

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

Cu titlu de manuscris

CZU: 616.149-008.341.1:616.36-004-073

ȚÂMBALĂ CAROLINA

**DIAGNOSTICUL IMAGISTIC ÎN HIPERTENSIUNEA PORTALĂ
PRIN CIROZĂ HEPATICĂ**

324.01-Radiologie și imagistică medicală

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific: _____ **Țurcanu Vasile, doctor în științe
medicale, conferențiar universitar**

Consultant științific: _____ **Cazacov Vladimir, doctor habilitat în
științe medicale, conferențiar universitar**

Autor: _____ **Țâmbală Carolina**

CHIȘINĂU, 2017

© Țâmbală Carolina, 2017

CUPRINS

ADNOTĂRI (în limbile română, rusă, engleză,)	5
LISTA ABREVIERILOR	8
INTRODUCERE	9
1. ASPECTE CONTEMPORANE ÎN DIAGNOSTICUL IMAGISTIC	
AL HIPERTENSIUNII PORTALE ASOCIATE CIROZEI HEPATICE	16
1.1. Importanța evaluării hipertensiunii portale la momentul actual	16
1.2. Tehnici standard în evaluarea hipertensiunii portale asociate cirozei hepatice	18
1.3. Aportul metodelor imagistice neinvazive în evaluarea sindromului hipertensiv portal...	22
1.4. Strategii imagistice actuale de diagnostic al hipertensiunii portale și evaluarea răspunsului terapeutic	35
1.5. Concluzii la capitolul 1	40
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	42
2.1. Caracteristica generală a cercetării	42
2.2. Metode clinice și instrumentale de diagnostic	45
2.3. Caracteristica generală a loturilor de cercetare	47
2.4. Metode de analiză matematico-statistică a rezultatelor obținute	49
2.5. Concluzii la capitolul 2	53
3. EXPLORAREA IMAGISTICĂ A HIPERTENSIUNII PORTALE ÎN CIROZA HEPATICĂ	54
3.1. Studiul comparativ privind posibilitățile de diagnostic imagistic al hipertensiunii portale în ciroza hepatică	54
3.2. Analiza rezultatelor studiului imagistic prin ecografia Doppler portală în corelare cu stadiul morfologic și implementarea acestora în managementul diagnosticării	59
3.3. Cercetări privind relația dintre profilul imagistic ecografic și parametrii Doppler, scorul Child-Pugh, stadiul hipertensiunii portale și prezența complicațiilor evolutive ale acesteia	69
3.3.1. Cuantificarea relației dintre parametrii hemodinamicii portale și severitatea cirozei hepatice	69
3.3.2. Studiul corelației dintre modificările parametrilor eco-Doppler și stadiul evolutiv al hipertensiunii portale	73
3.3.3. Analiza profilului imagistic eco-Doppler la pacienții cu hipertensiune portală și varice esofagogastrice	81
3.3.4. Analiza profilului imagistic eco-Doppler la pacienții cu tromboză pe axul venos portal	88
3.4. Concluzii la capitolul 3	95

4. ESTIMAREA IMAGISTICĂ A EVOLUȚIEI HIPERTENSIUNII PORTALE ÎN CIROZA HEPATICĂ SUB TRATAMENT.....	97
4.1. Studiu cu privire la rolul și implicațiile modelului matematic al analizei segmentare și de cluster în diagnosticul imagistic eco-Doppler al hipertensiunii portale în ciroza hepatică.....	97
4.2. Rezultate în explorările imagistice postterapeutice la pacienții cu ciroză hepatică supuși tratamentului medicamentos și endoscopic	104
4.3. Supravegherea clinico-imagistică a evoluției pacienților operați pentru hipertensiune portală	111
4.4. Concluzii la capitolul 4.....	124
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE.....	125
BIBLIOGRAFIE.....	127
ANEXE	141
Anexa 1. Fișa de evaluare și supraveghere imagistică a pacientului cu ciroză hepatică asociată cu hipertensiune portală.....	141
Anexele 2-11. Certificate de inovație și acte de implementare a realizărilor științifico-practice.....	143
Declarația privind asumarea răspunderii	154
CV-ul autorului.....	155

ADNOTARE
Țâmbală Carolina
„Diagnosticul imagistic în hipertensiunea portală prin ciroză hepatică”
Teza de doctor în științe medicale
Chișinău, 2017

Structura tezei: Lucrarea conține următoarele compartimente: introducere, 4 capitole, concluzii generale, recomandări practice, bibliografie din 157 de surse, este expusă pe 126 de pagini. Teza conține 32 de tabele, 46 de figuri, 11 anexe. Rezultatele obținute sunt publicate în 21 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: ciroză hepatică (CH), ecografia Doppler, hipertensiune portală (HTP), imagistică.

Domeniul de studiu: imagistică medicală.

Scopul tezei: Cercetarea comparativă a metodelor imagistice pentru optimizarea strategiei actuale de diagnostic imagistic al hipertensiunii portale în ciroza hepatică, în vederea de a ameliora monitorizarea și aplicarea tratamentului ajustat.

Obiectivele studiului: Analiza comparativă a metodelor neinvazive imagistice utilizate în evaluarea hipertensiunii portale în ciroza hepatică, determinarea valorilor discriminante ale parametrilor ecografiei Doppler în estimarea hipertensiunii portale în ciroza hepatică, corelarea parametrilor eco-Doppler cu stadiile cirozei hepatice și complicațiile sale în evaluarea dinamică a hipertensiunii portale, crearea scorului eco-Doppler pentru cuantificarea severității dereglărilor hemodinamice ale hipertensiunii portale în ciroza hepatică, utilizând un model matematic complex, elaborarea unui algoritm optimizat al strategiei de diagnostic imagistic al hipertensiunii portale în ciroza hepatică.

Noutatea științifică a rezultatelor obținute. Cercetarea este originală prin faptul realizării unei analize comparative a metodelor imagistice în estimarea hipertensiunii portale în ciroza hepatică, cu scopul de a îmbunătăți evaluarea dinamică și a ajusta tratamentul aplicat. În urma analizei efectuate a fost determinată valoarea predictivă a ecografiei Doppler în diagnostic, ca fiind similară cu angio-CT și au fost stabiliți parametrii eco-Doppler cu valori de diagnostic discriminante, cu utilitate demonstrată în precizarea modificărilor HDP la pacienții cu HTP în CH. Contribuțiile inovative ale tezei sunt următoarele: a fost elaborată o modalitate algoritmică de abordare etapizată de diagnostic al pacientului cu BHC; o schemă de conduită imagistică în diagnosticul HTP și predicția complicațiilor acestei maladii; scorul eco-Doppler pentru evaluarea HDP care permite o abordare diferențiată a stării pacientului cu ciroză hepatică; algoritmul de diagnostic imagistic optimizat al HTP în ciroza hepatică sub tratament.

Problema științifică soluționată a constat în optimizarea diagnosticului imagistic al hipertensiunii portale în ciroza hepatică, realizată prin elaborarea unui algoritm ajustat de asistență imagistică, bazat pe scorul eco-Doppler creat pentru cuantificarea severității dereglărilor hemodinamicii portale, având ca efect eficientizarea monitorizării în vederea selectării conduite terapeutice optime.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a cercetării. A fost stabilită, sensibilitatea, specificitatea parametrilor ecografiei Doppler duplex color în estimarea HTP în ciroza hepatică prin identificarea modificărilor indicatorilor hemodinamicii portale ce corelează cu stadiul maladiei. A fost propus un algoritm de evaluare imagistică, bazat pe scorul eco-Doppler elaborat, util în evaluarea evoluției cazurilor analizate sub tratament.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele obținute sunt implementate în activitatea cotidiană a specialiștilor din domeniul hepatologiei și chirurgiei ficatului din Spitalul Clinic Republican, Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, ISMP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase ”Toma Ciorbă”, Centrul medical „Ana-Maria”, IMSP Spitalul Clinic Municipal ”Sfânta Treime” pentru optimizarea monitorizării pacienților cu maladie hepatică cronică, și utilizate în procesul de instruire a medicilor specialiști, rezidenți, studenți. Sunt înregistrate 6 acte de implementare în practică a rezultatelor cercetării.

АННОТАЦИЯ

Цымбалэ Каролина

„Диагностика неинвазивными методами портальной гипертензии при циррозе печени”

Диссертация на соискание степени кандидата медицинских наук

Кишинев, 2017.

Структура диссертации: Диссертация включает следующие разделы: введение, 4 главы, общие выводы, практические рекомендации, библиография из 157 источников, изложена на 126 страницах, содержит 32 таблиц, 46 рисунков, 11 приложений. Полученные результаты опубликованы в 21 научных работах.

Ключевые слова: цирроз печени, доплерография, портальная гипертензия (ПГ), параметры гемодинамики.

Область исследования: методы диагностики в медицине

Цель исследования: сравнительный анализ методов визуализации для оптимизация текущей стратегии диагностики портальной гипертензии при циррозе печени, с целью улучшения мониторинга и применения скорректированного лечения.

Задачи исследования: Сравнительный анализ методов неинвазивной диагностики, используемых при оценке портальной гипертензии при циррозе печени, определение дискриминантных значений доплерографических параметров при прогнозировании портальной гипертензии, корреляция со стадиями цирроза печени и его осложнениями, разработать инструмент для оценки тяжести гемодинамических нарушений при циррозе печени, используя сложную математическую модель, разработать оптимизированный алгоритм диагностики портальной гипертензии при циррозе печени.

Научная новизна полученных результатов. Впервые, в результате комплексного исследования, был выполнен сравнительный анализ методов неинвазивной диагностики и определена прогностическая ценность эходоплерографии в диагностике с целью улучшения оценки динамического наблюдения и коррекции лечения пациента с циррозом печени.

Научная проблема исследования заключалась в оптимизации текущей стратегии диагностики портальной гипертензии при циррозе печени и его осложнений, достигнутой путем разработки установленного алгоритма основанного на предложенной автором системе оценки эходоплерографических показателей гемодинамики, в итоге приведшей к повышению эффективности мониторинга и следовательно, выбора оптимальных терапевтических стратегий для пациента с циррозом печени.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Была определена чувствительность и специфичность доплерографических индексов в оценки ПГ при циррозе печени путём выявления изменений показателей портальной гемодинамики, которые коррелируют со стадией заболевания. Разработанный механизм оценки доплерографических показателей гемодинамики служит практическим инструментом оценки эволюции заболевания.

Внедрение научных результатов. Результаты исследования были внедрены в клиническую деятельность специалистов в области гепатологии и хирургии печени Республиканской Клинической Больницы, Национального научно-практического центра детской хирургии "Наталя Георгиу", инфекционной больницы "Тома Чорбэ", Медицинского центра "Ана-Мария", Городской клинической больницы "Святой Троицы" для оптимизации мониторинга состояния пациентов с хроническими заболеваниями печени а также используются в подготовке врачей-специалистов, студентов и резидентов. Зарегистрированы 6 актов практической реализации результатов исследований.

ANNOTATION

Țâmbală Carolina

„Diagnostic in portal hypertension by hepatic cirrhosis using medical imaging”

Ph.D. thesis in medicine

Chișinău, 2017

Thesis structure: It contains the following sections: introduction, four chapters, general conclusions, practical recommendations, bibliography of 157 sources, it is exposed on 126 pages. The thesis contains 32 charts, 46 figures and 11 appendices. The obtained results are published in 21 scientific papers.

Keywords: hepatic cirrhosis (HC), Doppler ultrasound, portal hypertension (PHT) imaging.

Field of study: medical imaging.

The purpose of work: The comparative research of imaging methods for current strategy diagnostic imaging optimization of portal hypertension in liver cirrhosis in order to improve monitoring and enforcement of adjusted treatment.

Study objectives: Comparative analysis of noninvasive imaging methods used in the evaluation of portal hypertension in liver cirrhosis, determining the discriminate values of Doppler ultrasound parameters in predicting portal hypertension in hepatic cirrhosis, correlation of echo- Doppler parameters with stages of liver cirrhosis and its complications in assessing the dynamics of portal hypertension, creating echo-Doppler score to quantify the severity of hemodynamic disturbances in liver cirrhosis, using a complex mathematical model, developing an optimized algorithm of imaging strategy diagnostic of portal hypertension in liver cirrhosis.

Scientific novelty of the obtained results. The research is original realizing the comparative analysis of imaging methods assessing portal hypertension in hepatic cirrhosis, in order to improve dynamic evaluation and adjust the applied treatment based on a group of 222 patients. Following the analysis made it was determined the predictive value of Doppler ultrasound in diagnosis as being similar to CT angiography and were established echo-Doppler parameters with diagnostic value and important discriminator, with the demonstrated utility in specification of PHT changes in patients with PHT in HC. Innovative contributions of the thesis are: algorithms ways were developed of a gradual diagnostic approach of patients with chronic liver diseases; the conduct scheme in PHT imaging diagnosis and prediction of complications of this disease; the echo-Doppler hemodynamic score of PHT assessment which allows a differentiated approach of the patient's condition with liver cirrhosis; optimized PHT diagnostic imaging algorithm in liver cirrhosis therapy.

Solved scientific issue was to optimize current strategy diagnostic imaging of PHT and HC and its complications, achieved by developing an algorithm adjusted by imaging assistance based on echo-Doppler created score, resulting in effective monitoring in order to select the best therapeutic strategy in case of a cirrhotic patient.

Theoretical significance and practical value of the research. It was determined the sensitivity, specificity of color Doppler duplex ultrasonography parameters in predicting PHT in liver cirrhosis by identifying changes of portal hemodynamics indicators that correlate with disease stage. It was proposed an algorithm of imaging evaluation based on the echo- Doppler score developed, useful in assessing the development of the analyzed cases under treatment.

Implementation of scientific results. The obtained results are implemented in everyday work of specialists in the field of hepatology and liver surgery from the Clinical Republican Hospital, of the National Scientific and Practical Center of Pediatric Surgery "Natalia Gheorghiu", PMSI Clinical Hospital of Infectious Diseases "Toma Ciorba", medical Center "Ana-Maria ", PMSI Municipal Clinical Hospital "Sfânta Treime" to optimize the monitoring of patients with chronic liver disease, and used in the training of specialist doctors, residents, students. There are 6 registered documents of practical implementation of research results.

LISTA ABREVIERILOR

ARFI	– Acoustic Radiation Force Impulse	IRM	– imagistică prin rezonanța magnetică
AUROC	– Area Under Receiver Operating Characteristic	ISP	– indice splenoportal
BHC	– boala hepatică cronică	IVP	– indice vascular portal
CH	– ciroză hepatică	LEVE	– ligaturarea endoscopică a VE
CT	– computer tomografie	PI	– indice de pulsilitate
DIA	– diferența între IA și EA	RI	– indice de rezistivitate
DVA	– devascularizare azigo-portală	RP	– raport de probabilitate
EA	– indice amortizare la expirare	RPR	– raport de probabilitate relativ
EDD	– ecografia Doppler duplex color	SCR	– Spitalul Clinic Republican
EFSUMB	– Societatea Europeană de Ultrasonografie în Medicină și Biologie	Se	– sensibilitate
F	– fibroză	Sp	– specificitate
GPVH	– gradient de presiune în venele hepatice	SPL	– splenectomie
HBV	– hepatita virală B	ȘSP	– șunt splenoportal
HCV	– hepatita virală C	TAVS	– tromboza axului venos portal
HDP	– hemodinamica portală	VE	– varice esofagiene
HDV	– hemoragie digestivă superioară	VEG	– varice esofagogastrice
HTP	– hipertensiune portală	VEM	– varice esofagiene mari
HVD	– hepatita virală D	VGS	– vena gastrică stângă
IA	– indice amortizare la inspirare	VMPT	– viteza medie ponderată în timp
IC	– indice de congestie	VP	– vena portă
IHR	– insuficiență hepatorenală	VPN	– valoare predictivă negativă
IHTP	– indicele hipertensiunii portale	VPP	– valoare predictivă pozitivă

INTRODUCERE

Actualitatea și semnificația temei abordate

BHC (boala hepatică cronică), având o incidență și prevalență ridicată în lume, reprezintă o importantă problemă de sănătate publică. Evoluția afecțiunilor hepatice se realizează prin agravarea și persistența leziunilor hepatice, a căror consecință este dezvoltarea hipertensiunii portale (HTP), sindrom care poate contribui la creșterea morbidității și mortalității [14]. Ciroza hepatică (CH) reprezintă stadiul final al majorității hepatopatiilor difuze. Ea se caracterizează prin distrucție celulară cronică, deseori având un debut insidios, evoluție lentă și progresivă. Procesul patologic difuz se caracterizează prin fibroză (F) și restructurarea arhitectonicii ficatului din structură normală în formare de noduli de regenerare și schimbări progresive ale circulației sangvine. Hipertensiunea portală este o consecință precoce, dar și cu importanță majoră în prezența unei arhitectonici anormale și stă la baza complicațiilor clinice ale acestei maladii [1, 6, 26, 107].

De regulă, tratamentul necesar pacienților cu HTP asociată cirozei hepatice este multimodal, deosebit de complex și realizat multidisciplinar. Alcătuirea unui protocol terapeutic este de neconceput în lipsa unui diagnostic pozitiv, bazat pe date clinice și investigații paraclinice. Evaluarea clinică, obiectivă, pluridisciplinară rămâne, probabil, cea mai valoroasă metodă de diagnosticare, ce îi permite medicului să determine particularitățile fiecărui caz în parte și propune strategii de diagnostic individualizate, prin coroborarea datelor obținute prin diverse tehnici imagistice. Importanța diagnosticului precoce al BHC asociată cu HTP și al modificărilor severe ale hemodinamicii portale este definitorie, deoarece permite, prin măsuri profilactice și curative, să majoreze durata și să amelioreze calitatea vieții acestui contingent de bolnavi gravi.

În acest context, realizarea unui studiu clinico-imagistic în vederea diagnosticului și evaluării răspunsului la tratament este indispensabilă. Managementul diagnosticului și cel curativ adecvat al patologiei hepatice pot îmbunătăți cu certitudine prognosticul și spori durata de viață a pacienților cirofici și reprezintă una din problemele majore în hepatologie și chirurgia hipertensiunii portale [37, 54, 88, 90].

Tehnologiile de diagnostic imagistic permit recunoașterea și interpretarea corectă a modificărilor hemodinamicii portale (HDP), contribuie la creșterea acurateței diagnosticului, fiind utile atât hepatologului, cât și chirurgului. Diagnosticul stadial al hipertensiunii portale prin metode neinvazive rămâne a fi o problemă complicată și subiectul unor discuții controversate. Utilizarea

metodelor imagistice contemporane în locul explorărilor invazive este recomandată de câte ori este posibilă [41, 49].

Tehnica standard pentru estimarea hipertensiunii portale rămâne și la ora actuală cateterismul venelor hepatice cu măsurarea gradientului presional. Metoda este însă una laborioasă și invazivă, cu multiple complicații și restricții în utilizare, atât tehnice, cât și din motivul stării deseori grave a pacienților hepatici [130]. În consecință, această metodă nu și-a găsit o aplicabilitate dorită în practica cotidiană. Un loc important în stabilirea gradului de lezare a țesutului hepatic în afecțiunile cronice îl ocupă diagnosticul morfologic, ale cărui rezultate au un rol determinant în elaborarea conduitei optime de tratament pentru fiecare pacient. Totuși, chiar dacă diagnosticul morfologic este considerat unul competent, biopsia ficatului rămâne a fi o metodă invazivă, cu complicații bine cunoscute, deci nu poate fi utilizată pe scară largă [29].

În contextul celor menționate, medicina modernă se află în continuă căutare a noilor metode neinvazive în determinarea prezenței și estimării cât mai precise a gradului HTP în patologii difuze ale ficatului. Sfârșitul secolului al XX-lea a înregistrat progrese remarcabile ale specialității imagistice ca domeniu medical, cu valențe tehnice de calitate, aflat într-o perfecționare continuă, încununată cu abordarea complexă a unor afecțiuni și regiuni anatomice de graniță. Metodele alternative, neinvazive de diagnostic devin o necesitate vitală în monitorizarea pacienților cu afecțiuni hepatice cronice complicate cu HTP atât prin accesibilitate (preț/acces la utilaj), cât și repetabilitate. Analizând fiecare metodă imagistică în parte, am constatat că tomografia computerizată helicoidală prin contrastare bifazică dinamică, elastografia prin rezonanță magnetică sunt metode noi promițătoare în evaluarea rigidității parenchimului hepatic. Pentru stabilirea complicațiilor cirozei hepatice, cum ar fi colateralele porto-sistemice agravate cu hemoragie sau carcinomul hepatocelular, este folosită angiografia cu contrast prin computer tomografie (CT) și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM). Toate aceste metode au însă diferite grade de nocivitate și cost/eficiență înaltă [118, 134]. O altă metodă imagistică, mult mai ieftină și fără vreun grad de nocivitate pretinde a fi elastografia, însă majoritatea studiilor au demonstrat că gradul de fibroză hepatică, determinat cu ajutorul elastografiei, nu întotdeauna corelează cu gradientul presional în venele hepatice, care denotă o implicare aparte a modificărilor hemodinamice și care deseori nu sunt datorate doar fibrozei avansate [39, 51, 56]. Datele din literatura de specialitate afirmă că prin acuratețe, fiabilitate și relevanță în evidențierea și cuantificarea modificărilor de ecostructură hepatolienală, examenul ecografic este o metodă fezabilă, reproductibilă și neinvazivă în diagnosticul patologiei hepatice și HTP asociate, subiect încă insuficient cercetat în literatura din

țara noastră. Prezentarea comparativă a aportului explorărilor imagistice în diagnosticul HTP relevă că ecografia Doppler, prin identificarea cauzei sau a complexului patogen inductor, localizarea barajului (sub-, intra-, posthepatic) de întrerupere a fluxului venos portal, se dovedește a fi o metodă de diagnostic cu grad de specificitate mai înalt [42, 43, 44, 117]. Însă diagnosticul adecvat al hipertensiunii portale prin această metodă neinvazivă rămâne a fi până în prezent o problemă complicată și subiectul unor discuții controversate, datorate stabilirii incomplete a parametrilor hemodinamici definitorii în cazul dereglărilor vasculare portale. În consecință, această metodă nu și-a găsit o aplicabilitate dorită în practica de zi cu zi, cu utilizare preponderentă în cadrul studiilor științifice de cercetare [19]. Studiile de specialitate în acest domeniu relevă, însă, că, în pofida progreselor evidente, problema diagnosticului HTP rămâne actuală, incomplet studiată, cunoscut fiind faptul că aspectele bibliografice nu întotdeauna sunt în concordanță cu realitatea [42, 154, 156, 157]. Sunt necesare studii suplimentare pentru a stabili variabilitatea modificărilor HDP în funcție de varianta de evoluție a BHC și puterea predictivă a diferitor markeri ecografici și parametri Doppler, utili în screeningul și managementul diagnostic.

Acest fapt, alături de datele controversate ale diferitor autori privind specificitatea și acuratețea parametrilor hemodinamicii portale, modificarea acestora în funcție de stadiul hepatodepresiei, gradul HTP, prezența complicațiilor, comorbidităților și gestului terapeutic aplicat, justifică alegerea acestei teme pentru teza de doctorat.

Scopul studiului

Cercetarea comparativă a metodelor imagistice pentru optimizarea strategiei actuale de diagnostic imagistic al hipertensiunii portale în ciroza hepatică, în vederea de a ameliora monitorizarea și aplicarea tratamentului ajustat.

Obiectivele studiului

1. Analiza comparativă a metodelor neinvazive imagistice utilizate în evaluarea hipertensiunii portale în ciroza hepatică.
2. Determinarea valorilor discriminante ale parametrilor ecografiei Doppler în estimarea hipertensiunii portale în ciroza hepatică.
3. Corelarea parametrilor eco-Doppler cu stadiile cirozei hepatice și complicațiile sale în evaluarea dinamică a hipertensiunii portale.
4. Crearea scorului eco-Doppler pentru cuantificarea severității dereglărilor hemodinamice ale hipertensiunii portale în ciroza hepatică, utilizând un model matematic complex.

5. Elaborarea unui algoritm optimizat al strategiei de diagnostic imagistic al hipertensiunii portale în ciroza hepatică.

Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute

Cercetarea este originală prin faptul realizării unui studiu complex de evaluare comparativă a metodelor imagistice în estimarea hipertensiunii portale în ciroza hepatică. În urma analizei efectuate a fost determinată valoarea predictivă a ecografiei Doppler în diagnostic, ca fiind similară cu angio-CT și au fost stabiliți parametrii eco-Doppler cu valori de diagnostic discriminante, cu utilitate demonstrată în precizarea modificărilor HDP la pacienții cu HTP în CH. A fost demonstrată complexitatea modificărilor HDP sub tratament în corelare cu metoda de tratament și relația acestora cu prezența complicațiilor hipertensiunii portale în ciroza hepatică. Au fost estimate la distanță rezultatele terapeutice prin scorul eco-Doppler elaborat în premieră în lume și Republica Moldova (Certificat de înregistrare a obiectelor dreptului de autor și drepturilor conexe. Seria OȘ, nr. 5494, 21.11.2016).

Contribuțiile inovative ale tezei sunt următoarele:

1. A fost elaborată o modalitate algoritmică de abordare etapizată a modificărilor HDP la pacientul cu BHC;
2. Au fost determinați parametrii Doppler predictivi complicațiilor HTP și prezentată schema de conduită imagistică;
3. A fost definit scorul de prognostic eco-Doppler care permite abordarea diferențiată a HDP la pacientul cu ciroză hepatică și estimarea răspunsului terapeutic;
4. A fost elaborat un protocol-cadru complex pentru determinarea conduitei de diagnostic, tratament și evaluare imagistică a pacienților cu HTP în ciroza hepatică.

Problema științifică soluționată a constat în optimizarea diagnosticului imagistic al hipertensiunii portale în ciroza hepatică, realizată prin elaborarea unui algoritm ajustat de asistență imagistică, bazat pe scorul eco-Doppler creat pentru cuantificarea severității dereglărilor hemodinamicii portale, având ca efect eficientizarea monitorizării în vederea selectării conduite terapeutice optime.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a cercetării

- A fost stabilită acuratețea de diagnostic, sensibilitatea și specificitatea ecografiei Doppler duplex color în estimarea HTP în ciroza hepatică.

- Au fost determinați indicatorii hemodinamici care corelează cu depresia funcției hepatice, valorile predictive pentru prognozarea complicațiilor HTP, utile în elaborarea unei tactici complexe de diagnostic, care se completează cu schemele terapeutice adaptate nevoilor pacientului cu BHC.
- A fost elaborat scorul eco-Doppler pentru cuantificarea severității modificărilor HDP în ciroza hepatică.
- A fost propus și pus în practică protocolul de evaluare imagistică sonologică, care trebuie să stea la baza alcătuirii și executării programului de tratament al cazurilor analizate.

Aprobarea rezultatelor

Rezultatele cercetărilor efectuate pe parcursul structurării tezei de doctorat au fost prezentate la foruri internaționale și naționale: Congresul al III-lea de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională (Chișinău, 20-21 iunie 2013); Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională (Chișinău, 20 iunie 2014); Conferința a XVII-a Națională a Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie (Timișoara, 15-17 mai 2014); Congresul al V-lea Internațional Medical pentru Studenți și Medici Tineri, MedEspera (Chișinău, 14-17 mai 2014); Conferința a XVIII-a Națională a Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie (Constanța, 25-27 iunie 2015); Congresul al XII-lea al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova (Chișinău, 2015); 27th Congress of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (Athens, Greece, 6-8 November 2015), 3rd International Conference Health Technology Management (Chișinău, 6-7 octombrie 2016), BringITon! 2016 Catalogue, („Alexandru Ioan Cuza” University of Iasi, România, 18-19 november, 2016).

Teza a fost examinată și aprobată la ședința Catedrei radiologie și imagistică a USMF „N. Testemițanu”(process - verbal nr. 8 din 16.06. 2016) și în cadrul Seminarului științific de profil 324. Diagnostic medical a USMF „Nicolae Testemițanu”, specialitatea 324.01. Radiologie și imagistică medicală (process - verbal nr. 5 din 07.12. 2016).

Publicații la tema tezei

Rezultatele cercetărilor realizate sunt publicate în 21 lucrări științifice, inclusiv 10 articole în reviste științifice recenzate (4 fără coautori) și 10 teze la conferințe naționale și internaționale, 1 certificat de înregistrare a obiectelor dreptului de autor și drepturilor conexe.

Sumarul compartimentelor tezei

Teza include următoarele compartimente: introducere, 4 capitole, concluzii generale, bibliografie din 157 de surse, este expusă pe 126 de pagini, conține 32 de tabele, 46 de figuri, 11 anexe.

În partea introductivă „**INTRODUCERE**” a tezei este expusă actualitatea și semnificația științifico-practică a temei abordate, situația din domeniul cercetat. În acest compartiment este formulat scopul și obiectivele studiului, sunt evidențiate noutatea științifică a rezultatelor obținute, semnificația teoretică și valoarea aplicativă a cercetării, este expusă aprobarea rezultatelor studiului efectuat, este reflectată structura tezei pe compartimente.

În **capitolul 1 „ASPECTE CONTEMPORANE ÎN DIAGNOSTICUL IMAGISTIC AL HIPERTENSIUNII PORTALE ASOCIATE CIROZEI HEPATICE”** sunt prezentate date recente din literatura de specialitate, fiind incluse surse bibliografice naționale și internaționale. Analiza literaturii bibliografice reflectă rezultate noi referitoare la mecanismele etiologice și patogenetice, care sunt implicate în evoluția hipertensiunii portale asociate cirozei hepatice. În cadrul acestui capitol sunt elucidate metodele contemporane de diagnostic neinvaziv al cirozei hepatice și HTP, cu valorificarea fiecărei metode prin indicatori de acuratețe. O atenție deosebită a fost acordată evoluției ecografiei Doppler duplex color și rolului acesteia în diagnosticul imagistic al hepatopatiilor difuze. De asemenea, sunt prezentate strategii de diagnostic în evaluarea sub tratament a pacientului cu BHC, cu evidențierea aportului cercetătorilor din Republica Moldova.

În **capitolul 2 „MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE”** sunt prezentate metodele de cercetare utilizate în cadrul studiului cu descrierea criteriilor de cuantificare a fiecărei metode: este efectuată o analiză generală a lotului studiat, cu evidențierea criteriilor de selecție, structura cercetării. În mod special a fost elucidată omogenitatea loturilor comparate și evidențiată semnificația metodei utilizate prin raportul de probabilitate a maladiei. Gama largă a metodelor de diagnostic folosite în cadrul studiului științific a fost completată prin metode statistice variate: au fost calculați indicatorii de sensibilitate, specificitate, raporturile de probabilitate pozitive și negative, intervalele de încredere, aria de sub curbele ROC (AUROC). Estimarea parametrilor și verificarea ipotezelor statistice s-au efectuat folosind calcularea erorilor, criteriului „t” și gradului de veridicitate „p”. Prezentarea datelor statistice s-a realizat prin procedee tabelare și grafice, inclusiv curbele ROC.

Capitolul 3 „EXPLORAREA IMAGISTICĂ A HIPERTENSIUNII PORTALE ÎN CIROZA HEPATICĂ” este dedicat unei analize minuțioase a parametrilor ecografici și Doppler cu semnificație importantă în confirmarea prezenței hipertensiunii portale în ciroza hepatică, cu prezentarea indicatorilor de sensibilitate, specificitate, valoare predictivă pozitivă. Prin calculul raportului de probabilitate relativ (RPR) a fost realizată o analiză comparativă între ecografia Doppler duplex color și alte tehnici de diagnostic, inclusiv imagistice pentru prognozarea prezenței cirozei hepatice și HTP. Sub aspect inovativ, a fost propusă o strategie de diagnostic de primă intenție la suspiciunea clinico-biologică a prezenței HTP în BHC. În compartimentele acestui capitol este reflectată asocierea dintre modificările circulatorii estimate prin ecografie Doppler duplex color și severitatea depresiei hepatice evaluate pe baza scorului Child-Pugh. A fost demonstrată semnificația și complexitatea dereglărilor circulatorii în corelare cu stadiul evolutiv al HTP (consensus Baveno IV). Sunt analizate particularitățile indicatorilor hemodinamici estimate prin ecografie Doppler duplex color în prognozarea complicațiilor hipertensiunii portale: importanța parametrilor Doppler în predicția ascitei și hipersplenismului sever, importanța parametrilor Doppler și rolul fluxurilor atât pe versantul venos, cât și arterial, în dependență de gradele varicelor esofagiene, cu evidențierea parametrilor predictivi pentru ectazii variceale cu risc înalt de hemoragie. A fost studiată corelarea prezenței trombozei hepatice cu severitatea tulburărilor hemodinamice în bazinul hepatolienal și calculate valorile predictive pentru prognozarea acestei complicații. În concluzie este propus un algoritm pentru predicția complicațiilor HTP în evoluția cirozei hepatice.

Capitolul 4 „ESTIMAREA IMAGISTICĂ A EVOLUȚIEI HIPERTENSIUNII PORTALE ÎN CIROZA HEPATICĂ SUB TRATAMENT ” este consacrat descrierii detaliate a etapelor de segmentare și clusterizare a parametrilor Doppler selectați pentru elaborarea scorului hemodinamic, realizat în premieră în Republica Moldova. Este prezentat detaliat sistemul de formare și interpretare a acestui scor. Au fost evaluate posibilitățile de utilizare a acestui instrument de diagnosticare în monitorizarea pacientului cu BHC și evaluarea răspunsului terapeutic prin prezentarea de probe verificate. La finele capitolului este prezentat protocolul de estimare a evoluției cirozei hepatice sub tratament.

1. ASPECTE CONTEMPORANE ÎN DIAGNOSTICUL IMAGISTIC AL HIPERTENSIUNII PORTALE ASOCIATE CIROZEI HEPATICE

1.1. Importanța evaluării hipertensiunii portale la momentul actual

Hipertensiunea portală în ciroza hepatică reprezintă una din marile probleme ale patologiei gastroenterologice, de asemenea, este o problemă de sănătate publică prin incidența crescută, severitatea complicațiilor și costurile pe care le presupune îngrijirea acestor pacienți [1, 3].

Cirozele hepatice fac parte din bolile aparatului digestiv, care în structura incidenței generale în Republica Moldova ocupă locul VI (5,5%). Analiza datelor statistice ne demonstrează că incidența prin CH în anul 2009 a crescut cu 3,2%, comparativ cu anul 2005 (249,7 cazuri la 100 mii locuitori în 2009 și 241,7 cazuri în 2005). Caracteristica după grupele mari de vârstă a scos în evidență că la adulți, indicatorul este de 4,5 ori mai mare decât la copii [14]. Indicatorii de incidență și prevalență a morbidității prin hepatite cronice și ciroze hepatice pe anii 2014-2015 indică aceeași situație alarmantă: 224,0 cazuri la 100 mii locuitori – 2014; 211,8 cazuri la 100 mii locuitori – 2015; și corespunzător prevalența – 2350,7 cazuri în anul 2014, 2347,1 cazuri în 2015 [3].

Deci, asistăm la o vădită amplificare a acestui fenomen, care afectează preponderant vârsta aptă de muncă și are un impact important asupra dezvoltării socioeconomice în țară. Din aceste considerente, maladiile hepatice difuze reprezintă o preocupare continuă a medicinei interne și constituie un subiect al numeroaselor cercetări și publicații. Complicațiile hipertensiunii portale asociate cirozei hepatice au posibilități terapeutice limitate, fiind aplicate deja în stadii tardive. Un diagnostic precoce și minuțios ar îmbunătăți cu certitudine rezultatele curative atât medicamentoase, cât și chirurgicale [4, 9].

Ciroza hepatică este stadiul final al maladiilor hepatice cronice și se complică, de regulă, cu hipertensiune portală, care devine cauza cea mai importantă a morbidității și mortalității acestor pacienți [33, 34]. Hipertensiunea portală, o complicație a cirozei hepatice, fiind un sindrom clinic / hemodinamic, definit prin majorarea gradientului de presiune venoasă portală, condiționează stabilirea diagnosticului pozitiv, investigațiile imagistice fiind creditate ca având o mai mare acuratețe în decelarea modificărilor structurale hepatosplenice și ale hemodinamicii pe axul splenoportal [62]. În diagnosticarea HTP se întâlnesc mai multe aspecte, care se intercondiționează reciproc, fiecare având importanța sa. Din punct de vedere etiopatogenic, cirozele hepatice reprezintă un grup eterogen de afecțiuni cu afectare difuză a parenchimului hepatic, având ca element comun anatomopatologic procese distructive hepatocitare, coexistente cu cele reparatorii,

de regenerare și reorganizare hepatică [53]. În Republica Moldova, cele mai frecvente cauze ale cirozelor hepatice sunt infecția virală cu virusul hepatitelor B și C, alcoolismul și steatohepatita non-alcoolică, caracterizată prin depunerea de grăsimi în ficat, ca urmare a unei rezistențe a organismului la insulină. Mai puțin întâlnite sunt: hepatita autoimună, ciroza biliară primitivă, cirozele biliare secundare, ca urmare a unui obstacol în căile biliare secundare extrahepatice, obstacole în drenajul venos al ficatului (sindromul Budd-Chiari, insuficiența cardiacă congestivă, pericardita restrictivă). Se discută tot mai frecvent despre plurietiologia cirozelor: acțiunea concomitentă sau adesea succesivă a mai multor factori (alcoolism + malnutriție + hepatită virală) la același bolnav [6, 8, 26].

Necesitatea evaluării hemodinamicii pe axul splenoportal în cazul sindromului de hipertensiune portală este o problemă actuală, datorată incidenței sporite a patologiei date și a aspectelor patogenetice specifice. Diagnosticul precoce și managementul adecvat al patologiei pot ameliora cu certitudine prognosticul și speranța de viață a pacienților cu afecțiuni cronice hepatice [17]. De menționat că identificarea hipertensiunii portale prin metodele invazive este dificilă atât din motivul procedurilor laborioase, cât și din motivul stării grave a pacienților [87]. De aici concluzia logică a necesității optimizării diagnosticului hipertensiunii portale prin metode neinvazive, problemă complicată recunoscută de numeroase studii [27, 38, 56, 99]. În practica clinică este deosebit de importantă identificarea precoce a elementelor HTP, dar și constatarea complicațiilor evolutive ale bolii hepatice cronice [15, 24, 50, 61, 102]. Cuantificarea manifestărilor imagistice și modificărilor patologice notate în legătură cu HTP servește ca bază a planificării actului terapeutic [43].

Cunoștințele referitoare la mecanismele dezvoltării hipertensiunii portale au o istorie îndelungată [33, 34], ultimele decenii aducând elemente de noutate, de real interes pentru posibilitățile terapeutice concrete și pentru tot atâtea speranțe în practica clinică de viitor. O abordare analitică a mecanismelor fiziopatologice implicate în hipertensiunea portală face necesară o scurtă rememorare a câtorva date sumare cu referire la suportul histologic și fiziologia normală a circulației portale.

Hipertensiunea portală este definită ca o creștere a presiunii în sistemul venei porte și în tributarele sale. Gradientul presional portal este definit prin diferența de presiune între vena portă și venele hepatice, astfel, indicele mai mare de 5 mm Hg denotă hipertensiunea portală. Nivelul de 10 mm Hg și mai mult definește o hipertensiune importantă sub aspect clinic și este predictiv pentru

apariția varicelor esofagiene, decompensarea cirozei hepatice, dezvoltarea carcinomului hepatocelular [49].

Fluxul sangvin în vena portă se datorează tributării venei mezenterice superioare și venei lienale. Vena mezenterică superioară colectează sânge din teritoriul splanhnic, astfel influxul în vena portă este dependent de starea circulației splanhnice. Creșterea rezistenței vasculare la diferite nivele se consideră mecanismul de inițiere în geneza hipertensiunii portale. Luând în considerare acest criteriu, hipertensiunea portală se clasifică în prehepatică (trombozele în vena portă și vena lienală), intrahepatică (ciroza) și posthepatică (sindromul Budd-Chiari) [99]. Cauza cea mai frecventă este ciroza hepatică, mecanismul de inducere fiind alterarea ireversibilă a arhitectonicii hepatice cu formarea fibrozei și nodulilor de regenerare [128]. Creșterea rezistenței vasculare intrahepatice conduce la dezvoltarea colateralelor portosistemice, care diminuează temporar sindromul hipertensiv portal. Dar influxul portal majorat, cauzat de vasodilatarea splanhnică, mediată de ridicarea nivelului de oxid nitric, în continuare menține presiunea portală ridicată [73]. Studiile recente demonstrează că apariția colateralelor portosistemice se datorează nu doar canalelor vasculare preexistente, ci și neoangiogenezei. Acest proces ar contribui nu doar la colateralizarea fluxului, ci și la creșterea fluxului sangvin splanhnic. Disfuncția endotelială în celulele hepatice diminuează vasodilatarea și favorizează vasoconstricția, contribuind la creșterea rezistenței în microcirculația sinusoidală. Consecutivitatea evenimentelor vasculare patologice în ciroza hepatică și hipertensiunea portală este pe larg elucidată în literatura recentă, însă evidențierea mecanismelor celulare și moleculare ale disfuncției endoteliale nu are o explicație exhaustivă [76].

Modificările la nivel patogenetic induc evoluția unei baze pentru ameliorarea conduitei terapeutice [61]. Considerațiile sus-numite reclamă necesitatea recunoașterii precoce și precizării diagnosticului de hipertensiune portală, importante sub aspect clinic, pentru favorizarea unui management adecvat al pacienților cu hepatopatii cronice difuze. Elaborând scheme de tratament al hepatitelor, medicii nu întotdeauna țin cont de acțiunea nocivă a proceselor survenite în întregul pat vascular nemijlocit asupra hemodinamicii hepatice, mai ales că majoritatea remediilor farmaceutice, fiind substanțe vasoactive, produc acțiune directă asupra acesteia [119].

1.2. Tehnici standard în evaluarea hipertensiunii portale asociate cirozei hepatice

Abordarea patologiei hepatice cronice în ultimii ani prezintă o dinamică spectaculoasă, generată de modificarea semnificativă a condiției individului, a mediului extern, dar nu în ultimul

rând a exploziei tehnologiilor inovative, care aduc noi speranțe în abordarea persoanei cu suferință hepatică: diagnostic corect, tratament adecvat, redarea stării de sănătate.

Considerată a fi punctul final, ireversibil al oricărei agresiuni cronice hepatice, CH reprezintă o afecțiune severă, cu prevalență în creștere îngrijorătoare, prin complicațiile grave pe care le determină și nu în ultimul rând prin costurile sociale extrem de ridicate pe care le induce. Din aceste considerente, maladiile hepatice difuze reprezintă o preocupare continuă a medicinei interne și constituie un subiect al numeroaselor cercetări și publicații [96, 137, 138]. Astfel, morfologia ficatului cirotic reprezintă un interes din ce în ce mai mare al multor cercetători (Colecchia A. și colab., 2012; Hong W.K. și colab., 2013; Lee T.H. și colab., 2010; Minano C. și colab., 2010; Parikh S.H. și colab., 2009; Thalheimer U. și colab., 2011), diagnosticul histopatologic fiind metoda de referință în evaluarea ficatului compromis [59, 72, 90, 104, 143].

