation of Cardiac Systolic Function in Cirrhotic Patients Undergoing Liver Transplantation. In: *Acta Med Iran*. 2015 Aug;53(8):476-81.

60. Krag A. et al. Cardiac effects of terlipressin in cirrhosis. Unmasking a cirrhotic cardiomyopathy. In: *J Hepatol* 2007;46:S96.
61. Huonker M. et al. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. In: *Gut* 1999;44:743–8.
62. Merli M. et al. Modifications of cardiac function in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). In: *Am J Gastroenterol* 2002;97:142–8.
63. Tan H.K. et al. Long-term clinical outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion. In: *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb;30(2):389-95.
64. Zardi E.M. et al. Cirrhotic cardiomyopathy in the pre- and post-liver transplantation phase. In: *J Cardiol*. 2016 Feb;67(2):125-30.
65. Pozzi M. et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. In: *Hepatology* 1997;26:1131–7.
66. Wong F. et al. The cardiac response to exercise in cirrhosis. In: *Gut* 2001;49:268–75.
67. Nazar A. et al. LEFT ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. In: *J Hepatol*. 2013; 58(1):51–7.
68. Ruiz-del-Árbol L. et al. Diastolic dysfunction is a predictor of poor outcomes in patients with cirrhosis, portal hypertension, and a normal creatinine. In: *Hepatology*. 2013; 58(5):1732–41.
69. Karagiannakis D.S. et al. Frequency and severity of cirrhotic cardiomyopathy and its possible relationship with bacterial endotoxemia. In: *Dig Dis Sci*. 2013 Oct;58(10):3029–36.
70. Ruiz-del-Árbol L., Serradilla R. Cirrhotic cardiomyopathy. In: *World J Gastroenterol*. 2015 Nov 7;21(41):11502–21.
71. Fede G. et al. Cardiovascular dysfunction in patients with liver cirrhosis. In: *Ann Gastroenterol*. 2015 Jan-Mar;28(1):31–40.
72. Manov E. et al. Can the development of cardiac dysfunction in patients with liver cirrhosis and portal hypertension be predicted? In: *Int J Cardiol*. 2013 Sep 30;168(2):1528-30.
73. Nasr F.M. et al. Cardiac dysfunction in liver cirrhosis: A tissue Doppler imaging study from Egypt. In: *Electron Physician*. 2015 Aug; 7(4): 1135–1143.
74. Møller S. et al. Diastolic dysfunction in cirrhosis. In: *Heart Fail Rev*. 2016 Sep;21(5):599-610.
75. Cazzaniga M. et al. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in cirrhotic patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. In: *Gut* 2007;56:869–75.

76. Sonny A. et al. Impact and persistence of cirrhotic cardiomyopathy after liver transplantation. In: Clin Transplant. 2016 Sep;30(9):986-93.
77. Carvalheiro F. et al. Diastolic Dysfunction in Liver Cirrhosis: Prognostic Predictor in Liver Transplantation? In: Transplant Proc. 2016 Jan-Feb;48(1):128-31.
78. Pozzi M. et al. Cardiac, neuroadrenergic, and portal hemodynamic effects of prolonged aldosterone blockade in postviral Child A cirrhosis. In: Am J Gastroenterol 2005;100:1110–6.
79. Bos R. et al. Inhibition of catecholamine-induced cardiac fibrosis by an aldosterone antagonist. In: J Cardiovasc Pharmacol 2005;45:8–13.
80. Henriksen J.H. et al. Dyssynchronous electrical and mechanical systole in patients with cirrhosis. In: J Hepatol 2002;36:513–20.
81. Zambruni A. et al. Cardiac electrophysiological abnormalities in patients with cirrhosis. In: J Hepatol 2006;44:994–1002.
82. Bernardi M. et al. QT interval prolongation in liver cirrhosis: innocent bystander or serious threat? In: Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2012 Feb;6(1):57–66.
83. Mozos I. Arrhythmia risk in liver cirrhosis. World J Hepatol. 2015 Apr 8;7(4):662–72.
84. Ward C.A. et al. Potassium currents in atrial and ventricular myocytes from a rat model of cirrhosis. In: Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 1997;273:G537–44.
85. Henriksen J.H. et al. Acute non-selective beta-adrenergic blockade reduces prolonged frequency-adjusted Q–T interval (QTc) in patients with cirrhosis. In: J Hepatol 2004;40:239–46.
86. Henriksen J.H. et al. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. In: Gut 2003;52:1511–7.
87. Mohamed R. et al. Effect of liver transplantation on QT interval prolongation and autonomic dysfunction in end-stage liver disease. In: Hepatology 1996;23:1128–34.
88. Chung E.J. et al. Torsade de pointes in liver transplantation recipient after induction of general anesthesia: a case report. In: Korean J Anesthesiol. 2014 Jan;66(1):80–4.
89. Kim M.S. et al. Ventricular arrhythmia in patients with prolonged QT interval during liver transplantation: two cases report. In: Korean J Anesthesiol. 2014 Dec;67(64):16–20.
90. Porres-Aguilar M. et al. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome: a clinician-oriented overview. In: Eur Respir Rev. 2012 Sep 1;21(125):223–33.
91. Raevens S. et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: recent knowledge in pathogenesis and overview of clinical assessment. In: Liver Int. 2015 Jun;35(6):1646–60.

92. Dhoble C. et al. A 45-Year-Old Undiagnosed Cirrhotic Patient with Hepatopulmonary Syndrome as First Presentation: A Case Report. In: *Am J Case Rep.* 2015 Oct 22;16:751–5.
93. Lv Y., Fan D.. Hepatopulmonary Syndrome. In: *Dig Dis Sci.* 2015 Jul;60(7):1914-23.
94. Tumgor G. Cirrhosis and hepatopulmonary syndrome. In: *World J Gastroenterol* 2014 March 14; 20(10): 2586–2594.
95. Sari S. et al. Hepatopulmonary syndrome in children with cirrhotic and non-cirrhotic portal hypertension: a single-center experience. In: *Dig Dis Sci.* 2012;57:175–181.
96. Grace J.A., Angus P.W. Hepatopulmonary syndrome: Update on recent advances in pathophysiology, investigation, and treatment. In: *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2013;28:213–219.
97. Møller S. et al. Pulmonary dysfunction and hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and portal hypertension. In: *Liver Int.* 2009; 29: 1528–37.
98. Tcaciuc E. Sindromul hepatopulmonar. În: *Curierul medical.* 2014; vol. 57, nr. 6, p.58-66.
99. Ames P.R. et al. Nitric oxide metabolites, nitrative stress, and paraoxonase activity in hepatopulmonary syndrome. In: *Scand J Gastroenterol.* 2016 Jan;51(1):73–7.
100. Feng G., Rong H. The role of hemodynamic and vasoactive substances on hepatopulmonary syndrome. In: *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(3):380–6.
101. Surani S.R. et al. Pulmonary complications of hepatic diseases. In: *World J Gastroenterol.* 2016 Jul 14;22(26):6008-15.
102. Nunes H. et al. Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;164: 879–85.
103. Stanciu C. Esențialul în hipertensiunea portală. Editura Junimea, Iași, 2007, 302p.
104. Fierro Alanis M.P. et al. Platypnea-orthodeoxia syndrome: Importance of patient position for correct diagnosis at the time of (99m)Tc-MAA injection. In: *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2015 Jul-Aug;34(4):261-3.
105. Kochar R. et al. Serial pulse oximetry in hepatopulmonary syndrome. In: *Dig. Dis. Sci.* 2011;56:1862–8.
106. Velthuis S. et al. Clinical implications of pulmonary shunting on saline contrast echocardiography. In: *J Am Soc Echocardiogr.* 2015 Mar;28(3):255–63.
107. de Queirós A.S. et al. Evaluation of normality and reproducibility parameters of scintigraphy with (99m)Tc-MAA in the diagnosis of intrapulmonary vascular dilatations. In: *Ann Nucl Med.* 2015 Jan;29(1):46–51.