Biopsia hepatică. Biopsia hepatică a fost efectuată pentru prima dată de către P. Ehrlich în anul 1883, iar G. Menghini în anul 1958 a introdus tehnica rapidă de biopsiere cu acul, care îi poartă numele. În utilizarea uzuală, biopsia hepatică furnizează o multitudine de informații, fiind orientată în principal spre diagnostic pozitiv și diferențial al hepatopatiilor difuze. De asemenea, se obțin informații referitoare la gradele fibrozei, care confirmă sau infirmă prezența cirozei hepatice; poate fi utilizată în stabilirea eficacității tratamentului medicamentos. Din punct de vedere tehnic, se efectuează prin puncție percutană, dar și prin cateterismul venelor hepatice, astfel adițional stării histologice se estimează și statusul hemodinamic prin aceeași procedură [29]. Biopsia hepatică are un rol important în diferențierea cauzelor HTP intrahepatice, fiind limitată în informații privind cauzele în hipertensiunea portală pre- și posthepatică. La pacienții confirmați cu ciroză hepatică biopsia furnizează informații suplimentare referitoare la severitatea HTP: nodulii de regenerare de dimensiuni mici sunt asociați mai frecvent cu un gradient presional mai mare și decompensare clinică [107]. Cu toate că biopsia hepatică servește drept tehnică de referință pentru diagnosticul hepatopatiilor difuze, ea are o acuratețe de doar 80% în gradarea fibrozei și în 30% cazuri diagnosticul de ciroză se poate omite. Fiind o tehnică invazivă, metoda are și limite în utilizare, determinate de potențiale complicații, inclusiv letale [55].

Necesitatea evaluării hemodinamicii pe axul splenoportal în cazul sindromului de hipertensiune portală este dictată de incidența sporită a patologiei date și a aspectelor patogenetice specifice. Studiul de hemodinamică în HTP a început în anii '30-'40 ai secolului trecut și continuă până la ora actuală. Una din componentele studiate în complexul modificărilor hemodinamicii este

circuitul hepatic, a cărui studiere necesită meticulozitate. În ultimele trei decenii numeroase studii constată și susțin că HTP este o consecință a creșterii rezistenței în circulația portală și a creșterii fluxului vascular splanhnic, a alterării vasoreactivității, a circulației hiperdinamice și a expansiunii circulației colaterale, fiind un dezechilibru între factorii vasodilatatori (oxidul de azot) și factorii vasoconstrictori (endotelina 1 și prostaglandine) [73, 76].

Presiunea portală. Măsurarea directă a presiunii în vena portă este posibilă pe cale transhepatică sau transvenoasă, dar, din motivul riscului hemoragiei intraperitoneale, metoda are o utilizare limitată în practica medicală. Măsurarea directă a presiunii portale impune punctarea chirurgicală sau percutanată a venei porte. Aceste abordări nu sunt fezabile în practica clinică și au potențial de complicații în ciroza hepatică însoțită de coagulopatie [157].

Măsurarea gradientului de presiune în venele hepatice (GPVH), ca metodă de siguranță și reproductibilă, a fost descrisă pentru prima dată de Myers și Taylor, în 1951. Presiunea venoasă hepatică și presiunea venoasă hepatică liberă diferă prin gradientul de presiune în venele hepatice. GPVH este 1-5 mm Hg la persoanele sănătoase, iar la o valoare de peste 6 mm Hg este în concordanță cu hipertensiunea portală. Pacienții cu GPVH de peste 12 mm Hg prezintă un risc de sângerare variceală și viceversa [83 114]. Deși presiunea venoasă hepatică liberă este mărită în obstrucția postsinusoidală, cum ar fi sindromul Budd-Chiari, presiunea venoasă hepatică este mărită la acești pacienți și astfel este majorat și GPVH. În cazul pacienților cu ciroză cardiacă, criteriile de diagnostic sunt similare cu cele ale pacienților având ciroză determinată de alte cauze, în ceea ce privește confirmarea hipertensiunii portale, precum și în evaluarea tratamentului [98]. Procedura este sigură la cirofici cu coagulopatie asociată și poate fi efectuată în ambulator în conformitate cu sedarea conștientă. Cu toate acestea, există riscul complicațiilor, cum ar fi hematoamele, crearea de fistule arteriovenoase, ruptura de catetere venoase și aritmii supraventriculare. Pentru a evalua eficacitatea terapiei medicale la pacienții cu hipertensiune portală, sunt necesare o serie de investigații. Fiind invazivă, deși posibilă, această metodă nu este ușor acceptabilă de către pacienți [130].

Măsurarea *GPVH* prin cateterizarea venelor hepatice reprezintă standardul de aur pentru evaluarea presiunii portale în ciroze, însă este o metodă invazivă. Indicatorul de peste 10 mm/Hg este definit ca hipertensiune portală importantă sub aspect clinic și reprezintă un criteriu de prognostic în evoluția naturală a cirozei chiar și la pacienții cu ciroză compensată și absența varicelor esofagiene. Este importantă cuantificarea nivelului presiunii portale, deoarece acest factor

poate influența decisiv tipul terapiei recomandate pentru managementul HTP. Prezența hipertensiunii portale importante din punct de vedere clinic este un factor de predicție a decompensării clinice (ascită, hemoragii, encefalopatie, icter, sindrom hepatorenal, peritonită bacterială septică) și a decesului. GPVH furnizează informații prognostice în diferite situații clinice: ciroze compensate, hemoragii acute variceale, evaluări în așteptarea transplantului hepatic, monitorizarea eficienței tratamentului medicamentos. Este însă un test invaziv și nu și-a găsit o utilizare răspândită în practica medicală. Gradientul de presiune venoasă în venele hepatice a fost evaluat în numeroase studii de prognostic. Valoarea terapeutică și de prognostic a gradientului presional a fost estimată în confruntare cu hemoragia variceală, reducerea sub 12 mm Hg conferă o protecție pentru sângerare repetată. Reducerea cu peste 20% a GPVH crește predicția pentru supraviețuire, suplinind astfel scorul Child-Pugh, prin prevenirea complicațiilor și decompensării [143].

Endoscopia. Diagnosticul endoscopic, dar și măsurarea gradientului de presiune în venele esofagiene și/sau hepatice oferă informație de diagnosticare importantă. Metodele invazive fiind însă laborioase, utilizarea lor în evaluarea hipertensiunii portale, în special la pacienții în stare gravă, este una dificilă [129]. Odată suspectată, hipertensiunea portală necesită diagnosticul endoscopic al etajului superior al tractului digestiv la pacienții cu ciroză hepatică, ceea ce ar permite identificarea prezenței și evaluarea gradului de severitate a varicelor esofagiene, maculelor roșii în pereții variceali, severitatea gastropatiei hipertensive [28, 63]. În același timp, endoscopia reprezintă o metodă de tratament prin ligaturarea și sclerozarea endoscopică. Riscul de sângerare este estimat pe baza dimensiunilor variceale și a prezenței așa-numitelor semne cu risc înalt. Mărimea varicelor esofagiene (VE) este gradată în mici, medii și largi. Prezența maculelor roșii sporește riscul de sângerare chiar și în cazul dimensiunilor mici și necesită profilaxie primară promptă [45]. La pacienții cu ciroză compensată, VE sunt prezente în 30-40% din cazuri, iar în stări clinice decompensate în peste de 60% din cazuri, de aceea frecvența repetării endoscopiei este în dependență de severitatea cazului clinic [110, 115, 120, 155].

Pentru ameliorarea toleranței pacienților față de această metodă este propusă utilizarea videocapsulei endoscopice, care permite identificarea varicelor în 80% din cazuri, dar cu o acuratețe redusă în determinarea dimensiunilor varicelor și a prezenței gastropatiei hipertensive. Actualmente, videocapsula endoscopică nu este utilizată în calitate de metodă de screening în cirozele hepatice. Presiunea intravariceală poate fi măsurată direct prin puncție ghidată endoscopic, cu dificultate în varicele de dimensiuni mici. În prezent această metodă este limitată în utilizare, prezentând mai mult

interes în studii științifice de cercetare. Apariția noilor tehnologii care utilizează sondele ecografice pentru abord endoscopic a permis evaluarea fluxurilor sangvine la nivelul ectaziilor variceale, care permit verificarea mai eficientă a scleroterapiei și studierea modificărilor circulatorii la nivelul colateralelor portosistemice induse de remediile vasoactive [46, 47, 79, 126].

1.3. Aportul metodelor imagistice neinvazive în evaluarea sindromului hipertensiv portal

Se constată o preocupare continuă a forumurilor științifice medicale de a stabili un algoritm eficient de diagnostic, de a implementa protocoale terapeutice și de a realiza un management adecvat al complicațiilor HTP [38, 44, 46, 58]. E necesar să subliniem că protocolul de evaluare a pacientului cu hipertensiune portală în ciroza hepatică este foarte bine statuat: examen clinic, tehnici imagistice, determinări biologice și examen citopatologic. Este unanim acceptat că examenul clinic constituie prima etapă de diagnostic și, într-un număr semnificativ de cazuri, oferă elemente de indicație pentru investigațiile de laborator și imagistice. Literatura de specialitate și experiența proprie demonstrează că, în funcție de localizarea blocului în sistemul portal, tabloul clinic este diferit [2, 5]. În cazul HTP bloc subhepatic apar flebectazii esofagogastrice urmate de sângerare, precum și formarea de splenomegalie cu hipersplenism. Blocul intrahepatic clinic se traduce cu icter, ascită și encefalopatie hepatică. Varianta suprahepatică a barajului HTP este caracterizată prin apariția ascitei și hepatosplenomegalie, hemoragie digestivă superioară (HDV), rareori cu icter. Pentru boala hepatică cronică este caracteristică creșterea sau micșorarea dimensiunilor ficatului asociate cu splenomegalie [48]. Pentru stabilirea gradului de antrenare a ficatului în procesul patologic sunt necesare nu numai metodele tradiționale de diagnostic clinic, dar și de laborator. Actualmente, se preferă efectuarea examinărilor hematologice care vizează diagnosticul hipersplenismului prin decelarea citopeniei periferice (trombocitopenie, leucopenie, anemie), a anticorpilor față de elementele celulare sangvine (testul Coombs direct și indirect) și afectarea hepatică (probele hepatice). Pentru evitarea erorilor de diagnostic, suspiciunea clinică trebuie elucidată prin examinări imagistice care beneficiază de mai multe tehnici, unele invazive, iradiante, altele neinvazive [65, 135]. Numeroase studii publicate atât în țară, cât și în străinătate au demonstrat corelații ale diversilor parametri clinici, de laborator cu diferiți indici ecografici, cu rezultate variabile [8 20]. Supravegherea imagistică a evoluției bolii hepatice cronice este o provocare permanentă, confruntările clinico-biologice și discuțiile interdisciplinare fiind imperios necesare.

Examinarea clinică și markerii de laborator. Diagnosticul clinic este unul cu acuratețe în prezența următoarelor semne: tumefacție dureroasă la palparea lobului hepatic stâng, stelute vasculare, eritem palmar, ginecomastie, semne de encefalopatie hepatică, atrofie testiculară, prezența circulației colaterale pe peretele abdominal, ascită, edeme ale gambelor, splenomegalie (cel mai important criteriu pentru prezența hipertensiunii portale) [86]. Manifestările enumerate sunt însă frecvent prezente în cirozele decompensate, informativitatea lor fiind redusă în cirozele compensate, care necesită metode speciale de diagnostic neinvaziv [38, 41]. O corelare importantă a fost determinată între scorul Child-Pugh și gradul varicelor esofagogastrice. Numărul trombocitelor la pacienții cu ciroză hepatică corelează cu gravitatea varicelor, dar nu prezintă o metodă perfectă de diagnosticare [36, 39]. Utilizarea unor metode alternative, accesibile de diagnostic neinvaziv devine o necesitate în monitorizarea pacienților cu hipertensiune portală. Diagnosticul de certitudine al HPT prin metode neinvazive rămâne, însă, a fi o problemă complicată și subiectul unor discuții controversate. În prezent sunt utilizate diverse metode imagistice ca: scintigrafia hepatosplenică, ecografia convențională și Doppler duplex, computer tomografia și rezonanța magnetică nucleară, elastografia, care pot aduce repere diagnostice și de prognostic importante [131, 133, 134]. Deocamdată nu este stabilită metoda imagistică optimă de diagnostic, deoarece importanța metodelor ține atât de acuratețe, cât și de costul de explorare.

Elastografia. Metoda Fibroscan, fiind neinvazivă, este utilizată cu succes în estimarea elasticității parenchimului hepatic și asigură evaluarea cantitativă a fibrozei [39, 53]. Nu prezintă imaginea în timp real a ficatului pentru localizare și ghidare. Volumul de parenchim hepatic care poate fi analizat este de 100 de ori mai mare decât cel achiziționat prin biopsie hepatică. În diferite studii rigiditatea hepatică a corelat cu severitatea fibrozei, dar valoarea predictivă optimă pentru detectarea cirozei nu este încă bine definită și pare să difere în dependență de etiologia afecțiunii hepatice, necesitând evaluare ulterioară. În cazul cirozei hepatice, rigiditatea hepatică, având valori de peste 19 kPa, a prezentat o legătură direct proporțională cu prezența varicelor esofagiene severe [56]. Studiile corelative între GPVH și rezultatele elastografiei prezintă diferite valori în prognosticul hipertensiunii portale importante sub aspect clinic, ceea ce denotă și contribuția factorului hemodinamic, datorat colateralelor portosistemice, și nu doar prezenței fibrozei hepatice avansate. Totuși, în pofida unei legături directe între valorile sporite ale rigidității parenchimului hepatic obținute la elastografia tranzitorie în ciroza hepatică și hipertensiunea portală importantă din punct de vedere clinic, tehnica nu are o acuratețe suficientă în estimarea obiectivă a severității hipertensiunii portale [72]. Elastografia tranzitorie este o tehnică ultrasonografică de evaluare a

rigidității țesutului hepatic. Cu ajutorul acestei tehnici se calculează viteza de propagare, care este proporțională cu rigiditatea tisulară, undă mai rapidă într-un țesut mai dur. Multiple cercetări metaanalitice furnizează rezultate referitoare la fezabilitatea metodei pentru diagnosticul pozitiv de ciroză hepatică: în infecția HBV 13.4 kPa, în infecția HCV 12.5 kPa, în colangita primară sclerozantă 17.3 kPa, în steatoza hepatică alcoolică 22.4 kPa, în ficatul gras nealcoolice 10.3 kPa. Rezultatele reunite ale mai multor cercetări au arătat că Fibroscanul are o sensibilitate de 87% și o specificitate de 91% pentru confirmarea cirozei hepatice. Studiile publicate menționează o sensibilitate sumară a Fibroscanului de 83% (95% CI: 0.79-0.86) și, respectiv, specificitate de 89% (95% CI: 0.87-0.91) în detectarea cirozei cu valoarea de prag stabilită de 15 ± 4.1 kPa [96, 101, 133].

Evaluând valoarea elastografiei tranzitorii în predicția complicațiilor cirozei hepatice, vedem rezultate deseori controversate. Hemoragia digestivă superioară din varicele esofagiene este una din cele mai dramatice complicații, asociată cu o letalitate înaltă. Pornind de la recomandările Consensus Baveno V, prevenirea hemoragiei primare din varicele largi esofagiene se efectuează periodic prin endoscopie digestivă [61]. Programul de endoscopii repetate deseori este costisitor chiar și pentru țări cu dezvoltare economică mai bună, dar și această procedură deseori nu este tolerată de către pacienți [45]. Unele studii corelative au prezentat rezultate de limită pentru detectarea varicelor esofagiene de dimensiuni mari sau absența lor la o valoare de 19 kPa rigiditate a țesutului hepatic analizat prin intermediul Fibroscan. Intervalul de rigiditate pentru diferențierea între gradul 2 și 3 de varice a fost mai larg, de la 27.5 kPa până la 47.2 kPa, pragul pentru hemoragia variceală atingând 62.7% kPa. Astfel, sensibilitatea elastografiei tranzitorii a fost de 76% și specificitatea de 78% pentru detectarea varicelor esofagiene, cu o varietate largă de rezultate, luând în considerare și etiologia cirozei hepatice; la pacienții de etiologie virală valoarea de prag a fost de 19.8 kPa, cu o sensibilitate de 88.9%, specificitate de 55.1%, VPP de 26.7% și VPN de 96.4% (AUROC=0.73). Astfel, la momentul actual, elastografia tranzitorie nu a reușit să înlocuiască endoscopia digestivă superioară în diagnosticul varicelor esofagiene [53, 56, 133].

Numeroase studii au avut scopul de a găsi o metodă alternativă de măsurare a gradientului de presiune venoasă în venele hepatice în calitate de instrument pentru evaluarea hipertensiunii portale [95, 147]. Cercetătorii italieni au publicat valoarea de prag a elastografiei tranzitorii de 17.6 kPa în detectarea hipertensiunii portale importante sub aspect clinic (GPVH >12 mm Hg), cu sensibilitate de 94% (AUROC=0.92). La aceeași valoare de limită predictivă de 17.6 kPa curba AUROC pentru detectarea varicelor esofagiene a fost 0.76, cu o sensibilitate de 90%. Studiul francez care a cercetat corelarea dintre GPVH și Fibroscan a obținut ca rezultat valoarea de 21 kPa, cu un AUROC de

0.945, la un gradient presional mai mare de 10 mm Hg. În studiile comparative performanța GPVH și Fibroscan pare să fie similară: AUROC 0.830 și, respectiv, 0.845 [72, 101]. Reiberg și alții au obținut rezultate corelative mai bune între Fibroscan și GPVH în grupul cu GPVH <12 mm Hg ($r=0.951$) comparativ cu pacienții cu GPVH >12 mm Hg ($r=0.538$) [133].

Efectuând o analiză sumară a rezultatelor actuale, Castera a ajuns la concluzia că elastografia tranzitorie are o performanță acceptabilă în predicția hipertensiunii portale importante din punct de vedere clinic, dar departe de a fi suficientă pentru detectarea varicelor esofagiene în clinica practică și înlocuirea endoscopiei superioare pentru screeningul cotidian [56]. O cohortă importantă de pacienți, cca 1000, a fost evaluată de către cercetătorii Departamentului de Gastroenterologie și Hepatologie, Universitatea de Medicină din Timișoara. Roxana Șirli și colaboratorii săi au prezentat rezultate conform cărora la rigiditatea hepatică mai mare de 40 kPa la 8 pacienți din 10 era prezentă hipertensiunea portală semnificativă, fiind recomandată terapia cu betablocante fără endoscopie. Pe de altă parte, 5 pacienți din 10 la rigiditate mai joasă de 40 kPa aveau varice esofagiene de dimensiuni mari (VPN 54.9%), astfel fiind, oricum, recomandabilă endoscopia. Și doar la valori inferioare de 17,1 kPa se poate renunța la endoscopie, doar la 1 din 10 pacienți fiind prezente ectazii variceale (VPN 89.3%) [133].

Rezultatele unui studiu prospectiv coreean au demonstrat o corelare pozitivă puternică între rigiditatea hepatică și GPVH ($r=0.496$, $p<0.0001$). Astfel, AUROC pentru predicția hipertensiunii portale importante sub aspect clinic (GPHV>10 mm Hg) a fost de 0,851, la o valoare de prag de 21,95 kPa, Se a fost de 82,5%, Sp de 73,7%, VPP de 86,8%, VPN de 66,7%. Curba AUROC pentru predicția hipertensiunii portale severe (GPVH>12 mm Hg) a fost de 0,877, iar Se, Sp, VPP, VPN la o valoare de prag de 24,25 kPa au fost de 82,9%, 70,8%, 80,6% și, respectiv, de 73,9%. Astfel, studiul coreean a demonstrat că rigiditatea hepatică poate fi utilizată în calitate de test neinvaziv pentru predicția hipertensiunii portale importante sub aspect clinic [72].

Cercetările recente atestă numeroase încercări de a identifica hipertensiunea portală, bazate atât pe parametri neinvazivi izolați, cât și pe scoruri combinate. Astfel, s-a reușit majorarea AUROC pentru predicția hipertensiunii portale importante sub aspect clinic și prezenței varicelor esofagiene în cirozele compensate (0,935), calculând un scor combinat, care a inclus rigiditatea hepatică, diametrul splinei și numărul de trombocite [39].

Dezvoltarea continuă a tehnologiilor a determinat apariția unor metode noi în evaluarea elasticității parenchimatoase, una din ele fiind Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI), tehnologie

ce permite evaluarea țesuturilor profunde nonaccesibile elastografiei prin compresie. Țesutul rigid este diferențiat de cel elastic, chiar dacă este vizualizat ca izoecogen în modul real. Pentru cuantificarea rigidității nu este necesară compresia manuală. Este utilizată energia acustică, rezultatele elasticității fiind raportate în m/s. Din publicațiile cercetătorilor de la Timișoara observăm o corelare strânsă între măsurătorile ARFI și stadiile de fibroză hepatică ($r=0,707$). Pentru predicția cirozei hepatice valoarea limitrofă a rigidității a fost de 1,82 m/s, cu o sensibilitate de 91%, specificitate de 90% (AUROC 0,937). În studiul realizat de Lupșor și afiliații, valorile medii ARFI la pacienții cu FIV au fost semnificativ mai înalte decât la cei cu FIII: $2,552 \pm 0,782$ m/s comparativ cu $1,520 \pm 0,575$ m/s, valoarea de prag 2,0 m/s a fost propusă pentru diagnosticul pozitiv de ciroză (AUROC 0.911) [96, 133].

Analizând informația recentă, ajungem la concluzia că tehnica ARFI are o acuratețe suficientă în detectarea cirozei hepatice, fiind comparabilă cu Fibroscan, iar în detectarea fibrozelor medii și severe FII, FIII are o acuratețe superioară. Referitor la valorile elastografiei ARFI în calitate de predictor al hipertensiunii portale, rezultatele sunt controversate în literatura de specialitate. Deocamdată nu a fost stabilită o diferență semnificativă a indicilor de rigiditate la pacienții cu ectazii variceale sau absența lor, la cei care au avut episod de hemoragie variceală comparativ cu cei fără istoric de sângerare: $2,78 \pm 0,81$ comparativ cu $2,77 \pm 0,7$ m/s ($p=0,99$). Studii corelative au demonstrat o legătură bună între măsurătorile rigidității hepatice evaluate prin tehnica ARFI și GPVH ($r=0,709$), astfel AUROC pentru prognosticarea hipertensiunii portale a fost de 0,874 [41, 51]. Au fost făcute numeroase încercări cu scopul de a găsi corelări importante ale rigidității splinei și hipertensiunii portale prin elaborarea unui scor predictiv combinat, dar care nu și-a găsit încă o aplicabilitate practică. Probabil, sunt necesare studii suplimentare pentru estimarea tehnicii ARFI în predicția dereglărilor hemodinamice în ciroza hepatică.

Cu toate că există numeroase tehnici non-invazive de estimare a hipertensiunii portale, la momentul actual rezultate promițătoare deja validate în multiple studii găsim pentru Fibroscan și tehnologia ARFI. Ambele metode sunt de o acuratețe suficientă în stabilirea diagnosticului precoce de ciroză hepatică. Cât privește estimarea hipertensiunii portale, Fibroscanul are rezultate mai promițătoare, iar elastografia ARFI necesită studii ulterioare, pentru a mări acuratețea metodei, cu folosirea parametrilor combinați.

Ecografia Doppler duplex color (EDD). Datele literaturii și experiența proprie relevă că ecografia oferă informații rapide și cu o acuratețe de 90% asupra formei, dimensiunilor, poziției și

raporturilor ficatului, splinei cu organele din jur, dar și asupra modificărilor structurii parenchimatoase. Ecografia are avantajul unei explorări accesibile, non-iradiante, cu cost redus și deci repetabile, care poate fi efectuată oriunde, în urgență, în salon sau în sala operatorie [8, 17, 19, 43, 44]. Metoda a apărut, de asemenea, ca o modalitate utilă în evaluarea hemodinamicii portale [15, 16, 20, 21, 22, 27, 30, 52, 75]. Tehnica a fost folosită pentru prima dată de către Miller și Berland în scopul evaluării sistemului venos portal. Există două componente ale EDD: de obicei, mod real de formare a imaginii, cu ajutorul căreia se face o analiză morfologică imagistică a structurii ficatului, splinei, aspectului suprafeței hepatice, prezenței nodulilor de regenerare; iar anatomia vasculară este evaluată cu tehnologia Doppler color și Doppler spectral. Metoda are o acuratețe satisfăcătoare în identificarea cauzelor hipertensiunii portale, în special în cazul trombozei de venă portă (VP) și venă splenică. În plus, ecografia Doppler poate oferi date despre vascularizația sistemului hepatolienal [2, 5, 24].

Pentru imagistica sistemului venos portal, tehnica necesită expertiză și experiență, deoarece vasele cercetate sunt greu accesibile. Acest lucru devine mai laborios la pacienții cu ascită. Procedura este, de asemenea, dependentă de operator și de echipament [32]. Cu toate acestea, variația interobservator poate fi redusă la un minim de un algoritm prestabilit. A fost demonstrat că fluxul de sânge portal poate varia semnificativ în dependență de fazele respiratorii, de aceea este important să se formuleze un protocol standardizat pentru efectuarea EDD. Examinarea în orice poziție are șanse de reușită în demonstrarea VP în proporție de 97% din cazuri, iar eșecul manevrei de vizualizare ridică o suspiciune de tromboză venoasă portală [127]. Vizualizarea în modul real poate să nu fie foarte exactă pentru a preciza aceste constatări. Mai mult decât atât, în modul bidimensional, este dificilă diferențierea trombilor de la invazia tumorală a VP, de aceea tehnica Doppler ar trebui să fie utilizată neapărat pentru diagnosticarea trombozei VP. Absența semnalului debitului de culoare în VP la faza Doppler este de 89% sensibilitate, 92% specificitate, cu o valoare predictivă negativă (VPN) de 98% pentru diagnosticul de tromboză VP [2]. Scanarea Duplex are o precizie de 83% în determinarea direcției fluxului de sânge portal în comparație cu standardul de aur angiografic. Prezența fluxului de sânge hepatofugal în cadrul VP poate sugera hipertensiunea portală [149]. În mod normal, fluxul de sânge în vena portă și tributarii săi crește după masă și cu respirația. Absența acestor indici relevă, de asemenea, hipertensiune portală [150].

O importanță deosebită are evaluarea prezenței colateralelor portosistemice. Colateralul cel mai frecvent vizualizat este vena coronariană (la dreapta sau la stânga de intersecția dintre venele splenice și superioare mezenterice), prezentă în aproximativ 90% din cazuri. Un diametru de peste 5

mm sugerează hipertensiune portală. Alte colaterale sunt: vena patentă ombilicală (dimensiunea normală <3 mm), colaterale splenorenale și colaterale gastroesofagiene (în jurul joncțiunii gastroesofagiene, în apropierea hilului splenic și pe aspectul posterior al lobului hepatic stâng). O venă ombilicală dilatată, cu flux hepatofugal documentat este o constatare specifică pentru diagnosticul de hipertensiune portală [38]. Viteza fluxului de sânge în VP este calculată din înregistrările Doppler. Viteza normală a fluxului sangvin în VP este de 15-20 cm/s. După evaluarea diametrului VP și vitezei fluxului sangvin pot fi calculate alte măsuri hemodinamice. Hipertensiunea portală este asociată cu o scădere progresivă a vitezei fluxului de sânge în VP. Indicele de congestie, propus de Moriyashu F., este un marker mai bun pentru diagnosticul HTP, deoarece ia în considerare viteza și diametrul VP și indică o corelație directă cu starea funcțională hepatică, precum și gradientul presional [138].

Rezistența sporită la fluxul de sânge în ciroză, de asemenea, se reflectă la nivelul arterelor hepatice, cu calculul ulterior al indicelui de pulsilitate (PI) și indicelui de rezistivitate (RI). Indicele pulsilității s-a dovedit a fi mai bun decât indicele rezistiv în estimarea hipertensiunii portale. Acești indici sunt, de asemenea, utili pentru detectarea stenozei hepatice arteriale sau trombozei după transplantul hepatic. Indici similari în artera mezenterică superioară, artera splenică, precum și vasele renale s-au dovedit a fi utili. Indicii hepatici arteriali au fost folosiți pentru calcularea accelerației sistolice precoce, care, la fel, caracterizează modificările circulatorii în HTP cirogenă [15, 16, 18, 40, 67, 70].

Modificările vasculare evidențiate și calcularea indicelui de rezistivitate pot aduce precizări importante despre starea hemodinamicii portale. Astfel, asocierea suprafeței boselate hepatice cu valori sub 12 cm/sec ale vitezei medii ponderate în timp (VMPT) în vena portă permite diferențierea pacienților cu hepatite cronice cu fibroză moderată și ciroză hepatică cu o acuratețe de 80% [32]. Prezența circulației colaterale portosistemice, cum ar fi vena ombilicală, șunturile splenorenale spontane, dilatarea venei gastrice stângi și venele gastrice scurte, fluxul inversat în sistemul venei porte prezintă o specificitate de 100% pentru hipertensiunea portală importantă sub aspect clinic. Splina cu dimensiuni de peste 130 mm în lungime și aria mai mare de 45 cm² este un semn ecografic important asociat în hipertensiunea portală, cu o sensibilitate înaltă, specificitatea variind între 50 și 80%, conform diferitor studii [43, 44]. Alte semne ecografice care se asociază cu HTP includ și valori ale diametrului venei porte >13 mm, reducerea complianței respiratorii în vena lienală și mezenterică inferioară, majorarea indicelui de congestie și a celui splenoportal, creșterea impedanței la nivelul arterei hepatice și lienale [109, 117].

Conform sintezei literaturii de specialitate făcute de Allan R. și alții prin evaluarea a 21 de studii de cercetare din 1991 până în 2009, acuratețea ultrasonografiei în diagnosticarea cirozei hepatice a fost estimată variabil de la moderată până la rezultate promițătoare în cercetările cu utilizarea sistemului de scor, bazat pe mai mulți parametri. Mai mulți cercetători au evidențiat evaluarea suprafeței hepatice cu sonda de frecvență înaltă cu Se 87,5%, Sp 81,6% pentru diagnosticul pozitiv. La utilizarea parametrilor combinați acuratețea metodei a crescut până la Se de 87,8%, respectiv, Sp de 97,6%. Astfel, ultrasonografia a fost confirmată în calitate de metodă de screening în populația cu risc major pentru afecțiuni hepatice cronice pentru selectarea pacienților care necesită biopsie hepatică [32].

Conform rezultatelor unor studii, ecografia Doppler duplex are o sensibilitate și specificitate de 95% pentru diagnosticul de hipertensiune portală, diametrul VP fiind de peste 12,5 mm, viteza medie ponderată în timp în vena portă sub 21 cm/s și indicele de congestie de peste 0,1. Datele sunt limitate comparând EDD venoasă și indici arteriali cu presiunea portală direct măsurată. Datele literaturii de specialitate în prezent sunt contradictorii. În afară de tehnica de executare a EDD, factori care ar putea explica discrepanța dintre diferite studii includ etiologia cirozei, clasa Child-Pugh-Turcotte, stadiul bolii, prezența sau absența de sângerare variceală, criterii de excludere și de medicamente, mai ales cele comorbide. Indicii arteriali sunt mai puțin predispuși la variabilitate și mai reproductibili, comparativ cu indicii venoși. Acest factor, de asemenea, ar putea fi responsabil, deoarece nu toate studiile reflectă măsurarea indicilor arteriali [141, 156].

Bolognesi și alții au prezentat estimarea presiunii portale reale într-un mod neinvaziv cu ajutorul indicilor arteriali splenici determinați prin EDD. Indicele pulsatil splenic a fost măsurat la primii 19 pacienți, iar rezistența la fluxul de sânge în VP a fost calculată folosind ecuația $(0,066 \times \text{splenic PI}) - 0,044$. Presiunea portală a fost apoi obținută folosind legea lui Ohm. Studiul a fost validat la următorii 21 de pacienți și a găsit o corelație de 0,73 între GPVH și presiunea portală estimată la EDD. Hipertensiunea portală severă >16 mm Hg ar putea fi diagnosticată cu o sensibilitate de 82%, o specificitate de 70%, o valoare predictivă pozitivă (VPP) de 75%, precum și o VPN de 78% [48].

Varicele esofagogastrice (VEG) ocupă un loc deosebit în gama vastă de complicații ale hipertensiunii portale asociate cirozei hepatice. Ectaziile variceale sunt prezente cazual la circa jumătate din numărul pacienților cu ciroză hepatică, iar evoluția lor corelează cu severitatea afecțiunii (Child-Pugh B-40%, Child C-80% au prezente VEG). Hemoragia variceală este

complicația cea mai severă a cirozei asociată cu o letalitate înaltă [108]. Valorile indicilor Doppler în vena portă par să nu coreleze cu riscul de hemoragii din venele esofagiene, spre deosebire de indicii Doppler în vena gastrică stângă, care prezintă o relație direct proporțională cu severitatea varicelor esofagiene și riscul de apariție a hemoragiilor variceale. Vena gastrică stângă (VGS) de peste 3 mm, indicele de congestie de peste 2 sunt criterii predictive pentru prima hemoragie variceală. Hemodinamica VP nu are legătură cu gradul de anomalii endoscopice la pacienții cu ciroză hepatică. Combinațiile cele mai importante sunt constatările endoscopice urmate de hemodinamica VGS [30]. Ecografia Doppler duplex nu are nicio valoare în identificarea pacienților cu ciroză cu risc de sângerare variceală. Acest studiu a arătat o relație strânsă între viteza de curgere hepatofugală și mărimea varicelor esofagiene și VGS. Ectaziile variceale au fost mai frecvente la pacienții cu o viteză a fluxului hepatofugal de peste 15 cm/s (32 din 52 de pacienți, 61,5%). Menținerea fluxului hepatopetal în VGS la pacienții cu hipertensiune portală poate fi asociată cu un risc scăzut de hemoragie variceală. S-a constatat că hemodinamica VGS pare a fi superioară celei din VP în estimarea sângerării. Hemodinamica venei gastrice stângi corelează cu severitatea varicelor și apariția recentă de sângerare variceală la pacienții cu ciroză și hipertensiune portală. Evaluarea hemodinamicii venei gastrice stângi ar putea contribui la monitorizarea evoluției bolii la acești pacienți [140].

Numeroase cercetări au fost realizate în scopul evidențierii corelării dintre parametrii Doppler și gradul varicelor esofagiene cu risc de sângerare [1, 15, 24, 122]. Modele de regresie logistică au confirmat mărimea splinei ($P = 0,002$) și indicele hipertensiv portal ($P = 0,040$) ca predictori independenți pentru apariția varicelor esofagiene mari (VEM). Acești factori pot ajuta la identificarea pacienților cu o probabilitate mai mare de VEM, în cazul cărora ar putea să nu fie necesară endoscopia digestivă superioară [81, 91].

Liu și alții au evaluat acuratețea parametrilor hemodinamici obținuți prin EDD pentru constatarea prezenței sau absenței varicelor esofagiene la un lot de 383 de pacienți cu ciroză hepatică compensată (clasa Child-Pugh A), utilizând ca metodă de referință standard endoscopia digestivă. O analiză bazată pe regresie și logistică a demonstrat că indicele splenoportal, calculat prin raportul indicelui lienal și viteza medie ponderată în timp în VP, la o valoare limită de 3,0, a avut Se de 92%, Sp de 93%, VPP de 91%, VPN de 94% pentru varice esofagiene. Astfel, utilizând acest indice, s-a reușit estimarea corectă a prezenței sau absenței varicelor esofagiene în 92% cazuri fără endoscopia de screening [93, 94, 95].

Viteza maximă ponderată în timp sub 15 cm/sec ca parametru izolat a corelat cu risc înalt de apariție a trombozelor în sistemul venei porte [105]. Unii cercetători au evaluat parametrii respiratorii: indicele de amortizare la inspirare (IA), expirare (EA), diferența dintre ele (DIA), la nivelul venelor hepatice, corelând cu gradientul de presiune hepatică venoasă. Când IA a fost mai mare decât 0,56, sensibilitatea și specificitatea pentru hipertensiune portală de grad înalt au fost de 66,7% și, respectiv, 100,0%. În cazul IA de peste 0,69, sensibilitatea și specificitatea au fost 77,8% și, respectiv, 100,0%. Sensibilitatea și specificitatea corespunzătoare valorii de peste 0,25 sau mai puțin pentru DIA au fost 83,3% și 100,0% [80, 82, 84]. În Tabelul 1.1 sunt prezentate semnele ecografice importante și valorile indicatorilor Doppler caracteristice HTP și cirozei hepatice asociate, recomandate de către Societatea Europeană de Diagnostic Ultrasonor în Medicină și Biologie (EFSUMB) [43, 44].

Tabelul 1.1. Semnele ecografice și indicatorii Doppleri importanți la pacienții cirofici, EFSUMB, 2012

Sediul de examinare	Indicatori ecografici și Doppler	Specificitate	Sensibilitate
Sistemul venos al venei porte	Dilatarea venei porte (>13 mm)	50%	90-100%
	Reducerea vitezei medii ponderate în timp în vena portă (<14-16 cm/sec)	80-88%	80-96%
	Flux inversat în vena portă	89%	100%
	Dilatarea v. mezenterice superioare și v. lienale (>11 mm)	72%	100%
	Reducerea complianței respiratorii a diametrului v. lienale și v. mezenterice superioare (< 40%)	79%	100%
	Majorarea indicelui de congestie (>0.08)	65-97%	100%
	Majorarea indicelui hipertensiunii portale (>2)	90-95%	97-98%
Splina	Splenomegalie lungimea >130 mm, aria >45.0 cm ²	93%	36%

Artera hepatică	Majorarea indicelui de rezistență la nivelul ramurilor intrahepatice (>0.78)	50%	100%
Artera lienală	Majorarea indicelui de rezistență (>0.63)	84%	70%
Arteriiolele interlobulare renale	Majorarea indicelui de rezistență (>0.65)	79%	59%
Prezența circulației portosistemice colaterale		83%	100%

Astfel, odată cu apariția modulelor Doppler color și pulsatil s-a extins mult paleta de informații furnizate de examenul ecografic. Asistăm, după cum se vede, la o preocupare în creștere privind posibilitatea calculării unor parametri (indice de rezistivitate, de pulsatilitate), care permit identificarea cu acuratețe a modificărilor hemodinamicii portale funcționale [35, 52].

În literatura de specialitate sunt insuficiente date referitoare la confruntarea parametrilor evaluați prin ecografie Doppler duplex color și GPVH. Studiile publicate prezintă o comparare directă între caracteristicile Doppler și gradientul presional hepatic (corelare inversă semnificativă între viteza în vena portă și GPVH ($r = -0,69$, $p < 0,001$), la fel, între fluxul portal și GPVH ($r = -0,58$, $p < 0,001$)). Pe versantul arterial nu s-a observat corelarea cu gradientul presional, măsurările indicilor de rezistență fiind efectuate pe artera hepatică și artera mezenterică superioară. La fel, nu s-a găsit o legătură între măsurările la nivelul venei porte și prezența și severitatea varicelor esofagiene [31, 69, 77, 145]. Schneider și alții [140] au raportat rezultate contrare, conform cărora indicele de pulsatilitate la nivelul arterei hepatice a corelat semnificativ cu gradientul presional ($r = 0,7$, $p < 0,001$). De asemenea, a fost observată o creștere a indicelui de pulsatilitate la nivelul arterei hepatice în funcție de severitatea cirozei hepatice, utilizând scorul Child-Pugh ($r = 0,49$, $p < 0,01$) și o corelare inversă între viteza fluxului în vena portă și gradientul presional ($r = -0,48$, $p < 0,01$). Tarzamni și alții au evaluat un șir de indici calculați pe baza parametrilor hemodinamici obținuți prin ultrasonografia Doppler duplex color: (1) indicele vascular portal ca raport între viteza medie în vena portă și indicele de pulsatilitate la nivelul arterei hepatice; (2) indicele de congestie prin dividerea ariei venei porte la viteza medie în ea; (3) indicele hipertensiunii portale ca $(RI \text{ artera hepatică} \times 0,69) \times (RI \text{ artera lienală} \times 0,87) / \text{viteza medie în vena portă}$. Un indice al hipertensiunii

portale (IHTP) $>2,08$ și diametrul splinei $>15,0$ cm a avut o sensibilitate de 79% în detectarea varicelor esofagiene de dimensiuni mari [140].

În scopul completării informațiilor referitoare la impactul modificărilor circulatorii în cadrul hipertensiunii portale, grupul de cercetători Popov și alții din Bulgaria, în paralel cu evaluarea parametrilor Doppler pe vasele hepatice, au studiat și hemodinamica renală [109]. Rezultatele studiului au arătat că modificările parametrilor Doppler au evoluat în paralel, atât la nivelul arterei hepatice, cât și la nivelul arterelor renale. Nu a fost însă găsită vreo corelare între gradul complicațiilor cirozei hepatice și majoritatea parametrilor Doppler în artera hepatică. Prin contrast, modificările la nivel renal au avut o legătură mai evidentă cu severitatea cirozei hepatice ($p<0,05$).

Studii similare au fost publicate de către cercetătorii indieni Mittal P. și alții, care au demonstrat o asociere importantă între diminuarea vitezei sistolice în vena portă și avansarea scorului Child-Pugh [100]. Fluxul cu direcție hepatofugală a fost observat doar la pacienții cu un grad avansat al afecțiunii. Ascita și varicele splenice s-au asociat, de asemenea, cu modificările vitezei la nivelul venei porte. Totuși, prezența sau absența varicelor esofagiene nu a influențat modificările de flux la nivel portal, iar vena ombilicală recanalizată s-a asociat cu majorarea vitezei fluxului portal doar în situații avansate. Astfel, a fost demonstrat că EDD este o modalitate tehnică neinvazivă în detectarea și caracterizarea complexității dereglărilor hemodinamice în hipertensiunea portală asociată cirozei hepatice, iar modificările hemodinamice înregistrate corelează cu severitatea maladiei.

Studii limitate sunt efectuate utilizând ca metode de referință biopsia hepatică și măsurarea directă a presiunii portale. O cercetare originală a fost efectuată de către Zhang și alții, care au corelat presiunea portală determinată intraoperator cu parametrii hemodinamici evaluați prin ecografie Doppler duplex color, studiind asocierea cu modificările morfologice și severitatea cirozei hepatice în concordanță cu scorul Child-Pugh. Rezultatele au demonstrat dereglări mai severe ale fluxului în venele hepatice la o presiune portală mai mare, asociată cu diminuarea vitezei în vena portă și creșterea indicilor de impedanță la nivelul arterei hepatice [156, 157]. Indicele damping calculat la nivelul venelor hepatice a corelat cu majorarea presiunii portale măsurată direct și cu gravitatea maladiei. Astfel, rezultatele obținute confirmă ipoteza că schimbările structurale morfologice avansate reduc considerabil complianța venelor hepatice și pot cauza aspectul curbei Doppler la acest nivel.