108. Zhao H. et al. The role of macroaggregated albumin lung perfusion scan in hepatopulmonary syndrome: are we ready to draw conclusions? In: *Liver Int.* 2015 Jul;35(7):1918–9.
109. Houlihan D.D. et al. Review article: liver transplantation for the pulmonary disorders of portal hypertension. In: *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Jan;37(2):183–94.
110. Pascasio J.M. et al. Prevalence and severity of hepatopulmonary syndrome and its influence on survival in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation. In: *Am J Transplant.* 2014 Jun;14(6):1391–9.
111. Yi H. et al. The association of lipopolysaccharide and inflammatory factors with hepatopulmonary syndrome and their changes after orthotopic liver transplantation. In: *J Thorac Dis.* 2014 Oct;6(10):1469–75.
112. Schenk P. et al. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. In: *Annals of Internal Medicine.* 2000;133(9):701–706.
113. Song J.Y. et al. Long-term aspirin therapy for hepatopulmonary syndrome. In: *Pediatrics* 1996; 97:917–920.
114. Mohammad Alizadeh A.H. et al. Clinical features of hepatopulmonary syndrome in cirrhotic patients. In: *World J Gastroenterol* 2006; 12:1954–1956.
115. Krowka M.J., Cortese D.A. Severe hypoxemia associated with liver disease: Mayo Clinic experience and the experimental use of almitrine bismesylate. In: *Mayo Clin Proc* 1987; 62:164–173.
116. Vercelino R. et al. N-acetylcysteine effects on genotoxic and oxidative stress parameters in cirrhotic rats with hepatopulmonary syndrome. In: *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 102: 370–376.
117. Machicao V.I., Fallon M.B. Hepatopulmonary syndrome. In: *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33:11–16.
118. Sani M.N. et al. Effect of oral garlic on arterial oxygen pressure in children with hepatopulmonary syndrome. In: *World J Gastroenterol* 2006;12:2427–2431.
119. Moreira Silva H. et al. A case of hepatopulmonary syndrome solved by mycophenolate mofetil (an inhibitor of angiogenesis and nitric oxide production). In: *J Hepatol* 2013;58:630–633.
120. Kianifar H.R. et al. Pentoxifylline in hepatopulmonary syndrome. In: *World J Gastroenterol.* 2012;18(35):4912–4916.

121. Martinez-Palli G. et al. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on pulmonary gas exchange in patients with portal hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol* 2005;11:6858–6862.
122. Aguirre Valadez J.M. et al. Intestinal permeability in a patient with liver cirrhosis. In: *Ther Clin Risk Manag*. 2016 Nov 18;12:1729-1748.
123. Gómez F.P. et al. Effects of nebulized NG-nitro-L-arginine methyl ester in patients with hepatopulmonary syndrome. In: *Hepatology*. 2006;43(5):1084–1091.
124. Diao T.J. et al. Protective effect of nitric oxide on hepatopulmonary syndrome from ischemia-reperfusion injury. In: *World Journal of Gastroenterology*. 2012;18(25):3310–3316.
125. Cartin-Ceba R., Krowka M.J. Portopulmonary hypertension. In: *Clin Liver Dis*. 2014 May;18(2):421–38.
126. Tcaciuc E. Hipertensiunea portopulmonară. În: *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*. Ediția a XIV-a. Volumul III. Probleme actuale în medicina internă. Chișinău, 2013, p. 60-65.
127. Mantz F.A. Jr., Craige E. Portal axis thrombosis with spontaneous portocaval shunt and resultant cor pulmonale. In: *AMA Arch Pathol*. 1951 Jul;52(1):91–97.
128. Machicao V.I. et al. Pulmonary complications in chronic liver disease. In: *Hepatology*. 2014 Apr;59(4):1627–37.
129. Ecochard-Dugelay E. et al. Portopulmonary Hypertension in Liver Disease Presenting in Childhood. In: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Sep;61(3):346–54.
130. Medarov B.I. et al. Clinical aspects of portopulmonary hypertension. In: *Respir Med*. 2014 Jul;108(7):943–54.
131. Porres-Aguilar M. Mukherjee D. Portopulmonary hypertension: an update. In: *Respirology*. 2015 Feb;20(2):235–42.
132. Devaraj A. et al. Portopulmonary hypertension: improved detection using CT and echocardiography in combination. In: *Eur Radiol*. 2014 Oct;24(10):2385–93.
133. 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.
134. 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.

135. Schiebler ML. et al. Magnetic resonance and computed tomography imaging of the structural and functional changes of pulmonary arterial hypertension. In: J Thorac Imaging. 2013 May;28(3):178–93.
136. Aldenkortt F. et al. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. In: World J Gastroenterol. 2014 Jul 7;20(25):8072–81.
137. DuBrock H.M. et al. What's new in the treatment of portopulmonary hypertension? In: Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2015 Jul;9(7):983-92.
138. Muraoka H. et al. Secure Combination Therapy With Low-Dose Bosentan and Ambri-sentan to Treat Portopulmonary Hypertension Minimizing Each Adverse Effect. In: Int Heart J. 2015;56(4):471–3.
139. Yamashita Y. et al. Hemodynamic effects of ambrisentan-tadalafil combination therapy on progressive portopulmonary hypertension. In: World J Hepatol. 2014 Nov 27;6(11):825–9.
140. Fisher J.H. et al. Effectiveness of phosphodiesterase-5 inhibitor therapy for portopulmonary hypertension. In: Can Respir J. 2015 Jan-Feb;22(1):42–6.
141. Sağ S. et al. Treatment with a combination of bosentan and sildenafil allows for successful liver transplantation in a patient with portopulmonary hypertension. In: Turk J Gastroenterol. 2014 Aug;25(4):429–32.
142. Bozbas S.S. et al. Portopulmonary hypertension in liver transplant candidates. In: World J Gastroenterol. 2016 Feb 14;22(6):2024–9.
143. Koh H. et al. What do we take consideration in the patient who has an unpredicted severe portopulmonary hypertension in liver transplantation?: a case report. In: Korean J Anesthesiol. 2015 Feb;68(1):83–6.
144. McAvoy N.C. et al. Cardiac and pulmonary issues in LT assessment candidates. In: Clin Liver Dis. 2014 Aug;18(3):529–41.
145. Tcaciuc E. Hemodinamica portală în ciroza hepatică: sinteză de literatură. În: Moldovan Journal of Health Sciences. Chişinău, 2015. Vol. 5 (3): 97-107.
146. Madsen J.L. et al. Meal-induced changes in splanchnic blood flow and oxygen uptake in middle-aged healthy humans. In: Scand J Gastroenterol. 2006;41:87–92.
147. Benoit J.N., Granger D.N. Splanchnic hemodynamics in chronic portal hypertension. In: Semin Liver Dis. 1986;6:287–298.

148. Hobolth L. et al. Carvedilol or propranolol in portal hypertension? A randomized comparison. In: *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:467–474.
149. Berzigotti A. et al. Effect of meal ingestion on liver stiffness in patients with cirrhosis and portal hypertension. In: *PLoS One.* 2013;8:e58742.
150. Lauth W.W. Regulatory processes interacting to maintain hepatic blood flow constancy: Vascular compliance, hepatic arterial buffer response, hepatorenal reflex, liver regeneration, escape from vasoconstriction. In: *Hepatol Res.* 2007;37:891–903.
151. Morita H., Abe C. Negative feedforward control of body fluid homeostasis by hepatorenal reflex. In: *Hypertens Res.* 2011;34:895–905.
152. Jalan R. et al. Reduction in renal blood flow following acute increase in the portal pressure: evidence for the existence of a hepatorenal reflex in man? In: *Gut.* 1997;40:664–670.
153. Kapoor D. et al. Systemic and regional changes in plasma endothelin following transient increase in portal pressure. In: *Liver Transpl.* 2003;9:32–39.
154. Gülberg V. et al. Hepatic arterial buffer response in patients with advanced cirrhosis. In: *Hepatology.* 2002; 35:630–634.
155. Zipprich A. et al. Functional significance of hepatic arterial flow reserve in patients with cirrhosis. In: *Hepatology.* 2003;37:385–392.
156. Møller S. et al. Extrahepatic complications to cirrhosis and portal hypertension: haemodynamic and homeostatic aspects. In: *World J Gastroenterol.* 2014 Nov 14;20(42):15499–517.
157. Alam I. et al. Hepatic tissue endothelin-1 levels in chronic liver disease correlate with disease severity and ascites. In: *Am J Gastroenterol.* 2000;95:199–203.
158. Zipprich A. et al. A distinct nitric oxide and adenosine A1 receptor dependent hepatic artery vasodilatory response in the CCl₄-cirrhotic liver. In: *Liver Int.* 2010; 30:988–994.
159. Kong D.R. et al. β -2 Adrenergic receptor gene polymorphism and response to propranolol in cirrhosis. In: *World J Gastroenterol.* 2015 Jun 21;21(23):7191–6.
160. Lin J.C. et al. Sympathetic Nervous System Control of Carbon Tetrachloride-Induced Oxidative Stress in Liver through α -Adrenergic Signaling. In: *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:3190617.
161. Muñoz-Ortega M.H. et al. Doxazosin Treatment Attenuates Carbon Tetrachloride-Induced Liver Fibrosis in Hamsters through a Decrease in Transforming Growth Factor β Secretion. In: *Gut Liver.* 2016 Jan 23;10(1):101–8.

162. Sansoè G. et al. Dose-dependency of clonidine's effects in ascitic cirrhotic rats: comparison with α 1-adrenergic agonist midodrine. In: *Liver Int.* 2016 Feb;36(2):205–11.
163. 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.
164. Graupera M. et al. 5-Lipoxygenase inhibition reduces intrahepatic vascular resistance of cirrhotic rat livers: A possible role of cysteinyl-leukotrienes. In: *Gastroenterology* 2002; 122: 387–93.
165. Iwakiri Y. Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. In: *Liver Int.* 2012;32:199–213.
166. Wereszczynka-Siemiatkowska U. et al. Endothelin 1 and transforming growth factor- β 1 correlate with liver function and portal pressure in cirrhotic patients. In: *Cytokine.* 2015 Dec;76(2):144–51.
167. Ding B.S. et al. Inductive angiocrine signals from sinusoidal endothelium are required for liver regeneration. In: *Nature.* 2010;468(7321):310–315.
168. Jagavelu K. et al. Endothelial cell toll-like receptor 4 regulates fibrosis-associated angiogenesis in the liver. In: *Hepatology.* 2010;52(2):590–601.
169. Thabut D., Shah V. Intrahepatic angiogenesis and sinusoidal remodeling in chronic liver disease: new targets for the treatment of portal hypertension? In: *J Hepatol.* 2010;53(5): 976–980.
170. Poo J.L. et al. Chronic blockade of endothelin receptors in cirrhotic rats: hepatic and hemodynamic effects. In: *Gastroenterology* 1999; 116:161–7.
171. Tcaciuc A. et al. The efficacy of the treatment with Losartan and Ursafalk versus only Losartan on hepatic haemodynamic parameters in patients with compensated liver cirrhosis. In: *Abstracts Poster Abstracts, Falk Symposium 159. Liver Cirrhosis: From Pathophysiology to Disease Management.* October 13–14, 2007, Dresden, Germany, p. 82.
172. 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: *United European Gastroenterology Journal.* 2013; vol. 1, suppl. 1:A83.
173. 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.
174. 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: Abstracts Poster Abstracts, Gastroenterology week Freiburg 2004 (part III): Gastroenterology Yesterday-Today-tomorrow: A Review And Preview, October 16-17, 2004, Freiburg, Germany, 2004, p. 118.
 175. Gonzalez-Abraldes J. et al. Randomized comparison of long-term losartan versus propranolol in lowering portal pressure in cirrhosis. In: *Gastroenterology* 2001;121:382–8.
 176. Yang Y.Y. et al. Roles of anandamide in the hepatic microcirculation in cirrhotic rats. In: *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 2006; 290: G328-G334.
 177. Tcaciuc E. et al. Effect's evaluation of the treatment with carvedilol versus propranolol and isosorbide-5-mononitrate on hepatic haemodynamic parameters in patients with liver cirrhosis. In: Abstracts Poster Abstracts, Falk Symposium 159. Liver Cirrhosis: From patophysiology to Disease Management. October 13–14, 2007, Dresden, Germany, p. 81.
 178. Tcaciuc E. 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, supp. Nr.2, Chisinau, 2002, p. 45.
 179. Zafra C. et al. Simvastatin enhances hepatic nitric oxide production and decreases the hepatic vascular tone in patients with cirrhosis. In: *Gastroenterology* 2004; 126: 749-55.
 180. Graupera M. et al. Cyclooxygenase-1 inhibition corrects endothelial dysfunction in cirrhotic rat livers. In: *J Hepatol* 2003; 39: 521.
 181. Fernández M. et al. Anti-VEGF receptor-2 monoclonal antibody prevents portalsystemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice. In: *Gastroenterology* 2004;126:886–94.
 182. Wiest R. et al. Octreotide potentiates PKC dependent vasoconstrictors in portal- hypertensive and control rats. In: *Gastroenterology* 2001; 120: 975–83.
 183. Domenicali M. et al. Increased anandamide induced relaxation in mesenteric arteries

- of cirrhotic rats: role of cannabinoid and vanilloid receptors. In: *Gut* 2005; 54: 522–7.
184. Moezi L. et al. Anandamide mediates hyperdynamic circulation in cirrhotic rats via CB(1) and VR(1) receptors. In: *Br J Pharmacol* 2006; 149: 898–908.
 185. Pak J.M., Lee S.S. Vasoactive effects of bile-salts in cirrhotic rats - in-vivo and in-vitro studies. In: *Hepatology* 1993; 18: 1175–81.
 186. Wiest R. et al. Increased nitric oxide release in response to vasoconstrictors in the superior mesenteric arterial bed of cirrhotic rats. In: *Hepatology* 1997; 26:1045.
 187. Bajaj J.S. et al. Bacterial infections in end-stage liver disease: current challenges and future directions. In: *Gut*. 2012;61:1219–1225.
 188. Fernández J., Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. In: *J Hepatol*. 2012;56 Suppl1:S1–12.
 189. Wiest R. et al. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. In: *Gut*. 2012;61:297–310.
 190. Gustot T. et al. Severe sepsis in cirrhosis. In: *Hepatology*. 2009;50:2022–2033.
 191. Tandon P., Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. In: *Semin Liver Dis*. 2008;28:26–42.
 192. Bellot P. et al. Bacterial DNA translocation is associated with systemic circulatory abnormalities and intrahepatic endothelial dysfunction in patients with cirrhosis. In: *Hepatology*. 2010;52:2044–2052.
 193. Mortensen C. et al. No difference in portal and hepatic venous bacterial DNA in patients with cirrhosis undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion. In: *Liver Int*. 2013;33:1309–1315.
 194. Fagundes C., Ginès P. Hepatorenal syndrome: a severe, but treatable, cause of kidney failure in cirrhosis. In: *Am J Kidney Dis*. 2012;59:874–885.
 195. Senzolo M. et al. Beta-Blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. In: *Liver Int*. 2009;29:1189–1193.
 196. Mandorfer M. et al. Nonselective β blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. In: *Gastroenterology*. 2014 Jun;146(7):1680–90.
 197. Abid S. et al. Is it time to replace propranolol with carvedilol for portal hypertension? In: *World J Gastrointest Endosc*. 2015 May 16;7(5):532–9.
 198. Aguilar-Olivos N. et al. Hemodynamic effect of carvedilol vs. propranolol in cirrhotic pa-