Numeroase studii de cercetare referitoare la acuratețea și fiabilitatea ecografiei Doppler duplex color pentru estimarea hipertensiunii portale la pacienții cu ciroză hepatică au fost efectuate de un grup de cercetători din Spania. Într-un studiu recent, care a avut scopul de a estima fluxul total hepatic evaluat prin EDD și compararea cu măsurarea gradientului presional determinat prin cateterizarea venelor hepatice, Berzigotti A. și alții au găsit o corelare bună între metode (1004 ± 543 ml/min prin EDD și, respective, 994 ± 415 ml/min prin GPVH), dar discrepanța în cazuri individuale a fost înaltă. Parametrii hemodinamici au avut o corelare slabă preponderent la pacienții cu funcția hepatică mult deprimată, care au avut o arterializare mai exprimată, astfel, estimarea fluxului hepatic prin EDD nu poate fi considerată de încredere în situațiile date. În cercetările publicate autorii s-au referit amănunțit și la metodologia măsurărilor efectuate prin EDD, menționând că divergențele majore în literatura de specialitate pot fi consecința utilizării tehnice incorecte a metodei [42]. Rezultatele acestor cercetări prevăd noi studii de utilizare combinată a EDD și elastografiei pentru evaluarea neinvazivă a modificărilor hemodinamice intrahepatice, ținând cont de limitele ecografiei Doppler duplex.

Scintigrafia hepatolienală. Scintigrafia secvențială evaluează contribuția portală de perfuzie hepatică, confirmă formarea sindromului hepatolienal prin diminuarea acumulării preparatului radiofarmaceutic în ficat și majorarea concentrației în splină. Sensibilitatea metodei în detectarea hipertensiunii portale în funcție de perfuzie portală este de 61,8% comparativ cu 66,7% pentru endoscopie. Contribuția portală pentru perfuzia ficatului a fost invers corelată cu scorul Child-Pugh ($r=0,53$, $p<0,001$), la timpul de protrombină ($r=0,52$, $p<0,001$) și la gradientul de presiune venoasă hepatică ($r=0,43$, $p<0,001$) și corelată pozitiv cu albuminemia ($r=0,42$, $p<0,001$). Scintigrafia secvențială servește ca test de diagnostic pentru hipertensiunea portală, ameliorând sensibilitatea generală a endoscopiei [57, 78, 92, 103].

Computer tomografia spiralată în regim de angiografie (CT). Metoda permite atât o vizualizare a modificărilor de parenchim, cât și a celor de perfuzie în sistemul venos port [118]. În calitate de instrument de diagnostic neinvaziv, deși este însoțită de iradiere, metoda are o utilitate largă în medicină; prin reconstrucție tridimensională permite o investigație detaliată a vascularizării abdominale, este informativă preponderent pentru evaluarea complicațiilor cirozei hepatice, cum ar fi colateralele portosistemice cu sângerare, carcinomul hepatocelular, cu sensibilitate de 84%-100% și specificitate de 90-100% în determinarea varicelor de dimensiuni mari. Pentru caracterizarea varicelor de dimensiuni mici, angio-CT rămâne inferioară endoscopiei digestive [121]. Este utilizată ca metodă de evaluare preoperatorie în centrele specializate, în scopul determinării traiectelor

varicelor în chirurgia electivă hepatică sau în transplantul hepatic [8, 17]. Metoda prezintă o acuratețe înaltă, dar are și dezavantaje privind expunerea la radiație, utilizarea preparatelor iodate, care pot avea și contraindicații. Angio-CT furnizează informație limitată referitoare la stadiile incipiente de ciroză. Având Se și Sp mediocre 77,1%-84,3% și, respectiv, 52,9%-67,6%, se consideră inferioară Fibroscanului în diagnosticul fibrozei precirotice. La etapa actuală nu există studii corelative între parametrii de perfuzie și GPVH cu evidențierea și stabilirea markerilor potențiali de risc pentru hemoragii variceale și răspuns la tratamentul hipertensiunii portale [112].

Imagistica prin rezonanța magnetică tridimensională cu contrastare dinamică (IRM). Cu ajutorul acestei metode se vizualizează aspectul macroscopic hepatic, colateralele gastroesofagiene, varicele esofagiene. Sub aspect funcțional, este posibilă studierea hemodinamicii în vena azigos, unde drenează colateralele gastroesofagiene, astfel obținând parametri suplimentari în evaluarea hipertensiunii portale. Unele studii cu folosirea rezonanței magnetice prezintă o corelare între majorarea fluxului în vena azigos și riscul de apariție a hemoragiei variceale, dar nu în toate cazurile, parțial din motivul dificultăților tehnice de diferențiere a fluxului derivat din varice și cel original din alte colaterale. Unii cercetători au folosit rezonanța magnetică tridimensională cu contrast în scopul studierii anatomiei și hemodinamicii venoase portale prin comparație cu venografia portală indirectă și ecografia Doppler. O corelare bună s-a constatat între rezultatele rezonanței magnetice și EDD, dar calitatea imaginii prin venografie a fost inferioară celei obținute prin rezonanță magnetică. În cadrul studiului au fost evidențiate și dezavantaje ale IRM angiografiei referitoare la vizualizarea mai dificilă a venei splenice în direcția axială a imaginii și artefacte în faza arterială de la organele adiacente [68, 134].

1.4. Strategii imagistice actuale de diagnostic al hipertensiunii portale și evaluarea răspunsului terapeutic

Pentru stabilirea cu certitudine și într-un mod neinvaziv a diagnosticului de hipertensiune portală în practică se recurge la tehnicile de prima linie, care includ examenul clinic, parametrii de laborator, endoscopia, scintigrafia, ecografia abdominală convențională și Doppler. Metodele imagistice mai sofisticate cum ar fi CT angiografia și IRM, Fibroscanul sunt folosite în caz de necesitate, mai frecvent pentru diagnosticul diferențiat, precum și pentru caracterizarea evoluției bolii hepatice sub tratament [152, 153]. Este necesar de subliniat faptul că niciuna dintre metodele enumerate nu înlocuiește măsurarea gradientului presional în venele hepatice și screeningul

endoscopic al varicelor esofagiene, dar cu siguranță facilitează managementul clinic al pacienților cu ciroză hepatică și furnizează informații valoroase de prognostic [25, 49, 111, 116].

Odată cu creșterea presiunii portale peste valoarea critică, riscul apariției complicațiilor crește progresiv. S-a menționat că varicele esofagiene apar la o presiune portală de 10 mm Hg, iar probabilitatea hemoragiei variceale la circa 12 mm Hg. Studii longitudinale au demonstrat că diminuarea presiunii portale sub 12 mm Hg sub acțiunea tratamentului farmaceutic a dus la o îmbunătățire în evoluția maladiei hepatice, prevenirea hemoragiilor variceale și chiar diminuarea în dimensiuni a ectaziilor variceale. Micșorarea cu 20% a presiunii portale comparativ cu nivelul inițial poate fi asociată cu risc mai mic de dezvoltare a ascitei, peritonitei bacteriale spontane, sindromului hepatorenal, dar și cu deces, astfel demonstrând reversibilitatea sindromului de hipertensiune portală și necesitatea corecției precoce [37, 74, 89,].

Doar prezența semnelor clinice în cirozele compensate nu este suficientă pentru selecția pacienților cu hipertensiune portală importantă sub aspect clinic [151]. Numeroase studii sunt publicate în scopul de a elabora scoruri biochimice sau combinate pentru evaluarea predicției avansării leziunilor hepatice [18, 97, 106, 125, 132]. Peste 20 de scoruri biochimice au fost validate ca markeri indirecti ai fibrozei hepatice, inclusiv indicatori de citoliză, colestază, de hipersplenism. Printre ele o aplicabilitate practică și-a găsit Fibrotestul combinat cu raportul asataminotransferaza la numărul de trombocite, AUROC fiind de 0,92. Scorul Child-Pugh are o corelare bună cu GPVH, preponderent în cirozele compensate [136]. Recent a fost acceptată spre utilizare, conform consensus Baveno IV, clasificarea cirozei hepatice în 4 stadii. Stadiul I: fără varice, fără ascită; stadiul II: cu varice, fără ascită; stadiul III: cu ascită cu sau fără varice; stadiul IV: cu hemoragie variceală cu sau fără ascită [61].

Tratamentul hipertensiunii portale, atât farmacologic, cât și endoscopic, chirurgical, este în funcție de scenariul individual al pacientului, fiind asimptomatic, fără episod de hemoragie, sau după hemoragie, sau pentru profilaxia hemoragiilor repetate [31, 113]. Anume aceste diferențe în evoluția naturală a hipertensiunii portale influențează conduita curativă [1, 4, 144, 146].

Măsurarea gradientului de presiune venoasă prin cateterismul venelor hepatice furnizează informații valoroase în diagnosticul pozitiv, dar totodată modificările GPVH în timpul tratamentului au o semnificație importantă în ghidarea pacienților cirofici. Cu toate acestea, în practica clinică tehnica are dezavantajul de a fi invazivă, cu potențial de complicații și necesită o expertiză tehnică cu disponibilitate limitată. Prin urmare, măsurarea presiunii portale este singura modalitate de

încredere, de observare a pacienților pe betablocante [98, 113, 145]. Ca metodă, determinarea GPVH este relativ invazivă, măsurările sale repetate nu sunt practice pentru utilizarea clinică de rutină [123]. Estimarea hemodinamică portală folosind EDD are un potențial, care atestă o corelație, chiar dacă nu este perfectă, cu presiunea portală. În acest sens, EDD poate evita multe dintre aceste limitări, deoarece, ca procedură, este simplă și neinvazivă. Datele din literatura de specialitate sunt sărace și contradictorii privind rolul EDD în evaluarea efectului cronic al betablocantelor asupra presiunii portale la cirofici cu hipertensiune portală. Variabilitatea rezultatelor se datorează unor factori, cum ar fi etiologia cirozei, stadiul bolii hepatice, prezența sau absența hemoragiilor variceale, lipsa de informații cu privire la medicamente concurente și / sau comorbidități, medicația folosită și doza acesteia, precum și indicii evaluați, de exemplu, venoși sau arteriali [23, 66, 124, 139, 142].

Rata de sângerare a varicelor este raportată a fi de aproximativ 5-15% pe an de la varice care nu au sângerat și aproximativ 50-60% la 1 an de la varice, cu un episod de hemoragie variceală. Datele pe termen lung sunt necesare pentru a evalua corelarea efectului hemodinamic cu rezultatele clinice, cum ar fi rata de sângerare și de supraviețuire. Cel mai bun parametru pentru a evalua efectul acut de betablocante asupra presiunii portale este viteza fluxului de sânge în VP, deoarece nu există nicio variație semnificativă în diametrul VP și secțiunea transversală la cirofici. Schepke M. și al. au studiat 11 pacienți cirofici cu hipertensiune portală și varice esofagiene. GPVH și măsurarea vitezei fluxului sangvin portal au fost estimate la momentul inițial și la fiecare 30 de min. după 40 mg, pe cale orală propranolol pentru următoarele 4 ore. Răspunsul la propranolol a fost definit ca o reducere a GPVH >20% în cursul perioadei de 4 ore. Cu o reducere de >20% a vitezei fluxului sangvin portal în 120 min. după administrarea orală a propranololului, EDD ar putea identifica non-răspunsul cu o sensibilitate de 86%, o specificitate de 100%, precum și VPP de 90% [123]. Într-un alt studiu, măsurările GPVH au fost comparate cu indicii pulsali și rezistivi ai arterei mezenterice superioare și arterei femurale la 26 de pacienți cirofici cu hipertensiune portală și varice esofagiene. Măsurările au fost făcute la momentul inițial și apoi după administrarea intravenoasă a 0,01 mg / kg de propranolol. O diminuare a vitezei fluxului în artera mezenterică superioară cu peste 20% și creșterea indicelui pulsali cu peste 15% a avut o precizie de 91 și, respectiv, 83% în estimarea răspunsului la betablocante (reducere a GPVH >20%) [144, 146].

În această ordine de idei, la momentul actual nu există un parametru izolat neinvaziv cu utilitate practică răspândită, atât pentru diagnosticul HTP asociate cirozei hepatice, cât și pentru estimarea eficacității răspunsului la tratament. Rămâne actuală necesitatea dezvoltării unei tehnici

care ar oferi o estimare precisă a presiunii portale sau un marker surogat cu o corelație strânsă cu GPVH.

Cercetările dedicate problemei HTP în Republica Moldova (Anghelici Gh., Cazacov V., Tcaciuc E.) și datele din literatură susțin, că diagnosticul pozitiv al complicațiilor HTP este în primul rând imagistic și se bazează pe tehnici instrumentale, inclusiv examen eco-Doppler, a căror aplicare și reproducere ulterioară pot fi standardizate [1, 2, 5, 8, 26]. Conform ghidurilor elaborate în cazurile incerte se apelează la tehnici imagistice și de laborator complementare. Astfel, protocolul de examinare elaborat cuprinde endoscopia digestivă, cu scopul de a determina varicele esofagiene și gradul lor, ecografia Doppler a axului vascular portal, cu utilizarea analizei spectrale, examenul scintigrafic hepatosplenic și, după caz, CT în regim angiografic, cu evidențierea modificărilor circulației portohepatice și lienale [9, 71, 85]. În cadrul cercetărilor efectuate au fost stabilite normativele autohtone ale parametrilor Doppler pe versantul arterial și venos în bazinul hepatolienal cu standardizarea condițiilor tehnice de examinări vasculare prin ecografie Doppler duplex color [19].

Monitorizarea realizată prin ecografie abdominală standard și Doppler este efectuată la fiecare 6 luni de către personalul medical experimentat. Se recomandă o urmărire mai strictă, la 3-6-12 luni, în următoarele situații: atunci când se detectează tromboze venoase în bazinul venei porte, în cadrul programelor de urmărire postepisod hemoragic sau după terapii antivirale, intervenții chirurgicale și în cazul pacienților aflați pe lista de așteptare pentru transplant, în care screeningul urmărește progresia bolii hepatice cu scopul stabilirii priorităților pe lista de transplant. Un rol crucial în atingerea obiectivelor enumerate îl are examenul imagistic complex, cu stabilirea gradului modificărilor morfopatologice și a hemodinamicii portohepatice și splenice.

Un studiu realizat de Hotineanu V. și asociații a arătat că 30% dintre adulții asimptomatici aveau trombi ocuți descoperiți prin intermediul ecografiei [5]. Pacienții cu HTP asociată cu CH care au fost tratați chirurgical au beneficiat de tratament complex medical endoscopic tradițional, care se axează, pe de o parte, pe diagnosticul stadiului de hepatodepresie, iar pe de altă parte, pe riscul de apariție a complicațiilor. În ultimii ani au fost analizate diferite criterii pentru a determina cât mai eficient răspunsul terapeutic. Conform unui studiu al lui Cazacov V., care a urmărit postterapeutic un număr de 565 de cazuri de pacienți cirofici operați pentru HTP în cadrul secției de chirurgie hepatobiliopancreatică, Spitalul Clinic Republican (SCR), complicațiile evolutive ale bolii hepatice (hemoragia digestivă superioară, peritonita bacterial-septică, encefalopatia portală, trombozele pe

axul venos portal) apar cu precădere în primii trei ani de urmărire postterapeutică a pacientului cirotic operat, cu o curbă de apariție lineară fără tendința de inflexiune în timp. În cadrul cercetării au fost validate multiple protocoale de urmărire a pacientului tratat de HTP în CH [4].

Urmărirea pe termen lung a pacienților hepatici a permis identificarea unor complicații specifice tardive. Asocierea unor investigații de laborator și imagistice se va face în funcție de categoria de risc conferită, de tipul de terapie urmat și de efectele secundare tardive [60]. Evaluarea sistematică va trebui să țină cont de tipurile de terapii urmate (antivirală, endoscopică, chirurgicală, multimodală), precum și de diversele probleme medicale și psiho-sociale care pot fi anticipate, în funcție de tratamentul urmat și de stadiul evolutiv al bolii. Cunoașterea acestor efecte le permite clinicienilor dezvoltarea unor strategii pe termen lung de urmărire și promovare a unor conduite, pentru a minimaliza aceste complicații. Imagistica medicală are rol primordial în diagnosticul HTP, în particular, în diferențierea cauzelor, în stabilirea gestului terapeutic, candidaților cu indicație chirurgicală și în orientarea tipului de intervenție în funcție de aspectul imagistic. Prin simplitatea sa tehnică, ecografia a devenit procedeul ideal pentru urmărirea evoluției HTP și, în special, o metodă de screening și de bilanț postterapeutic. Rigoarea interpretării imagistico-clinico-endoscopice în reuniuni multidisciplinare determină eficiența selectivă a pacienților eligibili pentru un tratament curativ, supravegherea și evaluarea în evoluție, alegerea unor metode de tratament și terapii combinate.

Totuși, trebuie subliniat că eficiența ecografiei convenționale, în scară gri, este redusă în constatarea efectelor terapiei HTP în CH, deoarece nu este capabilă să diferențieze toate complicațiile, îndeosebi cele tromboembolice, apărute la diferite etape postterapeutice. Informații suplimentare furnizează tehnicile Doppler color și pulsatil, care permit estimarea statusului hemodinamic funcțional [148]. Așadar, utilitatea metodelor imagistice de diagnostic al HTP este evidentă, iar corelațiile dintre acestea necesită studii prospective, deoarece se întâlnesc mai multe aspecte care se intercondiționează reciproc, fiecare având importanța sa. La momentul actual nu există însă un consens asupra metodei imagistice optime, utilitatea lor în algoritmul diagnostic ține cont atât de acuratețea fiecărei metode, cât și de costul explorării, de contraindicațiile acestora și disponibilitatea echipamentelor. Utilizarea combinată a tehnicilor aduce un plus semnificativ de informație, care, în timp, ar putea câștiga un loc din ce în ce mai important în schemele și protocoalele internaționale de diagnostic. În literatura publicată în țara noastră nu am găsit nicio altă comunicare privind explorarea complexă ecografică a sistemului port, personalizarea structurii anatomice vasculo-portale și caracterizarea stării funcționale a parenchimului hepatic, prin

elaborarea unei fișe informatizate de monitorizare a pacientului hepatic. Aspectele prezentate au justificat efectuarea prezentului studiu.

Scopul studiului

Cercetarea comparativă a metodelor imagistice pentru optimizarea strategiei actuale de diagnostic imagistic al hipertensiunii portale în ciroza hepatică, în vederea de a ameliora monitorizarea și aplicarea tratamentului ajustat.

Obiectivele studiului

1. Analiza comparativă a metodelor neinvazive imagistice utilizate în evaluarea hipertensiunii portale în ciroza hepatică.
2. Determinarea valorilor discriminante ale parametrilor ecografiei Doppler în estimarea hipertensiunii portale în ciroza hepatică.
3. Corelarea parametrilor eco-Doppler cu stadiile cirozei hepatice și complicațiile sale în evaluarea dinamică a hipertensiunii portale.
4. Crearea scorului eco-Doppler pentru cuantificarea severității dereglărilor hemodinamice ale hipertensiunii portale în ciroza hepatică, utilizând un model matematic complex.
5. Elaborarea unui algoritm optimizat al strategiei de diagnostic imagistic al hipertensiunii portale în ciroza hepatică.

1.5. Concluzii la capitolul 1

1. Morbiditatea sporită, caracterul evolutiv și diagnosticul deseori controversat al hipertensiunii portale în ciroză hepatică determină în continuare necesitatea unor studii pentru identificarea și validarea de noi markeri și metode de diagnosticare neinvazive, inclusiv imagistice.
2. Actualmente, nicio metodă imagistică nu oferă acuratețea dorită în diagnosticul hipertensiunii portale cirogene și complicațiilor sale. Prin prisma recentelor publicații în domeniu se impune un diagnostic riguros imagistic al HTP, util și informativ în determinarea severității acestuia și monitorizarea modificărilor hemodinamicii portale sub tratament.
3. Cu toate că există un acord comun privind utilitatea ecografiei Doppler ca metodă care furnizează informații utile și prezintă rezultate de diagnostic promițătoare, lipsește un consens în ceea ce privește parametrii credibili pentru evaluarea severității HTP la diferite etape ale bolii hepatice cronice.
4. Studiile publicate susțin în unanimitate că lipsa unui standard de cuantificare a modificărilor HDP este responsabilă pentru rezultatele insuficiente/contradictorii oferite de protocoalele

actuale de conduită a hipertensiunii portale. Se presupune că elaborarea și implementarea unui scor bazat pe parametri Doppler discriminanți ar îmbunătăți rezultatele evaluării imagistice a pacientului cu HTP în ciroza hepatică.

5. În acest context, pentru a spori eficiența, dar și a facilita interpretarea obiectivă a modificărilor HDP posttratament, se impune implementarea unui protocol de screening cu evaluare imagistică complexă postterapeutică.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a cercetării

Studiul clinic controlat a fost realizat în cadrul Catedrei de Radiologie și imagistică, în care au fost incluși pacienți internați și tratați în Spitalul Clinic Republican, Departamentul Medicina Internă, Disciplina Gastroenterologie, secția hepatologie, Catedra Chirurgie nr. 2, secția de chirurgie hepatobiliopancreatică în perioada 2012-2016. Cercetarea științifică s-a bazat pe acumularea de informații de diagnosticare prospective și retrospective, cu o analiză comparativă și corelativă ulterioară a rezultatelor clinico-imagistice. În lotul de studiu au fost incluși 222 de pacienți diagnosticați cu ciroză hepatică asociată cu hipertensiune portală, care au fost divizați în lotul de cercetare – 111 pacienți investigați prin endoscopie, scintigrafie, Fibroscan, angio-CT și ecografie convențională și în regim Doppler duplex color și 111 pacienți care au constituit lotul de control și au fost investigați prin ecografie convențională, endoscopie, scintigrafie, Fibroscan, angio-CT.

În cadrul cercetării a fost inclus și un lot aparte de pacienți cu hepatite cronice de etiologie virală în diferite stadii de fibroză (n=44), stabilită pe bază de Fibroscan, la care au fost analizate modificările hemodinamice doar prin ecografia Doppler, pentru identificarea indicatorilor cu acuratețe înaltă, care caracterizează metoda, și determinarea valorilor discriminante în delimitarea cirozei hepatice de stadiile preciroice.

Pentru a realiza scopul și obiectivele cercetării, a fost efectuat un studiu de diagnostic. Numărul necesar de pacienți pentru cercetare s-a calculat în baza următoarei formule:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}, \quad (2.1)$$

unde:

P_0 – Conform datelor bibliografice [31, 45, 59], reușita diagnosticării cirozei hepatice prin aplicarea metodelor de diagnostic: ecografia convențională, endoscopia, scintigrafia constituie în medie 65,0% ($P_0=0,65$);

P_1 – În lotul de cercetare pacienții cu ciroză hepatică vor fi investigați prin metoda ecografie Doppler duplex color. Presupunem că reușita depistării va fi de 85,0% ($P_1=0,85$)

$$P = (P_0 + P_1)/2=0,75, \quad (2.2)$$

Z_{α} – valoarea tabelară. Când semnificația statistică este de 95,0%, coeficientul $Z_{\alpha}=1,96$;

Z_{β} – valoarea tabelară. Când puterea statistică a comparației este de 90.0%, atunci coeficientul $Z_{\beta} = 1,28$;

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

Introducând datele în formulă, am obținut

$$n = \frac{1}{(1 - 0.1)} \times \frac{2(1.96 + 1.28)^2 \times 0.75 \times 0.25}{(0.65 - 0.85)^2} = 109, \quad (2.3)$$

Așadar, lotul de cercetare L_1 a inclus 111 pacienți cu ciroză hepatică la care diagnosticul a fost stabilit prin aplicarea metodei ecografie Doppler duplex color.

Lotul de control L_0 a inclus 111 pacienți cu ciroză hepatică, la care diagnosticul a fost stabilit prin aplicarea următoarelor metode: ecografie convențională, endoscopie, scintigrafie, Fibroscan, angio-CT.

Pentru realizarea obiectivelor propuse pacienții au fost selectați pe baza unor criterii de includere:

Criteriile de includere a pacienților în studiu au fost:

- pacienți diagnosticați cu hipertensiune portală în ciroza hepatică de diverse etiologii pe baza examenului clinic, de laborator și imagistic în SCR;
- acordul pacientului de participare în studiu;
- vârsta de peste 18 ani în cazul ambelor sexe;
- pacienți sub tratament hepatotrop, sindromal, aflați în evidența medicului specialist.

Criteriile de excludere din cercetare au fost:

- vârsta pacienților până la 18 ani;
- femeile însărcinate;
- pacienții cu hipertensiune portală pre- și posthepatică;
- prezența carcinomului hepatocelular;
- alte afecțiuni organice invalidante.

În scopul evaluării aportului ecodopplerografiei în cadrul managementului diagnostic al pacientului cu BHC, în cadrul studiului a fost elaborat un chestionar, prin intermediul căruia au fost colectate date și evaluate aspectele clinico-biologice și instrumentale la persoanele cu hipertensiune portală asociată cirozei hepatice. Structura cercetării este prezentată în figura 2.1

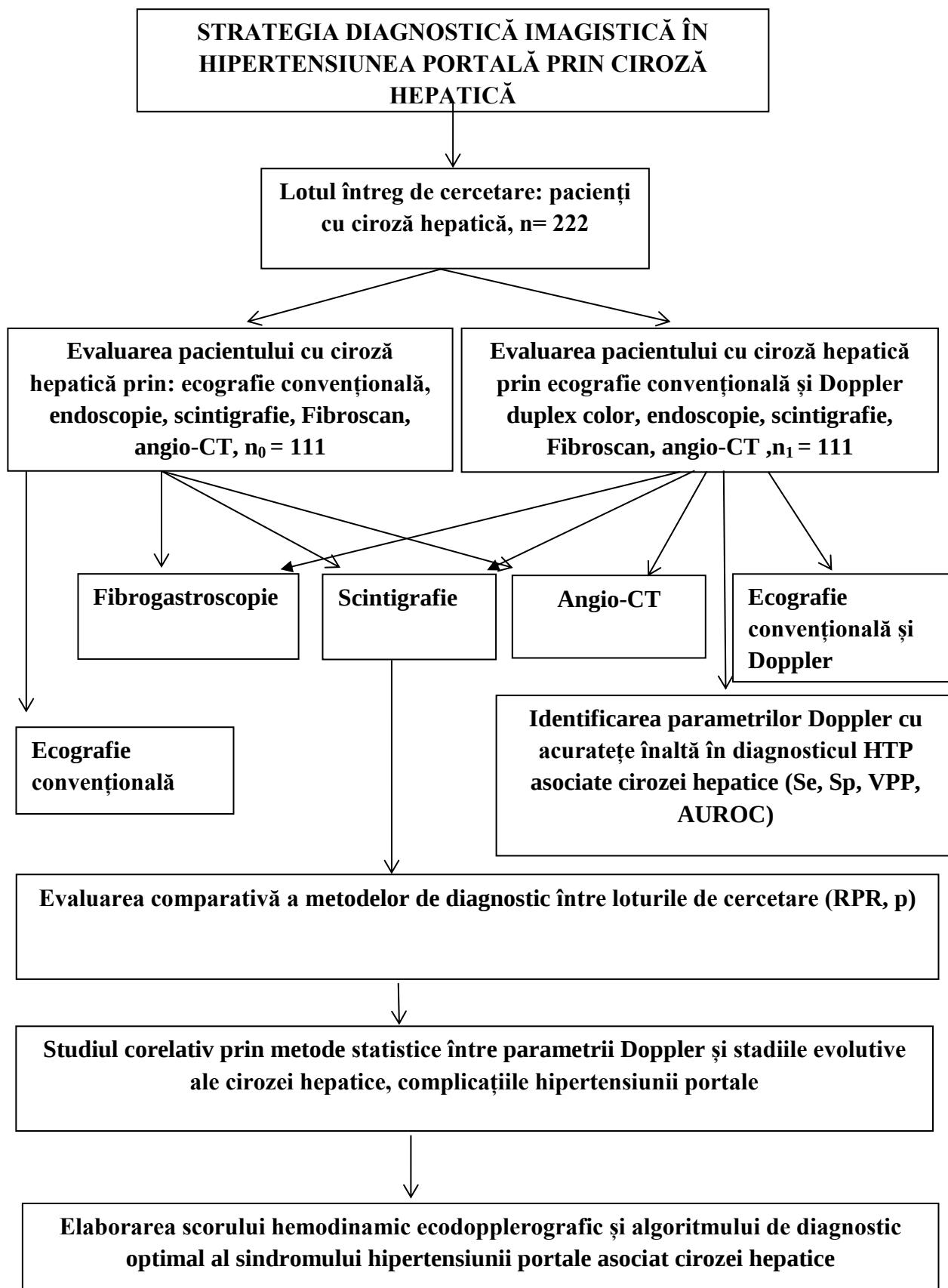


Figura 2.1. Structura cercetării

2.2. Metode clinice și instrumentale de diagnostic

Gradul depresiei hepatice la toți pacienții incluși în cercetare a fost cuantificat folosind scorul Child-Pugh (bilirubina totală, albumina serică, protrombina, encefalopatia hepatică, ascita), astfel atribuind 5-6 puncte pentru clasa Child A, 7-9 puncte pentru clasa Child B și 10-15 puncte pentru clasa Child C. Etiologia cirozelor hepatice a fost stabilită prin determinarea markerilor virali, testelor imunologice. Severitatea sindromului de hipersplenism a fost determinată conform nivelului citopeniei, în 3 grade: ușor (eritrocite $>3,5 \times 10^{12}/l$, leucocite $>4 \times 10^9/l$, trombocite $100-150 \times 10^9/l$), mediu (eritrocite $3-3,5 \times 10^{12}/l$, leucocite $3-4 \times 10^9/l$, trombocite $70-100 \times 10^9/l$), sever (eritrocite $<3 \times 10^{12}/l$, leucocite $<3 \times 10^9/l$, trombocite $70 \times 10^9/l$).

Caracterizarea varicelor esofago-gastrice a fost efectuată prin endoscopie digestivă superioară, utilizând un videoendoscop OLIMPUS GIF 200 (Olympus, Japonia). Ectaziile variceale au fost clasificate în 3 grade după Șerținger A. (1986) ca gradul I (vene vizibile cu dificultate, dispar la insuflație, diametrul 2-3 mm; gradul II (ușor vizibile, diametrul 4-5 mm); gradul III (ocupă parțial lumenul esofagian, diametrul peste 5mm). Conform consensus Baveno IV, cuantificarea gravității hipertensiunii portale s-a făcut prin următoarea stadializare: stadiul I – fără varice, fără ascită; stadiul II – cu varice, fără ascită; stadiul III – cu ascită cu sau fără varice; stadiul IV – cu hemoragie variceală cu sau fără ascită. Stadiile I și II corespund cirozelor compensate, iar stadiile III și IV celor decompensate. În această viziune elementul care face diferența dintre compensat și decompensat este ascita.

Toți pacienții incluși în cercetare au fost investigați conform fișei de evaluare și supraveghere imagistică elaborată pentru asigurarea unei integrități de interpretare a rezultatelor obținute (Anexa nr.1). Majoritatea pacienților incluși în studiu, 190 la număr (86%), au fost supuși unui examen de scintigrafie hepatolienală pentru confirmarea prezenței sindromului hepatolienal și evidențierea contribuției perfuziei portale. Gradul de rigiditate hepatică prin intermediul Fibroscan a fost evaluat pe un lot de 84 de pacienți.

- Gradul – F0-F1-2,5-7 kPa
- Gradul – F1-F2-7,1-9.5 kPa
- Gradul – F2-F3-9,5-12 kPa
- Gradul – F3-F4-12-15 kPa
- Gradul – F4 (ciroză) – peste 15 kPa

Examenul ecografic a fost realizat la aparatele Logiq E9, Voluson E8, utilizând sonda liniară cu frecvența de 7-10 MHz și sonda convex cu frecvența de 3,5-5 MHz prin acces transabdominal. Toți pacienții la început au fost examinați în regim real bidimensional, cu utilizarea ulterioară a tehnicilor Doppler color și Doppler spectral. Prin examenul bidimensional a fost studiat aspectul morfologic al ficatului, splinei, cu evidențierea structurii parenchimatoase, omogenității. Prin intermediul sondei liniare a fost descris aspectul conturului hepatic, cu specificarea prezenței boselării capsulei ficatului. În regim real au fost măsurate dimensiuni liniare ale ficatului, splinei, inclusiv aria splinei, descrierea splinelor accesorii. Dimensiunile vaselor în bazinul spleno-portal, de asemenea, au fost evaluate în regim real cu suspendarea pe un timp scurt a respirației: vena portă și artera hepatică în secțiunea epigastrică oblică în loc standard, vena și artera lienală prin abordul lateral stâng, în hilul splinei. Cuantificarea ascitei a fost bazată pe cantitatea de lichid liber în cavitatea abdominală: gradul I – vizualizarea lichidului în locuri „capcană”, gradul II – vizualizarea în părțile declive, gradul III – vizualizarea panabdominală.

Examenul Doppler în regim color și power a fost utilizată pentru identificarea mai facilă a vaselor abdominale, pentru evaluarea permeabilității vasculare, stabilirea sediului trombozelor, evidențierea colateralelor portosistemice și direcției fluxului sangvin. Examenul Doppler în regim spectral a permis măsurarea unui șir de parametri velocimetrici și de volum, estimarea indicilor de pulsilitate (PI) și rezistență (RI), care descriu modificările hemodinamice atât pe versantul arterial, cât și pe cel venos. Unghiul de insonație a fost de 50°-55°, valorile minime ale filtrului de 50 MHz, iar eșantionul Doppler a acoperit $\geq 50\%$ diametrul vascular. Studiul fluxurilor atât la nivel venos, cât și arterial s-a bazat pe obținerea curbei spectrale și conturarea ei manuală cu determinarea vitezei maxime ponderate în timp. Urmând recomandările EFSUMB, viteza medie ponderată în timp (VMPT) a fost obținută prin multiplicarea vitezei maxime ponderate în timp cu 0,57 pentru vene și, respectiv, cu 0,62 pentru artere. Astfel, volumul fluxului sangvin (Volum flow) atât la nivel venos, cât și arterial a fost calculat conform formulei:

$$\text{Volum flow (ml/min)} = \text{aria vasului} \times \text{VMPT (cm/s)} \times 60, \quad (2.4)$$

În cadrul studiului hemodinamicii vasculare au fost, de asemenea, utilizați următorii indicatori pentru evaluarea HDP în ciroza hepatică:

$$- \quad IC = PR^2 / \text{Vit. medie vena portă (cm/s)} \quad (\text{Moriyasu, 1986}), \quad (2.5)$$

$$- \quad ISP = V. \text{ flux. v. lienală} / V. \text{ flux. v. portă} \times 100\% \quad (\text{Sato, 1996}); \quad (2.6)$$

$$- \quad IHTP = RI \text{ art. hepatică} \times 0,69 \times RI \text{ art. lienală} \times 0,87 / \text{Vit. med. V. portă} \quad (\text{Li Zhang/PhD; Yun-You Duan PhD, 2007}); \quad (2.7)$$

– IVP = Vit. med. vena portă / PI art. hepatică (Iwao 1997); (2.8)

Angio-CT a fost efectuată într-un număr limitat de cazuri (28) selecționate din lotul de cercetare, preponderent pentru alegerea pacienților de interes chirurgical pentru splenopatia portală hipertensivă. Investigațiile au fost efectuate la aparatul Toshiba Aquilon 64 slises. Accentul primordial a fost pus pe evaluarea prin tomografie a rezervei funcționale hepatice, efectuând volumetria ficatului și divizând ciroza în 4 grade (Rong–Tu, 2007). De asemenea, în regim de angiografie selectivă au fost determinate localizarea și extinderea vaselor colaterale porto-sistemice (vena gastrică stângă, venele gastrice scurte, varicele esofagiene și paraesofagiene, șunturile splenorenale și gastorenale, venele paraombilicale și ale peretelui abdominal anterior). Prin examenul tomografic s-a realizat o evaluare detaliată a morfologiei hepatice cu personificarea arborelui vascular individual la fiecare pacient.

2.3. Caracteristica generală a loturilor de cercetare

În lotul de cercetare au fost incluși 222 de pacienți diagnosticați cu ciroză hepatică asociată cu hipertensiune portală, dintre care 111 pacienți au alcătuit lotul de bază, fiind investigați complex clinic, teste de laborator și imagistic, inclusiv prin ecografie Doppler duplex color, și 111 pacienți au alcătuit lotul de control. Aceștia au beneficiat, de asemenea, de un spectru larg de investigații, cu excepția ecografiei Doppler duplex color. Vârsta medie a pacienților din lotul de bază a constituit $48,4 \pm 4,7$ ani și nu s-a deosebit semnificativ de vârsta pacienților din lotul de control – $53,7 \pm 4,7$ ani ($p > 0,05$). Vârsta medie înregistrată în sublotul cu hepatite cronice a fost de $50 \pm 1,16$ ani, iar distribuția pe sexe a fost următoarea: femei 28 (64%), bărbați 16 (36%).

Deoarece ciroza hepatică este o maladie care afectează populația atât urbană, cât și rurală, în ambele loturi de studii nu a fost stabilită o diferență semnificativă a ponderii pacienților conform mediului de trai ($p > 0,05$), ceea ce ne permite să evaluăm obiectiv loturile de cercetare. Astfel, din mediul rural în lotul de studiu au fost incluși 50 de pacienți ($45 \pm 4,72$ %) și din mediul urban 61 de pacienți ($55 \pm 4,72$ %). În lotul de control au fost incluși 63 ($56,8 \pm 4,7\%$) de pacienți din mediul rural și 48 ($43,2 \pm 4,7\%$) din mediul urban.

În urma analizei efectuate nu s-a observat o diferență semnificativă în loturile comparate nici după sexul pacienților ($p > 0,05$), astfel, femeile în lotul de bază constituie 65 de persoane ($58,5 \pm 4,7\%$), iar bărbații 46 ($41,5 \pm 4,7\%$), respectiv, în lotul de control numărul femeilor incluse în cercetare a fost de 60 ($54,1 \pm 4,73\%$), iar cel al bărbaților de 51 ($45,9 \pm 4,73\%$). Astfel, după acest criteriu, considerăm loturile omogene.

În etiologia cirozelor hepatice un rol important are infecția virală. Ea constituie ponderea cea mai mare și în loturile de cercetare din acest studiu, fiind prezent deseori nu doar un virus, ci și infecții combinate. De asemenea, etiologia toxică, de origine metabolică, și nu în ultimul rând etanolică își are reflectare la pacienții din ambele loturi comparate. În cazuri izolate a fost prezentă și componenta autoimună combinată cu infecția virală, la fel, ciroza biliară primară. În cadrul ponderii infecțiilor virale nu s-a observat o diferență semnificativă ($p > 0,001$), doar infecția cu virusul B a fost mai frecvent întâlnită în lotul de control ($p < 0,05$) (Tabelul 2.1).

Tabelul 2.1. Ponderea factorilor etiologici în loturile de cercetare

Etiologia	Lotul L1 (n1=111)		Lotul L0 (n0=111)		P1,0
	Abs.	P1±ES1(%)	Abs.	P0±ES0(%)	
HCV	34	30,6±4,38	32	27±4,22	>0,001
HBV	19	16,2±3,5	31	27,9±4,26	<0,05
HBV+HCV	19	17,1±3,58	17	15,3±3,42	>0,001
HBV+HDV	23	20,7±3,85	14	12,6±3,15	>0,05
HBV+HDV+HCV	3	2,7±1,54	3	2,7±1,54	>0,001
HCV+autoimună	2	1,8±1,26	1	0,9±0,90	>0,001
Ciroză biliară primară	1	0,9±0,90	1	0,9±0,90	>0,001
Toxică	10	9,0±2,72	12	11,4±3,14	>0,001

În ambele loturi au fost prezenți atât pacienți tratați medicamentos, cât și un număr mai mic de pacienți examinați la distanță mai mult de un an după splenectomie și nu s-a observat o diferență semnificativă între loturi ($p > 0,05$). Tratament medicamentos în lotul de bază au urmat 95 de pacienți (85,6±3,33%), în lotul de control 96 de pacienți (86,5±3,24%), după splenectomie în lotul de studiu au fost examinați 16 pacienți (14,4±3,33%), în lotul de control 15 pacienți (13,5±3,245). Astfel, omogenitatea loturilor după conduita curativă permite o evaluare obiectivă a metodelor de diagnostic utilizate.

Urmărind obiectivele trasate, pacienții au fost repartizați conform scorului Child-Pugh. Întregul lot de cercetare a cuprins 94 de pacienți (42%) din clasa A, 93 de pacienți (41.8%) din clasa B și 35 de pacienți (15.7%) din clasa C (Figura 2.2).

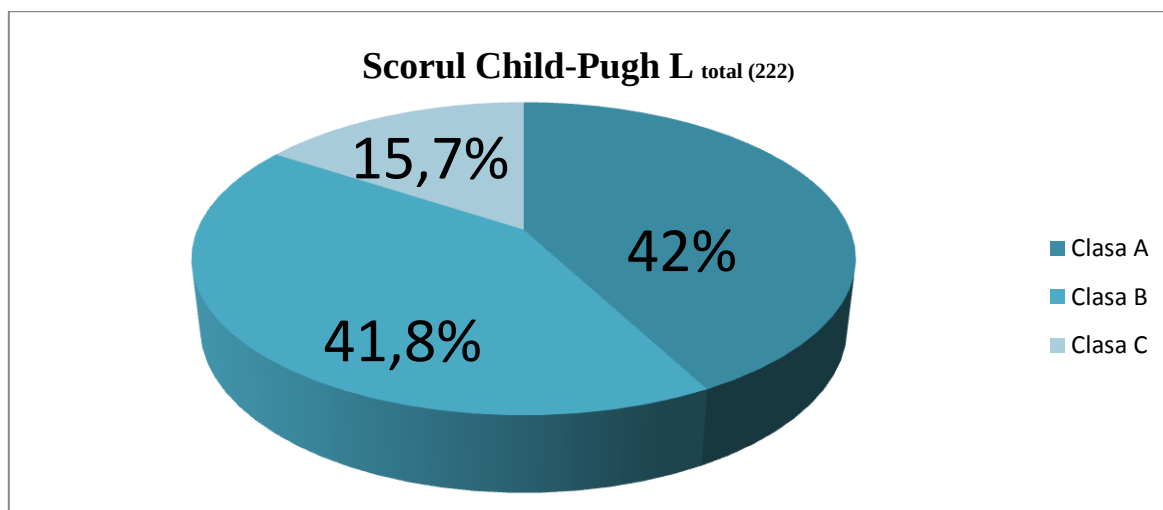


Figura 2.2. Repartizarea pacienților în lotul de cercetare conform scorului Child-Pugh

2.4. Metode de analiză matematico-statistică a rezultatelor obținute

Analiza datelor s-a realizat utilizând componenta Excel a suitei Microsoft Office 2003 și programul EpiInfo 7.1. cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe. Veridicitatea cercetării efectuate a fost asigurată printr-o gamă largă de procedee statistice conform obiectivelor propuse – diferența de varianță Anova și testul Kruskal-Wallis, iar relația între diferiți parametri prin coeficienții de corelație Spearman [10, 14]. La prelucrarea statistică s-a aplicat un set de operații efectuate prin procedee și tehnici de lucru specifice:

- sistematizarea materialului faptic brut, realizat prin procedee de centralizare și grupare statistică, după parametri și niveluri, în urma cărora s-au obținut indicatorii primari și seriile de date statistice;
- calcularea indicatorilor derivați în funcție de forma de repartizare, excluzând valorile excepționale, și anume, indicatorii centrali ai dispersiei și variației, indicatorii intensivi și extensivi, coeficientul Student;
- măsurarea gradului de intensitate a legităților statistice s-a efectuat folosind coeficientul de corelație;
- s-au calculat indicatorii de sensibilitate, specificitate, raporturile de probabilitate pozitive și negative, intervalele de încredere, aria sub curbele ROC (AUROC) și acuratețea diagnosticării.