- tients: Systematic review and meta-analysis. In: *Ann Hepatol*. 2014 Jul-Aug;13(4):420-8.
199. Ding Q. et al. Carvedilol may attenuate liver cirrhosis by inhibiting angiogenesis through the VEGF-Src-ERK signaling pathway. In: *World J Gastroenterol*. 2015 Aug 28;21(32):9566–76.
 200. Hobolth L. et al. Effects of carvedilol and propranolol on circulatory regulation and oxygenation in cirrhosis: a randomised study. In: *Dig Liver Dis*. 2014 Mar;46(3):251–6.
 201. Reiberger T. et al. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol. In: *Gut*. 2013 Nov;62(11):1634–41.
 202. Sinagra E. et al. Systematic review with meta-analysis: the haemodynamic effects of carvedilol compared with propranolol for portal hypertension in cirrhosis. In: *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Mar;39(6):557–68.
 203. Tcaciuc E. Treatment of portal hypertension in the light of the Baveno VI Consensus Conference. În: *Curierul medical*. 2015 Vol. 58, No 6, p. 37-43.
 204. Miñano C., Garcia-Tsao G. Clinical pharmacology of portal hypertension. In: *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 681–695.
 205. Gluud L.L. et al. Meta-analysis: isosorbide-mononitrate alone or with either b-blockers or endoscopic therapy for the management of oesophageal varices. In: *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 859–871.
 206. García-Tsao G., Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. In: *N Engl J Med* 2010; 362: 823–832.
 207. Luca A. et al. TIPS for prevention of recurrent bleeding in patients with cirrhosis: meta-analysis of randomized clinical trials. In: *Radiology* 1999; 212: 411–421.
 208. Henderson J.M. et al. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. In: *Gastroenterology* 2006; 130: 1643–1651.
 209. D’Amico G. et al. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. In: *Gastroenterology* 2006; 131: 1611–1624.
 210. Aday A.W. et al. The Beneficial Effect of Beta-Blockers in Patients With Cirrhosis, Portal Hypertension and Ascites. In: *Am J Med Sci*. 2016 Feb;351(2):169–76.
 211. La Mura V. et al. Use of non-selective beta blockers in cirrhosis: the evidence we need before closing (or not) the window. In: *World J Gastroenterol*. 2015 Feb 28;21(8):2265–8.

212. 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.
213. Senzolo M. et al. Is hydrophobia necessary for the hepatologist prescribing nonselective b-blockers in cirrhosis? In: *Hepatology* 2011; 53: 2149–2150.
214. Villanueva C. et al. Clinical trial: a randomized controlled study on prevention of variceal rebleeding comparing nadolol + ligation vs. hepatic venous pressure gradient-guided pharmacological therapy. In: *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 397–408.
215. Ripoll C. et al. Should the Hepatic Venous Pressure Gradient Be Sequentially Measured to Monitor B-Blocker Therapy in the Prophylaxis of Variceal Hemorrhage? In: Donald Jensen. *Controversies in hepatology: The experts analyze both sides.* Thorofare: SLACK Incorporated, 2011:123.
216. Pellicoro A. et al. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. In: *Nat Rev Immunol.* 2014, 14:181–94.
217. Granzow M. et al. Angiotensin-II type 1 receptor-mediated Janus kinase 2 activation induces liver fibrosis. In: *Hepatology.* 2014, 60:334–48.
218. Henderson N.C. et al. Targeting of alphav integrin identifies a core molecular pathway that regulates fibrosis in several organs. In: *Nat Med.* 2013, 19:1617–24.
219. Su T.H. et al. Molecular Mechanism and Treatment of Viral Hepatitis-Related Liver Fibrosis. In: *Int. J. Mol. Sci.* 2014, 15, 10578–10604.
220. Verbeke L. et al. Obeticholic acid, a farnesoid X receptor agonist, improves portal hypertension by two distinct pathways in cirrhotic rats. In: *Hepatology.* 2014, 59:2286–98.
221. Li T. et al. Novel role of nuclear receptor Rev-erbalpha in hepatic stellate cell activation: potential therapeutic target for liver injury. In: *Hepatology.* 2014, 59:2383–96.
222. Ehling J. et al. CCL2-dependent infiltrating macrophages promote angiogenesis in progressive liver fibrosis. In: *Gut.* 2014 Dec;63(12):1960–71.
223. Tacke F., Zimmermann H.W. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. In: *J Hepatol.* 2014, 60:1090–6.
224. Klein S. et al. HSC-specific inhibition of Rho-kinase reduces portal pressure in cirrhotic rats without major systemic effects. In: *J Hepatol.* 2012, 57:1220–7.
225. van Beuge M.M. et al. Reduction of fibrogenesis by selective delivery of a Rho kinase inhibitor to hepatic stellate cells in mice. In: *J Pharmacol Exp Ther.* 2011, 337:628–35.
226. van Beuge M.M. et al. Increased Liver Uptake and Reduced Hepatic Stellate Cell Ac-

- tivation with a Cell-Specific Conjugate of the Rho-kinase Inhibitor Y27632. In: *Pharm Res.* 2011, 28:2045–54.
227. Bartneck M. et al. Liposomal encapsulation of dexamethasone modulates cytotoxicity, inflammatory cytokine response, and migratory properties of primary human macrophages. In: *Nanomedicine.* 2014, 10:1209–20.
 228. Lin H.C. et al. The relationship between endotoxemia and hepatic endocannabinoids in cirrhotic rats with portal hypertension. In: *J Hepatol.* 2011, 54:1145–53.
 229. Steib C.J. et al. Treatment with the leukotriene inhibitor montelukast for 10 days attenuates portal hypertension in rat liver cirrhosis. In: *Hepatology.* 2010, 51:2086–96.
 230. Steib C.J. et al. Amiloride reduces portal hypertension in rat liver cirrhosis. In: *Gut.* 2010, 59:827–36.
 231. Trebicka J. et al. Soluble TNF- α -receptors I are prognostic markers in TIPS-treated patients with cirrhosis and portal hypertension. In: *PLoS. One.* 2013, 8:e83341.
 232. Abraldes J.G. et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. In: *Gastroenterology.* 2009, 136:1651–8.
 233. Abraldes J.G. et al. Simvastatin treatment improves liver sinusoidal endothelial dysfunction in CCl₄ cirrhotic rats. In: *J Hepatol.* 2007, 46:1040–6.
 234. Russ K.B. et al. Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis. In: *J Clin Transl Hepatol.* 2015 Sep 28;3(3):195–204.
 235. Tcaciuc E. Modificările hemodinamice în ciroză hepatică. În: *Curierul medical. Chișinău,* 2015; vol. 58, nr. 1, p. 52-59.
 236. Wong F. Acute Renal Dysfunction in Liver Cirrhosis. In: *Gastroenterol Hepatol (N Y).* Dec 2013; 9(12): 830–832.
 237. Arroyo V. et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. In: *Hepatology* 1996;23:164–176.
 238. Salerno F. et al. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis. A consensus workshop of the International Ascites Club. In: *Gut* 2007;56:1310–8.
 239. Tandon P. et al. Relevance of New Definitions to Incidence and Prognosis of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with Cirrhosis: A Retrospective Population-Based Cohort Study. In: *PLoS One.* 2016 Aug 9;11(8):e0160394.
 240. Goyal S. et al. Intrarenal resistance index (RI) as a predictor of early renal impairment in patients with liver cirrhosis. In: *Trop Gastroenterol.* 2013 Oct-Dec;34(4):235–9.

241. Popov D. Doppler parameters of hepatic and renal hemodynamics in patients with liver cirrhosis. In: *Int J Nephrol*. 2012;2012:961654.
242. Licata A. et al. Clinical course and prognostic factors of hepatorenal syndrome: A retrospective single-center cohort study. In: *World J Hepatol*. 2013 Dec 27;5(12):685–91.
243. Gungor G. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in prediction of mortality in patients with hepatorenal syndrome: a prospective observational study. In: *Liver Int*. 2014; 34(1):49–57.
244. Čulafić D. et al. Role of cystatin C and renal resistive index in assessment of renal function in patients with liver cirrhosis. In: *World J Gastroenterol*. 2014 Jun 7;20(21):6573–9.
245. De Souza V. et al. Creatinine-versus cystatine C-based equations in assessing the renal function of candidates for liver transplantation with cirrhosis. In: *Hepatology*. 2014 Apr;59(4):1522–31.
246. Wadei H. et al. Hepatorenal syndrome: Pathophysiology and management. In: *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1066–1079.
247. Barbano B. et al. Pathophysiology, diagnosis and clinical management of hepatorenal syndrome: from classic to new drugs. In: *Curr Vasc Pharmacol*. 2014 Jan;12(1):125–35.
248. Barreto R. et al. Type-1 hepatorenal syndrome associated with infections in cirrhosis: natural history, outcome of kidney function, and survival. In: *Hepatology*. 2014 Apr; 59(4):1505–13.
249. Salerno F., Monti V. Hepatorenal syndrome type 1 and bacterial infection: a catastrophic association in patients with cirrhosis. In: *Hepatology*. 2014 Apr;59(4):1239–41.
250. Pillebout E. Hepatorenal syndrome. In: *Nephrol Ther*. 2014 Feb;10(1):61–8.
251. Lata J. Hepatorenale syndrome. In: *World J Gastroenterol* 2012;18(36): 4978–4984.
252. Wadei H.M. Hepatorenal Syndrome: A Critical Update. In: *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33:55–69.
253. Rzouq F. et al. New insight into volume overload and hepatorenal syndrome in cirrhosis, „the hepatorenal reflex hypothesis”. In: *Am J Med Sci*. 2014 Sep;348(3):244–8.
254. Cavasi A. et al. Relationship between NT-proBNP and cardio-renal dysfunction in patients with advanced liver cirrhosis. In: *J Gastrointestin Liver Dis*. 2014 Mar;23(1):51–6.
255. Belcher J.M. et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. In: *Hepatology*. 2014 Aug;60(2):622–32.

256. Distant D., Gonwa T. The kidney in liver transplantation. In: *J Am Soc Nephrol* 1993;4:129–136.
257. Josefsson A. et al. Pre-transplant renal impairment predicts posttransplant cardiac events in patients with liver cirrhosis. In: *Transplantation*. 2014 Jul 15;98(1):107–14.
258. Ruíz R. et al. Hepatorenal syndrome: a proposal for kidney after liver transplantation. In: *Liver Transplant* 2007;13:838–843.
259. Wan S. et al. A comparative study of high-or low-dose terlipressin therapy in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. In: *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2014 May;22(5):349–53.
260. Esrailian E. et al. Octreotide/ Midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. In: *Dig Dis Sci* 2007;52:742–748.
261. Ghosh S. et al. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of type 2 hepatorenal syndrome: a randomized pilot study. In: *Liver Intern* 2013;33:1187–1193.
262. Nassar Junior A.P. et al. Terlipressin versus norepinephrine in the treatment of hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. In: *PLoS One*. 2014 Sep 9;9(9):e107466.
263. Singh V. et al. Noradrenalin vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized study. In: *J Hepatol* 2012;56:1293–1298.
264. Elia C. et al. Transient increase in urine protein excretion during treatment with terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome. In: *J Hepatol*. 2014; 2. pii: S0168-8278(14)00724–7.
265. Robertson M. et al. Continuous outpatient terlipressin infusion for hepatorenal syndrome as a bridge to successful liver transplantation. In: *Hepatology*. 2014 Dec;60(6):2125–6.
266. Rodríguez E. et al. Terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome associated with sepsis. In: *J Hepatol*. 2014 May; 60(5):955–61.
267. Schoening W. et al. Twenty-year longitudinal follow-up after orthotopic liver transplantation: a single-center experience of 313 consecutive cases. In: *Am J Transplant* 2013;13:2384–2394.
268. Teneva B.H. Pathogenesis and assessment of renal function in patients with liver cirrhosis. In: *Folia Med (Plovdiv)*. 2012 Oct-Dec;54(4):5–13.
269. Restuccia T. et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. In: *J Hepatol*. 2004;40:140–146.

270. Fabrizi F. et al. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. In: *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:935–944.
271. Caraceni P. et al. Long-term treatment of hepatorenal syndrome as a bridge to liver transplantation. In: *Dig Liver Dis* 2011;43:242–245.
272. Piano S. et al. Continuous recurrence of type 1 hepatorenal syndrome and long-term treatment with terlipressin and albumin: a new exception to MELD score in the allocation system to liver transplantation? In: *J Hepatol* 2011;55:491–496.
273. Kim H.R. et al. Severe ischemic bowel necrosis caused by terlipressin during treatment of hepatorenal syndrome. In: *Clin Mol Hepatol*. 2013 Dec;19(4):417–20.
274. Fabrizi F. et al. Terlipressin for hepatorenal syndrome: A meta-analysis of randomized trials. In: *Int J Artif Organs* 2009;32:133–140.
275. Sagi S. et al. Terlipressin therapy for reversal of type 1 hepatorenal syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. In: *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:880–885.
276. Gluud L. et al. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. In: *Hepatology* 2010;51:576–584.
277. Velez J., Nietert P. Therapeutic response to vasoconstrictors in hepatorenal syndrome parallels increase in mean arterial pressure: a pooled analysis of clinical trials. In: *Am J Kidney Dis* 2011;58:928–938.
278. Ткачук Е.М. Изменения центральной гемодинамики при различных стадиях течения цирроза печени. В: *Medicus*, 2016. № 5 (11), стр. 15-18.
279. 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.
280. Flückiger M. Vorkommen von trommelschlegelförmigen Fingerendphalangen ohne chronische Veränderungen an den Lungen oder am Herzen. In: *Wien Med Wochenschr* 1884; 49:1457–8.
281. Berthelot P. et al. Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver – lung spider nevi. In: *N. Engl. J. Med*. 1966; 274: 291–8.
282. Koch D.G., Fallon M.B.. Hepatopulmonary syndrome. In: *Clin Liver Dis*. 2014; 18(2):407–20.
283. Liu L. et al. TNF-alpha neutralization improves experimental hepatopulmonary syndrome in rats. In: *Liver Int*. 2012;32:1018–26.

284. Sztrymf B. et al. Prevention of hepatopulmonary syndrome and hyperdynamic state by pentoxifylline in cirrhotic rats. In: *Eur. Respir. J.* 2004;23:752–8.
285. Huang X. et al. Molecular mechanism of tumor necrosis factor- α monoclonal antibody in hepatopulmonary syndrome in rats. In: *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2015; 23(6):458–63.
286. Cirera I. et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. In: *J. Hepatol.* 2001;34:32–7.
287. Sato K. et al. Effects of separate and combined ET(A) and ET(B) blockade on ET-1-induced constriction in perfused rat lungs. In: *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 1995;269:L668–72.
288. Koch D.G. et al. Elevated levels of endothelin-1 in hepatic venous blood are associated with intrapulmonary vasodilatation in humans. In: *Dig. Dis. Sci.* 2012;57:516–23.
289. Vaughan R.B. et al. Evidence for altered vascular responses to exogenous endothelin-1 in patients with advanced cirrhosis with restoration of the normal vasoconstrictor response following successful liver transplantation. In: *Gut* 2003;52:1505–10.
290. Zhang J. et al. Attenuation of experimental hepatopulmonary syndrome in endothelin B receptor-deficient rats. In: *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2009;296:G704–8.
291. Lacout A. et al. Roles of cyclooxygenase 2 and hepatic venous flow in patients with HHT or hepatopulmonary syndrome. In: *Med Hypotheses.* 2014 Jun 14. pii: S0306-9877(14)00229–1.
292. Zhang J. et al. Pulmonary Angiogenesis in a rat model of hepatopulmonary syndrome. In: *Gastroenterology* 2009;136:1070–80.
293. Martinez-Palli G. et al. Sustained low diffusing capacity in hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. In: *World J. Gastroenterol.* 2006;12:5878–83.
294. Thenappan T. et al. A central role for CD68(+) macrophages in hepatopulmonary syndrome: reversal by macrophage depletion. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;183:1080–91.
295. Zhang J. et al. The role of CX(3)CL1/CX(3)CR1 in pulmonary angiogenesis and intravascular monocyte accumulation in rat experimental hepatopulmonary syndrome. In: *J. Hepatol.* 2012;57: 752–8.
296. Chang C.C. et al. Rosuvastatin improves hepatopulmonary syndrome through inhibition of inflammatory angiogenesis of lung. In: *Clin Sci (Lond).* 2015 Sep;129(6):449–60.