- estimarea parametrilor și verificarea ipotezelor statistice s-a efectuat prin calcularea erorilor, folosind criteriul „t” și gradul de veridicitate „p”;
- prezentarea datelor statistice s-a realizat prin procedee tabelare și grafice, inclusiv curbele ROC.

Pentru analiza comparativă a indicatorilor obținuți în loturile de cercetare în funcție de metodele instrumentale au fost aplicate tehnici statistico-matematice (rate, indicatori de proporție, valori medii etc.). Veridicitatea indicatorilor a fost determinată prin calcularea erorilor standard.

Interpretarea s-a făcut în felul următor: dacă valoarea lui „t calculat” este mai mare decât valoarea lui „t tabelar,” atunci diferența dintre cele două valori medii sau dintre cele două probabilități este semnificativă din punct de vedere statistic:

- „t calculat” > „t tabelar” = diferență statistică semnificativă. Dacă, din contra, valoarea lui „t calculat” este mai mică decât valoarea lui „t tabelar”, atunci diferența dintre cele două medii sau dintre cele două probabilități este nesemnificativă din punct de vedere statistic;
- „t calculat” < „t tabelar” = diferență nesemnificativă. Pentru exemplificare și verificare, în același timp, vom lua aceleași exemple pe care le-am prezentat, sub aspectul semnificației diferenței și cu ajutorul erorii diferenței.

RPR (raportul probabilității relative), indicatorii de sensibilitate, specificitate, valoarea predictivă pozitivă, valoarea predictivă negativă, acuratețea diagnosticării, RP+, RP- au fost calculați în baza „Tabelului de contingență 2x2” (Tabelul 2.2).

Tabelul 2.2. Tabelul de contingență 2x2

Loturile de studiu	Rezultat		
	Da	Nu	Total
Lotul L ₁	a	b	a+b
Lotul L ₀	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

Conținutul celulelor

- a = numărul de pacienți din lotul experimental care au rezultatul așteptat
- b = numărul de pacienți din lotul experimental care nu au rezultatul așteptat
- c = numărul de pacienți din lotul-martor care au rezultatul așteptat
- d = numărul de pacienți din lotul-martor care nu au rezultatul așteptat
- $a + b$ = numărul total de pacienți din lotul experimental (lotul I)
- $c + d$ = numărul total de pacienți din lotul-martor (lotul II)
- $a + c$ = numărul total al celor care au rezultatul așteptat
- $b + d$ = numărul total al celor care nu au rezultatul așteptat
- $a + b + c + d$ = suma celor patru celule și mărimea eșantionului pentru studiu.

Probabilitatea evenimentului în lotul experimental – $a:b$;

Probabilitatea evenimentului în lotul martor – $c:d$;

RPR (raport de probabilitate relativă a evenimentului între loturi) = $a:b/c:d$;

$Se = a/a+c$; $Sp=d/b+d$; $VPP=a/a+b$; $VPN=d/c+d$; Acuratețea diagnosticării = $a+d/a+b+c+d$; $RP+ = Se/(1-Sp)$; $Rp- =(1-Se)/Sp$.

- Raportul de probabilitate pozitiv ($RP+$) – de câte ori se majorează probabilitatea bolii în cazul testului pozitiv.
- Raportul de probabilitate negativ ($RP-$) – în ce măsură se micșorează probabilitatea bolii în cazul testului negativ.

Tabelul 2.3. Caracterizarea rezultatelor

RP	Interpretarea
11>	O majorare mare a probabilității bolii
5-10	O majorare moderată a probabilității bolii
2-4.9	O majorare mică a probabilității bolii
1.1-1.9	O majorare minimală a probabilității bolii

1.0	Probabilitatea bolii nu se modifică
0.5-0.9	O micșorare minimală a probabilității bolii
0.3-0.4	O micșorare mică a probabilității bolii
0.1-0.2	O micșorare moderată a probabilității bolii
<0.1	O micșorare mare a probabilității bolii

Pentru elaborarea scorului hemodinamic au fost utilizate segmentarea și analiza de cluster. Structural, scorul corespunde sistemelor de scor bine cunoscute și utilizate pe larg în diagnosticul ultrasonografic, ca Child-Pugh, NAS, Hamaguchi ș.a. [11, 137]. Acest fapt a implicat: selectarea fundamentată a unui sistem de parametri (criterii, factori), care descriu elocvent domeniul problemei; determinarea ponderii fiecărui parametru în parte în scorul final; interpretarea scorului final în dependență de obiectivele acestuia. Sub aspect metodologic, dezvoltarea scorului eco-Doppler în HTP cirogenă a fost bazată pe metode și algoritmi din informatica medicală și inteligența artificială [11, 13].

Au fost utilizate trei strategii de segmentare:

1. Segmentarea fiecărui parametru (marker) în parte. La bază este pusă ipoteza că agravarea stării pacientului se răsfrânge în mod specific pentru fiecare parametru. Gradul de încredere al concluziei obținute se calculează din media gradului de încredere pe fiecare subsegment al fiecărui parametru, în intervalul căruia nimeresc valorile concrete ale pacientului.
2. Segmentarea în baza precedentelor. Pentru fiecare precedent se calculează un quantum (valoare), care descrie starea pacientului, pornind de la valorile concrete ale parametrilor. Ulterior, în bază de precedente se caută cazuri concrete, care au un quantum asemănător sau apropiat. În calitate de concluzie și bază motivațională se propune concluzia și baza motivațională a celui mai apropiat precedent găsit.
3. Segmentarea mixtă. La prima etapă se realizează segmentarea fiecărui parametru în parte. La etapa a doua fiecare precedent obține un cod, care îl descrie univoc, în baza tuturor sub-segmentelor concrete ale tuturor parametrilor. Ulterior, pentru generarea concluziei se selectează toate cazurile cu același cod din baza de precedente și se calculează gradul de încredere doar pentru precedentele selectate.

Pentru soluționarea problemei clusterizării cohortei selectate de pacienți au fost respectate următoarele cerințe:

- scalabilitatea algoritmilor – algoritmi utilizați să nu depindă de dimensiunile datelor;
- numărul dorit de clustere – numărul de clustere depinde de numărul de concluzii posibile. În cazul nostru, numărul concluziilor posibile este trei (severitatea dereglărilor în HTP cirogenă: ușoară, medie, înaltă). Ideal este numărul de trei clustere, când este posibilă o delimitare clară între pacienții diagnosticați cu cele trei concluzii. Numărul maximal de clustere căutate poate fi de cinci;
- neimportanța ordinei prezentării datelor de intrare – medicul poate introduce informația despre valorile celor cinci parametri în orice ordine;
- interpretabilitatea – posibilitatea atribuirii unor valori (ponderi) fiecărui cluster, care ar reprezenta severitatea dereglărilor în HTP cirogenă a pacienților acestui cluster.

Pentru ilustrarea elocventă a concluziilor obținute au fost utilizate tabele, grafice, diagrame. Etapa prelucrării datelor s-a îmbinat cu analiza acestora. Deoarece procesul cunoașterii statistice este interactiv, prelucrarea pe următoarea treaptă s-a efectuat numai după evaluarea rezultatelor investigațiilor la etapa precedentă, iar rezultatele analizei s-au finalizat prin elaborarea cercetării actuale.

2.5. Concluzii la capitolul 2

1. Prezenta cercetare a fost concepută ca studiu diagnostic și comparativ a două loturi de pacienți cu ciroză hepatică: lot de studiu – pacienți evaluați prin ecografie Doppler duplex color și lot de control – pacienți evaluați prin ecografie convențională, endoscopie, scintigrafie, Fibroscan, angio-CT.
2. Pentru atingerea obiectivelor propuse în studiu a fost elaborat un chestionar, prin intermediul căruia au fost colectate date și evaluate aspectele clinico-biologice și instrumentale la persoanele cu hipertensiune portală asociată cirozei hepatice. Rezultatele cercetării au fost supuse unei analize matematice și statistice.
3. A fost argumentată necesitatea soluționării problemei prin elaborarea unui scor bazat pe indicatori Doppler pentru descrierea cantitativă obiectivă a modificărilor vasculare prezente în cadrul hipertensiunii portale de origine cirotică prin utilizarea unui model matematic complex.

3. EXPLORAREA IMAGISTICĂ A HIPERTENSIUNII PORTALE ÎN CIROZA HEPATICĂ

3.1. Studiul comparativ privind posibilitățile de diagnostic imagistic al hipertensiunii portale în ciroza hepatică

Conceptul modern și tendința actuală este de a examina pacientul cu suferință hepatică după o schemă și un protocol bine statuat. În cadrul acestei cercetări ne-am propus evaluarea experienței noastre privind examinarea imagistică neinvazivă prin analiza comparativă a fezabilității tehnice și clinice a celor două protocoale utilizate în studiu.

Ecografia bidimensională a fost metoda de rutină, de prima intenție la pacienții incluși în studiu la oricare suspiciune clinică și de laborator pentru maladie hepatică. Evaluarea fluxului sangvin prin ecografie Doppler duplex color a permis determinarea indicatorilor velocimetrici pe versantul arterial și venos. Conturul microboselat al ficatului a fost prezent la 61 de pacienți ($55,0 \pm 4,72\%$), iar la 50 de pacienți ($45,0 \pm 4,2\%$) s-a vizualizat un contur boselat, ce caracterizează arhitectura denaturată în maladia hepatică cronică. Structura ficatului s-a caracterizat prin aspect variat: microgranulară în 37 de cazuri ($33,3 \pm 4,47\%$); macrogranulară în 19 cazuri ($17,1 \pm 3,58\%$); structură mixtă a fost stabilită la 41 de pacienți ($36,9 \pm 4,58\%$). În 14 cazuri ($12,6 \pm 3,15\%$) structura hepatică a fost nodulară, fapt care a necesitat diagnostic diferențial cu leziuni de volum. Splenomegalia cu aspect al parenchimului omogen a fost prezentă la majoritatea pacienților – 94 ($98 \pm 3,16\%$), oscilând de la 45 cm² până la 236 cm², ceea ce constituie un semn sensibil, dar nu și specific pentru HTP asociată cirozei hepatice.

Examenul Doppler în regim color a evidențiat prezența colateralelor portosistemice în diverse bazine vasculare la 84 de pacienți ($87,5 \pm 2,7\%$), și doar în 12 cazuri ($10,8 \pm 2,9\%$) nu s-a reușit vizualizarea ectaziilor venoase. Indicatorii hemodinamici determinați prin analiza curbei spectrale Doppler au permis detectarea devierilor hemodinamice și în stadiile compensate ale cirozei hepatice, completând tabloul morfologic. În lotul de studiu prezența semnelor revelatoare ale HTP în CH a avut o incidență de 96% (107) cazuri și un randament acceptabil. În grupul de control, constituit din pacienți examinați doar prin ecografie convențională, rata de depistare a fost mai joasă, alcătuind 75% în diagnosticarea cirozei hepatice (84 din 111) și 72% (80 din 111) în confirmarea prezenței HTP. Astfel, ecografia Doppler duplex color a demonstrat o valoare de diagnosticare superioară, exprimată prin raport de probabilitate relativ comparativ cu ecografia bidimensională (Figura 3.1) pentru prognozarea cirozei hepatice (RPR=8,6, $p < 0,001$) și HTP (RPR=10,4, $p < 0,001$).

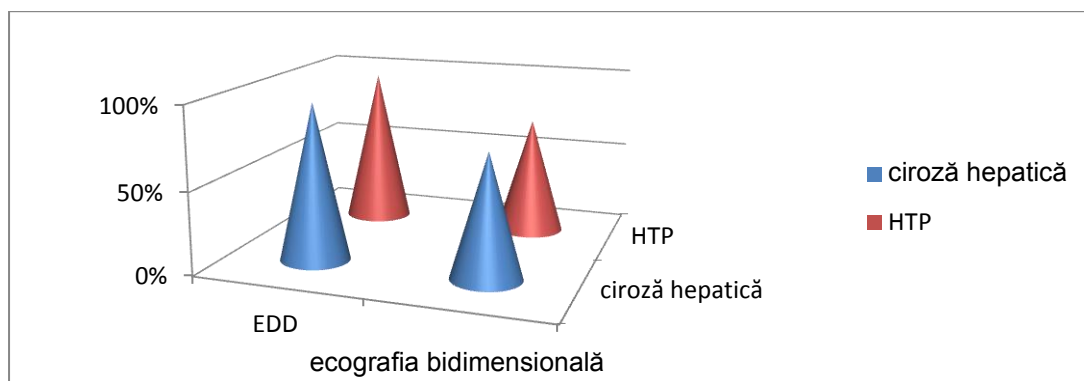


Figura 3.1. Analiza comparativă a ecografiei bidimensionale și ecografiei Doppler în loturile de pacienți analizați

Contribuția portală de perfuzie hepatică a fost studiată prin scintigrafie hepatolienală. Severitatea sindromului hepatolienal în cadrul hipertensiunii portale a fost determinată prin diminuarea acumulării preparatului radiofarmaceutic în ficat și majorarea concentrației în splină. În calitate de test de diagnosticare pentru hipertensiunea portală, scintigrafia secvențială ameliorează sensibilitatea generală a endoscopiei. La majoritatea pacienților incluși în lotul de control, 72 de cazuri din 84 (85,7%), s-a remarcat o diminuare de acumulare a preparatului radiofarmaceutic în ficat. Concomitent a fost înregistrată o acumulare sporită în splină: moderat crescută în 19 cazuri ($17,1 \pm 3,58\%$) și exprimat crescută în 51 de cazuri ($45,9 \pm 4,73\%$), confirmând prezența sindromului hepatolienal în hipertensiunea portală, dar cu o informativitate inferioară pentru diagnosticarea cirozei hepatice. Utilizând această metodă de diagnostic, în 55 din 84 de cazuri, ceea ce reprezintă 65%, a fost posibilă confirmarea cirozei hepatice și în 72 de cazuri (85%) a fost stabilită prezența sindromului hepatolienal fără specificarea severității modificărilor structurale hepatice (Figura 3.2). În concluzie, RPR al ecografiei Doppler comparativ cu scintigrafia pentru diagnosticul HTP este de 4,5 ori mai mare ($p < 0,05$), iar pentru prezența cirozei hepatice de 14,1 ori mai mare ($p < 0,001$).

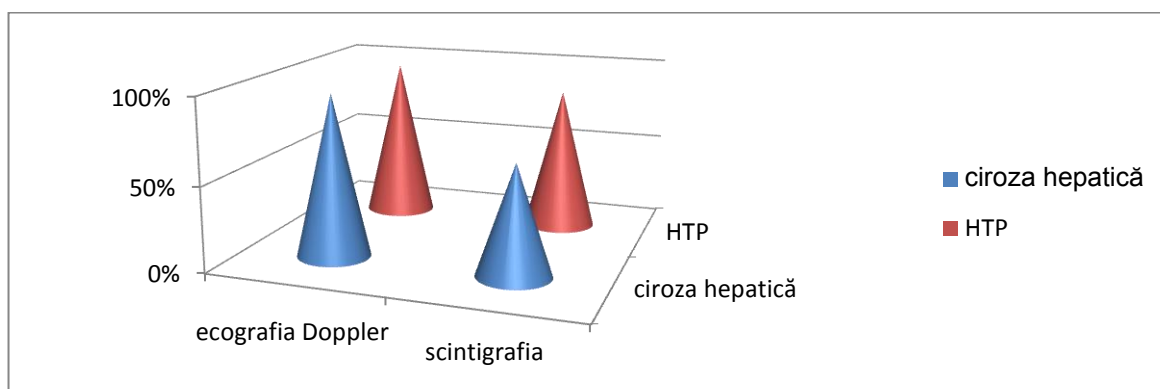


Figura 3.2. Analiza comparativă a ecografiei Doppler și scintigrafiei

Prin examenul angio-CT în cadrul studiului prezent s-a realizat o evaluare detaliată a morfologiei hepatice cu personificarea arborelui vascular individual la fiecare pacient și au fost evaluate rezervele funcționale hepatice. A fost efectuată volumetria hepatică și estimarea severității afecțiunii după clasificarea Rong-Tu. Prin angiografie selectivă au fost precizate localizarea și răspândirea colateralelor portosistemice (Figura 3.3).

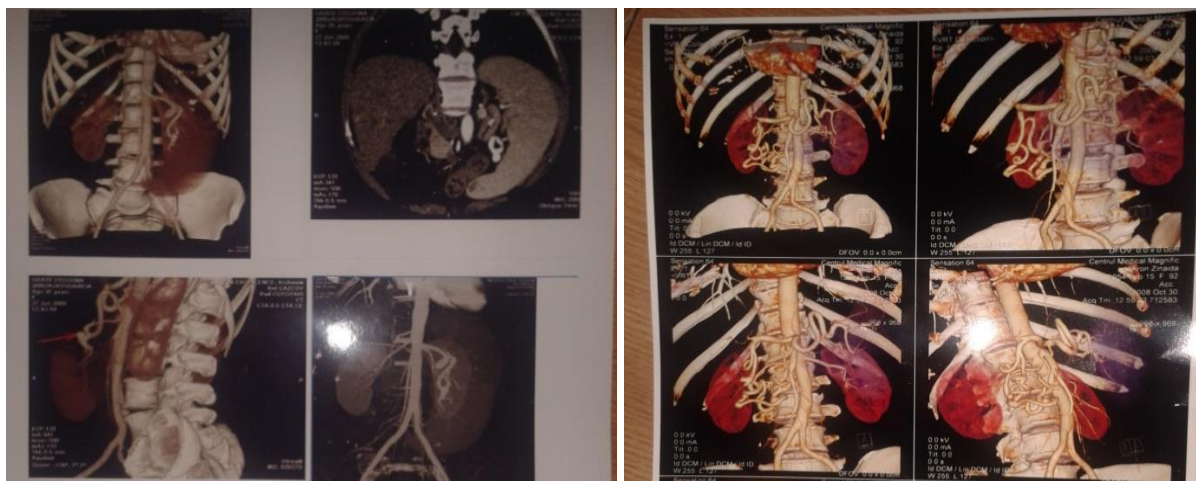


Figura 3.3. Tabloul angio-CT al cirozei hepatice, colaterale portosistemice

Din întregul lot de cercetare, de această metodă au beneficiat 28 de pacienți, preponderent cu indicație chirurgicală pentru splenopatia portală hipertensivă, 26 (93%) fiind incluși în clasa Child-Pugh B. La majoritatea pacienților examinați au fost prezente semne patognomonice de ciroză hepatică – 26 de cazuri, reprezentând 93%, și la toți cei 28 pacienți (100%) a fost confirmată HTP.

Realizând o comparație a ecografiei Doppler și angio-CT pentru diagnosticul cirozei hepatice (RPR 2,1, $p > 0,005$) și hipertensiunii portale asociate (D_{MH} 1,8, $p = 0,17596$), am stabilit o informativitate similară a acestor metode (Figura 3.4).

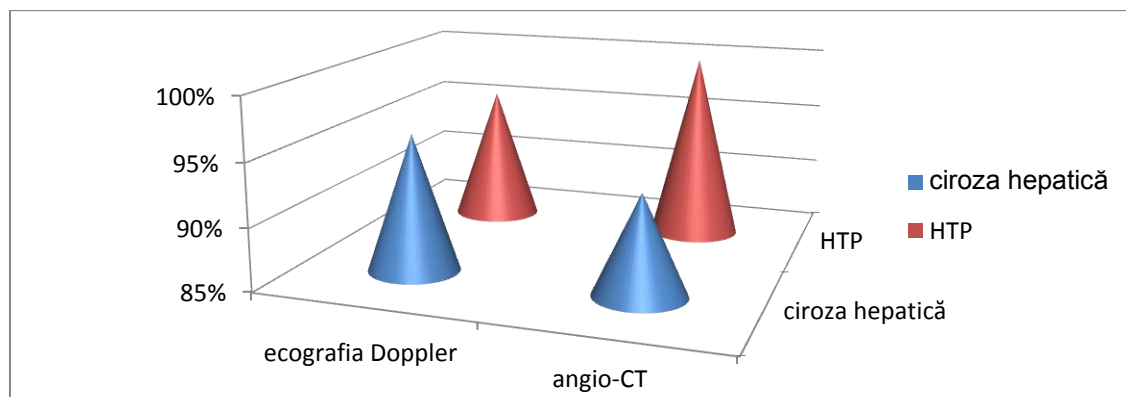


Figura 3.4. Analiza comparativă a ecografiei Doppler și angio-CT

Rezultatele experienței noastre practice corelează cu datele din literatură și putem afirma că evaluarea diagnostică simultană neinvazivă a pacienților cu hipertensiune portală asociată cirozei

hepatice este utilă și aduce un beneficiu real în evaluarea prognosticului de suferință hepatică cronică [41, 49]. Datele obținute în urma investigațiilor proprii și interpretarea lor în context clinic sugerează că ecografia Doppler duplex color, fiind o metodă accesibilă, repetabilă, cu preț redus, printr-o aplicare profesionistă, aduce informații vaste, cu o predicție importantă a prezenței hipertensiunii portale în ciroza hepatică [16, 19]. (Tabelul 3.1).

Tabelul 3.1. Probabilitatea diagnosticării HTP în CH: evaluare comparativă

Metoda	Ecografia bidimensională $L_0=84$ (lot total 111)	Angio-CT $L_0=28$ (lot total 28)	Scintigrafia $L_0=55$ (lot total 84)
Ecografia Doppler $L_1=107$ (lot total 111) 95.0% ÎÎ, p	RPR=8,6, 2,896-25,529 <0,001(Ecografia Doppler/Ecografia bidimensională	D_{MH} 1,8, =0,17596 9 (Ecografia Doppler/Angio-CT)	RPR=14,1, 4,719-42,152 <0,001 (Ecografia Doppler/Scintigrafia

Legendă: RPR- (raport de probabilitate relativă a evenimentului între loturi), D_{MH} (Diferenta Mantel Haenszel) – rezultat nu este semnificativ, L_0 – lot control, L_1 – lot de studiu.

În calitate de exemplu elocvent al aportului tehnicilor imagistice pentru diagnosticul etiologic al hipertensiunii portale prezentăm următoarea observație clinică, care a exclus diagnosticul de primă intenție clinico-biologică de ciroză hepatică și a confirmat prezența sindromului Budd-Chiari.

Pacienta S., 49 de ani, internată în secția hepatologie, SCR, cu diagnosticul: Ciroză hepatică decompensată, clasa Child C (5 p.), etiologie virală neidentificată. Hipertensiune portală IIIA. Din anamnezic: se consideră bolnavă primar de două luni. Analizele de laborator indică fermentii de citoliză și coleastă în limitele normale, sindromul hepatopriv absent (albumina serică 55 g/l), trombocitoză: trombocitele $550 \times 10^9/l$. Examenul endoscopic nu evidențiază prezența varicelor esofagiene. Examenul ecografic a evidențiat următoarele modificări: ascită gr. II, ficat majorat în dimensiuni, cu o mărire exprimată a lobului caudat 93×55 mm, contur microboselat, structură neomogenă preponderent lob drept, cu aspect hipoecogen, splenomegalie avansată $S-66$ cm². În

lumenul venei hepatice stângi au fost evidențiate mase trombotice cu flux nesemnificativ monofazic, nesincronizat cu actul de respirație, venele hepatice dreaptă și stângă au fost vizualizate sub aspect de benzi fibroase. În lobul stâng hepatic s-au vizualizat dilatări sinusoidale ale colateralelor venelor hepatice, dilatarea venei porte până la 12,2 mm, asociată cu diminuarea nepronunțată a vitezei medii ponderate în timp până la 14 cm/s; volum flow 1500 ml/min, dilatarea venei lienale 8,9 mm, majorarea volumului fluxului în vena lienală 770 cm/s. Dereglările fluxului arterial au avut exprimare prin majorarea indicilor de impendanță la nivelul arterei hepatice (PI – 1,32, RI – 0,62). Indicele de congestie 0,087, IVP – 11, IHTP – 1,4 au reflectat modificări circulatorii de severitate medie în asociere cu dilatarea colateralelor portosistemice splenorenale. Examenul angio-CT a confirmat un tablou similar, ceea ce ne-a permis să deducem prezența unei hipertensiuni portale posthepatice prin tromboză de vene hepatice și confirmarea sindromului Budd-Chiari în prezența trombocitemiei esențiale (Figurile 3.5, 3.6, 3.7).

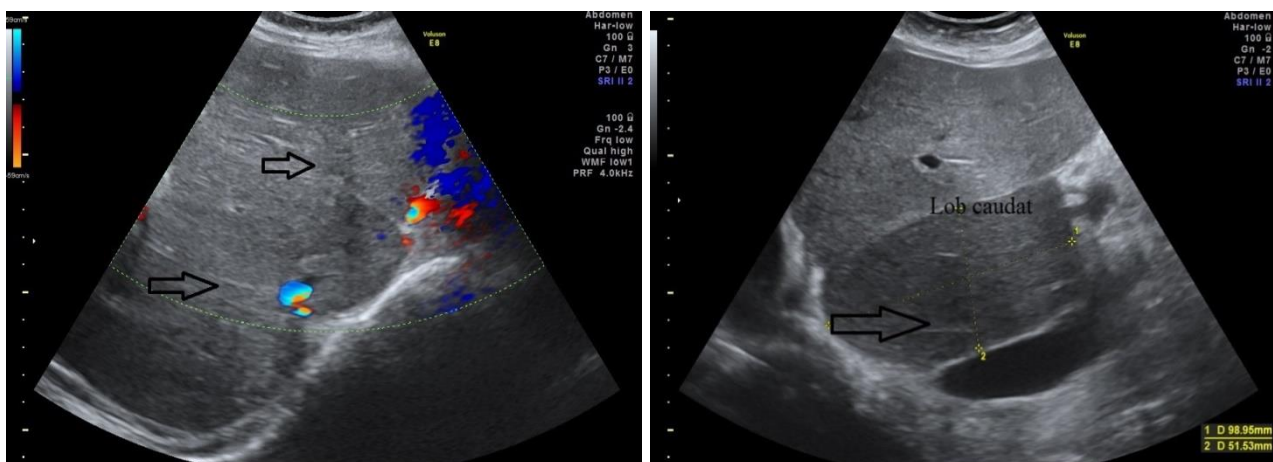


Figura 3.5. Tromboză de vene hepatice (ocluzie), hipertrofie de lob caudat

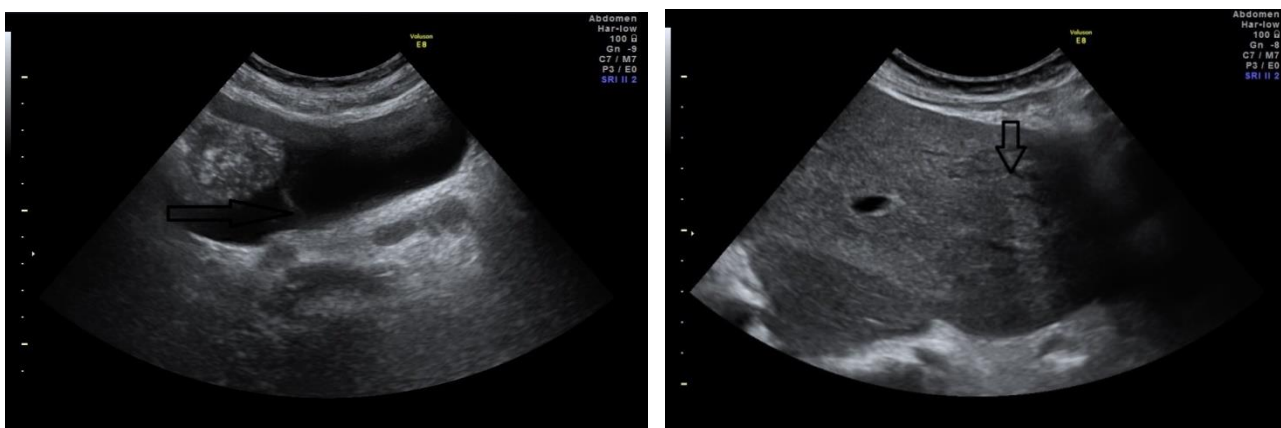


Figura 3.6. Ascită gr. II, colaterale sinusoidale hepatice

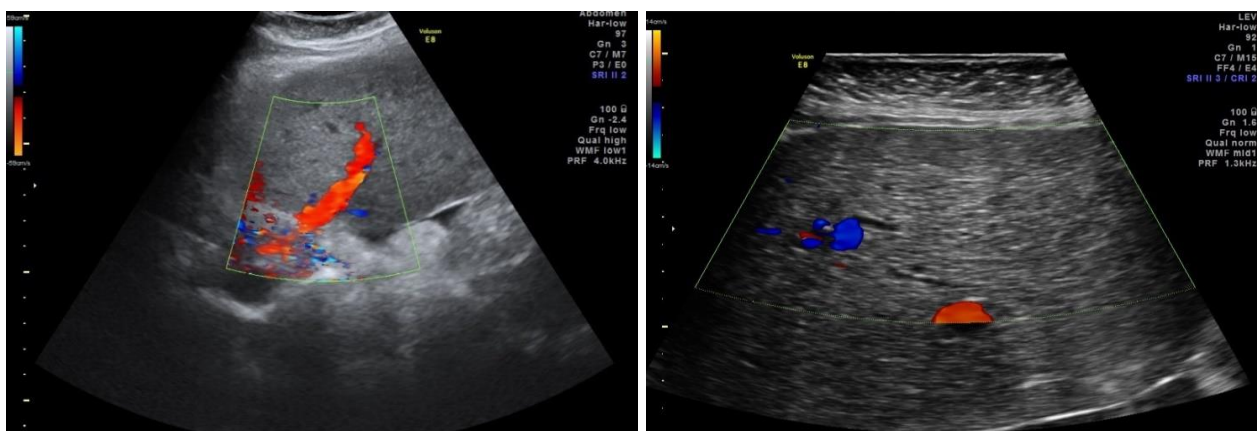


Figura 3.7. V. hepatică stângă parțial permeabilă, colaterale venoase

3.2. Analiza rezultatelor studiului imagistic prin ecografia Doppler portală în corelare cu stadiul morfologic și implementarea acestora în managementul diagnosticării

Este cunoscut faptul că fibroza hepatică reprezintă elementul-cheie în evoluția hepatopatiilor cronice, fiind cel mai important factor care contribuie la creșterea rezistenței vasculare și implică o presiunii în sistemul venos port în stadiile incipiente ale hipertensiunii portale [55].

Obiectivul principal al cercetării a fost determinarea rolului ecografiei Doppler în diagnosticul HTP prezente în stadiul de ciroză hepatică prin stabilirea concordanței între tabloul imagistic și modificările morfologice evidențiate în urma examinării prin Fibroscan. Pentru identificarea acestor modificări și evaluare comparativă am considerat necesară studierea HDP la un sublot de pacienți cu hepatite cronice de etiologie virală în diferite stadii de fibroză (n=44), stabilită pe bază de Fibroscan. Grupul pacienților cu fibroze a inclus 3 cazuri în stadiul F0, 12 cazuri în stadiul F1, 18 cazuri în stadiul F2 și 11 cazuri s-au încadrat, respectiv, în stadiul F3 (Figura 3.8).

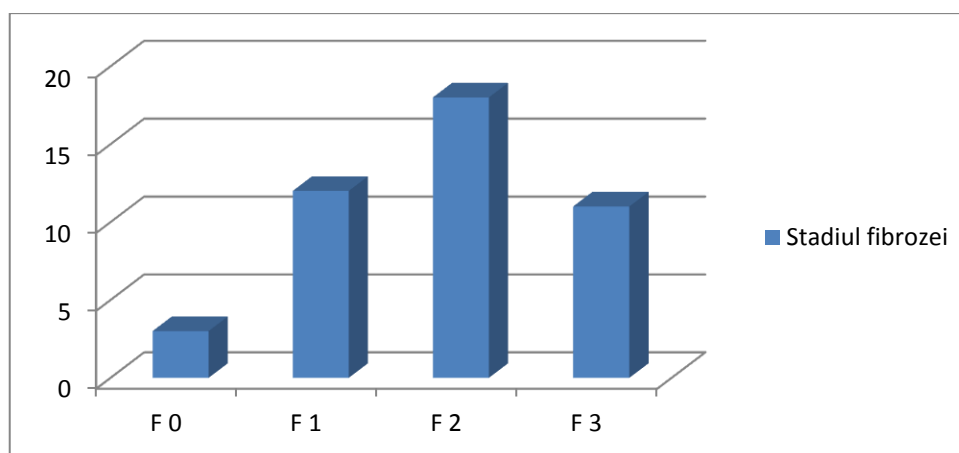


Figura 3.8. Distribuția pacienților conform stadiului de fibroză

Studiul detaliat al modificărilor morfologice și vasculare de la etapele inițiale de evoluție a procesului de fibroză în hepatopatiile difuze până la instalarea cirozei hepatice a permis evidențierea substratului patogenetic al hipertensiunii portale, care caracterizează evoluția bolii hepatice cronice de la stadiile incipiente și compromise progresiv starea pacientului la etapa de restructurare cirotică a ficatului [19]. Astfel, unii parametri Doppler estimați au deviat de la valorile normale și în stadiul de hepatită, confirmând mecanismele evolutive ale HTP (Tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. Relația dintre parametrii eco-Doppler și gradul fibrozei hepatice

Parametru	Grupul cu fibroze, n-44 F0-3, F1-12, F2-18, F3-11	Grupul cu ciroză, n-111 F4
Diametrul venei porte, mm	9,4- 13,4 (11,8±0,13)	11-19 (13,5±0,14)*
Viteza medie ponderată în timp în vena portă, cm/s	14 – 19 (16,7±0,18)	7-18 (13,4±0,22)*
Volumul fluxului vascular în vena portă, ml/min	1400- 2170 (1818,8±39,7)	1070-4590 (2007±45,5)*
Diametrul venei lienale, mm	5.5- 8 (6,91±0,12)	7,1-15,6 (9,8±0,16)*
Viteza medie ponderată în timp în vena lienală, cm/s	8-15 (11,7±0,21)	7-19 (13,6±0,27)*
Volumul fluxului vascular în vena lienală, ml/min	280 -790 (441,6±42,7)	340- 3020 (1083,5±41,91)*
Artera hepatică (PI)	0,59- 1,18 (0,97±0,02)	1,01-2,02 (1,4±0,02)*
Artera hepatică (RI)	0,54- 0,63 (0,58±0,01)	0,57- 0,81 (0,7±0,00)*
Artera lienală (PI)	0,52-1,06 (0,82±0,03)	0,81- 1,64 (1,1±0,02)*
Artera lienală (RI)	0,4- 0,6 (0,54±0,00)	0,53- 0,76 (0,6±0,01)*
IC	0,038-0,061 (0,079±0,002)	0,06- 0,32 (0,1±0,004)*
ISP %	16% -53% (32%±0,04)	24% -99 % (50 %±0,01)*
IVP	10 – 22 (14±0,34)	4 – 16 (9,6 ±0,25)*

IHTP	0,8 – 1,7 (1,16 ±0,04)	1,3 -3,9 (2,1 ±0,06)*
Splenomegalia, aria, cm ²	22-76 (45,9±2,56)	45- 236 (97,1±4,62)*
Colaterale portosistemice	2 cazuri prezente în 1 teritoriu (F3)	99 de cazuri prezente în 1- 3 teritorii*

Legendă: * – p<0,001, diferențe statistice semnificative Grup cu fibroze/Grup cu ciroză.

Subiectiv, simptomatologia de debut a fost cel mai frecvent nespecifică, în special în stadiile incipiente ale fibrozei hepatice. Evaluarea parametrilor hemodinamici la nivelul venei porte la pacienții din lotul cirotic a relevat: dilatarea venei porte >12 mm la 95 de pacienți (85%), la grupul cu fibroză – 19 pacienți (43%); diminuarea vitezei medii ponderate în timp (VMPT) în vena portă sub 17 cm/sec în grupul cu ciroză a fost prezentă în 90 de cazuri (81%), comparativ cu grupul cu fibroză – 8 cazuri (18%). Din totalul subiecților luați în studiu, majorarea volumului fluxului în vena portă >1840 ml/min s-a înregistrat la 69 de pacienți (62%) cu ciroză și la 12 pacienți (27%) cu diferite stadii ale fibrozei. Valorile obținute ale indicatorilor statistici utilizați în predicția hipertensiunii portale asociate cirozei hepatice sunt prezentate în Tabelul 3.3.

Tabelul 3.3. Indicatorii statistici în vena portă predictivi pentru CH

Indicatorul	Se	Sp	VPP	VPN	RP+	Acuratețea diagnosticării
Diametrul venei porte >12 mm	86%	57%	83%	61%	2	77%
Viteza medie ponderată în timp în vena portă <17 cm/sec	81%	82%	92%	63%	4,5	81%
Volumul fluxului vascular în vena portă >1840 ml/min	62%	72%	85%	43%	2,2	65%

Legendă: Se – sensibilitate, Sp – specificitate, VPP – valoare predictivă pozitivă, VPN – valoare predictivă negativă, RP+ – raport de probabilitate pozitiv, RP – raport de probabilitate negativ.

Din datele obținute constatăm că înregistrarea indicatorilor patologici ai diametrului venei porte și volumului fluxului portal se observă și la un număr semnificativ de pacienți din grupul cu fibroze (acuratețea diagnosticării 77%, respectiv 65%). Astfel, putem afirma necesitatea utilizării acestor indicatori în calitate de teste de screening și mai puțin pentru confirmarea diagnosticului de

ciroză hepatică (RP pozitiv practic similar 2 și respectiv 2.2). În lotul studiat observăm că evaluarea complexă a parametrilor în vena portă atestă o predicție foarte bună a vitezei medii ponderate în timp sub valoarea de 17 cm/sec, cu un raport de probabilitate de 4,5 ori mai mare și acuratețea diagnosticării de 81% comparativ cu măsurarea diametrului și volumului de flux vascular în vena portă (Figura 3.9). Astfel, datele obținute din analiza efectuată confirmă ipoteza sporirii pronunțate a rezistenței intraparenchimatoase hepatice corelată cu instalarea cirozei hepatice ireversibile, test care are o valoare predictivă pozitivă de 92%, Sp de 82% și posibilitate de utilizare în calitate de test specific de diagnostic.

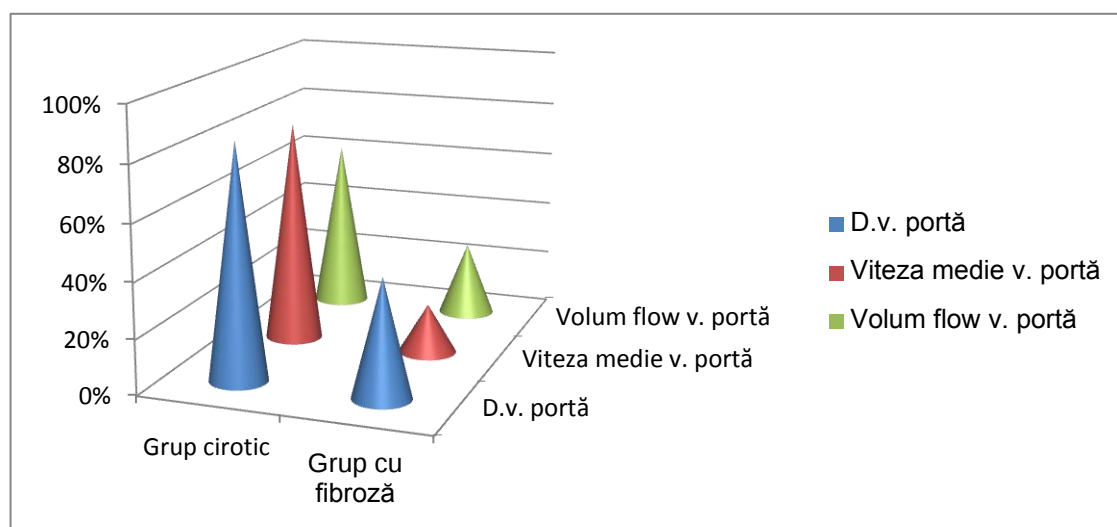


Figura 3.9. Analiza comparativă a parametrilor hemodinamici la nivelul v. porte în loturile de pacienți analizați

Din analiza datelor constatăm că determinarea parametrilor Doppler similari la nivelul v. lienale relevă o dilatare a v. lienale cu peste 8 mm la 87 de pacienți (90%) cu ciroză hepatică, comparativ cu 13 pacienți (29%) în grupul cu diferite stadii de fibroză. În același timp, viteza medie ponderată în timp, evaluată la acest nivel, s-a caracterizat printr-o majorare cu peste 12 cm/sec la 83 de pacienți (86%) din grupul cirotic și la 15 pacienți (34%) din grupul cu fibroză. Prezența volumului fluxului vascular majorat cu peste 450 ml/min în vena lienală a fost constatată la majoritatea pacienților, 92 la număr (96%), din grupul cu ciroză și doar la 10 pacienți (22%) din celălalt grup. Ponderea valorică a indicatorilor statistici obținuți în lotul studiat este prezentată în Tabelul 3.4.

Tabelul 3.4. Indicatorii statistici în vena lienală predictivi pentru CH

Indicatorul	Se	Sp	VPP	VPN	RP+	Acuratețea diagnosticării
Diametrul venei lienale, mm	90%	70%	87%	77%	3	84%
Viteza medie ponderată în timp în vena lienală, cm/sec	86%	65%	85%	69%	2,5	80%
Volumul fluxului vascular în vena lienală, ml/min	95%	77%	90%	89%	4,1	90%

Legendă: Se – sensibilitate, Sp – specificitate, VPP – valoare predictivă pozitivă, VPN – valoare predictivă negativă, RP+ – raport de probabilitate pozitiv, RP – raport de probabilitate negativ

Studiul anomaliilor hemodinamicii portale în bazinul lienal a evidențiat modificări minore vasculare și la pacienți cu hepatite, exprimate preponderent prin majorarea diametrului venos și a vitezei fluxului, corelație care poate servi în calitate de test pentru screening cu Se 90% și, respectiv, 95%. Din analiza efectuată în grupul cirotic constatăm că volumul fluxului în vena lienală a crescut semnificativ, comparativ cu grupul precirotic, ceea ce demonstrează o VPP și o acuratețe a diagnosticării de 90%, confirmând astfel posibila dezvoltare a circulației splenice hiperdinamice. Din analiza datelor constatăm că practic toți indicatorii utilizați în evaluarea modificărilor hemodinamicii splenoportale au demonstrat o valoare predictivă semnificativă sub aspect statistic, în special pentru volumul fluxului sangvin în vena lienală, ale cărui valori permit majorarea de 4,1 ori a indicatorilor predictivi ai diagnosticului de ciroză hepatică (Figura 3.10).