297. Liu C. et al. Bone morphogenic protein-2 regulates the myogenic differentiation of PM-VECs in CBDL rat serum-induced pulmonary microvascular remodeling. In: *Exp Cell Res.* 2015 Aug 1;336(1):109–18.
298. Vlasov L., Matcovschi S., Teaciuc E., Baltag N. Disfuncția endotelială ca sursă a modificărilor patogenice în ciroza hepatică. În: *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*. Ediția a XIV-a. Volumul III. Probleme actuale în medicina internă. Chișinău, 2013, p. 268-272.
299. 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.
300. Lee U.E, Friedman S.L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. In: *Best Pract Res Clin Gastroenterol.*2011;25:195–206.
301. Gao B. et al. Innate immunity in alcoholic liver disease. In: *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011;300:G516–G525.
302. Mortensen C. et al. High-sensitivity C-reactive protein levels predict survival and are related to haemodynamics in alcoholic cirrhosis. In: *Eur J Gastroenterol Hepatol.*2012;24:619–626.
303. Friedman S.L. et al. Therapy for fibrotic diseases: nearing the starting line. In: *Sci Transl Med.* 2013;5:167sr1.
304. 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.
305. Passos-Silva D.G. et al. Angiotensins as therapeutic targets beyond heart disease. In: *Trends Pharmacol Sci.* 2015 May;36(5):310–20.
306. Bolognesi M. et al. Splanchnic vasodilation and hyperdynamic circulatory syndrome in cirrhosis. In: *World J Gastroenterol.* 2014 Mar 14;20(10):2555–63.
307. Licata A. et al. Clinical implications of the hyperdynamic syndrome in cirrhosis. In: *Eur J Intern Med.* 2014 Nov;25(9):795–802.
308. Møller S., Bendtsen F. Complications of cirrhosis. A 50 years flashback. In: *Scand J Gastroenterol.* 2015 Jun;50(6):763–80.
309. 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.
310. Sen Sarma M. et al. Safety, complications and outcome of large volume paracentesis

- with or without albumin therapy in children with severe ascites due to liver disease. In: *J Hepatol*. 2015 Nov;63(5):1126–32.
311. Hamdy H. et al. Comparison of midodrine and albumin in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients: a randomized pilot study. In: *J Clin Gastroenterol*. 2014 Feb;48(2):184–8.
 312. Moreau R. et al. Comparison of the effect of terlipressin and albumin on arterial blood volume in patients with cirrhosis and tense ascites treated by paracentesis: a randomised pilot study. In: *Gut* 2002;50:90–4.
 313. Singhal S. et al. Management of refractory ascites. In: *Am J Ther*. 2012 Mar;19(2):121–32.
 314. Arroyo V. et al. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. In: *J Hepatol* 2007;46:935–46.
 315. 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.
 316. Woitas R.P. et al. Renal functional reserve is well maintained in patients with advanced liver cirrhosis and ascites. In: *Scand J Gastroenterol*. 2002, 37:1321–7.
 317. Bataller R. et al. Liver fibrogenesis: a new role for the renin-angiotensin system. In: *Antioxid Redox Signal*. 2005, 7:1346–55.
 318. Oakley F. et al. Angiotensin II activates I kappaB kinase phosphorylation of RelA at Ser 536 to promote myofibroblast survival and liver fibrosis. In: *Gastroenterology*. 2009, 136:2334–44.
 319. Tandon P. et al. Renin-angiotensin-aldosterone inhibitors in the reduction of portal pressure: a systematic review and meta-analysis. In: *J Hepatol*. 2010, 53:273–82.
 320. Schepke M. et al. Hemodynamic effects of the angiotensin II receptor antagonist irbesartan in patients with cirrhosis and portal hypertension. In: *Gastroenterology*. 2001, 121:389–95.
 321. Grace J.A. et al. Activation of the MAS receptor by angiotensin-(1-7) in the renin-angiotensin system mediates mesenteric vasodilatation in cirrhosis. In: *Gastroenterology*. 2013, 145:874–84.
 322. Janicko M. et al. Pleiotropic effects of statins in the diseases of the liver. In: *World J Gastroenterol*. 2016 Jul 21;22(27):6201-13.

323. 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.
324. 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.
325. Vilas-Boas W.W. et al. Relationship between angiotensin-(1-7) and angiotensin II correlates with hemodynamic changes in human liver cirrhosis. In: World J Gastroenterol 2009 May 28; 15(20): 2512–2519.
326. 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.
327. Tcaciuc E. et al. Effect of Losartan on QT interval in patients with liver cirrhosis. In: Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. 2015; vol. 24, suppl. 1:4-5
328. Tcaciuc E. 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; Supplement:13-14.
329. 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
330. 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: United European Gastroenterology Journal. 2015;vol.3, suppl.1:A336.
331. 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.
332. Lee Y.A., Friedman S.L. Reversal, maintenance or progression: what happens to the liver after a virologic cure of hepatitis C? In: Antiviral Res. 2014, 107:23–30.
333. Roberts S. et al. Effect of sustained viral response on hepatic venous pressure gradient in hepatitis C-related cirrhosis. In: Clin Gastroenterol Hepatol. 2007, 5:932–7.
334. Akhtar E. et al. Cirrhosis regression in hepatitis C patients with sustained virological response after antiviral therapy: a meta-analysis. In: Liver Int. 2015 Jan;35(1):30–6.

335. Calvaruso V. et al. Regression of fibrosis after HBV antiviral therapy. Is cirrhosis reversible? In: *Liver Int.* 2014, 34(Suppl 1):85–90.
336. Casado J.L. et al. Regression of liver fibrosis is progressive after sustained virological response to HCV therapy in patients with hepatitis C and HIV coinfection. In: *J Viral Hepat.* 2013, 20:829–37.
337. Manne V. et al. Cirrhosis Regression in Patients With Viral Hepatitis B and C: A Systematic Review. In: *J Clin Gastroenterol.* 2014, 48:e76–84.
338. D'Ambrosio R. et al. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2012, 56:532–43.
339. Sauerbruch T., Trebicka J. Future therapy of portal hypertension in liver cirrhosis – a guess. In: *F1000Prime Reports* 2014, 6:95.
340. Dirchwolf M., Ruf A.E. Role of systemic inflammation in cirrhosis: From pathogenesis to prognosis. In: *World J Hepatol.* 2015 Aug 8;7(16):1974–81.



„Aprob”

Director IMSP
Spitalul Clinic Republican
Anatol Ciubotaru,
dr. hab. șt. med., prof. univ.

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** Utilizarea carvedilolului (β -blocant neselectiv) în tratamentul pacienților cu ciroză hepatică și hipertensiune portală.
2. **De cine a fost propusă:** Tcaciuc E., Matcovschi S.
3. **Unde a fost implementată:** IMSP Spitalul Clinic Republican, secția Hepatologie
4. **Anul implementării:** 2016
5. **Numărul investigațiilor:** 51 de pacienți
6. **Rezultatele folosirii implementării:** Utilizarea carvedilolului în tratamentul pacienților cu ciroză hepatică și hipertensiune portală a contribuit la descreșterea presiunii portale și la reducerea riscului hemoragiei variceale.
7. **Eficacitatea implementării:** Utilizarea acestui β -blocant neselectiv contribuie la scăderea presiunii portale la pacienții cu ciroză hepatică și descrește rata sângerărilor variceale.
8. **Este recomandată:** De a utiliza în practica medicală pentru profilaxia primului episod de hemoragie variceală sau pentru a preveni recurențele.