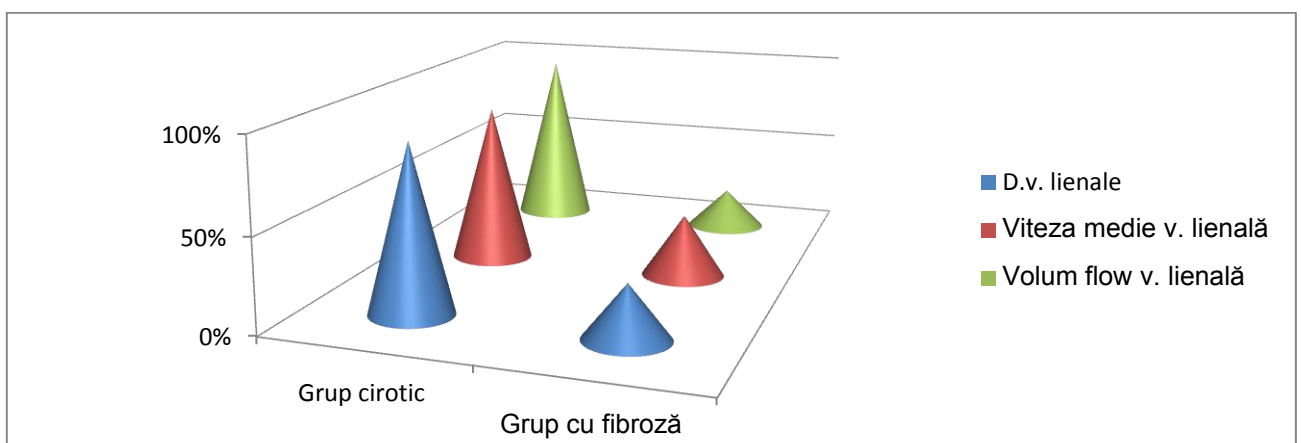


Figura 3.10. Analiza comparativă a parametrilor hemodinamici la nivelul v. lienale în loturile de pacienți analizați

În cadrul evaluării hemodinamicii pe versantul arterial (artera hepatică, artera lienală) au fost analizați indicatorii de impedanță: indicele de pulsilitate (PI) și indicele de rezistivitate (RI). Valorile indicatorilor statistici obținute în lotul studiat sunt prezentate în Tabelul 3.5.

Tabelul 3.5. Indicatorii statistici predictivi pentru CH în artera hepatică și artera lienală

Indicatorul	Se	Sp	VPP	VPN	RP+	Acuratețea diagnosticării
Artera hepatică (PI)	87%	50%	81%	61%	1,74	77%
Artera hepatică (RI)	95%	50%	83%	81%	1,9	82%
Artera lienală (PI)	53%	95%	96%	48%	10,6	66%
Artera lienală (RI)	83%	95%	97	72	16,6	87%

Legendă: Se – sensibilitate, Sp – specificitate, VPP – valoare predictivă pozitivă, VPN – valoare predictivă negativă, RP+ – raport de probabilitate pozitiv, RP – raport de probabilitate negativ.

Evoluția progresivă a fibrozei hepatice în hepatopatiile difuze duce la compromiterea progresivă a circulației și la nivel arterial. Din analiza efectuată constatăm că sporirea rezistenței intraparenchimatoase hepatice este însoțită de majorarea indicilor de impedanță la nivelul arterei hepatice, exprimată prin $PI > 1,07$ și $RI > 0,6$, prezentă chiar în stadiile incipiente de fibroză (RI -Se 95%, acuratețea diagnosticării 82%). În același timp, trebuie subliniat că alterările indicatorilor de rezistivitate la nivelul arterei lienale, exprimate prin $PI > 0,99$ și $RI > 0,59$ au avut o pondere majoritară la pacienții cu ciroză hepatică, care, sub aspect statistic, s-a tradus printr-o VPP de 97% și Sp de 95%, acuratețea diagnosticării fiind de 87%. În urma analizei comparative a modificărilor hemodinamicii, izolat, pe artera hepatică și lienală, constatăm ponderi destul de ridicate (de 16,6 ori) ale probabilității cirozei hepatice în prezența anomaliilor circulatorii pe artera lienală (Figura 3.11).

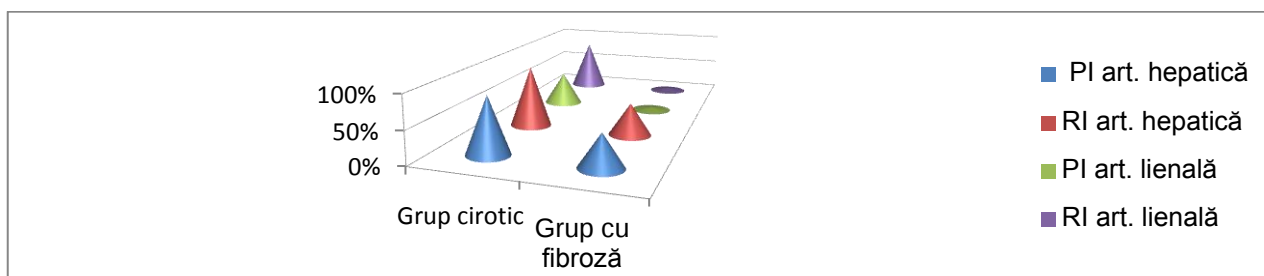


Figura 3.11. Analiza comparativă a parametrilor hemodinamici în art. hepatică și lienală

De subliniat că în cadrul acestui studiu au fost evaluați și alți indicatori cu utilitate cunoscută în estimarea hipertensiunii portale: indicele de congestie (IC), indicele splenoportal (ISP), indicele vascular portal (IVP), indicele hipertensiunii portale (IHPT). După cum se vede în fig. 3.6, valorile acestora au prezentat o specificitate și un raport de probabilitate pozitiv. Astfel, la valori ale IC > 0,07 în lotul cercetat s-au evidențiat: Se 80%, Sp 93%, VPP 97%, acuratețea diagnosticării 84% și RP+ 11,4; la valori ale IVP <12: Se 75%, Sp 87%, VPP 94%, acuratețea diagnosticării 79%, RP+ 5,8, la valori ale indicelui splenoportal > 30%: Se 98%, Sp 61%, VPP 85%, acuratețea diagnosticării 86%, indicele hipertensiunii portale >1,2: Se 100%, Sp 68%, VPP 87%, RP+3,1, acuratețea diagnosticării 90%. Evaluarea comparativă a indicilor este reprezentată în Figura 3.12.

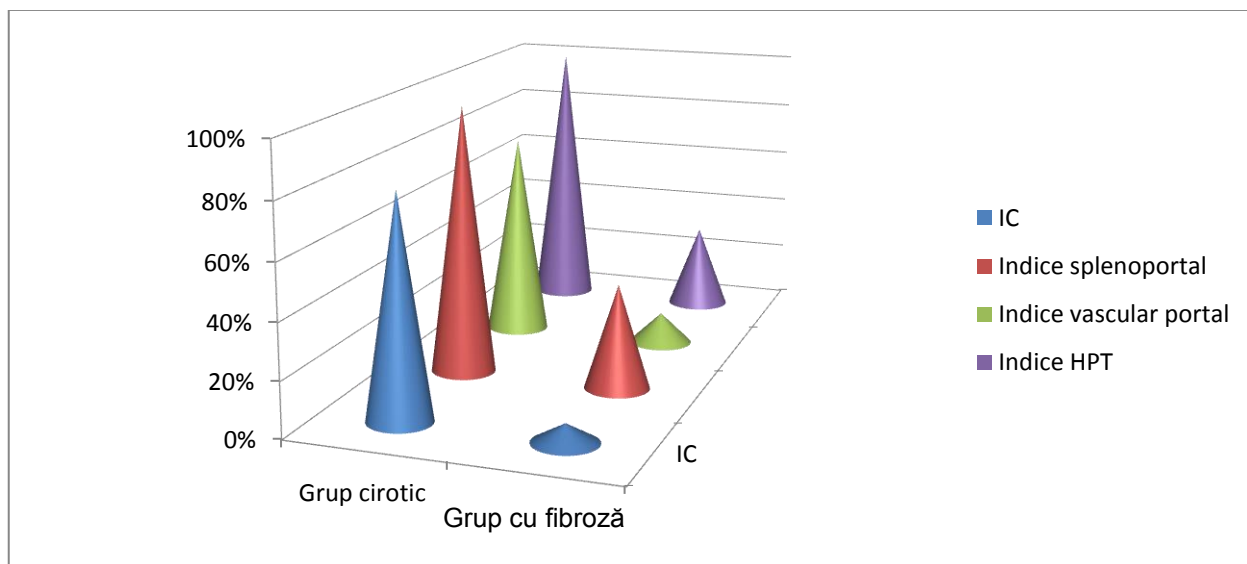
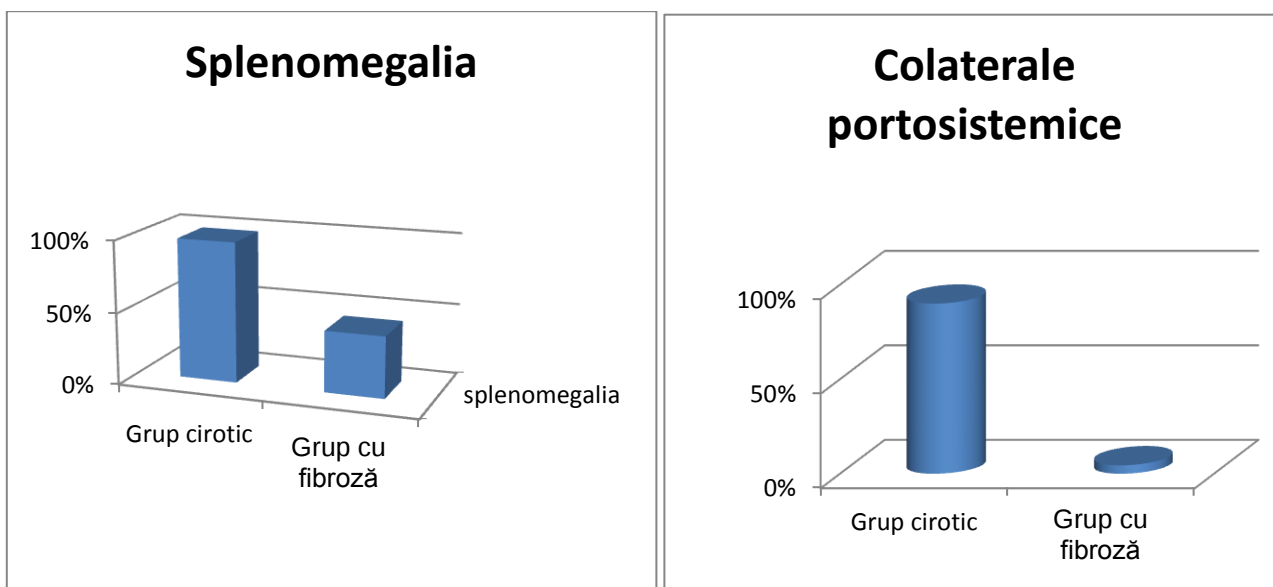


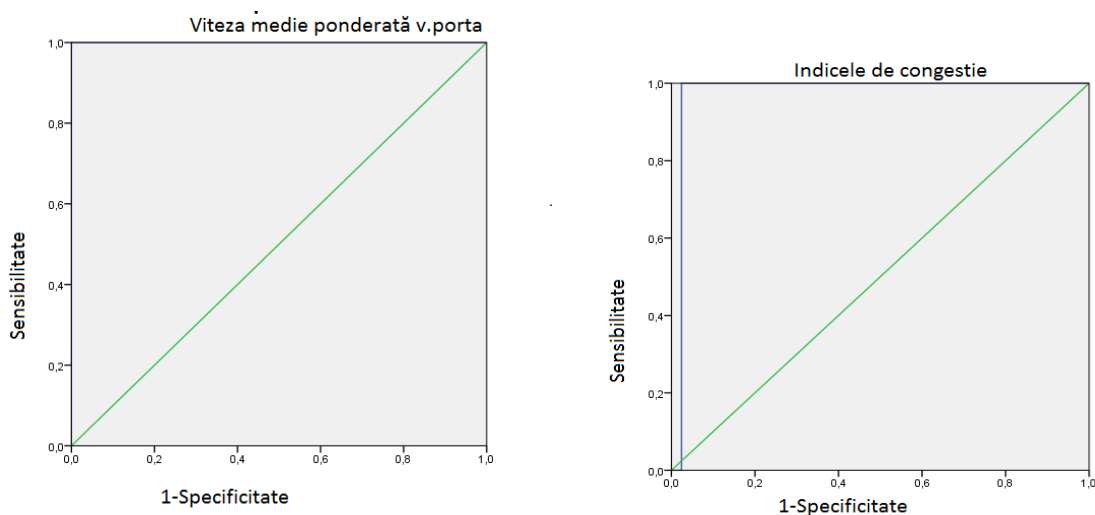
Fig. 3.12. Evaluarea comparativă a indicilor hemodinamici în loturile de pacienți analizați

A fost documentată prezența splenomegaliei la majoritatea pacienților încadrați în studiu din ambele loturi, astfel fiind confirmată ipoteza că splenomegalia reprezintă un test cu o sensibilitate foarte înaltă, fiind prezent la 94 de pacienți (98%) din grupul cu ciroză, în timp ce s-a constatat o specificitate joasă, testul fiind pozitiv la 19 pacienți (43%) din grupul cu diferite grade de fibroză (Se 98%, Sp 57%, VPP 83%, acuratețea diagnosticării 85%). Din analiza datelor studiului observăm că prezența colateralelor portosistemice în ambele grupuri de pacienți constituie un criteriu semnificativ specific pozitiv la 100 de pacienți (90%) din grupul cu ciroză și doar la 2 pacienți (4,5%) din grupul cu fibroze (Se 90 %, Sp 95%, VPP 98%, RP+ 18, acuratețea diagnosticării 91%) (Figura 3.13).



. Fig. 3.13. Evaluarea comparativă în loturile de cercetare a splenomegaliei și colateralelor portosistemice

Atfel, analiza datelor confirmă că prezența colateralelor portosistemice, atestate de imagistica ecografică, are o contribuție majoră, esențială și în stabilirea stadiului evolutiv al BHC. Studiul indicatorilor cu predicție de diagnostic foarte înaltă privind prezența cirozei hepatice, realizat prin ecografie Doppler duplex color, demonstrează obținerea curbelor ROC cu aria sub curbă (AUROC) pentru viteza medie ponderată în timp în vena portă, indicele splenoportal, indicele HTP – 1, iar pentru indicele de congestie de 0,976, ceea ce denotă o bună acuratețe a acestor parametri (Figura 3.14).



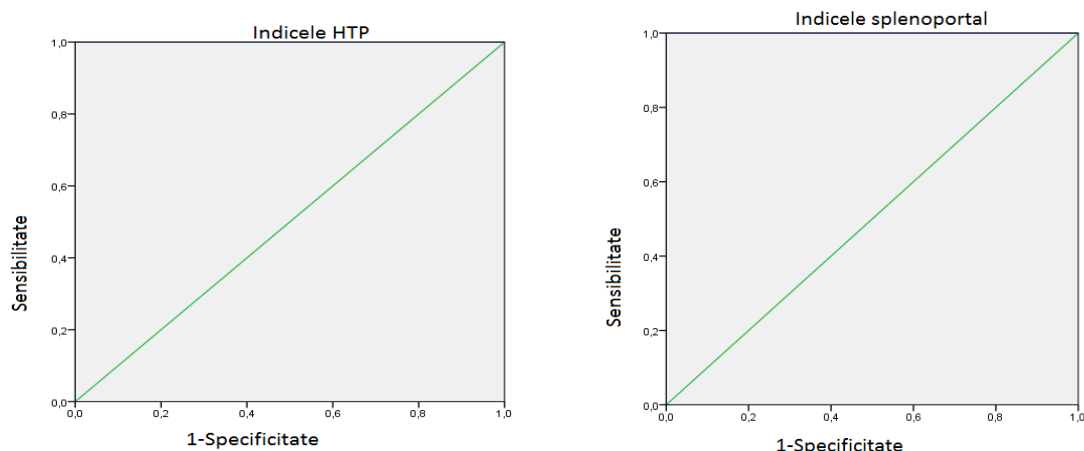


Fig. 3.14. Curbele AUROC pentru grupul cu ciroză

Din rezultatele obținute putem constata că remodelarea arhitectonicii hepatice în cadrul hepatopatiilor difuze este asociată inevitabil și cu dereglări circulatorii în bazinul hepatolienal încă din stadiile precoce de fibroză, fiind cu expresie majoră în ciroza hepatică. Studiarea hemodinamicii portale în stadiile reversibile și estimarea severității modificărilor circulatorii pot ameliora cu certitudine tactica de tratament [17, 18].

Urmând obiectivele propuse în cadrul acestui studiu, am efectuat o evaluare imagistică complexă a cazurilor de la suspiciune până la diagnosticul definitiv al HTP asociate hepatopatiilor difuze. Ne-a preocupat alegerea pacienților cu stări hemodinamice cu potențial de reversibilitate și o tactică curativă cu beneficiu real. În scopul optimizării tacticii de diagnostic am propus un protocol operațional de evaluare a pacientului cu boală hepatică cronică, care ar permite o diagnosticare și monitorizare eficientă (Fig. 3.15).

În caz de suspiciune clinico-biologică pozitivă a unei maladii cronice hepatice, ca metodă de primă intenție se efectuează estimarea parametrilor hemodinamici prin ecografie Doppler duplex color. În dependență de severitatea devierilor evaluate se efectuează cuantificarea rigidității hepatice prin Fibroscan. Pacienții cu stadiile de fibroză precirotiche sunt supuși unui tratament sindromal, hepatotrop, antiviral și sunt evaluați la 6 luni, anual prin ecografie Doppler. În prezența unor dereglări hemodinamice majore se estimează stadiul avansat de ciroză hepatică, cu evaluarea ulterioară endoscopică și tratament profilactic al varicelor esofagiene. Pentru selecția pacienților de intenție chirurgicală se recurge la CT în regim de angiografie. Pacienții cu maladie hepatică cronică cu indicatori hemodinamici în limitele normei sunt supuși unei observații clinico-biologice și sunt evaluați anual prin ecografie Doppler duplex, în scopul determinării precoce a devierilor vasculare.

Evaluarea pacienților prin algoritmul propus are ca scop precizarea cât mai precoce a modificărilor structurale și vasculare în boala hepatică cronică și abordarea diferențiată a tacticii terapeutice.

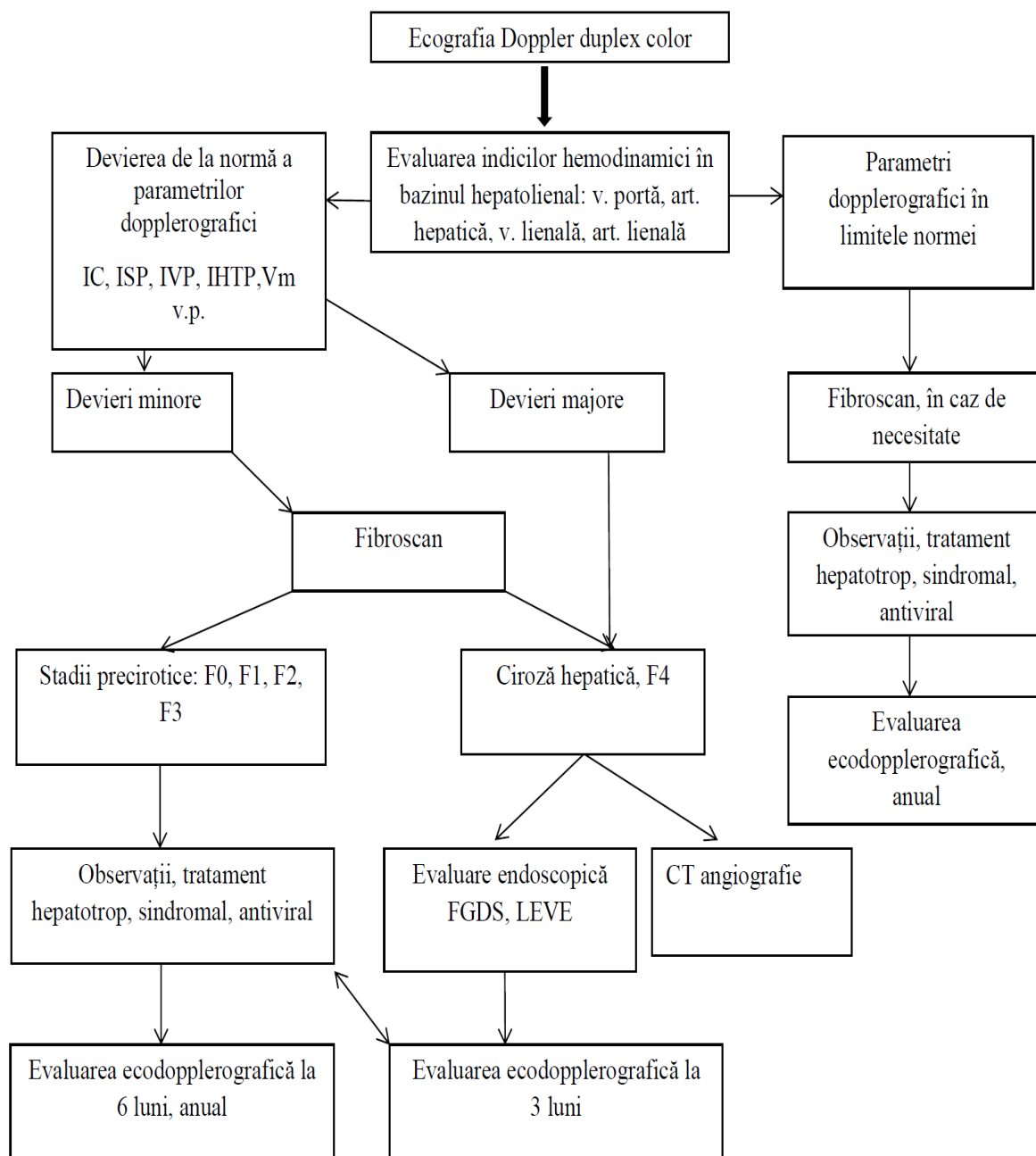


Figura 3.15. Protocol operațional de diagnostic al HTP în CH

3.3. Cercetări privind relația dintre profilul imagistic eco-Doppler, scorul Child-Pugh, stadiul hipertensiunii portale și prezența complicațiilor evolutive ale acesteia

3.3.1. Cuantificarea relației dintre parametrii hemodinamicii portale și severitatea cirozei hepatice

Prognosticul și durata de supraviețuire a pacienților cu CH sunt în funcție de stadiul bolii și HTP la momentul diagnosticului. Actualmente, toate eforturile sunt îndreptate spre găsirea celor mai bune metode de screening și supraveghere, care să asigure stabilirea unui diagnostic precis.

Studiul nostru a cercetat relația dintre modificările vasculare identificate prin ecografie Doppler duplex color și criteriile scorului Child-Pugh. Evaluarea parametrilor a cuprins: modul clinic de prezentare, parametrii biologici pentru încadrarea cirozei hepatice în clasa Child-Pugh și evaluarea imagistică, realizată prin ecografie Doppler. Parametrii clinici și biologici reflectați au permis încadrarea cirozei hepatice în clasa A – 60 de pacienți (54,1%), în clasa B – 38 de pacienți (34,5%) și în clasa C – 13 pacienți (11,7%) (Figura 3.16).

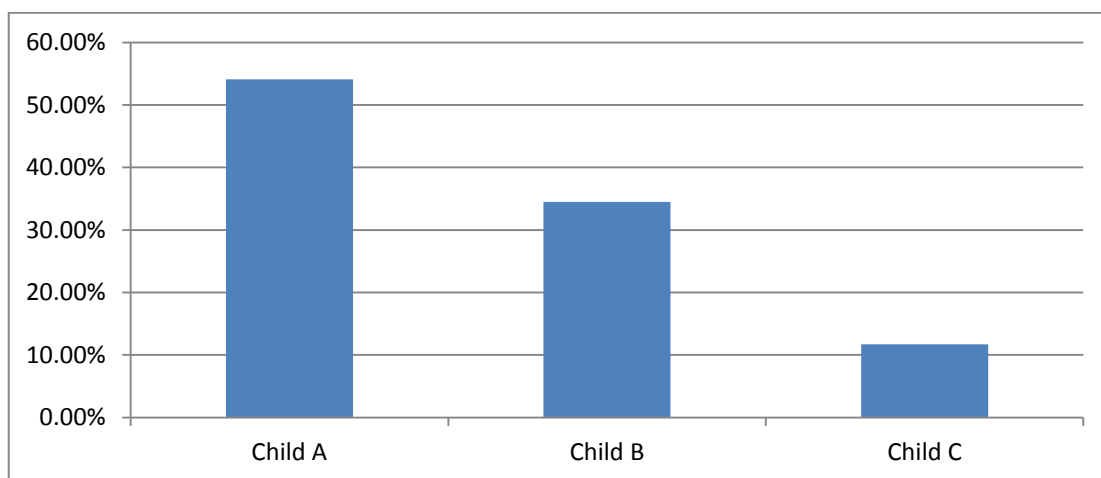


Fig. 3.16. Repartizarea pacienților conform scorului Child-Pugh

Buletinul ecografic al HTP în CH în lotul de studiu s-a caracterizat prin următoarele semne: hepatomegalie în 98 de cazuri (88,3%) și splenomegalie în 94 de cazuri (98%), atrofie hepatică în 11,7% din cazuri, contur boselat al parenchimului hepatic, structură neomogenă, hipertrofie de lob caudat în 95 de cazuri (85%), a căror prezență justifică necesitatea evaluării parametrilor hemodinamici atât pe versantul venos: vena portă, vena lienală, cât și pe cel arterial: artera hepatică, artera lienală (Figura 3.17). Pentru a identifica modificările hemodinamice și circulatorii portale care acompaniază progresia CH și au semnificație prognostică, studiul a inclus indicii velocimetrici,

volumul fluxului sangvin, indicii de pulsilitate, de rezistență, precum și indicele de congestie (IC), indicele splenoportal (ISP), indicele vascular portal (IVP), indicele hipertensiunii portale (IHTP).

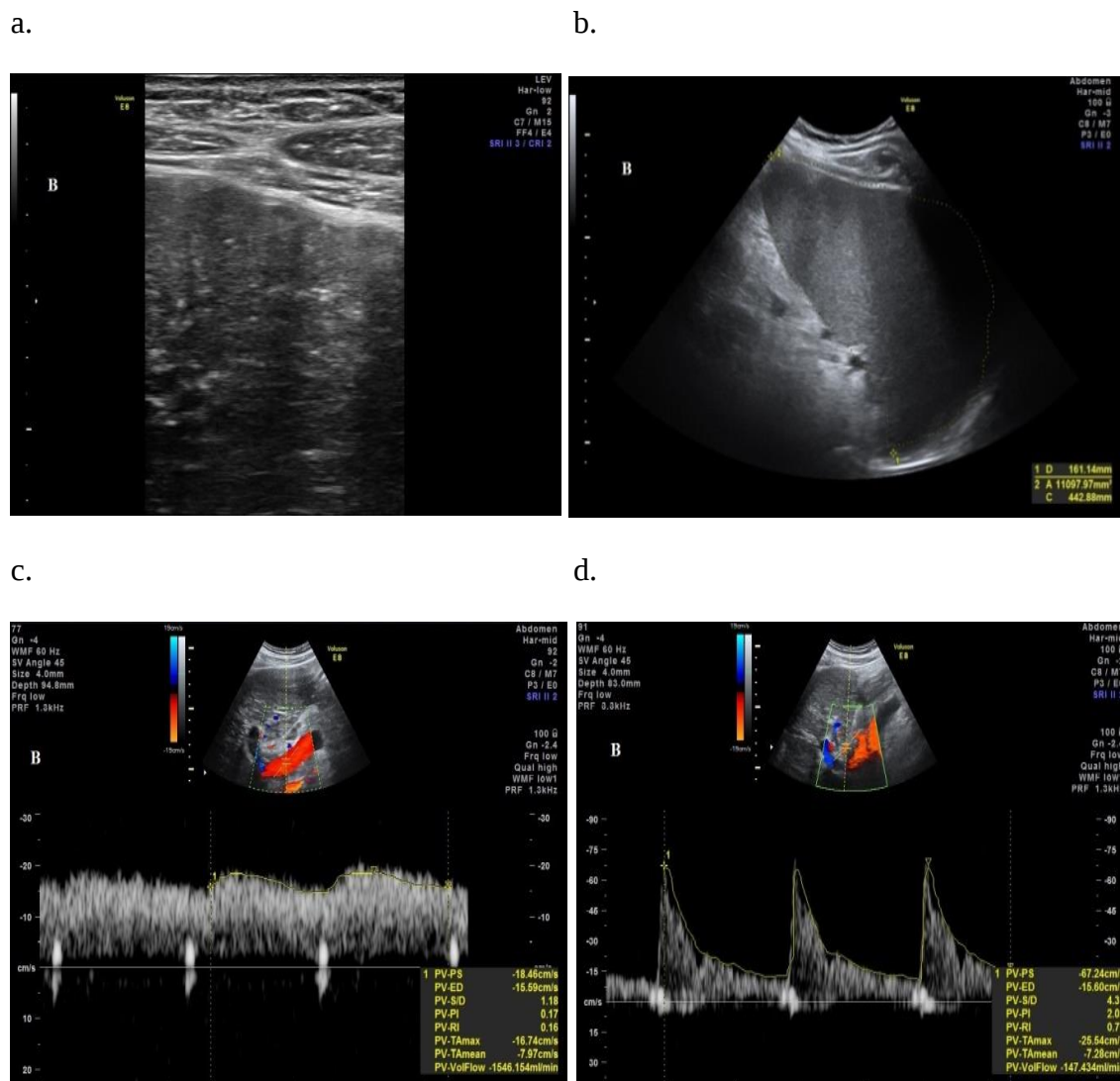


Figura 3.17. Modificări structurale și vasculare în cadrul cirozei hepatice: contur hepatic boselat (a), splenomegalie (b), flux patologic în vena portă (c), artera hepatică (d)

După calcularea parametrilor care definesc modificările structurale și funcționale hepatosplenice, în urma analizei parametrilor evaluați prin ecografie Doppler duplex color, am evidențiat indicatorii cu corelare importantă în raport cu scorul Child-Pugh. Se constată că indicele de rezistență la nivelul arterei hepatice (RI), indicele de pulsilitate (PI) și RI la nivelul arterei lienale s-au majorat pe măsura progresiei cirozei hepatice ($r=0,43$, $r=0,33$, $r=0,44$). PI la nivelul arterei hepatice s-a majorat semnificativ ($r=0,5$), demonstrând modificările severe la nivelul patului arterial în stadiile decompensate ale CH. Diametrul arterei lienale și indicele de pulsilitate la

nivelul arterei lienale au avut o corelare inferioară pe măsura avansării depresiei hepatice ($r = 0,31$, $r = 0,32$) (Tabelul 3.6).

Tabelul 3.6. Corelații hemodinamice pe versantul arterial

Indice	Child A	Child B	Child C	r (corelație multiplă)
PI art. hepatică	1,3±0,2*	1,5±0,3	1,6±0,6	0,503
RI art. hepatică	0,6±0,01*	0,7±0,01	0,7±0,01	0,436
PI art. lienală	1,0±0,02*	1,2±0,03	1,2±0,05	0,332
RI art. lienală	0,6±0,01*	0,7±0,01	0,7±0,01	0,442

Legendă: * – $p < 0,001$, diferențe statistice semnificative între clasele Child A/B, A/C.

În atingerea scopului propus studiul s-a axat pe analiza unui șir de parametri cu o corelare semnificativă în raport cu progresia cirozei hepatice. În urma analizei mixte a evaluărilor seriate pentru stabilirea impactului stadiului cirozei hepatice asupra circulației portale se poate observa că viteza medie ponderată în timp (VMPT) în vena portă ($r = -0,57$) s-a redus odată cu avansarea maladiei, diametrul venei porte și volumul fluxului sangvin la acest nivel nu au prezentat o diferență semnificativă între stadiile cirozei hepatice ($p < 0,001$, $r = 0,197$) (Tabelul 3.7).

Tabelul 3.7. Corelații hemodinamice în bazinul venei porte

Indicator	Child A	Child B	Child C	r (corelație multiplă)
Diametrul venei porte	13,1±0,17	13,9±0,27	13,8±0,44	0,197
VMPT	14,6±0,24*	12,5±0,29**	10,8±0,58	-0,572
Volum flow	2059,1±67,99	2009,7±58,6	1762±143,39	-0,187

Legendă: * – $p < 0,001$, diferențe statistice semnificative între clasele Child A/B, A/C, ** – $p < 0,001$, diferențe statistice semnificative între clasele Child B/C ale indicilor studiați.

De asemenea, a fost evidențiat că volumul fluxului sangvin măsurat pe versantul venos ($r = -1,187$) s-a caracterizat printr-o corelare slabă cu scorul Child-Pugh. Astfel, diametrul venei lienale a

avut o corelare moderată ($r=0,326$) comparativ cu volumul fluxului la acest nivel, caracterizat prin indice nesemnificativ ($r=0,156$) (Tabelul 3.8).

Tabelul 3.8. Corelații hemodinamice în bazinul venei lienale

Indice	Child A	Child B	Child C	r (corelație multiplă)
Diametrul venei lienale	9,1±0.18*	10,3±0,28	10,5±0,46	0,327
VMPT	14,0±0.38	13,6±0,44	11,9±0,65	-0,256
Volum flow	995,7±62.54	1177,5±59,63	1147,4±120,59	0,156

Legendă: * – $p<0,001$, diferențe statistice semnificative între clasele Child A/B, A/C.

Utilizând analiza regresiei liniare, am comparat cinci variabile: splenomegalia, indicele de congestie, indicele splenoportal, vascular portal, indicele hipertensiunii portale cu gradele de avansare a cirozei hepatice și am evidențiat o corelare statistică semnificativă a acestor parametri în funcție de severitatea cirozei hepatice. Indicele hipertensiunii portale ($r=0,61$), indicele splenoportal ($r = 0,55$) s-au majorat semnificativ odată cu diminuarea funcției hepatice, indicele vascular portal ($r = -0,6$) s-a redus în corelare cu avansarea CH (Tabelul 3.9).

Tabelul 3.9. Corelații hemodinamice ale splenomegaliei și ale indicilor vasculari în raport cu rezervele funcționale hepatice

Indice	Child A	Child B	Child C	r (corelare multiplă)
Splenomegalia	82,3±5,01**	109,4±7,9	118,2±16,28	0,320
IC	0,09±0,001**	0,12±0,01	0,14±0,01	0,198
ISP	0,45±0,01**	0,58±0,02	0,64±0,04	0,557
IVP	10,9±0,29*	8,7±0,30*	6,3±0,52	-0,608
IHTP	1,7±0,06*	2,4±0,09*	2,8±0,18	0,619

Legendă: * – $p<0,001$, diferențe statistice semnificative între clasele Child A/B, B/C, A/C ale indicilor studiați; ** – $p<0,001$, diferențe statistice semnificative între clasele Child A/B, A/C.

Din toate cele prezentate în studiul nostru se poate conchide că pentru o bună diagnosticare a stadiului CH și HTP asociate nu este suficientă o singură investigație, fiind necesară asocierea datelor biologice, imagistice cu manifestările clinice ale cazurilor. Pentru aceasta se cere o colaborare eficientă între medicul imagist și medicul clinician.

Analiza datelor obținute [20, 25] în studiul efectuat relevă o micșorare statistică semnificativă a vitezei medii ponderate în timp în vena portă între pacienții din clasele Child-Pugh A, B, C (Tabelul 3.7). Rezultate similare oferă și literatura de specialitate [32, 42, 58]. Pornind de la toate informațiile cuprinse în cercetarea prezentă și analizând asocierea dintre modificările izolate la nivelul venei porte, venei lienale, arterei hepatice și lienale, putem confirma că gradul de corelare cu scorul Child-Pugh a diferitor parametri hemodinamici nu are întotdeauna semnificație importantă [20]. Din analiza datelor constatăm și o corelare importantă între indicatorii Doppler, printre care: indicele de congestie, indicele splenoportal și vascular portal, indicele hipertensiunii portale care confirmă din punct de vedere statistic veridicitatea gradelor afectării hepatice. Recunoașterea și interpretarea corectă a rezultatelor demonstrează complexitatea tulburărilor circulatorii atât pe versantul arterial, cât și pe cel venos. Astfel, a fost constatată relevanța majorării fluxului lienal comparativ cu cel portal, datorat drenării sângelui prin circulația colaterală la nivelul splinei. Majorarea semnificativă a indicelui HTP odată cu agravarea statutului clinico-biologic ($p < 0,001$) a arătat relevanța creșterii atât a impedanței arteriale la nivel hepatic, cât și a congestiei vasculare în splenopatia portală. Evaluarea complexă a hemodinamicii în bazinul hepatolienal a evidențiat că utilizarea izolată a unor parametri Doppler nu permite stabilirea severității hipertensiunii portale în ciroza hepatică. Estimarea extinsă prin ecografie Doppler cu calcularea indicilor hemodinamici: IC, ISP, IVP, IHTP permite suplinirea criteriilor clinico-biologice din scorul Child-Pugh și furnizează date complementare care corelează cu severitatea depresiei hepatice și completează tabloul patologic individual al pacientului cu maladie hepatică cronică.

3.3.2. Studiul corelației dintre modificările parametrilor eco-Doppler și stadiul evolutiv al hipertensiunii portale

Cercetarea a fost orientată spre determinarea utilității examenului ecografic și criteriilor Doppler în stabilirea diagnosticului pozitiv și diferențial al diferitor stadii ale HTP cirotice și a aspectelor particulare nuanțate de evoluția complicată. Considerând ca reper clasificarea HTP după consensul Baveno IV, am stabilit corelații între stadiile evolutive și parametrii eco-Doppler.

Gravitatea HTP estimată după modelul propus de consensul Baveno IV a permis repartizarea bolnavilor din lotul de studiu în 4 stadii: în clasa de severitate I au fost repartizați 29 de pacienți (26,1%), în clasa II – 45 (40,5 %), în clasa III – 32 (28,8 %), în clasa IV – 5 (4,5 %) (Figura 3.18).

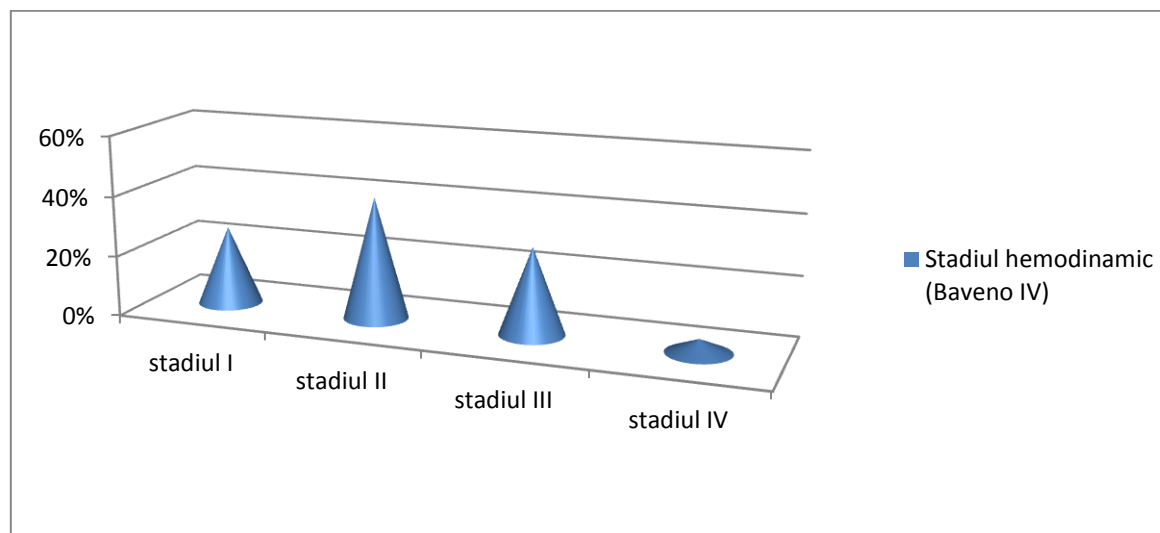


Figura 3.18. Distribuția cazurilor înrolate în studiu în funcție de severitate (Baveno IV)

Analizând lotul de cercetare, am observat că majoritatea pacienților (66,6%) cu ciroză hepatică sunt incluși în stadiile hemodinamice I și II al HTP, deci au predominat pacienți compensați cu splenomegalie și hipersplenism asociat, majoritatea dintre care, 79 de cazuri (71%), au avut prezente ectazii variceale de grad diferit. Rata pacienților aflați în stadii avansate, incluși în stadiile hemodinamice III și IV, în care s-au înregistrat și episoade de hemoragii variceale, sindrom ascitic, a fost de 33,4%. Un aspect particular constatat în studiu îl reprezintă prezența perturbărilor circulației hepatolienale, care au variat de la modificări nesemnificative până la perturbări vasculare avansate. Plecând de la obiectivele propuse inițial, am efectuat o analiză comparativă a indicatorilor hemodinamici atât la nivel arterial, cât și cel venos în interiorul stadiilor hemodinamice ale HPT pentru evidențierea particularităților tulburărilor circulatorii pe parcursul evoluției sindromului hipertensiv portal.

Analizând rezultatele examenului ecografic bidimensional, constatăm o corelație pozitivă între dimensiunile splinei și stadiile hemodinamice ale HTP ($r=0,405$), comparativ cu rezultate mai puțin concludente ale măsurărilor liniare ale ficatului ($r=0,272$). Rezultatele denotă o diferență statistică semnificativă sub aspect clinic între stadiul incipient I și stadiile hemodinamice III și IV, care sunt asociate cu asemenea complicații ca hemoragia variceală și prezența sindromului ascitic

($p < 0,001$), astfel demonstrând importanța splenomegaliei în agravarea hemodinamică și apariția complicațiilor asociate hipertensiunii portale.

Comparând parametrii velocimetrici și de volum la nivelul venei porte și venei lienale, am observat că viteza medie ponderată în timp în vena portă se reduce odată cu avansarea stadiului hemodinamic ($r = -0,503$); perturbări similare am observat și în vena lienală, unde, la fel, viteza medie ponderată în timp a avut o corelare negativă ($r = -0,414$), ceea ce denotă majorarea progresivă a congestiei parenchimotoase hepatice și lienale. Volumul fluxului nu s-a deosebit semnificativ pe parcursul agravării hemodinamice ($p > 0,05$). Micșorarea progresivă a VMPT în vena portă a predominat până în stadiul III ($p < 0,001$), dar odată cu primul episod de sângerare și instalarea ascitei nu a fost înregistrată vreo diferență statistică semnificativă ($p > 0,005$).

Evoluția progresivă a hipertensiunii portale duce la o stare compromisă a circulației sangvine, cu perturbări de perfuzie atât la nivel venos, cât și arterial. Am evaluat indicatorii hemodinamici la nivelul arterelor hepatice și lienale, accentul major fiind atribuit indicilor de impedanță, care reflectă insuficiența circulatorie periferică. Odată cu agravarea maladiei a fost evidențiată o corelare pozitivă semnificativă a indicelui de pulsilitate (PI), indicelui de rezistență (RI) la nivelul arterei hepatice ($r = 0,398$, respectiv $0,315$) și RI la nivelul arterei lienale, confirmând afectarea progresivă a patului arterial. Confruntând rezultatele indicilor de impedanță în cadrul stadiilor hemodinamice, am observat o diferență statistică semnificativă între stadiile incipiente asociate doar cu hipersplenism și varice esofagiene necomplicate (I și II), cu stadiile avansate (III, IV), în care a fost prezent sindromul ascitic ($p < 0,001$). De asemenea, s-au înregistrat fluxuri arteriale cu rezistență sporită în cazurile de hemoragii variceale. Așadar, este evidentă compromiterea severă a circulației arteriale odată cu primul episod hemoragic și instalarea sindromului ascitic.

Pe parcursul studiului indicatorilor Doppler predictivi pentru ciroza hepatică și stadiile evolutive hemodinamice ale hipertensiunii portale am stabilit că IC în stadiul I ($0,09 \pm 0,001$) comparativ cu stadiul III ($0,15 \pm 0,01$) și IV ($0,12 \pm 0,01$) s-a deosebit semnificativ ($p < 0,01$, $r = 0,308$), iar în cazurile asociate cu hemoragii variceale, prezența unui sindrom ascitic reductibil sau ireductibil nu a dezvăluit o semnificație statistică ($p > 0,05$). ISP, de asemenea, s-a majorat progresiv în dependență de apariția clinică a complicațiilor hipertensiunii portale ($r = 0,385$), având o semnificație statistică similară cu IC. Indicele vascular portal și indicele hipertensiunii portale au avut o corelare mai puternică cu stadiile evolutive hemodinamice ale HPT ($r = -0,513$, respectiv

$r=0,541$). Astfel, s-a observat o diminuare progresivă a IVP și, din contra, o majorare a IHPT în funcție de agravarea clinico-biologică a maladiei ($p<0,001$) (Tabelul 3.10).

Tabelul 3.10. Relația indicator hemodinamic – clasă de severitate Baveno IV

Parametru	I	II	III	IV
VMPT în v. portă cm/sec	14,7±0,33*	13,9±0,36**	11,4±0,47	10,0±0,71
IC	0,09±0,001*	0,11±0,01**	0,15±0,01	0,12±0,01
ISP	0,47±0,02*	0,51±0,02**	0,62±0,04	0,61±0,05
IVP	10,6±0,38*	10,2±0,36**	6,88±0,40	5,5±0,50
IHTP	1,77±0,06*	1,94±0,09**	2,73±0,14	2,95±0,15

Legendă: * – $p<0,001$, diferențe statistice semnificative între stadiile I/III, I/IV, ** – $p<0,001$, diferențe statistice semnificative între stadiile II/III, II/IV ale indicilor studiați.

Apariția ascitei în cadrul cirozei hepatice rămâne o problemă serioasă în conduita curativă a pacientului cu BHC. Deseori, odată instalată, ea se supune dificil tratamentului, astfel agravând în continuare circulația sangvină [50, 83]. Un interes deosebit prezintă nu doar dereglările circulatorii în scop de tratament, dar și prezicerea acestei complicații severe, deseori ireversibile. În cadrul acestui studiu sindromul ascitic în lotul de 111 pacienți a fost prezent în 25 de cazuri (22,5%), absent în 86 de cazuri (77,5 %), cu distribuire după grade: gradul 1 – 11 pacienți (9,9%), gradul 2 – 10 pacienți (9%), gradul 3 – 4 cazuri (3,6%) (Figura 3.19).

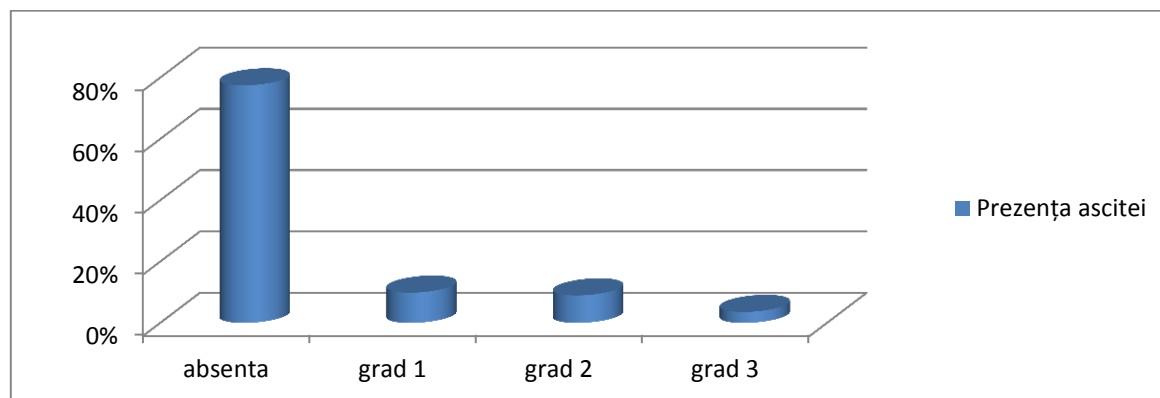


Figura 3.19. Distribuția pacienților conform severității sindromului ascitic

Efectuând o analiză complexă a circulației hepatolienale cu estimarea indicilor hemodinamici Doppler la pacienții cu sindrom ascitic prezent și cei compensați clinic, am constatat că o corelare importantă a avut IVP, care s-a diminuat progresiv odată cu agravarea sindromului ascitic ($r=-0,472$), ceea ce indică asupra compromiterii severe a circulației sangvine atât la nivel arterial, cât și venos. IHPT, din contra, s-a majorat semnificativ la pacienții cu acumulare masivă a lichidului ascitic ($r=0,468$), reflectând severitatea dereglărilor hemodinamice. La nivelul venei porte am observat o diminuare vădită a vitezei medii ponderate în timp la apariția gradului 2 și 3 al ascitei. Degradează progresiv și perfuzia hepatică, exprimată prin micșorarea volumului fluxului sangvin prin vena portă ($p<0,01$). Nu am stabilit o influență vădită a severității ascitei la compararea parametrilor Doppler, care deja în gradul 2 a relevat modificări ($p>0,05$) (Tabelul 3.11).

Tabelul 3.11. Rezultatele analizei univariate a parametrilor Doppler în funcție de severitatea ascitei

Indicator	Absentă	grad 1	grad 2	grad 3	P Abs-I P Abs-II P Abs-III	r (corelare multiplă)
VMPT cm/sec	13,9±0,23	12,6±0,68	10,8±0,51	11,0±0,91	>0,05 <0,001 <0,01	
IC	0,1±0,00	0,1±0,001	0,1±0,01	0,1±0,01	<0,01 <0,001 >0,05	0,274
ISP%	50,0±0,01	60,0±0,04	60,0±0,06	60,0±0,06	<0,01 >0,05 <0,05	0,307
IVP	10,2±0,25	8,2±0,76	7,2±0,83	6,0±0,58	<0,01 <0,001 <0,001	-0,472
IHPT	2,0±0,06	2,2±0,22	2,8±0,21	2,7±0,19	<0,01 <0,001	0,468

					<0,001	
Volum flow v. portă ml/min	2035,0±50,85	2143,0±139,96	1781,5±170,15	1601,3±115,40	>0,05 >0,05 <0,001	

Legendă: VMPT – viteza medie ponderată în timp, IC – indice de congestie, ISP – indice splenoportal, IVP – indice vascular portal, IHTP – indicele hipertensiunii portale.

Analizând corelația dintre indicatorii Doppler și prezența sindromului ascitic, am stabilit că la o valoare sub 2,1 a IHTP ascita este prezentă mai rar, comparativ cu pacienții cu ascită de grad diferit cu un IHTP > 2,1 ($r=0,468$). Pe parcursul studiului am reușit să estimăm sensibilitatea și specificitatea indicatorului dat pentru predicția acestei complicații severe, deseori ireversibile (Tabelul 3.12).

Tabelul 3.12. Sensibilitatea și specificitatea indicelui hipertensiunii portale în prognozarea ascitei

Parametrii	Se%	Sp%	VPP%	VPN%	RP+	Acuratețea diagnosticării
Indice HTP > 2,1	88	80	58	96	4,4	83%

Legendă: Se – sensibilitate, Sp – specificitate, VPP – valoare predictivă pozitivă, VPN – valoare predictivă negativă, RP+ – raport de probabilitate pozitiv, RP – raport de probabilitate negativ.

Splenomegalia asociată cu hipersplenism în cadrul hipertensiunii portale este un indicator sigur al severității tulburărilor hemodinamice, având și un impact direct asupra statutului hematologic, care se supune dificil corecției. Datele din literatura de specialitate referitoare la structura pereților vasculari ai pulpei roșii a splinei la pacienții cu ciroză hepatică sunt insuficiente și deseori contradictorii. Rezultatele unor studii morfologice (Cazacov V.) au precizat substratul lezional în splenopatia portală, menționând componenta autoimună ca factor de risc și marker de severitate a maladiei [4]. În urma unui examen complex bazat pe investigații de laborator și imagistice ale pacienților incluși în studiu am relevat că hipersplenismul asociat splenomegaliei s-a înregistrat în majoritatea cazurilor: ușor – 10 cazuri (9%), mediu – 25 de cazuri (22,5%), sever – 35 de cazuri (31,5%), în 25 de cazuri (22,5%) a fost absent. Astfel, confruntând în cadrul cercetării indicatorii hemodinamici Doppler cu expresia hipersplenismului, bazat pe citopenie, am constatat o modificare vădită a tulburărilor circulatorii vasculare la instalarea hipersplenismului sever [15]. O

sporire progresivă a ISP odată cu avansarea hipersplenismului, atingând valori de peste 60% în stadiile avansate, reflectă redistribuirea severă a circulației portale cu instalarea unei circulații splenice hiperdinamice, care compromite și mai grav starea pacientului cu ciroză hepatică. Indicii Doppler IVP și IHTP, care reflectă în toată complexitatea circulația sangvină, atât arterială, cât și venoasă, au dezvăluit o modificare considerabilă în raport cu dereglările hematologice asociate cu trombocitopenie severă (Tabelul 3.13). Astfel, a fost demonstrată complexitatea tulburărilor vasculare în splenopatia hipertensivă portală ($p < 0,001$).

Tabelul 3.13. Variațiile hemodinamice în raport cu gravitatea hipersplenismului

Indicator	Absent	Ușor, gr.I	Moderat, gr.II	Sever, gr.III
IC	$0,1 \pm 0,00^*$	$0,1 \pm 0,00^{**}$	$0,1 \pm 0,01$	$0,1 \pm 0,01$
ISP%	$40,0 \pm 0,02^*$	$50,0 \pm 0,01^{**}$	$50,0 \pm 0,02$	$60,0 \pm 0,02$
IVP	$10,9 \pm 0,39^*$	$9,6 \pm 0,25^{**}$	$9,2 \pm 0,52$	$8,0 \pm 0,39$
IHTP	$1,7 \pm 0,05^*$	$2,1 \pm 0,06^{**}$	$2,1 \pm 0,11$	$2,5 \pm 0,11$

Notă: * – $p < 0,001$, diferențe statistice semnificative între stadiile Abs./gr. I, Abs./gr. II, Abs./gr. III, ** – $p < 0,001$, diferențe statistice semnificative între stadiile gr. I/ gr. III ale indicilor studiați.

În cadrul studiului ne-am propus să determinăm și valorile predictive pentru prognozarea sindromului de hipersplenism în baza parametrilor hemodinamici evaluați. Astfel, a fost evidențiată o corelare semnificativă a indicelui splenoportal cu gradele de severitate ale hipersplenismului ($r=0,516$) (Figura 3.20).

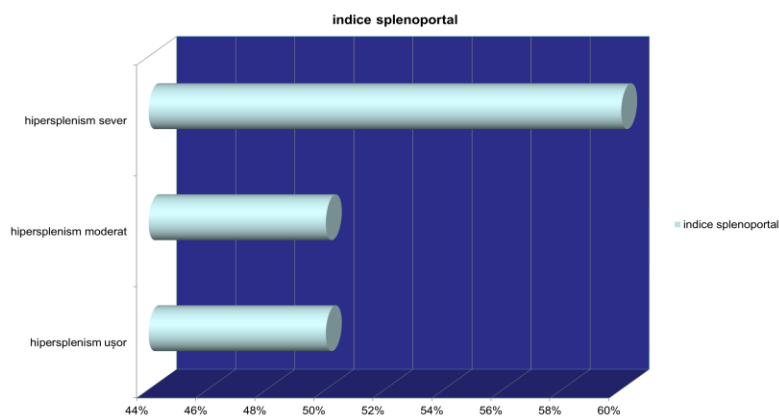


Figura 3.20. Corelarea ISP cu gradele hipersplenismului

De asemenea, indicatorii de impedanță majorați la nivelul arterei lienale sunt în corelare pozitivă cu prezența hipersplenismului ($r=0,454$) (Fig. 3.21).

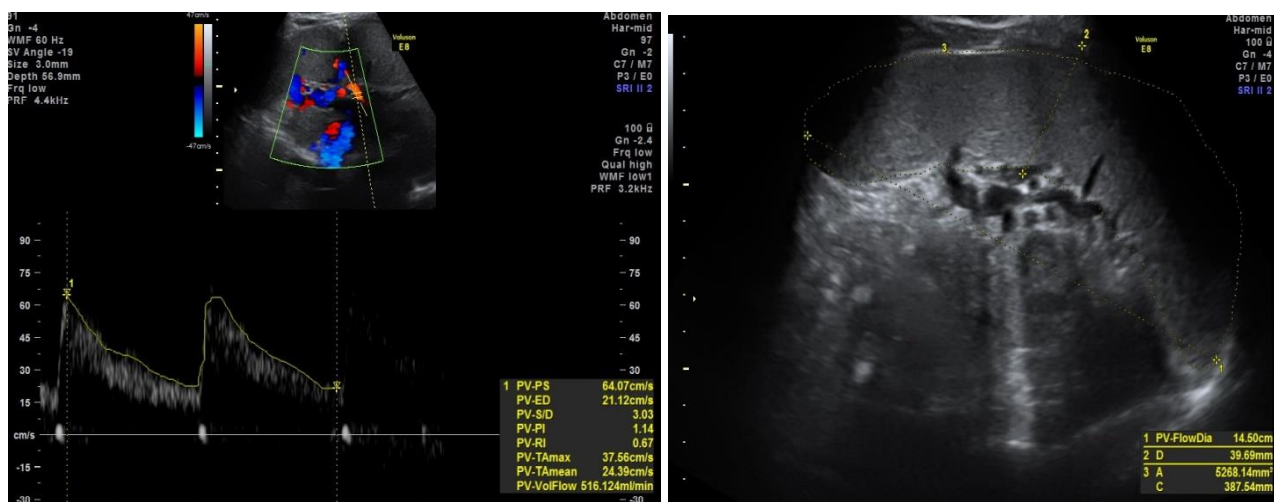


Figura 3.21. Indicii de impedanță majorați la nivelul arterei lienale, splenomegalie

Aceasta ne-a permis să calculăm și indicatorii de prognoză pentru acest sindrom (Tabelul 3.14). Astfel, am stabilit că sensibilitatea și specificitatea, valoarea predictivă pozitivă a indicilor de impedanță înregistrați în artera lienală sunt suficient de informative în prognozarea agravării tulburărilor hematologice, majorând de 2,5 ori probabilitatea evoluției hipersplenismului sever. Evaluarea fluxului circulator în artera lienală poate fi utilizată pentru stabilirea gradului de compromitere a statutului hematologic la un pacient cu CH [24].

Tabelul 3.14. Hipersplenismul în funcție de fluxul în artera lienală

Indicator	Se%	Sp%	VPP%	VPN%	RP+	Acuratețea diagnosticării
flux patologic în art. lienală	79	69	87	54	2,5	76%

Legendă: Se – sensibilitate, Sp – specificitate, VPP – valoare predictivă pozitivă, VPN – valoare predictivă negativă, RP+ – raport de probabilitate pozitiv, RP – raport de probabilitate negativ.

În cadrul studiului au fost obținute curbele ROC pentru IHTP >2,1 în prognozarea ascitei, astfel valoarea AUROC pentru predicția ascitei este 0,823, acuratețea diagnosticării – 83%. Fluxul patologic în artera lienală are valoarea AUROC de 0,678, ceea ce denotă o acuratețe acceptabilă a diagnosticării (76%) în prognosticul hipersplenismului (Figura 3.22).

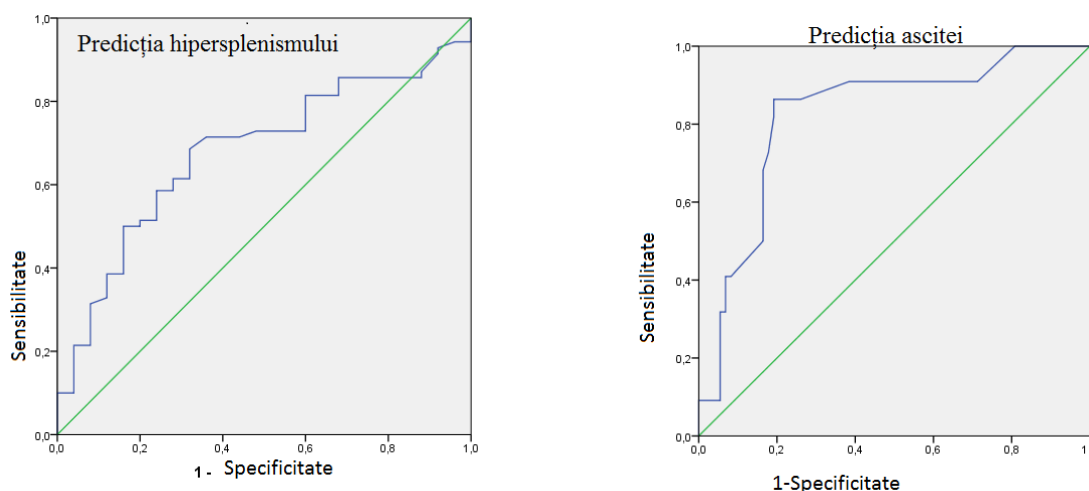


Figura 3.22. Curbele AUROC pentru predicția hipersplenismului și ascitei

Ciroza hepatică reprezintă stadiul final al majorității hepatopatiilor difuze și se caracterizează prin distrucție celulară cronică. Modificările structurale ireversibile duc la deteriorarea funcției hepatice și schimbări progresive ale circulației sangvine [26, 29]. Congestia venoasă în splenopatia portală a avut expresie prin majorarea indicelui splenoportal în paralel cu avansarea sindromului de hipersplenism ($r = 0,516$). Creșterea rezistenței vasculare la nivelul arterei lienale are legătură direct proporțională cu avansarea severității hipersplenismului, Se 79% și Sp 69%, acuratețea diagnosticării este de 76%, ceea ce reprezintă valori acceptabile pentru prognozarea acestei complicații. Pentru evidențierea cât mai complexă a dereglărilor circulatorii în cadrul cirozei hepatice, care includ afectarea la nivel atât venos, cât și arterial, ne-am propus o evaluare a indicelui vascular portal și indicelui hipertensiunii portale în predicția ascitei. Astfel, am constatat că la o valoare de peste 2,1 a IHTP, RP+ pentru predicția ascitei este de 4,4 ori mai mare decât la o valoare sub 2,1 a acestui indicator. Examinarea complexă a circulației hepatolienale și estimarea indicelui vascular portal, indicelui hipertensiunii portale oferă o predicție cu acuratețe a ascitei și hipersplenismului în cadrul cirozei hepatice, fapt ce permite un management curativ adecvat.

3.3.3. Analiza profilului imagistic eco-Doppler la pacienții cu hipertensiune portală și varice esofagogastrice

Cu toate că au fost înregistrate progrese terapeutice, rata mortalității în decurs de 6 săptămâni de la primul episod de hemoragie din varicele esofagiene ajunge la 20%, dimensiunile variceale fiind predictorii importanți pentru hemoragie [125].

În cadrul acestei cercetări ne-am propus să analizăm corelațiile dintre parametrii Doppler și gradul ectaziilor variceale, evidențiind indicatorii predictivi ai varicelor de dimensiuni mari. În studiul efectuat am stabilit că severitatea varicelor esofagiene, determinată prin endoscopie digestivă superioară, s-a distribuit în următorul mod: grad I – 35 de cazuri (31,5%), grad II – 24 de cazuri (21,6%), grad III – 13 cazuri (11,7%); absența a fost costatăă în 32 de cazuri (28,8%) (Figura 3.23).

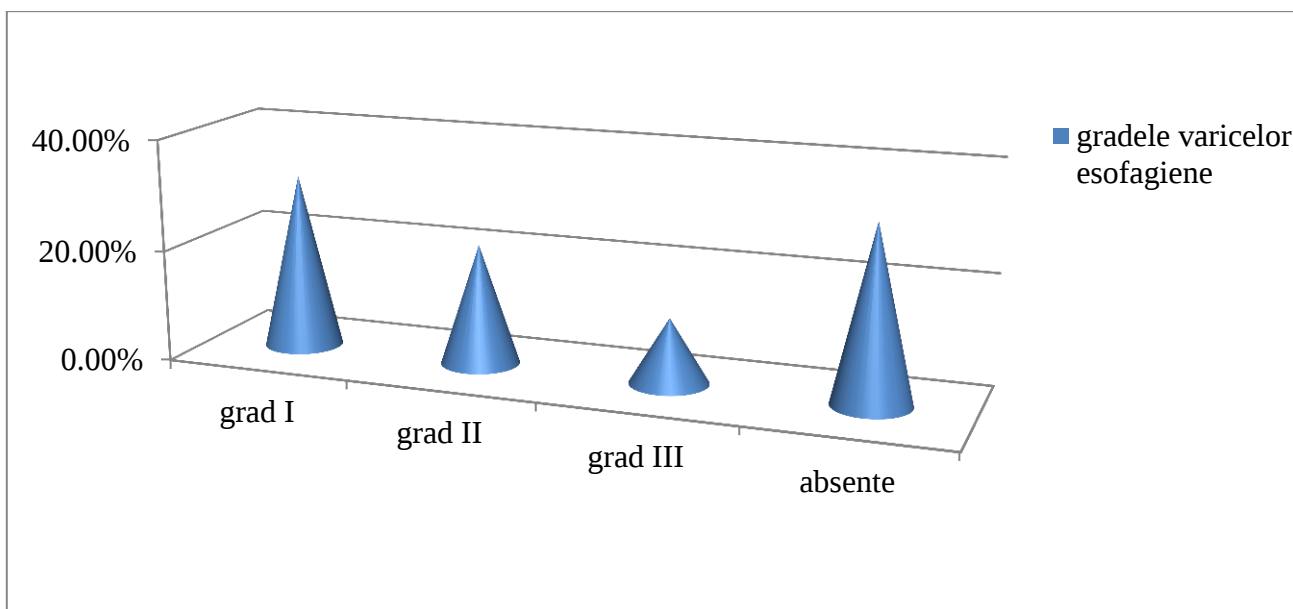


Figura 3.23. Distribuția pacienților cirofici în funcție de severitatea varicelor esofagiene

La confruntarea gradului splenomegaliei cu gradele ectaziilor variceale gastroesofagiene am atestat existența unei diferențe statistice semnificative între cazurile care nu erau însoțite de prezența varicelor și grupul pacienților cu varice de diferit grad ($p < 0,01$), iar relevanța dimensiunilor splinei s-a majorat odată cu majorarea gradului de severitate variceală $r = 0,399$. În cadrul grupurilor cu diferite grade de severitate variceală dimensiunile splinei nu au dezvăluit o deosebire importantă ($p > 0,05$). Aceste rezultate ne permit să conchidem că splenomegalia izolată, ca parametru singular, nu este un indicator important pentru prognozarea varicelor cu risc înalt de hemoragie. Evaluând hemodinamica la nivelul arterei lienale, am observat o creștere progresivă a indicilor de impedanță la acest nivel în raport cu evoluția ectaziilor gastroesofagiene de dimensiuni mari. Am stabilit că indicele de rezistență (RI) la nivelul arterei lienale a avut o corelare de $r = 0,412$ ($p < 0,001$). Identificarea factorilor de prognostic pentru apariția VE prin studiu corelațional demonstrează impactul major al dereglărilor arhitectonicii vasculare și congestiei splinei asupra evoluției varicelor cu risc major de sângerare.

În cadrul prezentului studiu am evidențiat o corelare statistică semnificativă a indicelui de congestie ($r=0,316$), indicelui splenoportal ($r=0,409$), vascular portal ($r=-0,293$), indicelui hipertensiunii portale ($r=0,397$) în funcție de dimensiunile variceale. Viteza medie ponderată în timp (VMPT) în vena portă ($r = -0,377$) s-a diminuat odată cu mărirea în diametru a varicelor. Varicele esofagiene de dimensiuni mari s-au asociat cu creșterea indicilor de rezistență la nivelul arterei lienale ($p<0,01$), dar sporirea rezistenței la nivelul arterei hepatice nu a avut o diferență statistică importantă ($p>0,05$). Corelațiile menționate relevă aspecte semnificative – diminuarea progresivă a rezervelor funcționale hepatice, exprimate prin majorarea indicelui de congestie și diminuarea indicelui vascular portal, este însoțită de majorarea continuă a circulației hiperdinamice splenice și compromiterea patului arterial și venos, ce se reflectă prin majorarea progresivă a indicelui splenoportal și indicelui hipertensiunii portale. Datele obținute confirmă alterarea severă a circulației sangvine în ciroza hepatică și asocierea semnificativă între aceste tulburări hemodinamice și severitatea varicelor gastroesofagiene ($p<0,01$) (Tabelul 3.15).

Tabelul 3.15. Corelația severității VE cu parametrii HDP

Indicator	Absente	grad I	grad II	grad III	P Abs-II P Abs-III P I-III
VMPT, v. portă	14,2±0,30	13,8±0,41	12,5±0,54	11,7±0,44	<0,01 <0,001 <0,001
IC	0,09±0,001	0,11±0,001	0,14±0,01	0,12±0,01	<0,001 <0,01 >0,05
ISP	0,47±0,02	0,49±0,02	0,57±0,03	0,62±0,02	<0,01 <0,001 <0,001
IVP	10,0±0,35	10,6±0,50	8,4±0,53	8,2±0,48	<0,05

					<0,01 <0,001
IHTP	1,9±0,07	2,0±0,12	2,4±0,15	2,5±0,15	<0,01 <0,001 <0,01
RI art. lienală	0,6±0,01	0,6±0,01	0,7±0,01	0,7±0,01	<0,01 <0,001 <0,001
Volum flow v. portă ml/min	1917,5±54,62	2009,1±51,22	2238,3±161,70	1813,5±106,15	>0,05 >0,05 >0,05
Aria (S) splinei cm ²	74,0±4,03	98,9±8,25	108,1±10,40	125,6±16,03	<0,01 <0,01 >0,05

Legendă: VMPT – viteză medie ponderată în timp, IC – indice de congestie, ISP – indice splenoportal, IVP – indice vascular portal, IHTP – indicele hipertensiunii portale, PI – indice de pulsilitate.

Studiul ecografic efectuat a demonstrat o diferență semnificativă a indicatorilor utilizați odată cu avansarea gradului varicelor esofagiene [15, 24]. Este bine cunoscut că dimensiunile varicelor sunt un factor major de risc pentru hemoragiile digestive superioare. În cadrul cercetării am analizat predicția gradelor variceale în funcție de VMPT în vena portă. În întregul lot de cercetare viteza medie ponderată în timp în vena portă a variat de la valori normale până la viteze mult scăzute. Aceasta ne-a permis să efectuăm analiza bazată pe subgrupuri: grupul 1 a inclus intervalul de viteze de 15-18 cm/sec, grupul 2 – între 11 și 14 cm/sec, grupul 3 – între 7 și 10 cm/sec. Un flux suficient, cu parametri velocimetrici normali sau reduși nesemnificativ s-a înregistrat la pacienții cu ectazii variceale de dimensiuni mici, iar prezența varicelor mari mai frecvent s-a asociat cu un flux sangvin compromis, redus semnificativ cu Se 75%, Sp 76%, VPP 80

%, VPN 96%, RP+ 3,13, acuratețea diagnosticării fiind de 85%. Astfel, am determinat indicatorii predictivi importanți în prognozarea varicelor esofagiene de gradul III, a căror relevanță crește odată cu diminuarea progresivă a vitezei în vena portă (Tabelul 3.16).

Tabelul 3.16. Prognozarea varicelor esofagiene de gradul III în funcție de variațiile VMPT în vena portă

VMPT cm/sec	Se(%)	Sp(%)	VPP(%)	VPN(%)	RP+	Acuratețea diagnosticării
7-10	75	76	80	96	3,13	85%
11-14	44	82	70	61	2,44	34%
15-18	0	50	0	43	0	2%

Legendă: VMPT– viteza medie ponderată în timp, Se – sensibilitate, Sp – specificitate, VPP – valoare predictivă pozitivă, VPN – valoare predictivă negativă, RP+ – raport de probabilitate pozitiv, RP – raport de probabilitate negativ.

Perturbațiile circulatorii portale prezente la pacienții din lotul luat în considerare duc la deschiderea altor căi de drenare, una din ele fiind ectaziile gastroesofagiene (Fig. 3.24).

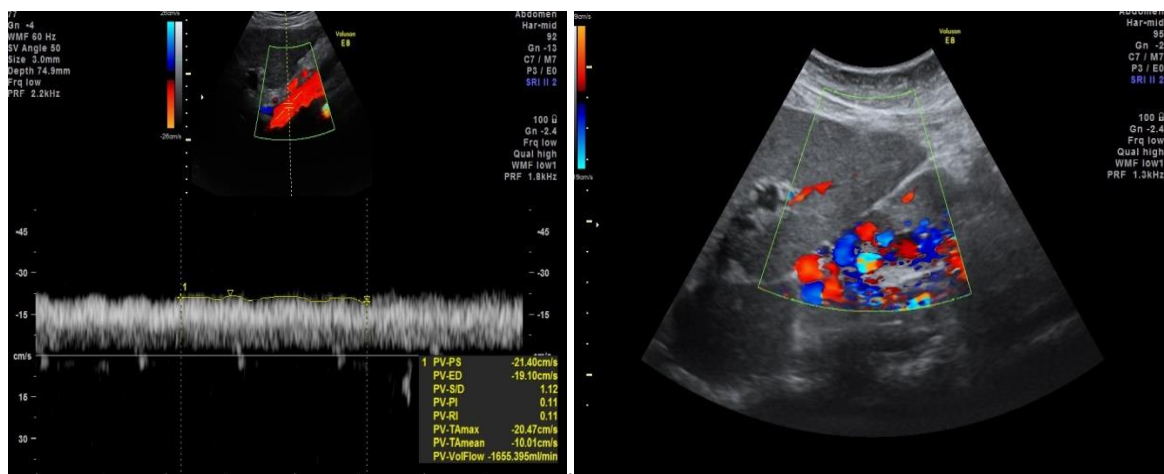


Figura 3.24. Asocierea VMPT în v. portă vădit diminuată și vena gastrică stângă dilatăată – aspect ecografic

Rezultatele obținute prin evaluarea arborelui vascular hepatic și sistemic relevă prezența și a altor colaterale portosistemice dilatate ca urmare a existenței unui șunt colateral portosistemic: vena ombilicală recanalizată cu flux hepatofugal, vena gastrică stângă dilatăată, venele gastrice scurte,

colateralele splenorenale [19]. Considerăm că drenarea fluxului sangvin în rezistența sporită hepatică este un mecanism individual, la început compensator, al hemodinamicii portale și centrale, care deteriorează progresiv perfuzia ficatului restructurat cirotic. Analiza statistică a parametrilor Doppler velocimetrice studiați indică faptul că aceștia, în condițiile prezenței ectaziilor venoase tortuoase, nu sunt specifici, motiv pentru care ne-am propus să evaluăm asocierea severității varicelor esofagiene cu prezența altor căi de drenare portosistemice (Tabelul 3.17).

Tabelul 3.17. Asocierea colateralelor portosistemice, evaluate prin examen Doppler, în funcție de stadializarea varicelor esofagiene

Varice esofagiene	Colaterale portosistemice			
	absente	Prezente în 1 teritoriu	Prezente în 2 teritorii	Prezente în 3 teritorii
absente	6	11	12	6
Grad I	5	13	12	5
Grad II		5	9	10
Grad III			6	7

Din datele prezentate putem deduce că ectaziile variceale de dimensiuni mici au fost asociate mai frecvent cu prezența altor căi de drenare, într-un teritoriu sau două, iar varicele de dimensiuni mari au fost asociate cu ectazii venoase în două-trei teritorii. Aceste rezultate confirmă complexitatea perturbărilor hemodinamice în hipertensiune portală și exprimă cauzalitatea apariției VE în funcție de caracterul fluxului venos portal: hepatopetal-hepatofugal.

În lotul studiat a fost demonstrată și prezența asocierii varicelor esofagiene cu apariția altor colaterale teritoriale decompresive (Tabelul 3.18).

Tabelul 3.18. Distribuția colateralelor portosistemice în diferite bazine vasculare

Varice esofagiene	V. ombilicală recanalizată		Colaterale splenorenale		V. gastrică stângă dilatată		V. gastrice scurte	
	absentă	prezentă	absente	prezente	absentă	prezentă	absente	prezente
absente	23	12	24	11	9	26	32	3

Grad I	24	11	21	14	12	23	28	7
Grad II	14	10	11	13	4	20	14	10
Grad III	5	8	2	11	1	12	9	4

Din asocierea dintre severitatea varicelor esofagiene și prezența altor ectazii venoase în diferite bazine vasculare putem conchide că, chiar în absența celor esofagiene, există și alte căi de drenare, prin care tocmai are loc redirectionarea fluxului portal (Figura 3.25). O asociere mai puterinică a fost observată cu dilatarea venei gastrice stângi care precede ectaziile esofagiene. Dar odată cu avansarea varicelor în dimensiuni, repartizarea fluxului sangvin hepatic prin alte căi de drenare se reduce, confirmând importanța clinică a acestor colaterale. Varicele avansate sunt predictorii importanți pentru hemoragii.

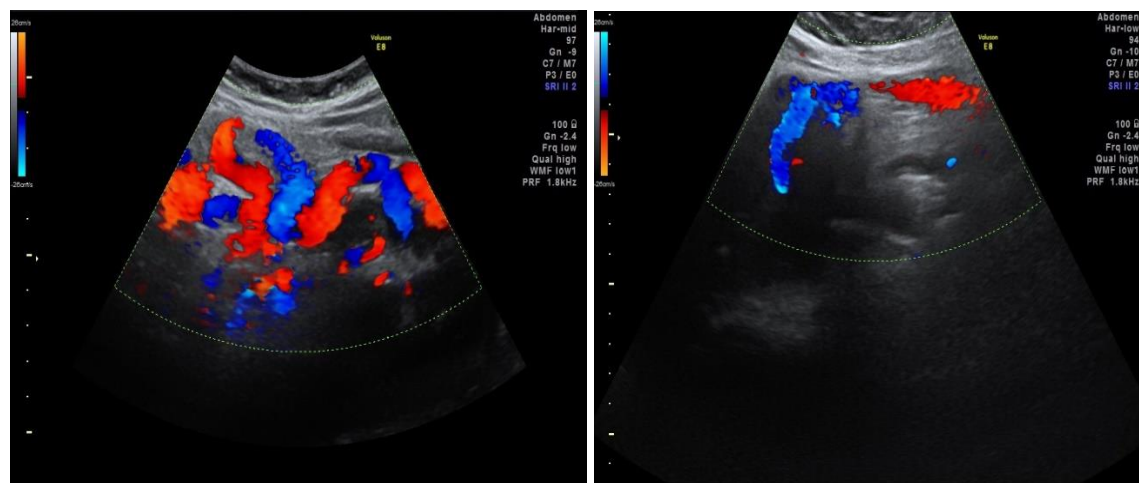


Figura 3.25. Asocierea colateralelor splenorenale și a venei ombilicale recanalizate – aspect ecografic

Hemoragia variceală reduce semnificativ rata de supraviețuire a pacientului cirotic atât prin consecințele șocului hemoragic, cât și prin deprimarea nemijlocită a funcției hepatice cu declanșarea insuficienței poliorganice [31]. Rezultatele obținute ne permit să prognozăm apariția varicelor de dimensiuni mari odată cu diminuarea progresivă a vitezei medii în vena portă (RP+3,13). Din modificările hemodinamice înregistrate punem în evidență progresia rezistenței intraparenchimotoase hepatice, care inevitabil duce la redistribuirea circulației portale cu redirectionarea fluxului în colateralele portosistemice, varicele esofagiene de dimensiuni mari fiind cu impact important asupra prognosticului maladiei.

3.3.4. Analiza profilului imagistic eco-Doppler la pacienții cu tromboză pe axul venos portal

Studiile efectuate în ultimii ani arată că CH este o afecțiune predispozantă apariției trombozei în bazinul venei porte, a cărei incidență, conform datelor oferite de literatura de specialitate, este între 5,2 și 26% [102, 105].

O problemă adusă în discuție este lipsa unui standard de evaluare a pacienților cirofici cu tromboze ale axului venos portal (TAVS) și a unor recomandări de monitorizare pre- și post-terapeutică. Am preluat și analizat datele pacienților cirofici, obținând o evaluare a parametrilor eco-Doppler ai acestora, urmărind în special prezența TAVS. De asemenea, am evidențiat importanța examenului Doppler, respectiv, indicatorii luați în considerare pentru predicția de tromboze de venă portă. O imagine tipică ecografică pentru tromboza completă în sistemul venei porte este prezentată în Figura 3.26.

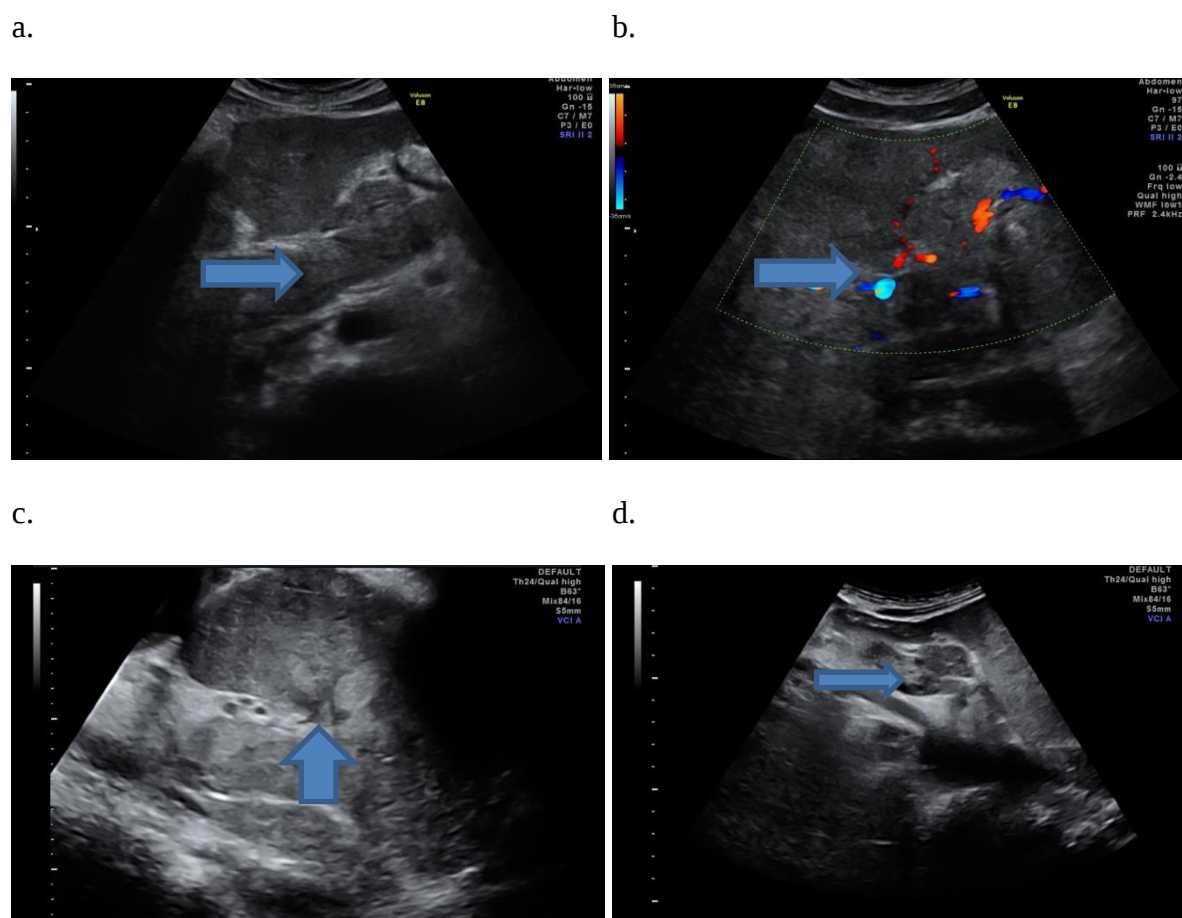


Figura 3.26. Tromboză completă în vena portă și ramurile sale (a, b), vena mezenterică superioară (c, d) – aspect ecografic

În cadrul acestui studiu, 11 pacienți (11,8%) cu ciroză hepatică din lotul de cercetare au fost diagnosticați cu tromboza axului venos splenoportal. Din punct de vedere topografic, TAVS a fost localizată în 8 cazuri la nivelul venei porte și în 3 cazuri la nivelul venei lienale. Tromboza completă a fost prezentă într-un caz (0,9%), parțială în 8 cazuri (7,2%), modificări posttrombotice s-au înregistrat în 2 cazuri (1,8%) (Figura 3.27).

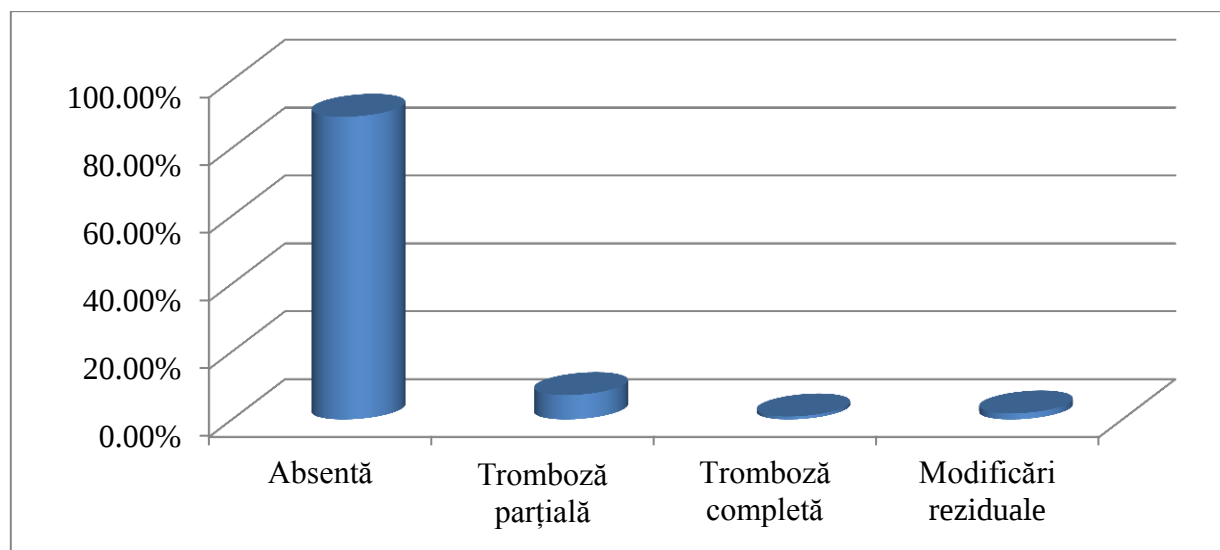


Figura 3.27. Distribuția pacienților în funcție de prezența trombozei portale

Distribuția pacienților în funcție de afectarea hepatică a evidențiat că 4 din ei s-au încadrat în clasa Child A și alții 4 în Child B, iar 3 în Child C. Astfel, nu a fost observată o influență vădită a depresiei hepatice pentru apariția trombozelor portale.