Șef secție hepatologie
IMSP Spitalul Clinic Republican

Maria Cojuhari



„Aprob”

Director IMSP

Spitalul Clinic Republican

Anatol Ciubotaru,

dr. hab. șt. med., prof. univ.

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: Utilizarea losartanului (blocant ai receptorilor AT₁ ai angiotensinei II) în tratamentul pacienților cu ciroză hepatică și hipertensiune portală.

2. De cine a fost propusă: Tcaciuc E., Matcovschi S.

3. Unde a fost implementată: IMSP Spitalul Clinic Republican, secția Hepatologie

4. Anul implementării: 2016

5. Numărul investigațiilor: 50 de pacienți

6. Rezultatele folosirii implementării: Utilizarea losartanului în tratamentul pacienților cu ciroză hepatică și hipertensiune portală a contribuit la descreșterea presiunii portale și la reducerea riscului hemoragiei variceale.

7. Eficacitatea implementării: Utilizarea acestui blocant ai receptorilor AT₁ ai angiotensinei II contribuie la scăderea presiunii portale la pacienții cu ciroză hepatică și descrește rata sângerărilor variceale.

8. Este recomandată: De a utiliza în practica medicală pentru profilaxia primului episod de hemoragie variceală sau pentru a preveni recurențele.

Șef secție hepatologie
IMSP Spitalul Clinic Republican

Maria Cojuhari



„Aprob”

Director IMSP
Spitalul Clinic Republican
Anatol Ciubotaru,
dr. hab. șt. med., prof. univ.

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: Utilizarea tratamentului combinat cu losartan (blocant ai receptorilor AT₁ ai angiotensinei II) și propranolol (β-blocant neselectiv) în tratamentul pacienților cu ciroză hepatică și hipertensiune portală.

2. De cine a fost propusă: Tcaciuc E., Matcovschi S.

3. Unde a fost implementată: IMSP Spitalul Clinic Republican, secția Hepatologie

4. Anul implementării: 2016

5. Numărul investigațiilor: 48 de pacienți

6. Rezultatele folosirii implementării: Utilizarea tratamentului combinat cu losartanului și propranolol în tratamentul pacienților cu ciroză hepatică și hipertensiune portală a contribuit la scăderea presiunii portale și la reducerea riscului hemoragiei variceale.

7. Eficacitatea implementării: Utilizarea acestei scheme de tratament combinat cu blocante ai receptorilor AT₁ ai angiotensinei II și β-blocant neselectiv contribuie la scăderea presiunii portale la pacienții cu ciroză hepatică și descrește rata sângerărilor variceale.

8. Este recomandată: De a utiliza în practica medicală pentru profilaxia primului episod de hemoragie variceală sau pentru a preveni recurențele.

Șef secție hepatologie
IMSP Spitalul Clinic Republican

Maria Cojuhari

„Aprob”


 Director IMSP SCM „Sfanta Treime”
 Oleg Ciudu, dr. sc. med., conf. univ.

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** Utilizarea carvedilolului (β -blocant neselectiv) în tratamentul pacienților cu ciroză hepatică și hipertensiune portală.
2. **De cine a fost propusă:** Tcaciuc E., Matcovschi S.
3. **Unde a fost implementată:** IMSP SCM „Sfânta Treime”, secția Gastroenterologie
4. **Anul implementării:** 2016
5. **Numărul investigațiilor:** 51 de pacienți
6. **Rezultatele folosirii implementării:** Utilizarea carvedilolului în tratamentul pacienților cu ciroză hepatică și hipertensiune portală a contribuit la descreșterea presiunii portale și la reducerea riscului hemoragiei variceale.
7. **Eficacitatea implementării:** Utilizarea acestui β -blocant neselectiv contribuie la scăderea presiunii portale la pacienții cu ciroză hepatică și descrește rata sângerărilor variceale.
8. **Este recomandată:** De a utiliza în practica medicală pentru profilaxia primului episod de hemoragie variceală sau pentru a preveni recurențele.

Șef secție gastroenterologie
IMSP SCM „Sfânta Treime”

M. Surlari

Margareta Surlari

„Aprob”
Director IMSP SCM „Sfânta Treime”
Oleg Coman / dr. med., conf. univ.



ACT DE IMPLEMENTARE

- 1. Denumirea propunerii de implementare:** Utilizarea tratamentului combinat cu losartan (blocant ai receptorilor AT_1 ai angiotensinei II) și propranolol (β -blocant neselectiv) în tratamentul pacienților cu ciroză hepatică și hipertensiune portală.
- 2. De cine a fost propusă:** Tcaciuc E., Matcovschi S.
- 3. Unde a fost implementată:** IMSP SCM „Sfânta Treime”, secția Gastroenterologie
- 4. Anul implementării:** 2016
- 5. Numărul investigațiilor:** 51 de pacienți
- 6. Rezultatele folosirii implementării:** Utilizarea tratamentului combinat cu losartanului și propranolol în tratamentul pacienților cu ciroză hepatică și hipertensiune portală a contribuit la descreșterea presiunii portale și la reducerea riscului hemoragiei variceale.
- 7. Eficacitatea implementării:** Utilizarea acestei scheme de tratament combinat cu blocante ai receptorilor AT_1 ai angiotensinei II și β -blocant neselective contribuie la scăderea presiunii portale la pacienții cu ciroză hepatică și descrește rata sângerărilor variceale.
- 8. Este recomandată:** De a utiliza în practica medicală pentru profilaxia primului episod de hemoragie variceală sau pentru a preveni recurențele.

Șef secție gastroenterologie
IMSP SCM „Sfânta Treime”



Margareta Surlari



Director IMSP SCM „Sfânta Treime”
Oleg Crudu, dr. șt. med., conf. univ.

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** Utilizarea losartanului (blocant ai receptorilor AT₁ ai angiotensinei II) în tratamentul pacienților cu ciroză hepatică și hipertensiune portală.
2. **De cine a fost propusă:** Tcaciuc E., Matcovschi S.
3. **Unde a fost implementată:** IMSP SCM „Sfânta Treime”, secția Gastroenterologie
4. **Anul implementării:** 2016
5. **Numărul investigațiilor:** 51 de pacienți
6. **Rezultatele folosirii implementării:** Utilizarea losartanului în tratamentul pacienților cu ciroză hepatică și hipertensiune portală a contribuit la descreșterea presiunii portale și la reducerea riscului hemoragiei variceale.
7. **Eficacitatea implementării:** Utilizarea acestui blocant ai receptorilor AT₁ ai angiotensinei II contribuie la scăderea presiunii portale la pacienții cu ciroză hepatică și descrește rata sângerărilor variceale.
8. **Este recomandată:** De a utiliza în practica medicală pentru profilaxia primului episod de hemoragie variceală sau pentru a preveni recurențele.

Șef secție gastroenterologie
IMSP SCM „Sfânta Treime”

M. Surlari

Margareta Surlari



„Aprob”

Director IMSP

Institutul de Medicină Urgentă

Mihail Ciocanu,

dr. hab. șt. med., prof. univ.

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** Utilizarea carvedilolului (β -blocant neselectiv) în tratamentul pacienților cu ciroză hepatică și hipertensiune portală.
2. **De cine a fost propusă:** Tcaciuc E., Matcovschi S.
3. **Unde a fost implementată:** IMSP Institutul de Medicină Urgentă, secția Traume asociate
4. **Anul implementării:** 2016
5. **Numărul investigațiilor:** 53 de pacienți
6. **Rezultatele folosirii implementării:** Utilizarea carvedilolului în tratamentul pacienților cu ciroză hepatică și hipertensiune portală a contribuit la descreșterea presiunii portale și la reducerea riscului hemoragiei variceale.
7. **Eficacitatea implementării:** Utilizarea acestui β -blocant neselectiv contribuie la scăderea presiunii portale la pacienții cu ciroză hepatică și descrește rata sângerărilor variceale.
8. **Este recomandată:** De a utiliza în practica medicală pentru profilaxia primului episod de hemoragie variceală sau pentru a preveni recurențele.