În cadrul cercetării modificărilor hemodinamicii portale care acompaniază dezvoltarea complicațiilor, am confruntat parametrii Doppler, care descriu în mod complex particularitățile circulației pe versantul arterial și cel venos, pentru a evidenția indicatorii cu predicție mai importantă pentru trombozele portale (Tabelul 3.19).

Tabelul 3.19. Corelația indicatorilor Doppler cu prezența trombozei axului venos splenoportal

Indicator	Tromboză absentă (n=100)	Tromboză parțială (n=8)	Modificări posttrombotice reziduale (n=2)	P (Tr. absentă–Tromboză parțială) P (Tr. absentă–Modificări posttrombotice) P (Tromboză parțială – Modificări
-----------	--------------------------------	-------------------------------	--	--

				posttrombotice)
VMPT în v. portă cm/sec	13,6±0,22	11,0±0,73	13,0±1,00	<0,001 >0,05 >0,05
IC	0,1±0,00	0,2±0,03	0,1±0,00	<0,001 >0,05 >0,05
ISP%	50,0±0,01	60,0±0,08	30,0±0,00	<0,001 <0,001 <0,001
IVP	9,8±0,25	7,0±0,71	8,0±0,00	<0,001 <0,01 >0,05
IHTP	2,1±0,06	2,9±0,23	2,0±0,00	<0,001 >0,05 >0,05

Legendă: VMPT – viteza medie ponderată în timp, IC – indice de congestie, ISP – indice splenoportal, IVP – indice vascular portal, IHTP – indicele hipertensiunii portale.

Analiza statistică a rezultatelor studiului relevă că viteza medie ponderată în timp în vena portă a fost redusă semnificativ la pacienții cirofici cu tromboze parțiale în diferite segmente ale axului splenoportal: 11,0±0,73 cm/sec, comparativ cu cazurile în care sistemul venos a fost permeabil 13,6±0,22 cm/sec ($p<0,001$). Aceste rezultate [15, 24] sunt concordante cu cele expuse în literatura de specialitate și confirmă că diminuarea progresivă a fluxului portal este unul din factorii

hemodinamici predictivi trombozei [105]. În lotul luat în considerare atestăm faptul că indicele de congestie este majorat de două ori în grupul cu complicații trombotice $0,2 \pm 0,03$, reprezentând astfel un parametru specific cu importanță de diagnosticare majoră. În consecință, am demonstrat existența unei corelații între congestia progresivă hepatică și dezechilibrarea inevitabilă a sistemului de coagulare asociată cu apariția trombozelor în diferite segmente ale sistemului portal. Un aspect relevant, care poate capta atenția clinicianului încă la etapa preterapeutică de evaluare a pacientului cirotic, îl constituie prezența circulației hiperdinamice splenice asociată cu redirecționarea fluxului sangvin, demonstrat în studiul nostru prin majorarea importantă a indicelui splenoportal $60,0 \pm 0,08\%$. Rezultatele ecografiei Doppler au înregistrat valori diferite ale IVP și IHTP, semnificative sub aspect statistic la pacienții care nu au suportat tromboze portale și cei cu tromboze parțiale ($p < 0,001$). Toți pacienții diagnosticați cu TAVS au fost supuși mai multor examene imagistice succesive prin intermediul ecografiei Doppler. Pacienții examinați după tratament anticoagulant cu ciroză hepatică, la care au fost diagnosticate modificări posttrombotice, cu recanalizare suficientă a fluxului, au prezentat o hemodinamică ameliorată semnificativ, în unele cazuri (3 pacienți – 27%) fără vreo deosebire semnificativă comparativ cu cei care nu au avut această complicație ($p > 0,005$). Analizând cele menționate, concluzionăm reversibilitatea și compensarea circulației hepatolienale în complicațiile trombotice sub acțiunea unui tratament prompt anticoagulant/antitrombotic.

Analizând în ansamblu un șir de indicatori vasculari, am stabilit o legătură, conform căreia majoritatea cazurilor cu IVP $< 9,6$ și IHTP $> 2,1$ au fost asociate cu modificări trombotice. Astfel, indicatorii respectivi prezintă un RP+ acceptabil (2,2, respectiv 3,5), predictiv pentru aceste complicații (Tabelul 3.20).

Tabelul 3.20. Predicția trombozei prin evaluarea indicatorilor hemodinamici (IVP, IHTP)

Parametrii	Se%	Sp%	VPP%	VPN%	RP+	Acuratețea diagnosticării
Indice vascular portal $< 9,6$	91	60	22	98	2,2	65%
Indice HTP $> 2,1$	91	74	30	98	3,5	76%

Legendă: Se – sensibilitate, Sp – specificitate, VPP – valoare predictivă pozitivă, VPN – valoare predictivă negativă, RP+ – raport de probabilitate pozitiv, RP – raport de probabilitate negativ.

Calculul validității acestor indicatori imagistici evaluați prin ecografie Doppler evidențiază o sensibilitate înaltă (91%) asociată cu o specificitate suficientă de 74% și o acuratețe a diagnosticării de 76% pentru IHTP și Se de 91%, Sp 60%, acuratețea diagnosticării 65% pentru IVP și valori predictive negative înalte (98%). Prin urmare, putem conchide că hemodinamica compromisă în ciroza hepatică, reflectată prin acești parametri, poate servi drept test important pentru screeningul complicațiilor și mai puțin drept test specific. Am stabilit că probabilitatea apariției trombozei portale este de 3,5 ori mai mare (RP+3,5) în cazul când IHTP >2,1 și, respectiv, de 2,2 ori mai mare (RP+ 2,2) în situația când IVP <9,6, rezultate care demonstrează că acești indicatori constituie variabile importante, cu o superioritate certă de diagnostic (Figura 3.28).

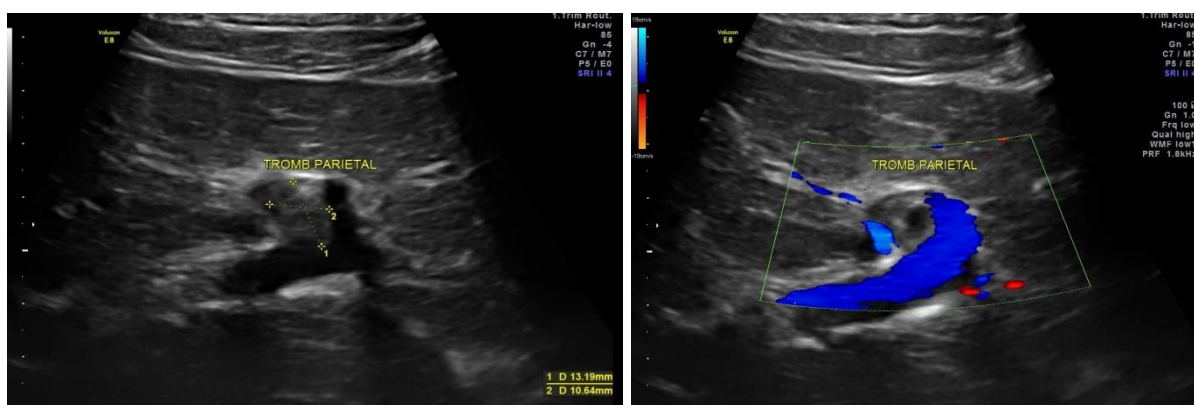


Figura 3.28. Tromb parietal cu recanalizare, IVP-8, IHTP-2,8

În cadrul studiului au fost obținute curbările ROC pentru IHTP >2,1 pentru prognozarea complicațiilor trombotice, astfel valoarea AUROC pentru predicția trombozei este de 0,808, ceea ce denotă o acuratețe satisfăcătoare în prognosticul acestui sindrom (Figura 3.29).

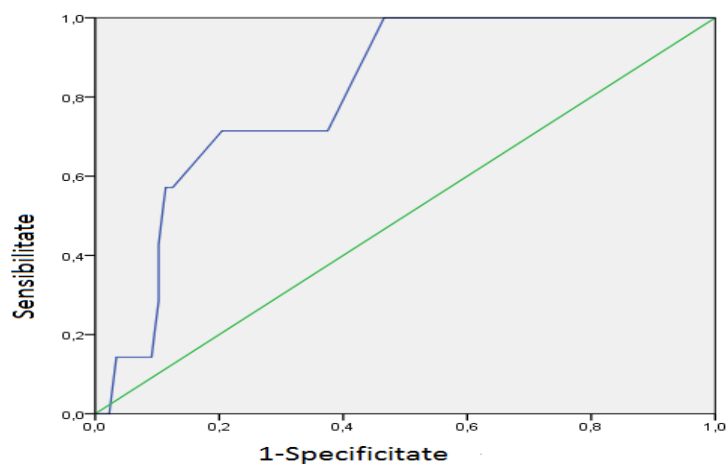


Figura 3.29. Curba AUROC (IHTP >2,1) pentru predicția trombozei portale

Complexitatea dereglărilor circulatorii în cadrul cirozei hepatice și riscul potențial de a dezvolta complicații pe parcursul evoluției maladiei a îndreptățit formarea unui algoritm de ghidare a pacienților și selectare atentă a cazurilor cu risc major pentru apariția hemoragiei digestive superioare, ascitei, trombozelor pe axul splenoportal, hipersplenismului sever asociat cu modificări hematologice importante care compromit și mai mult starea pacientului cu BHC. Evaluând detaliat indicatorii Doppler pe parcursul cercetării, am observat că la diminuarea progresivă a vitezei medii în vena portă pacienții dezvoltau pe parcurs varice de dimensiuni mari, în unele cazuri și hemoragii din varicele esofagiene. Astfel e posibilă selectarea pacienților cu risc sporit pentru această complicație. Compromiterea severă a circulației atât pe versantul venos, cât și pe cel arterial, exprimată prin IHTP și IVP, a fost asociată într-un număr de cazuri cu ascită și tromboze portale, ceea ce a permis prognozarea acestor complicații. Congestia venoasă progresivă a parenchimului lienal exprimată prin dereglări hematologice avansate a avut expresie prin sporirea indicatorilor de impedanță la nivelul arterei lienale, care a indus selectarea pacienților cu risc sporit pentru dezvoltarea hipersplenismului sever. În concluzie putem afirma că selectarea pacienților cu ciroză hepatică ce prezintă risc sporit pentru decompensare și apariția complicațiilor severe este esențială pentru beneficiul curativ și speranța de viață a acestor pacienți (Fig. 3.30).

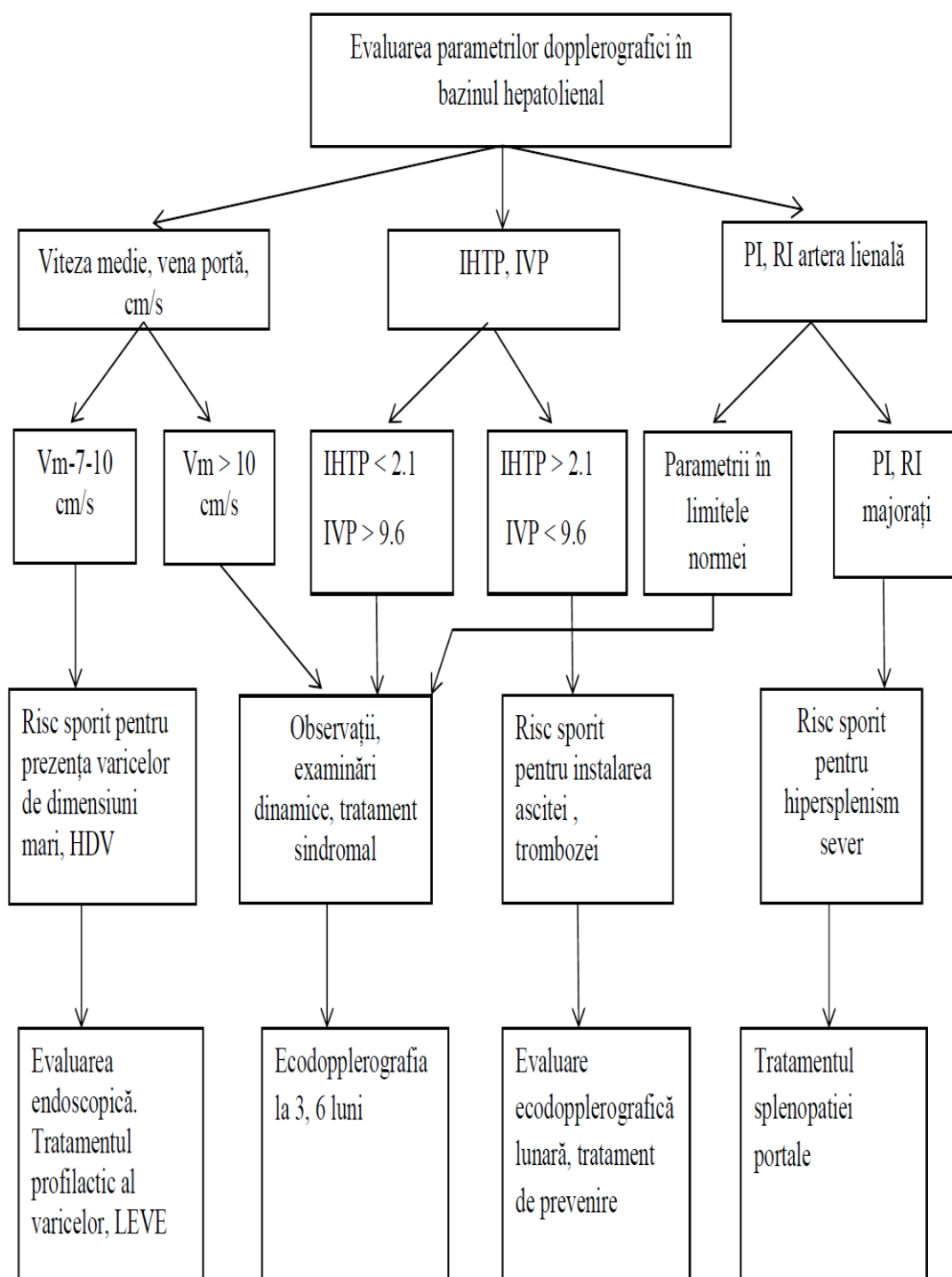


Figura 3.30. Algoritmul pentru predicția complicațiilor HTP asociate cirozei hepatice

3.4. Concluzii la capitolul 3

1. Din cercetările noastre rezultă că diagnosticul pozitiv este sugerat de tabloul clinic, dar ecografia abdominală, CT și endoscopia sunt necesare pentru o corectă clasificare anatomopatologică a HTP. Ecografia Doppler duplex color este o investigație accesibilă, repetabilă și non-iradiantă, cu o utilitate practică deosebită, care oferă informație predictivă superioară ecografiei convenționale, scintigrafiei hepatolienale (RPR=8,6, RPR=14,1, respectiv, $p<0,001$) și similară angio-CT (DMH 1,8, $p=0,17596$).
2. Au fost determinați indicatorii Doppler ai modificărilor hemodinamicii portale cu acuratețe înaltă și valorile discriminatorii credibile pentru stabilirea diagnosticului de ciroză hepatică (la o valoare VMPT în vena portă sub 17 cm/sec valoarea AUROC a fost de 1, Sp 82%, Se 81%, VPP 92% și acuratețea diagnosticării de 81%; la o valoare IC de peste 0,07 valoarea AUROC a fost de 0,976, Sp 93%, Se 80%, VPP 97% și o acuratețe a diagnosticării de 84%; la o valoare ISP de peste 30% valoarea AUROC a fost de 1, Sp 61%, Se 98 %, VPP 85% și acuratețea diagnosticării de 86 %; la o valoare IVP sub 12 valoarea AUROC a fost de 0,805, Sp 87%, Se 75%, VPP 94% și acuratețea diagnosticării de 79 %; la o valoare IHTP de peste 1,2 valoarea AUROC a fost de 1, Sp 68%, Se 100%, VPP 87% și acuratețea diagnosticării de 90%).
3. Studiul prezent a demonstrat că examinarea extinsă prin ecografie Doppler cu calcularea indicilor hemodinamici: IC ($r=0,198$), ISP ($r=0,557$), IVP ($r=-0,608$), IHTP ($r=0,619$) permite completarea criteriilor clinico-biologice din scorul Child-Pugh și aduce date suplimentare importante privind modificările hemodinamice portale care corelează cu diminuarea rezervelor funcționale hepatice.
4. A fost stabilită o corelare directă între severitatea dereglărilor circulatorii evaluate prin ecografie Doppler și stadiul evolutiv al HTP (consensus Baveno IV): IC – $r=0,308$, ISP – $r=0,385$, IVP – $r=-0,513$, IHTP – $r=0,514$, $p<0,001$.
5. Prezentul studiu a stabilit impactul nefavorabil al sindromului ascitic și relația directă cu modificările în circulația versantului spleno-portal (VMPT – $r=0,514$, IC – $r=0,274$, ISP – $r=0,307$, IVP – $r=-0,472$, IHTP – $r=0,468$, $p<0,001$), la o valoare de peste 2,1 a IHTP, RP+ pentru predicția acestei complicații este de 4,4 ori mai mare decât la valori sub 2,1 (AUROC – 0,823).
6. Am arătat că din indicatorii eco-Doppler evaluați, doar indicele splenoportal a prezentat o legătură directă (ISP – $r=0,516$) cu severitatea tulburărilor hematologice exprimate prin

hipersplenism, iar fluxul patologic la nivelul arterei lienale se califică drept marker cu capacitate de predicție pentru hipersplenism (Se 79%, Sp 69%, VPP 87%, RP+2,5, AUROC – 0.678).

7. S-a demonstrat că diminuarea vitezei medii ponderate în timp în vena portă este un indicator predictiv important pentru ectazii variceale de dimensiuni mari, cu risc sporit pentru hemoragii (VMPT 7-10 cm/sec: Se 75%, Sp 76%, VPP 80%, RP+3,13).
8. În urma studiului au fost determinați indicatorii Doppler cu valențe de predicție a prezenței trombozei portale la pacienții cu ciroză hepatică (IVP<9,6: Se 91%, Sp 60%, VPN 98%, Rp+2,2; IHTP>2,1: Se 91%, Sp 74%, VPN 98%, Rp +3,5, AUROC – 0,808) și implicații în alegerea procedurii terapeutice.

4. ESTIMAREA IMAGISTICĂ A EVOLUȚIEI HIPERTENSIUNII PORTALE ÎN CIROZA HEPATICĂ SUB TRATAMENT

4.1. Studiu cu privire la rolul și implicațiile modelului matematic al analizei segmentare și de cluster în diagnosticul imagistic eco-Doppler al hipertensiunii portale în ciroza hepatică

Datele literaturii de specialitate, cât și rezultatele propriilor cercetări relevă că, nici una din metodele neinvazive nu înlocuiesc măsurarea gradientului presional în venele hepatice și screening-ul endoscopic al varicelor esofagiene dar cu siguranță facilitează managementul clinic al pacienților cu ciroză hepatică și furnizează informații valoroase de pronostic [17, 19]. Tradițional aceste tehnici sunt bazate pe sisteme de scoruri sau pe analiza unor semne imagistice.

Pentru a atinge obiectivul acestei cercetări privind elaborarea scorului bazat pe parametrii ecografiei Doppler, s-a decis utilizarea metodelor și algoritmilor folosiți anterior pentru formalizarea domeniului examinării ultrasonografice a patologiilor zonei hepatopancreatobiliare [7, 12, 13] și a diagnosticării stadiilor precoce ale bolii ficatului gras non-alcoolic [11]. Atât segmentarea, cât și analiza de cluster, utilizate în cadrul acestei cercetări, sunt bazate pe ipoteza că agravarea stării ficatului se răsfrânge în mod specific pentru fiecare parametru. Principalele informații înregistrate și urmărite au fost: clusterul (grupa), distanța dintre parametri, distanța dintre grupe și algoritmul de cluster. Pentru îndeplinirea obiectivului, analiza de cluster în cadrul cazurilor studiate a urmat următoarele etape:

- identificarea și înregistrarea variabilelor semnificative în gruparea parametrilor imagistici;
- calculul distanțelor dintre aceștia și determinarea similarităților;
- generarea grupelor interpretate prin alegerea algoritmului de cluster.

Cuantificarea globală a severității dereglărilor hemodinamice la 95 de pacienți cu ciroză hepatică, tratați medicamentos, selectați în cadrul acestei cercetări, a fost bazată pe un sistem de 16 parametri ecografici și Doppler. La prelucrarea statistică s-a aplicat un set de operații efectuate prin procedee și tehnici de lucru specifice.

Analiza ulterioară bazată pe cele 16 criterii de segmentare a permis reducerea parametrilor la 6, după cum urmează: aria splinei, indicele de congestie, indicele hipertensiunii portale, indicele vascular portal, indicele splenoportal, prezența colateralelor portosistemice. La baza reducerii considerabile a numărului de parametri a stat principiul de informativitate a parametrului și coeficientul de corelație a valorilor acestuia cu obiectivul primordial – descrierea gradului de

severitate a dereglărilor hemodinamice portale. Acest sistem de șase parametri permite o diagnosticare diferențiată a cirozei hepatice și clasificarea severității dereglărilor hemodinamice portale în: minore, moderate și severe [23].

Fiecare din cei șase parametri au fost supuși în mod repetat procedurii de segmentare. Scopul acestei proceduri a fost evidențierea pe întregul domeniu de valori al fiecărui parametru în parte a subsegmentelor, în diapazonul cărora se observă o anumită legitate de distribuție a pacienților.

Pentru soluționarea problemei de segmentare a domeniilor de valori ale celor șase parametri a fost utilizată strategia mixtă modificată. La prima etapă s-a realizat segmentarea fiecărui parametru în parte.

Inițial, datele referitoare la cei 95 de pacienți tratați medicamentos au fost divizate în trei grupe: 18 cu dereglări hemodinamice portale minore; 44 cu dereglări hemodinamice portale moderate; 33 cu dereglări hemodinamice portale severe. Ulterior, pentru fiecare parametru au fost selectate datele și aranjate în seturi crescătoare după cum urmează:

- ❖ $\text{Minore_Ai}=[V1,...,Vj_minore]$, unde $i=1...6$; $j_minore=18$; $V1,...,Vj_minore$ – valorile parametrului i al celor 18 pacienți cu dereglări hemodinamice portale minore și $V1$ reprezintă valoarea minimă, iar Vj_minore – valoarea maximă.
- ❖ $\text{Moderate_Ai}=[V1,...,Vj_moderate]$, unde $i=1...6$; $j_moderate=44$; $V1,...,Vj_moderate$ – valorile parametrului i al celor 44 de pacienți cu dereglări hemodinamice portale moderate și $V1$ reprezintă valoarea minimă, iar $Vj_moderate$ – valoarea maximă.
- ❖ $\text{Severe_Ai}=[V1,...,Vj_severe]$, unde $i=1...6$; $j_severe=33$; $V1,...,Vj_severe$ – valorile parametrului i al celor 33 de pacienți cu dereglări hemodinamice portale severe și $V1$ reprezintă valoarea minimă, iar $Vj_moderate$ – valoarea maximă.

Ținând cont că seturile Minore_Ai , Moderate_Ai , Severe_Ai sunt aranjate în ordine crescătoare, pentru fiecare parametru pot fi evidențiate 2, 3 sau 4 valori, care reprezintă cut-offuri:

1. Moderate_Ai.V1 ;
2. Severe_Ai.V1 ;
3. $\text{Minore_Ai.Vj_minore}$, dacă $\text{minore_Ai.Vj} > \text{severe_Ai.V1}$;
4. $\text{Moderate_Ai.Vj_minore}$, dacă $\text{moderate_Ai.Vj} > \text{severe_Ai.V1}$.

Respectiv, fiecare diapazon de valori al celor șase parametri poate fi divizat în 3, 4 sau 5 sub-segmente. Ideală este varianta cu 2 valori de delimitare și 3 subsegmente. În acest caz, avem o demarcare clară a pacienților cu cele trei concluzii. De obicei, domeniul de valori al parametrului este divizat în 4 sau 5 subsegmente.

Ulterior, pentru fiecare subsegment a fost calculat gradul de încredere în una din cele trei concluzii. Acest grad de încredere corespunde probabilității prezenței uneia din cele trei concluzii, în cazul în care parametrul corespunzător ia vreo valoare din cadrul acestui subsegment. Acest model a fost utilizat în multe aplicații din domeniul procesării imaginilor și datelor cu caracter medical sau segmentării secvențelor video medicale.

Utilizând principiul de segmentare propus, parametrii „aria splinei”, „indicele de congestie”, „indicele splenoportal”, „indicele hipertensiunii portale”, „prezența colateralelor porto-sistemică” au fost divizați în 4 subsegmente, iar „indicele vascular portal” în 3. Pentru fiecare subsegment a fost calculat gradul de încredere în una din cele trei concluzii (Tabelul 4.1).

Tabelul 4.1. Rezultatele segmentării pentru șase criterii de diagnostic

Aria splinei, cm²	x<57	57<=x<113	113<=x<206	206<=x
minore*	66,67%	17,91%	0	0
moderate*	33,33%	52,24%	36,36%	0
severe*	0	29,85%	63,64%	100%
Indicele de congestie	x<0,07	0,07<=x<0,11	0,11<=x<0,18	0,18<=x
minore*	80,00%	29,79%	0	0
moderate*	20,00%	61,70%	38,89%	0
severe*	0	8,51%	61,11%	100%
Indicele splenoportal	x<29%	29%<=x<=60%	60%<x<=67%	67%<x
minore*	100%	24,29%	0	0
moderate*	0	52,86%	35,00%	0
severe*	0	22,86%	65,00%	100%
Indicele vascular portal	9<=x	7<=x<9	x<7	
minore*	28,57%	0	0	
moderate*	61,90%	29,41%	0	
severe*	9,52%	70,59%	100%	

Indicele hipertensiunii portale	x<1,5	1,5<=x<1,6	1,6<=x<2,7	2,7<=x
minore*	100%	64,29%	0	0
moderate*	0	35,71%	68,42%	0
severe*	0	0	31,58%	100%
Prezența colateralelor portosistemice (teritorii)	0	1	2	3
minore*	62,50%	38,10%	10,53%	3,57%
moderate*	37,50%	47,62%	52,63%	39,29%
severe*	0	14,29%	36,84%	57,14%

Legendă:* minore – rata de încredere a concluziei: dereglări hemodinamice portale minore;

*moderate – rata de încredere a concluziei: dereglări hemodinamice portale moderate;

*severe – rata de încredere a concluziei: dereglări hemodinamice portale severe.

Analizând rezultatele obținute, s-a constatat că parametrul „Prezența colateralelor portosistemice” este puțin informativ pentru diferențierea severității dereglărilor hemodinamice portale în ciroza hepatică. Ca rezultat, sistemul de șase parametri a fost redus la cinci.

Etapă a doua a procedurii de segmentare conform strategiei mixte a fost modificată. Fiecărui subsegment i-a fost atribuită o valoare-pondere de la „1” la „6”, în dependență de ratele de încredere în cele trei concluzii. Ulterior subsegmentele cu aceeași valoare-pondere au fost grupate utilizând metodele analizei de cluster.

La baza procesului de clusterizare a fost pus rezultatul segmentării domeniilor de valori ale celor cinci parametri prezentate în anexa 12 și valorile-pondere ale fiecărui subsegment. Sarcina primordială a utilizării analizei de cluster a fost gruparea celor 95 de pacienți cu dereglări hemodinamice portale în așa fel încât pacienții din același cluster să prezinte o severitate similară a dereglărilor, iar cei din clustere diferite să prezinte severități distincte. În mod similar, în sensul descrierii severității dereglărilor în baza sistemului de cinci parametri, au fost identificate șase clustere cu norme de delimitare clare (Tabelul 4.2).

Tabelul 4.2. Normele de similaritate și valorile-pondere ale clusterelor

Cluster Nr.	Normele de similaritate (raționament logic în formă de reguli)	Rata de încredere a uneia din concluzii: dereglări minore,	Valoare- pondere
----------------	---	---	---------------------

	decizionale)	moderate sau severe	
1	Indice splenoportal: $<29\%$; indicele HTP: <1.5	Minore cu rata de încredere mai mare de 80%	1
2	Aria splinei: <57 ; Indicele de congestie: $<0,07$; IHTP: $1,5 \leq x < 1,6$	Minore sau moderate Minore cu rata de încredere mai mare de 60%	2
3	Aria splinei: $57 \leq x < 113$; IC: $0,07 \leq x < 0,11$; ISP: $29\% \leq x \leq 60\%$; IVP: $9 \leq x$	Moderate sau severe Moderate cu rata de încredere mai mare de 55%	3
4	Indicele HTP: $1,6 \leq x < 2,7$	Moderate spre severe Moderate cu rata de încredere mai mare de 68%	4
5	Aria splinei: $113 \leq x < 206$; IC: $0,11 \leq x < 0,18$; ISP: $60\% < x \leq 67\%$; IVP: $7 \leq x \leq 9$	Moderate spre severe Severe cu rata de încredere mai mare de 62%	5
6	Aria splinei: $206 \leq x$; IC: $0,18 \leq x$; ISP: $67\% < x$; IVP: $x < 7$ IHTP: $2,7 \leq x$	Severe cu rata de încredere mai mare de 90%	6

Ținând cont de raționamentul logic al fiecărui cluster exprimat prin reguli producționale și rolul (ponderea) acestora în evaluarea de ansamblu a severității hemodinamicii portale, a fost dezvoltat un sistem de scor și propusă o modalitate de interpretare a acestuia (Tabelul 4.3).

Tabelul 4.3. Scorul eco-Doppler pentru cuantificarea severității modificărilor HDP în ciroza hepatică

Parametrii	1 punct	2 puncte	3 puncte	4 puncte	5 puncte	6 puncte
Aria splinei, cm ²		$x < 57$	$57 \leq x < 113$		$113 \leq x < 206$	$206 \leq x$

Indice de congestie		$x < 0,07$	$0,07 \leq x < 0,11$		$0,11 \leq x < 0,18$	$0,18 \leq x$
Indicele HTP	$x < 1,5$	$1,5 \leq x < 1,6$		$1,6 \leq x < 2,7$		$2,7 \leq x$
Indice vascular portal			$9 \leq x$		$7 \leq x < 9$	$x < 7$
Indice splenoportal	$x < 29\%$		$29\% \leq x < 60\%$		$60\% \leq x < 67\%$	$67\% \leq x$

După cum se poate vedea în tabelul 4.3, pentru a calcula scorul eco-Doppler, se determină valorile celor cinci parametri, se găsesc subsegmentele diapazonului în care nimeresc valorile concrete ale pacientului și se află valoarea-pondere a fiecărui parametru care permite stabilirea gravității tulburărilor circulatorii prezente la pacienții cu ciroză hepatică și repartizarea acestora în funcție de severitatea dereglărilor hemodinamice atestate. Orice punctaj mai mic sau egal cu 8 puncte (din 30) atestă lipsa modificărilor HDP, asupra acestui punctaj existând suspiciunea de dereglări minore (9-14 puncte), moderate (17-18 puncte), severe (23-30 puncte) (Tabelul 4.4).

Tabelul 4.4. Interpretarea scorului eco-Doppler (instrument de cuantificare a severității modificărilor HDP)

Punctaj total	Severitatea modificărilor hemodinamice portale	Rata de încredere
9-14	Minore	100%
15-16	Minore spre Moderate	100%
17-18	Moderate	77%
19-22	Moderate spre Severe	100%
23-30	Severe	100%

Interpretarea scorului final și analiza stratificată în funcție de valoarea cumulativă a tuturor celor cinci valori-ponderi a arătat că, în comparație cu alte scoruri, scorul eco-Doppler în HTP cirogenă este mai sensibil. În această analiză sistematică, la etapa de segmentare, au fost depistate

valori de delimitare care permit evaluarea corectă a severității dereglărilor, iar la etapa de clusterizare s-a ținut cont de acest fapt prin acordarea unor valori-ponderi mai ridicate în caz de necesitate [22]. Sistemul de scor obținut și modul de interpretare a acestuia au fost validate în practica clinică. Acest proces a demonstrat eficacitatea și veridicitatea rezultatelor. În plus, s-a observat posibilitatea utilizării acestora în determinarea dinamicii tulburărilor circulatorii în cadrul cirozei hepatice. Exemple ale unor asemenea valori de delimitare sunt: „aria splinei” când depășește valoarea de 113, „indicele de congestie” – valoarea de 0,11, „Indicele HTP” – valoarea de 1,6 sau 2,7, „Indicele vascular portal” – când scade mai jos de 9, „indicele splenoportal” – când depășește valoarea de 60%. Am analizat, de asemenea, valorile de delimitare indicate, care pot avea o importanță majoră în prognosticul bolii cronice hepatice ca element de precauție pentru pacienții cu valori apropiate valorilor de delimitare. Rezultatele au demonstrat că implementarea sistemului decizional de scor pentru cuantificarea modificărilor circulatorii portale evaluate prin ecografie Doppler duplex color a modificat mult principiile terapeutice și a permis evaluarea siguranței efectului terapeutic pe termen lung al diverselor modalități de tratament adresat acestei categorii de bolnavi gravi. Au existat unele limitări ale studiului nostru. Astfel, o condiție de aplicare a abordării propuse este ca toți cei cinci parametri ai sistemului să indice anumite devieri de la normă în prezența unor restricții adăugătoare, cum ar fi pacienți cu unu sau mai mulți parametri normali, pacienți după intervenții chirurgicale ș.a. Cu toate acestea, considerăm că utilizarea rezultatelor obținute în scopul dezvoltării unui instrumentar informatic (versiuni desktop, web și mobilă) de evaluare și clasificare a severității afecțiunilor hemodinamicii portale este în uzul practic bine-venită.

În concluzie, pot fi evidențiate următoarele modalități de aplicare a rezultatelor obținute în cadrul acestei cercetări:

1. Sistemul de scor poate fi utilizat nemijlocit ca mijloc de diagnostic diferențiat al cirozei hepatice.
2. Scorul poate fi utilizat ca instrument de stratificare a pacienților cu scopul administrării unui tratament mai personalizat. Acest fapt reprezintă un obiectiv al programelor de cercetare atât la nivel național, cât și european (programul Orizont 2020 Topic: SC1-PM-02-2017: New concepts in patient stratification).
3. Valorile de delimitare, a căror depășire poate duce la o agravare însemnată a stării de sănătate, pot fi utilizate ca semnale de alertă.

4. Regulile decizionale în formă de producții obținute la etapa clusterizării reprezintă pentru informaticieni cunoștințe formalizate, care pot fi utilizate la dezvoltarea unor sisteme informatice medicale.
5. Metodologia (metodele și algoritmi utilizați) poate fi utilizată pentru elaborarea unui scor, pentru cohorte de pacienți cu ciroză hepatică, dar cu caracteristici specifice (de exemplu, diverse anomalii; prezența unui parametru sau a câtorva parametri din cei cinci cu valori normale; pacienți cu intervenții chirurgicale ș.a.).

4.2. Rezultate în explorările imagistice postterapeutice la pacienții cu ciroză hepatică supuși tratamentului medicamentos și endoscopic

Investigarea pacientului cu afecțiune hepatică aflat în perioada postterapeutică utilizează o gamă largă de metode (endoscopia digestivă, ecografia și scintigrafia hepatosplenică, CT). Există puține date referitoare la relevanța și limitele ecografiei Doppler în determinarea evoluției BHC sub tratament [136]. În studiul pe care l-am efectuat am evaluat aportul ecografiei Doppler în stabilirea eficienței tratamentului hepatotrop sindromal complex administrat unui lot de pacienți cu CH.

În scopul asigurării unui control eficient al hipertensiunii portale toți pacienții din lotul terapeutic de cercetare au primit tratament cu betablocante (propranolol, timolol), preparate vasoactive (somatostatina, octreotrid), care diminuează presiunea portală și fluxul în ectaziile variceale esofagiene. Obiectivele tratamentului pacienților cirofici cu HTP incluși în studiu au fost reprezentate de normalizarea parametrilor biochimici, suprimarea factorului viral, amânarea sau reducerea riscului de decompensare la stadiul de complicații pe o perioadă cât mai mare de timp și, implicit, spre ameliorarea calității vieții.

Monitoringul imagistic realizat conform protocolului predefinit de urmărire a pacientului cirofic a cuprins mai multe domenii de evaluare: cuantificare ecoendoscopică a aspectelor evolutive ale BHC, analiza modificărilor hemodinamicii portale sub tratament, prezentarea unor imagini ilustrative pentru caracterizarea complicațiilor.

A fost validată utilizarea scorului eco-Doppler propus de noi pe un lot de 20 de pacienți cirofici, care au fost stadializați în clasa Child-Pugh B 11 (55 %) și în clasa Child C 9 (45%). Folosind datele evaluării ecografiei Doppler și cumulând valorile hemodinamicii portale cu ajutorul scorului elaborat la o analiză globală, am obținut următoarele rezultate (Tabelul 4.5).

Tabelul 4.5. Stadiul evolutiv al dereglărilor hemodinamice sub tratament medicamentos

Stadiul dereglărilor hemodinamice	Numărul de pacienți (n=20)	
	Evaluare până la tratament	Evaluare posttratament
Dereglări ușoare	3 (15%)	8 (40%)
Ușoare spre moderate	6 (30%)	3 (15%)
Moderate	5 (25%)	5 (25%)
Moderate spre severe	3 (15%)	1 (5%)
Severe	3 (15%)	3 (15%)

Prin prelucrarea datelor profilului ecografic s-a stabilit o ușoară ameliorare a modificărilor specifice ale HDP a pacienților cu CH, după cum urmează: la inițierea tratamentului 3 pacienți (15%) au acumulat 9-10 puncte și au fost calificați cu dereglări hemodinamice ușoare, 6 (30%) cu dereglări ușoare cu tendință spre moderate. Ulterior, evaluarea în timp a buletinului ecografic sub tratamentul hepatotrop-sindromal a pus în evidență o ameliorare hemodinamică: 5 pacienți (25%) din categoria dereglări ușoare spre moderate au acumulat un punctaj inferior atribuit dereglărilor hemodinamice ușoare. Restul 11 pacienți au fost distribuiți în următorul mod: 5 (25%) cu dereglări moderate, 3 (15%) cu dereglări moderate spre severe și 3 (15%) severe. Cercetarea stării funcționale hepatice și cuantificarea tulburărilor hemodinamice pe parcursul tratamentului medicamentos pe baza scorului ecografic a permis observarea unui răspuns pozitiv la tratament la pacienții cu dereglări moderate, care au demonstrat o hemodinamică ameliorată, trecând într-o categorie mai ușoară. În urma tratamentului hepatotrop/sindromal administrat s-a obținut o reducere clară a numărului de simptome. Astfel, analiza cazuisticii studiate preterapie versus postinițiere tratament hepatotrop sindromal prin prisma profilului clinic a arătat o ameliorare a simptomatologiei cu 63% versus pretratament, cu mențiunea că, la etapa postinițiere, 3 pacienți au rămas rebeli la terapia instituită, iar în alte 2 cazuri din lotul total am documentat progresia bolii hepatice spre decompensare parenchimotoasă (icterul sclero-tegumentar, semnele clinice de encefalopatie hepatică, ascită) sau vasculară (puseu de hemoragie variceală de origine portală stopată prin ligaturarea endoscopică în plină hemoragie). Rezultatele obținute la finele curei de tratament au relevat ameliorarea stării generale a pacienților, normalizarea somnului și apetitului, micșorarea intensității sindromului astenic și dispeptic. Comparând datele statistice, am observat o reducere

semnificativă a clasei Child C de la 45% la 36% și o creștere a frecvenței clasei Child B de la 55% la 64%. Prin urmare, se constată impactul pozitiv al tratamentului administrat tradus printr-o ameliorare semnificativă a funcției hepatice.

Analiza datelor relevă că, datorită condițiilor acestei patologii invalidante pentru pacienții examinați la etapa preterapeutică, calitatea vieții acestora a fost grav afectată. Analiza gradului de afectare a calității vieții postinițiere terapie la lotul de studiu a arătat îmbunătățirea stilului de viață în 11 cazuri (55 %), nivel moderat și sever de afectare a calității vieții în 34% din cazuri și, respectiv, 11% din cazuri. Interferarea bolii în relația cu gravitatea modificărilor HDP, manifestată prin punctaj înalt, a afectat serios calitatea vieții în lotul de studiu. Considerăm că îmbunătățirea statutului clinic este posibilă numai în condiția ameliorării hemodinamicii postterapeutice. Cercetarea statutului funcțional hepatic completată prin efectuarea ecografiei Doppler confirmă faptul că pacienții la care au fost atestate tulburări avansate au prezentat o situație gravă stabilă, acumulând, oricum, un punctaj înalt, în intervalul 25-30, care relevă remiterea modificărilor eco-Doppler pe pacient [22].

Datele obținute utilizând ecografia Doppler în raport cu gradul de severitate al modificărilor HDP și sinteza comparativă pre- și posttratament sunt prezentate sintetic în tabelul 4.6. Examinând curbele evoluției modificărilor HDP la pacienții supuși tratamentului hepatotrop, am constatat următoarele situații: regresie a tulburărilor hemodinamice în 7 cazuri (35%), staționare în 12 cazuri (60%) și progresie în 1 caz (5%). În concluzie putem constata că inițierea unui tratament medicamentos în stadiul compensat și subcompensat al CH duce la ameliorarea circulației hepatolienale, iar stadiile avansate ale BHC sunt influențate negativ de apariția complicațiilor corelate semnificativ sub aspect statistic cu agravarea HDP.