Șef secție Traume asociate,
IMSP Institutul de Medicină Urgentă

Ion Gagauz

Ion Gagauz



„Aprob”

Director IMSP

Institutul de Medicină Urgentă

Mihail Ciocanu,

dr. hab. șt. med., prof. univ.

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: Utilizarea losartanului (blocant ai receptorilor AT₁ ai angiotensinei II) în tratamentul pacienților cu ciroză hepatică și hipertensiune portală.

2. De cine a fost propusă: Tcaciuc E., Matcovschi S.

3. Unde a fost implementată: IMSP Institutul de Medicină Urgentă, secția Traume asociate

4. Anul implementării: 2016

5. Numărul investigațiilor: 50 de pacienți

6. Rezultatele folosirii implementării: Utilizarea losartanului în tratamentul pacienților cu ciroză hepatică și hipertensiune portală a contribuit la descreșterea presiunii portale și la reducerea riscului hemoragiei variceale.

7. Eficacitatea implementării: Utilizarea acestui blocant ai receptorilor AT₁ ai angiotensinei II contribuie la scăderea presiunii portale la pacienții cu ciroză hepatică și descrește rata sângerărilor variceale.

8. Este recomandată: De a utiliza în practica medicală pentru profilaxia primului episod de hemoragie variceală sau pentru a preveni recurențele.

Șef secție Traume asociate,

IMSP Institutul de Medicină Urgentă

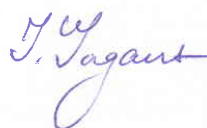
Ion Gagauz


 „Aprob”
 Director IMSP
 Institutul de Medicină Urgentă
 Mihail Ciocanu,
 dr. hab. şt. med., prof. univ.

ACT DE IMPLEMENTARE

- 1. Denumirea propunerii de implementare:** Utilizarea tratamentului combinat cu losartan (blocant ai receptorilor AT₁ ai angiotensinei II) şi propranolol (β-blocant neselectiv) în tratamentul pacienţilor cu ciroză hepatică şi hipertensiune portală.
- 2. De cine a fost propusă:** Tcaciuc E., Matcovschi S.
- 3. Unde a fost implementată:** IMSP Institutul de Medicină Urgentă, secţia Traume asociate
- 4. Anul implementării:** 2016
- 5. Numărul investigaţiilor:** 52 de pacienţi
- 6. Rezultatele folosirii implementării:** Utilizarea tratamentulu combinat cu losartanului şi propranolol în tratamentul pacienţilor cu ciroză hepatică şi hipertensiune portală a contribuit la descreşterea presiunii portale şi la reducerea riscului hemoragiei variceale.
- 7. Eficacitatea implementării:** Utilizarea acestei scheme de tratament combinat cu blocante ai receptorilor AT₁ ai angiotensinei II şi β-blocant neselective contribuie la scăderea presiunii portale la pacienţii cu ciroză hepatică şi descreşte rata sângerărilor variceale.
- 8. Este recomandată:** De a utiliza în practica medicală pentru profilaxia primului episod de hemoragie variceală sau pentru a preveni recurenţele.

Şef secţie Traume asociate,
 IMSP Institutul de Medicină Urgentă



Ion Gagauz

APROB

Prorector pentru asigurarea calității și
integrării în învățământ

al IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
dr. hab. șt. med., profesor universitar



Olga Cernetchi

13/februarie 2017

ACT DE IMPLEMENTARE ÎN PRACTICĂ

1. **Denumirea propunerii de implementare:** Aplicarea în cadrul procesului de instruire a rezidenților la specializarea Gastroenterologie și Medicină internă și medicilor la perfecționare din cadrul Disciplinei de gastroenterologie a rezultatelor tezei de doctor habilitat în științe medicale „Hemodinamica centrală, pulmonară, hepatică și renală la pacienții cu ciroză hepatică”.
2. **De cine a fost propusă:** Tcaciuc Eugen, dr. șt. med., conferențiar universitar.
3. **Unde a fost implementată:** Disciplina de Gastroenterologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.
4. **Anul implementării:** 2016.
5. **Rezultatele folosirii metodei:** Temele ce vizează rezultatele tezei referitor la diagnosticul precoce și corectarea dereglărilor hemodinamicii centrale, pulmonare, hepatice și renale la pacienții cu ciroză hepatică, pentru instruirea rezidenților la specializarea Gastroenterologie și Medicină internă și medicilor la perfecționare.
6. **Implementarea este recomandată** de a fi aplicată în procesul de instruire a rezidenților la specializarea Gastroenterologie și Medicină internă și de educație continuă a medicilor gastroenterologi și interniști.

Șef studiilor studenți, Disciplină de gastroenterologie,
Departamentul Medicină Internă,
Universitatea de Stat de Medicină și
Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
dr. șt. med., conf. univ.

Elina Berliba

APROB

Prorector pentru asigurarea calității și
integrării în învățământ
al IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
dr. hab. șt. med., profesor universitar



Olga Cernetchi

3 " februarie 2017

ACT DE IMPLEMENTARE ÎN PRACTICĂ

1. **Denumirea propunerii de implementare:** Aplicarea în cadrul procesului de instruire a rezidenților la specializarea Medicină internă și medicilor la perfecționare din cadrul disciplinei Sinteze clinice a rezultatelor tezei de doctor habilitat în științe medicale „Hemodinamica centrală, pulmonară, hepatică și renală la pacienții cu ciroză hepatică”.
2. **De cine a fost propusă:** Tcaciuc Eugen, dr. șt. med., conferențiar universitar.
3. **Unde a fost implementată:** Disciplina de sinteze clinice, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.
4. **Anul implementării:** 2016.
5. **Rezultatele folosirii metodei:** Temele ce vizează rezultatele tezei referitor la diagnosticul precoce și corijarea dereglărilor hemodinamicii centrale, pulmonare, hepatice și renale la pacienții cu ciroză hepatică, pentru instruirea rezidenților la specializarea Medicină internă și medicilor la perfecționare.
6. **Implementarea este recomandată** de a fi aplicată în procesul de instruire a rezidenților la specializarea Medicină internă și de educație continuă a medicilor interniști.

Director Departament Medicină internă,
șef Disciplină de sinteze clinice,
Universitatea de Stat de Medicină și
Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
dr. hab. șt. med., prof. univ.

S. Matcovschi

Declarația privind asumarea răspunderii

Subsemnatul, declar pe proprie răspundere că materialele prezentate în teza de doctor habilitat, se referă la propriile activități și realizări, în caz contrar urmând să suport consecințele, în conformitate cu legislația în vigoare.

Tcaciuc Eugen



10 aprilie 2017

CV-ul AUTORULUI



Tcaciuc Eugen

Cetățenia: Republica Moldova

Data și locul nașterii: 10.05.1967, s. Visoca, raionul Dondușeni, Republica Moldova

Studii universitare:

- Facultatea de Medicină Generală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”: 1984–1992.

Studii postuniversitare:

- Internatura, specialitatea Medicină Internă la baza Spitalului Clinic Republican 1992–1993
- Doctoratul la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” specialitatea Boli Interne: 1997–2000
- Postdoctoratul la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” specialitatea Boli Interne: 2012–2014

Domeniile de interes științific: Modificările hemodinamice în ciroza hepatică.

Lucrări științifice și științifico-metodice publicate: o monografie, 44 de articole, 29 de materiale ale comunicărilor științifice, un brevet de invenții, un manual.

Participări la foruri științifice: Congresul Internațional de Hepatologie; Săptămâna Europeană Unită de Gastroenterologie; Congresul Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, România; Congresul Național de Hepatologie, România; congrese, conferințe și simpozioane de specialitate în Republica Moldova.

Cunoașterea limbilor: română (maternă), rusă (fluent)

Date de contact:

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Medicină Internă, Disciplina de gastroenterologie, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, nr. 165, Chișinău, Republica Moldova, telefon: +373 22 205 568, *e-mail: eugentcaciuc@yahoo.com*.