Tabelul 4.6. Analiza patternului evolutiv al dereglărilor hemodinamice portale pe fundal de tratament medicamentos

Evoluție	Ușoară	Moderată	Severă
Regresie	-	5 (25%)	2 (10%)
Staționare	6 (30%)	3 (15%)	3 (15%)
Progresie	-	-	1 (5%)
Toți pacienții	6 (30%)	8 (40%)	6 (30%)

În calitate de exemplu reprezentativ de influență a parametrilor hemodinamici estimați prin ecografie Doppler duplex color asupra evoluției maladiei hepatice prezentăm observația clinică:

Pacientul B., 53 de ani (fișa de observație nr. 7547), internat în secția hepatologie, SCR, cu diagnosticul: Ciroză hepatică subcompensată, clasa Child B (9 p.), etiologie virală (HBV, HDV). Hipertensiune portală IIA. Hipersplenism sever. Din anamnezic: este la evidență cu hepatopatie cronică timp de 17 ani. Analizele de laborator indică prezența sindromului citolitic, colestatic, hepatopriv moderat (albumina serică 30 g/l), trombocitopenie severă: trombocitele $50 \times 10^9/l$. Examenul endoscopic evidențiază varice esofagiene de gradul II. Examenul ecografic a evidențiat tulburări hemodinamice și morfologice avansate: ficat atrofic, contur boselat, structură neomogenă nodulară, splenomegalie avansată S-99 cm², dilatarea venei porte până la 13,6 mm, asociată cu diminuarea exprimată a vitezei medii ponderate în timp până la 11 cm/s, volum flow 1730 ml/min, dilatarea venei lienale 9,8 mm, majorarea volumului fluxului în vena lienală 730 cm/s. Dereglările fluxului arterial au avut exprimare prin majorarea indicilor de impedanță la nivelul arterei hepatice (PI – 1,35, RI – 0,73), arterei lienale (PI – 1,04, RI – 0,64). Indicele de congestie 0,13, IVP – 8, IHTP – 2,5 (Scor eco-Doppler 22 p.) au reflectat severitatea modificărilor circulatorii în asociere cu dilatarea colateralelor portosistemice: venei gastrice stângi, venelor gastrice brevis și celor splenorenale. Examenul CT angiografic a confirmat un ficat atrofic, splenomegalie (indice lienal 980), colaterale venoase dilatate, completând tabloul morfologic și vascular. Pacientul a primit tratament simptomatic, cu ameliorare a statutului biochimic la externare. Examinarea ecografică și în regim Doppler repetată la o înrăutățire clinică, la un interval de trei luni, a relevat ascita de gradul 2, care nu a fost prezentă la primul examen. Astfel, observația clinică poate confirma probabilitatea mare de evoluție a sindromului ascitic la o hemodinamică sever compromisă (IHTP >2,1), impunând necesitatea unei terapii cu scop profilactic și a monitorizării mai frecvente a acestor pacienți. Severitatea dereglărilor circulatorii a fost estimată prin scorul eco-Doppler cu 24 puncte ce reflectă înrăutățirea hemodinamici portale.

Pe parcursul evoluției CH, pacienții prezintă modificări fiziopatologice amplificate de HTP, care contribuie la apariția varicelor esofagogastrice și gastropatiei severe prin HTP asociată cu prognostic sever. Lipsa unei concepții unitare privind managementul diagnostic și curativ al VE și implicațiile acestora la apariția HDV agravează cursul BHC [31, 64]. Din punct de vedere statistic, este cea mai frecventă complicație a HTP, consecință a perturbărilor adaptive ale HDP care, datorită faptului că pot fi frecvente, trebuie luate în considerare.

Analiza repartiției pacienților înrolați în lotul terapeutic, după gradul varicelor esofagiene, arată prezența la 12 pacienți (60% din cazuri) a varicelor de gradul II, la 8 pacienți (40% din cazuri) a varicelor esofagiene de gradul III. Rata bolnavilor care au prezentat unul sau mai multe evenimente hemoragice a fost de 24,2%. Conduita terapeutică în prezența varicelor esofagiene prin HTP constituie o problemă foarte complexă. Este dovedit faptul că există o corelație clinico-hemodinamică între micșorarea dimensiunii varicelor și rata supraviețuirii. Mai mult, s-a demonstrat că reducerea HTP nu numai micșorează riscul sângerărilor, dar și reduce semnificativ riscul de a dezvolta alte complicații pe termen lung ale HTP. Prin urmare, tratamentul HTP ar trebui să urmărească atingerea acestor obiective. Cu toate acestea, arsenalul existent de medicamente pentru tratamentul HTP nu îndeplinește obiectivul. Având în vedere aceste constatări, considerăm că este necesară găsirea unui mod corect de supraveghere și tratament al pacientului cu CH și HTP pentru hemoragia superioară prin ruptura VE, cu scopul de a influența evoluția bolii spre această complicație. De-a lungul timpului, pentru tratarea VE au fost realizate numeroase studii clinice. În studiul nostru, din cei 20 de pacienți înrolați, jumătate (10 pacienți) cu risc major pentru hemoragie au beneficiat de LEVE prin banding endoscopic. Efectele favorabile, dovedite clinic, ale LEVE impun analiza influenței banding-ului endoscopic asupra modificărilor cantitative ale HDP (Figura 4.1).

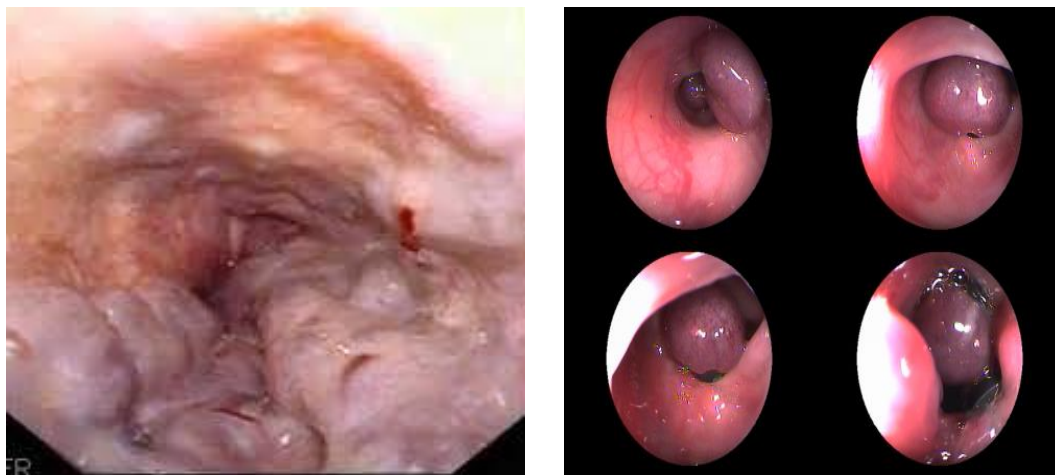


Figura 4.1. LEVE prin banding endoscopic

Ca urmare, pacienții din lotul de studiu au fost distribuiți conform categoriilor de severitate ale dereglărilor circulatorii portale bazate pe scorul eco-Doppler hemodinamic elaborat la, după cum relevă tabelul 4.7.

Tabelul 4.7. Stadiul evolutiv al dereglărilor hemodinamice sub abord endoscopic

Stadiul dereglărilor hemodinamice	Numărul de pacienți (n=10)	
	Până la abord endoscopic	După abord endoscopic
Ușor spre moderat	-	4 (40%)
Moderat	4 (40%)	5 (50%)
Moderat spre sever	5 (50%)	-
Sever	1 (10%)	1 (10%)

După cum rezultă din datele tabelului 4.7, în urma gestului curativ endoscopic practicat s-a atestat o ameliorare a hemodinamicii hepatolienale. Un punctaj în intervalul 13-16 au acumulat 4 pacienți cu calificarea de dereglări moderate. Monitorizarea imagistică complexă după rezolvarea endoscopică a varicelor esofagiene a demonstrat că LEVE contribuie la o îmbunătățire a hemodinamicii portale, exprimată prin trecerea în categoria de dereglări hemodinamice ușoare spre moderate, cu acumularea unui punctaj în intervalul 11-12. Un grup de 5 pacienți a prezentat un stadiu mai avansat de tulburări circulatorii portale și a fost inclus în categoria: moderate spre severe, astfel aceștia au avut un punctaj în intervalul 17-24. În urma gestului curativ endoscopic la acești pacienți s-a atestat o ameliorare nesemnificativă a hemodinamicii hepatolienale cu includerea majorității cazurilor într-o categorie cu severitate mai ușoară, cu atribuirea de dereglări moderate și acumularea unui punctaj în intervalul 13-16. O circulație sangvină compromisă sever, asociată cu ascită și tromboză parțială în sistemul venos portal, a fost stabilită la un pacient (26 de puncte), cu includerea în categoria de dereglări hemodinamice severe cu o probabilitate mai mare de 95%. În aceste condiții, considerăm justificată abordarea endoscopică curativă a VE ca gest terapeutic paliativ și atragem atenția asupra beneficiului introducerii LEVE în protocolul managementului terapeutic. În acest context trebuie subliniat că LEVE nu poate fi considerată o terapie a HTP, care poate exclude medicația sindromală hepatotropă. În concluzie, flebectaziile esofagiene au un impact evident asupra circulației hepatolienale complexe. Efectele favorabile, dovedite clinic, ale LEVE impun o reconsiderare a terapiei pacientului cirotic cu VE prin HTP pentru ameliorarea prognosticului. Având în vedere aceste constatări, se poate considera că este necesară găsirea unui mod corect de supraveghere ecoendoscopică a pacientului care are predispoziție pentru incident hemoragic, cu scopul de a influența evoluția spre această complicație fatală.

Următoarea observație clinică este reprezentativă cu privire la influența vitezei medii ponderate în timp în vena portă asupra dimensiunilor varicelor esofagiene.

Caz clinic: **Pacientul N.**, 41 de ani (fișa de observație nr. 24554), internat în secția hepatologie, SCR, cu diagnosticul: Ciroză hepatică decompensată, clasa Child C (6 p.), etiologie virală (HCV). Hipertensiune portală IIIA. Hipersplenism sever. Din anamnezic: este la evidență cu hepatopatie cronică timp de 6 ani. Analizele de laborator indică prezența sindromului citolitic, colestatic, hepatopriv exprimat (albumina serică 25 g/l), trombocitopenie severă: trombocitele $76 \times 10^9/l$. Examenul ecografic în regim Doppler duplex color a fost de primă intenție și a relevat tulburări hemodinamice și morfologice severe: ficat majorat în volum, cu arhitectonică denaturată, contur boselat, structură neomogenă nodulară, splenomegalie moderată S-64 cm², dilatarea venei porte până la 15.1 mm, asociată cu diminuarea exprimată a vitezei medii ponderate în timp până la 8 cm/s, Volum flow 1600 ml/min, care indică o hipoperfuzie hepatică exprimată, dilatarea venei lienale 11,4 mm, majorarea volumului fluxului în vena lienală până la 1000 ml/min. A fost manifestată o majorare a indicilor de impedanță la nivelul arterei hepatice (PI – 1,59, RI – 0,76), arterei lienale (PI – 1,38, RI – 0,7). Indicele de congestie 0,22, IVP – 5, IHTP – 3,9, IVP – 62% (Scor eco-Doppler 26 puncte) au reflectat gravitatea tulburărilor vasculare în asociere cu dilatarea colateralelor portosistemice: omentogastrice, a venei gastrice stângi până la 5 mm. În cavitatea abdominală s-a detectat o cantitate nesemnificativă de lichid liber, ascită gr. 1. Examenul angio-CT a confirmat un ficat mărit, cu contur boselat, splenomegalie (indice lienal 765), colaterale venoase dilatate, completând tabloul ecografic descris. Examenul endoscopic evidențiază varice esofagiene de gradul III, care necesită tratament profilactic (LEVE). Astfel, o asociere a vitezei medii ponderate în timp în vena portă, vena gastrică stângă dilatată induce deschiderea căilor de drenare portosistemice, în primul rând, ectaziile esofagiene cu risc înalt pentru hemoragie. După ligatură endoscopică s-a constatat o ameliorare nesemnificativă a hemodinamicii portale (scor eco-Doppler 23 puncte).

Cazul clinic descris demonstrează necesitatea unei evaluări endoscopice mai riguroase la stabilirea parametrilor Doppler predictivi varicelor esofagiene de dimensiuni mari, menționând importanța reducerii vitezei medii ponderate în timp în vena portă la examinările repetate eco-Doppler.

4.3. Supravegherea clinico-imagistică a evoluției pacienților operați pentru hipertensiune portală

Boala hepatică cronică este o patologie adesea refractară la tratamentul administrat. Intervenția chirurgicală practică selectiv are rezultate bune în cazuri selectate, dar este o decizie terapeutică dificilă, deoarece evoluția suferinței hepatice cronice este extrem de variabilă [54]. Unii pacienți obțin o stare de vindecare clinică, funcțională și ameliorare durabilă a stării generale, pentru perioade îndelungate, până la 10-20 de ani. Studiile au demonstrat că atât ciroza hepatică, cât și gestul chirurgical aplicat hipertensiunii portale constituie o agresiune importantă, cu răspuns hemodinamic major. Creșterea numărului pacienților cirofici operați pentru HTP motivează redirectionarea eforturilor în vederea adaptării strategiilor eficiente de diagnostic și profilaxie a complicațiilor postoperatorii. Literatura de specialitate consultată descrie puține date referitoare la modificările HDP la pacienții operați pentru CH și diferite complicații evolutive ale HTP [50]. Merită subliniat și faptul că în prezent nu există o opinie unică despre caracteristicile modificării HDP la pacienții operați pentru ciroză hepatică și HTP asociată. Aceste date impun preocuparea constantă și o analiză minuțioasă a aspectelor imagistice deosebit de importante în ceea ce privește predicția pe termen scurt și mediu a evoluției pacientului cirotic operat. Urmând aceste premise, cercetarea de față își propune să analizeze eficiența tratamentului chirurgical al HTP prin supraveghere imagistică a pacienților operați pentru CH și HTP, diagnosticul complicațiilor și abordării terapeutice evolutive.

În vederea îndeplinirii acestor obiective am analizat minuțios registrele de rezultate ecografice și am colectat date prin studiul protocoalelor de operație și de endoscopie digestivă, precum și informație privind evoluția BHC sub tratament. Screeningul imagistic postoperator efectuat individual cu ocazia prezentării la control medical periodic sau a spitalizării a inclus prezentarea clinică a pacientului cirotic operat, aspectul general hepatic și analiza ecografică a remanierilor HDP. S-a pus accent în special pe imaginea ecografică, scopul supravegherii imagistice fiind identificarea și precizarea performanțelor ecografiei Doppler privind diagnosticul de boală, diagnosticul de complicație, criteriul de pronostic [21]. Pentru a obține rezultate comparabile între cazurile de ciroză hepatică analizate perioperator, s-a constituit lotul chirurgical: 16 cazuri (9 femei și 7 bărbați cu vârste cuprinse între 20 și 56 de ani), la care am practicat devascularizarea azigoportală + splenectomia (n=14) și șunt portosistemic (n=2) (Figura 4.2).

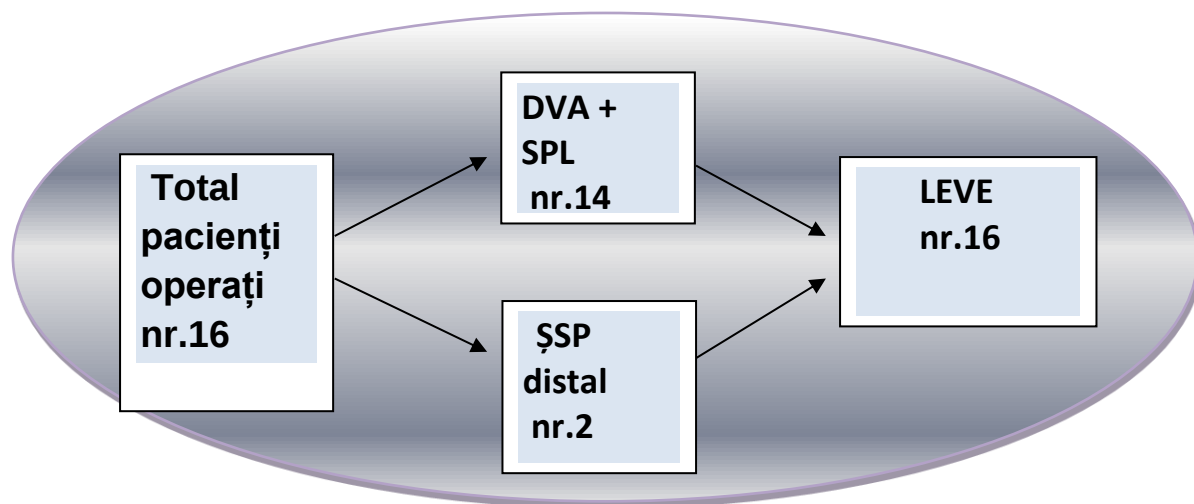
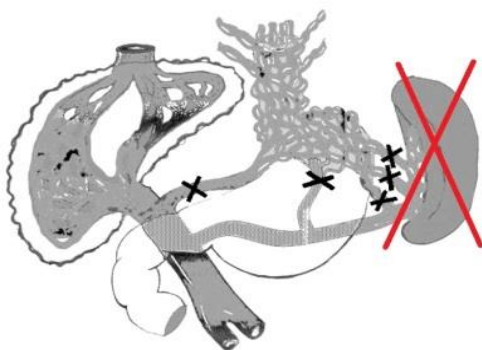


Figura 4.2. Abord chirurgical la pacienții cu ciroză hepatică și hipertensiune portală
Modalitățile de intervenții chirurgicale practicate în lotul de studiu sunt prezentate în Figura 4.3.

A.



B.

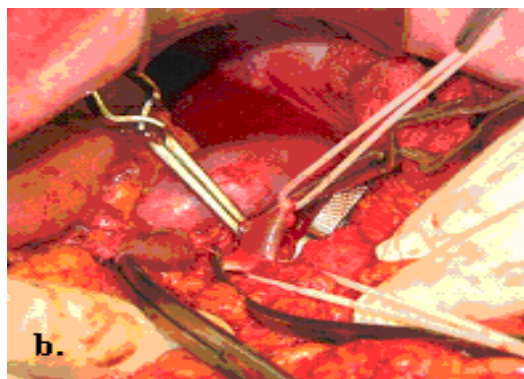


Figura 4.3. Tipuri de intervenții chirurgicale practicate. A) DVA+SPL; B) ȘSP

Un protocol multidisciplinar de abordare a pacientului cu CH și HTP adaptat nevoilor și cerințelor sale poate oferi chirurgului un pacient cooperant, cu reducerea la minim a riscurilor posibile. Pentru toți pacienții înrolați în lotul chirurgical s-a instituit pregătirea preoperatorie – metodă standard (Figura 4.4), au fost analizați parametrii Doppler ai hemodinamicii portale atât pe versantul arterial, cât și pe cel venos, obținând date ale unui număr de parametri cantitativi, pe baza cărora a fost posibilă determinarea eficacității tratamentului chirurgical, precum și a aspectelor particulare legate de evoluția perioadei postoperatorii.

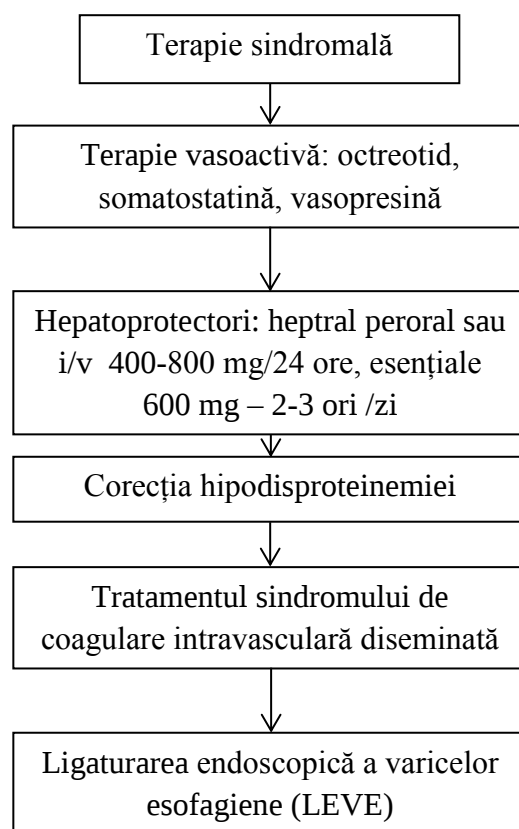


Figura 4.4. Protocolul pregătirii preoperatorii

În urma cercetării preoperatorii a fost stabilită o corelare importantă a hipersplenismului cu majorarea rezistenței vasculare la nivelul arterei lienale ($r = 0,454$, Se 79%, Sp 69%, $RP+2,5$), iar indicele splenoportal a crescut evident în paralel cu avansarea sindromului de hipersplenism ($r=0,516$).

Observația clinică prezentată este concludentă privind impactul dereglărilor circulatorii în bazinul arterei lienale asupra evoluției sindromului de hipersplenism.

Caz clinic: **Pacienta C.**, 65 de ani (fișa de observație nr. 26179), internată în secția hepatologie, SCR, cu diagnosticul: Ciroză hepatică subcompensată, clasa Child B (8 p.), etiologie virală (HCV). Hipertensiune portală IIB. Hipersplenism moderat. Din anamnezic: este la evidență cu hepatopatie cronică timp de 8 ani. Analizele de laborator indică prezența sindromului citolitic, hepatopriv moderat (albumina serică 36 g/l), trombocitopenie moderată: trombocitele $110 \times 10^9/l$. Examenul endoscopic evidențiază varice esofagiene de gradul II. Examenul ecografic a evidențiat: hepatomegalie cu prevalarea lobului stâng și caudat, splenomegalie exprimată, S – 111 cm². Dilatarea venei porte 13,8 mm asociată cu o viteză ponderată în timp diminuată moderat – 14 cm/s, volumul fluxului de 2225 ml/min. Redistribuirea fluxului sangvin splenoportal a fost remarcată prin majorarea diametrului venei lienale – 10,5 mm, reducerea exprimată a complianței respiratorii a

veneii lienale, indice splenoportal de 63%, indicii de impedanță exprimați majorați la nivelul arterei lienale (PI=1,5, RI=0,72). Colateralele portosistemice evidențiate la examenul Doppler color au fost gastrice brevis și splenorenale. La examinarea ulterioară în dinamică statutul hematologic a fost agravat prin instalarea hipersplenismului sever (trombocite $70 \times 10^9 / l$). Particularitatea cazului ne confirmă asocierea strânsă a indicilor de impedanță majorați la nivelul arterei lienale cu agravarea hipersplenismului în splenopatia portală și impune monitorizări frecvente pentru selecția cazurilor care necesită abord chirurgical.

Studiul hemodinamicii portale a fost realizat prin ecografie Doppler postoperator la distanță: la 3 , 6 și 12 luni după intervenție. Datele noastre au relevat că majoritatea parametrilor imagistici analizați s-au ameliorat în intervalul 3-6 luni postoperator. La evaluarea limitelor de variație a parametrilor ecografici analizați am atestat modificări medii, demonstrând un grad bun de tolerabilitate a metodei chirurgicale practicate. Înrautățirea dinamică a valorilor indicilor HDP a fost, după cum era de așteptat, semnificativ mai accentuată la pacienții cirofici clasa Child C comparativ cu cea a pacienților cu ciroză hepatică clasa Child B. De asemenea, rezultatele arată o deteriorare semnificativă a acestora la pacienții cu evoluție postoperatorie complicată. Astfel, în studiul nostru funcția hepatică, estimată cu scorul Child-Pugh, reprezintă un important factor de prognostic.

Studiul global și analiza comparativă a profilului ecografic, estimat pre- și postoperator, a evidențiat următoarele modificări ale parametrilor HDP secundare CH și intervenției chirurgicale practicate (Tabelul 4.8).

Tabelul 4.8. Corelații ale parametrilor eco-Doppler în dinamică, postoperator

Parametrii	Până la operație	Postoperator DVA+splenectomie
Diametrul venei porte, mm	13,7±0,15	12,3±0,26*
VMPT în vena portă, cm/s	13,3±0,25	14,0±0,34
Volum flow în vena portă, ml/min	2055,7±50,20	1698,3±55,96*
Diametrul arterei hepatice, mm	4,0±0,05	4,1±0,11
Volum flow în artera hepatică,	221,8±10,42	307,3±31,27*

ml/min		
PI artera hepatică	1,4±0,02	1,2±0,01*
RI artera hepatică	0,7±0,01	0,63±0,03*
IC	0,13±0,01	0,09±0,02*
IVP	10,6±0,038	9,6±0,038*

Legendă: * – $p < 0,001$, diferențe statistice semnificative ale indicatorilor studiați până la operație/postoperator.

Din valorile profilului ecografic obținute observăm că limitele de variație a parametrilor analizați au atestat modificări postoperatorii pozitive. Așa cum era de așteptat, pe întreg lotul analizat (constituit din 16 pacienți) cu ajutorul ecografiei Doppler după tratamentul chirurgical, în dinamică, s-a constatat o reducere semnificativă sub aspect statistic a diametrului venei porte și fluxului portal, cu păstrarea VMPT la același nivel. Modificările pe versantul arterial se caracterizează prin micșorarea nesemnificativă sub aspect statistic a diametrului arterei hepatice, iar volumul fluxului denotă o creștere importantă în paralel cu diminuarea rezistenței vasculare la acest nivel ($p < 0,001$). În lotul de pacienți cu evoluție postoperatorie necomplicată se observă o redistribuție a fluxului venos portal cu dezvoltarea celui hepatopetal. O altă particularitate desemnată în lotul de studiu, importantă pentru a fi luată în considerare în planul terapeutic multimodal, este că micșorarea diametrului venei porte, în marea majoritate a cazurilor, rămâne asociată cu viteza fluxului sangvin diminuată la acest nivel (Figura 4.5).

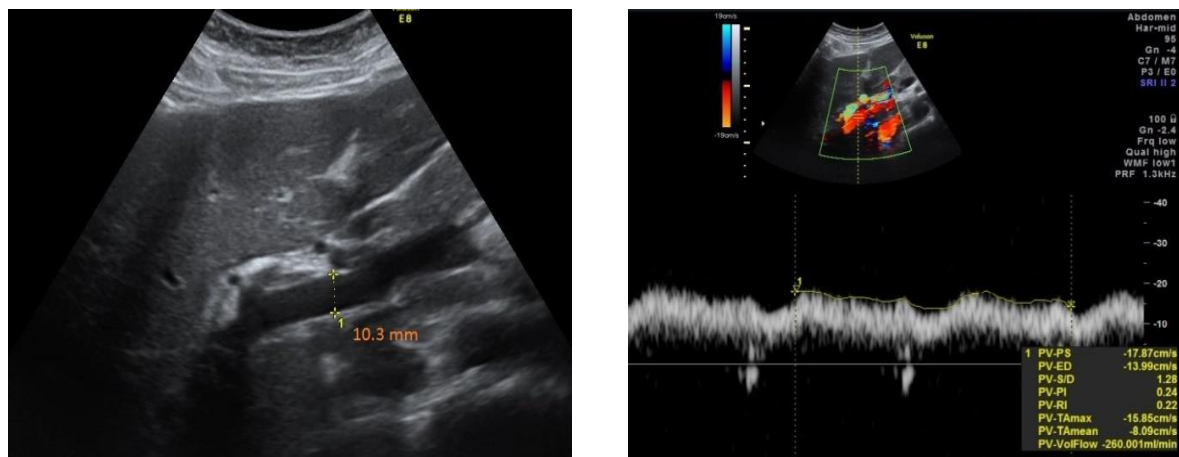


Figura 4.5. Diametrul și VMPT în vena portă postoperator (preoperator $d = 13,7$ mm)

Studiul concordanței dintre examenul ecografic (Figura 4.6) efectuat preoperator și examenul intraoperator a demonstrat cea mai bună concordanță între modificările parenchimatoase hepatice, indicele splenic, diametrul venei porte și lienale, prezentă în 14 cazuri (88%).

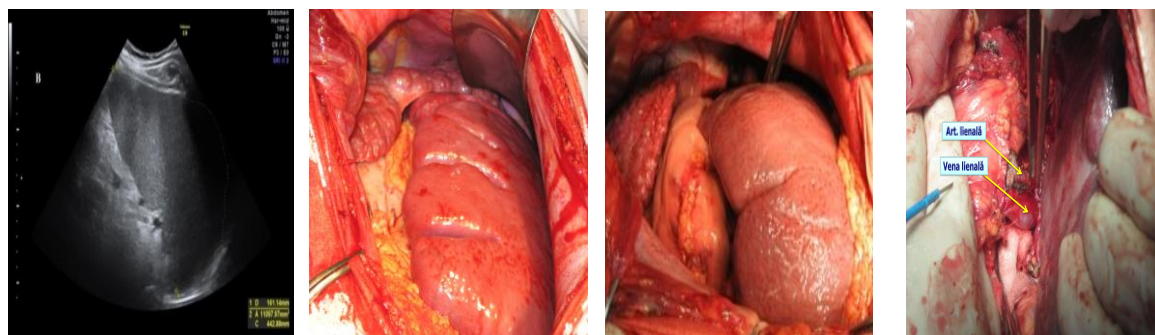


Figura 4.6. Aspect intraoperator – ciroză macronodulară, splenomegalie grad IV, vasele hilului lienal (Arhiva Centrului de Chirurgie Hepatobiliopancreatică și Transplant Hepatic)

Cartografierea principalelor repere anatomoimagistice a atestat acest paralelism și în cazurile splinelor accesorii, modificărilor cavernoase ale venei porte, prezenței anastomozelor porto-cave decompresive (Figura 4.7).

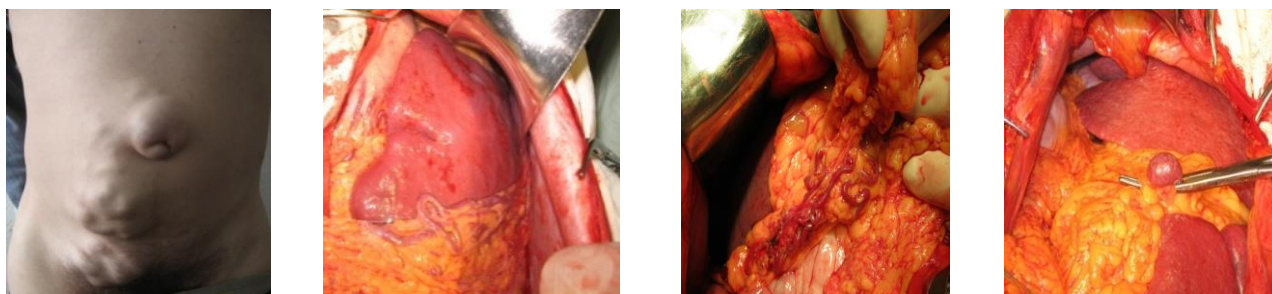


Fig 4.7. Aspect intraoperator – anastamoză decompresivă ombilico-iliacă, splenoparietală, dilatare venoasă a omentului prin stază sangvină, splina accesorie (Arhiva Centrului de Chirurgie Hepatobiliopancreatică și Transplant Hepatic)

Este bine cunoscut faptul că evoluția afecțiunilor hepatice spre decompensare se realizează prin agravarea și persistența leziunilor morfologice inițiale declanșate de anumiți factori etiologici. Pentru supravegherea evoluției bolii hepatice sub tratament am efectuat urmărirea morfologică periodică și compararea rezultatelor de stadializare și monitorizare a fibrozei intra- și postoperator, la distanță. În lotul studiat, în cazul comparării examenului histologic al piesei operatorii (ficat) cu

rezultatul preoperator prezentat de Fibroscan (Figura 4.8), s-a constatat că cele două examinări au dat rezultate concordante în 12 din 16 cazuri (75%), iar în 4 cazuri (25%) a fost rezultat fals pozitiv.

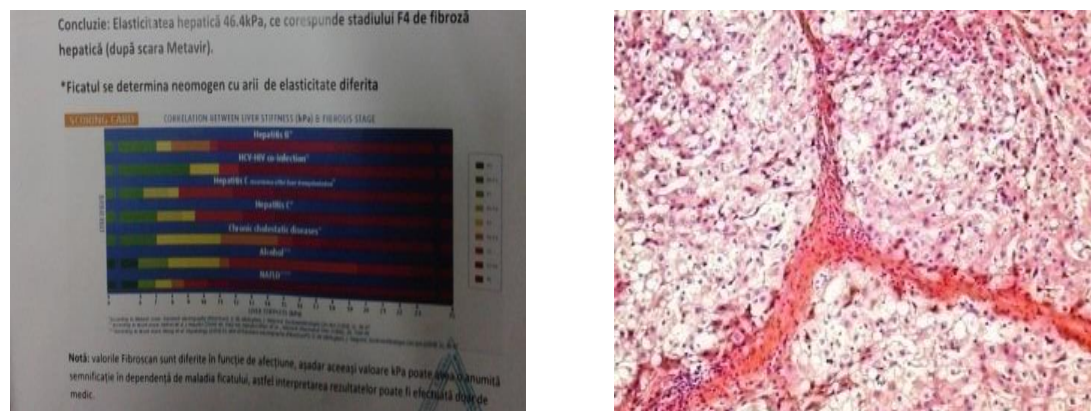


Fig. 4.8. Rezultate morfologice Fibroscan și examinarea histologică a piesei operatorii (ficat)

Astfel, analiza efectuată a arătat că în cazul studiului de față există o bună corelație între cele două metode de stadializare și monitorizare a fibrozei hepatice, iar rezultatele obținute ne îndreptățesc să recomandăm utilizarea de rutină a Fibroscanului în examinarea pacientului cirotic supus intervenției chirurgicale. Deci, rezultatele obținute prin cele două metode conduc la aceleași concluzii sau la date asemănătoare în numeroase studii, ca și în cel de față.

Profilul imagistic, la inițiere și în evoluție, la diferite etape postoperatorii, ne demonstrează că atât pacienții operați în mod clasic-tradițional, cât și cei operați laparoscopic (n=6) se comportă similar. În ceea ce privește valorile IC și IVP, se remarcă aceeași similaritate, cu diminuarea IC și majorarea IVP, criteriu important care demonstrează efectul pozitiv al intervenției chirurgicale practicate pe teren hepatic tarat. Așa cum am precizat, pacienții operați pentru CH și HTP asociată au fost chemați periodic pentru reevaluare clinico-paraclinică. Fiecare pacient a beneficiat de minim trei examinări prin ecografie Doppler – la 3, 6 și 12 luni. S-au urmărit evoluția BHC și complicațiile apărute la distanță, postoperator. Studiul și analiza statistică au putut stabili o evoluție postoperatorie complicată în 5 cazuri din totalul celor 16 pacienți operați: tromboză de venă portă – 4 cazuri (25%%), diagnosticată postsplenectomie la 3-6 și 12 luni, abces al lojei lienale – un caz. Majoritatea pacienților cu TAVS au fost de sex feminin 75% (3/4), unul din ei a avut în antecedente tromboză de v. portă supusă tratamentului antitrombotic. La o privire globală a sublotului chirurgical de studiu putem cu certitudine afirma că aspectele ecografice denotă date fidele, care contribuie la formarea exactă a diagnosticului pozitiv: localizarea și mărimea trombului, evoluția acestuia și recanalizarea

lui sub tratament, efectele hemodinamice impuse de apariția trombului în circulația portală (Figura 4.9).



Fig. 4.9. Aspectul ecografic referitor la caracterul și evoluția trombului

Astfel, prin incidența relativ mare, dificultățile de diagnostic precoce și problemele de tratament pe care le ridică putem afirma că tromboza de venă portă postsplenectomie rămâne o complicație care suscită în continuare interesul. În baza cazurilor studiate de noi, sub aspect statistic, am putut stabili că rezultatele ecografiei convenționale au fost concordante cu cele ale ecografiei Doppler în 47% din cazuri, specificitatea metodei Doppler fiind de 100%, din cele 4 cazuri de TAVS. Examinarea în regim Doppler color a prezentat rezultate importante, care au contribuit la stabilirea exactă a diagnosticului privind evoluția trombozei sub tratament (Figura 4.10).

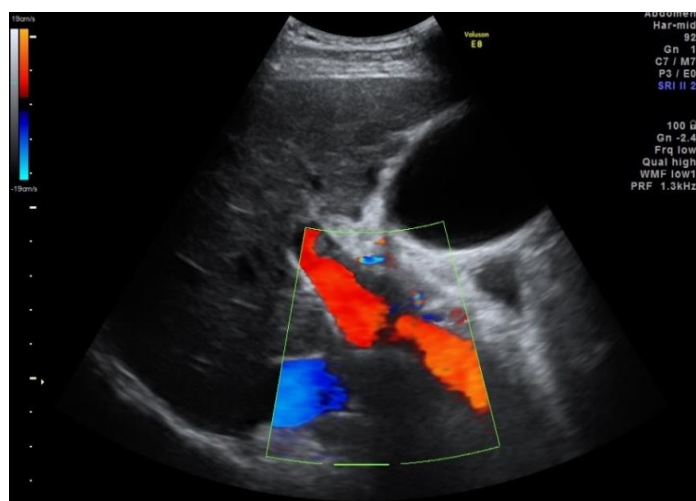


Figura 4.10. Tromb în vena portă cu recanalizare

Modificările ecografice detectate au determinat inițierea tratamentului patogenetic. Astfel, tratamentul prescris a fost antitrombotic, antiplachetar cu heparină greutate moleculară mică pentru toți pacienții cu durată de 2-3 săptămâni. La trei săptămâni toți pacienții s-au prezentat la control

clinico-ecografic. A fost evaluată simptomatologia restantă, a fost repetată ecografia în condițiile inițiale și au fost notate modificările persistente. Am analizat din punct de vedere statistic care a fost frecvența simptomelor luate în considerare la nivelul lotului studiat, precum și frecvența modificărilor ecografice mai des întâlnite înainte și după tratament, urmând să vedem în ce măsură ameliorarea sub tratament a fost semnificativă pentru fiecare dintre ele.

Prelucrând toate datele obținute în urma examenului clinico-ecografic, am constatat următoarea varietate a modalităților de debut ale TAVS întâlnite în cazuistica noastră: asimptomatic – 31,5 % cazuri și debut lent, insidios – 68,5% [5]. Studiul de față a înregistrat cele mai multe cazuri de tromboze la pacienții cu disfuncție hepatică severă aflați în clasa funcțională Child C, la cei cu splenomegalie >20 cm și cu diametru vena portă >15 mm (Figura 4.11).



Fig.4.11. Imagini intraoperatorii: splenomegalie gigantă – splenectomie (Arhiva Centrului de Chirurgie Hepatobiliopancreatică și Transplant Hepatic)

Drept exemplu elocvent prezentăm următoarea observație clinică:

Pacienta C., 53 de ani (fișa de observație nr. 3905), internată în secția hepatologie, SCR, cu diagnosticul: Ciroză hepatică subcompensată, clasa Child B (9 p.), etiologie virală (HBV, HDV). Hipertensiune portală IIA. Hipersplenism moderat. Din anamnezic: este la evidență cu hepatopatie cronică timp de 8 ani. Analizele de laborator indică prezența sindromului citolitic, hepatopriv moderat (albumina serică 30 g/l), trombocitopenie severă: trombocitele $45 \times 10^9/l$. Examenul endoscopic evidențiază varice esofagiene de gradul I (după LEVE). Examenul ecografic a evidențiat tulburări hemodinamice și morfologice avansate: hepatomegalie moderată, contur boselat, structură neomogenă nodulară, splenomegalie avansată S=111cm², dilatarea venei porte până la 15,8 mm, asociată cu diminuarea exprimată a vitezei medii ponderate în timp până la 10 cm/s, volum flow 2080 ml/min, dilatarea venei lienale 11,8 mm, majorarea volumului fluxului în vena lienală până la

1140 ml/min. Perturbările circulatorii la nivelul venos portal au fost agravate de prezența maselor trombotice parietale în trunchiul principal și în ramuri. Dereglările severe pe versantul arterial au avut exprimare prin majorarea indicilor de impedanță la nivelul arterei hepatice (PI – 1,78, RI – 0,77), arterei lienale (PI – 1,06, RI – 0,65). Indicele de congestie 0,18, IVP – 6, IHTP – 3, IVP 60% (scor eco-Doppler 27 puncte) au prezentat o circulație hepatolienală compromisă sever. Modificările circulatorii s-au asociat cu dilatarea colateralelor portosistemice în trei teritorii: dilatarea venei gastrice stângi, gastrice brevis, splenorenale, venei ombilicale. Examenul angio-CT a personificat anomalii vasculare în cadrul tabloului de ciroză prezent: un ficat atrofic, splenomegalie (indice lienal 995). Pacientul a primit tratament simptomatic, cu ameliorare a statutului biochimic la externare. Particularitatea cazului confirmă probabilitatea mare de complicații trombotice la o hemodinamică compromisă sever (IHTP>2,1, IVP<9,6) și impune necesitatea unei monitorizări frecvente și un tratament mai precaut.

Rezultatele obținute confirmă că ecografia are un loc important în planul investigațiilor pentru diagnosticul complicațiilor postoperatorii și urmărirea în dinamică, sub tratament și trebuie interpretate în context clinic și biologic. Studiul posibilităților de diagnosticare ale ecografiei Doppler devine și mai actual în vederea aplicării unor metode moderne de tratament chirurgical al hipertensiunii portale. Din datele obținute în urma examinărilor imagistice putem concluziona că repetarea ecografiei Doppler a sistemului portal este metoda de elecție în urmărirea stării funcționale a anastomozei porto-cave (Figura 4.12), dar și în determinarea eficacității tratamentului chirurgical practicat.

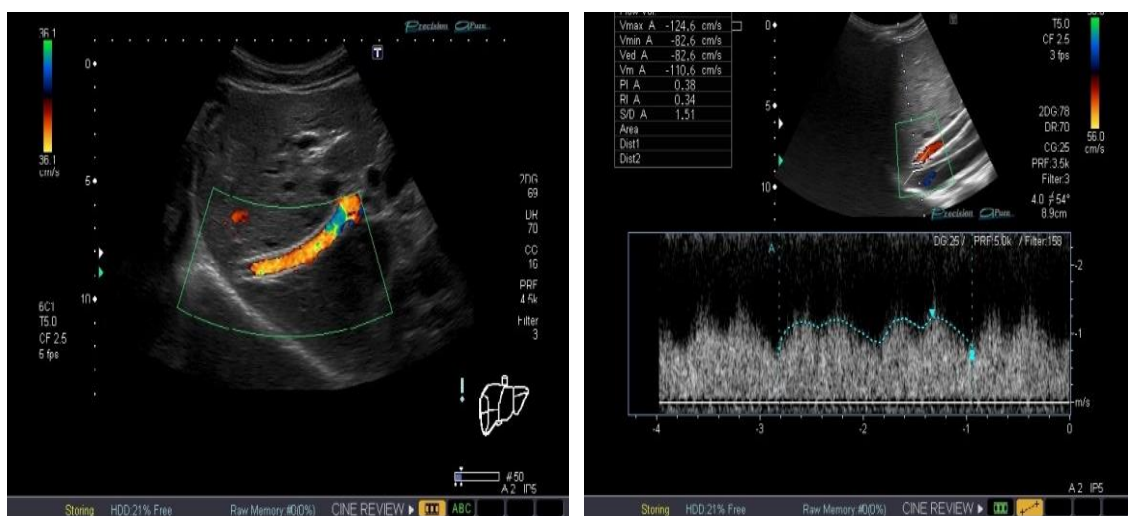


Fig. 4.12. Imagini imagistice postoperatorii, la distanță (anastomoză porto-cavă)

În acest studiu ecografia a fost utilizată atât în stabilirea diagnosticului și inițierea schemei terapeutice, cât și în supravegherea evoluției bolii sub tratament, care a pus în evidență prezența abcesului subdiafragmal stâng postsplenectomie la 1 caz din totalul celor 16 pacienți operați pentru hipertensiune portală prin ciroză hepatică. În cadrul acestui caz s-a practicat drenarea ecoghidată (Figura 4.13).



Figura 4.13. Abces hemidiafragm stâng postsplenectomie:
aspect ecografic, drenare ecoghidată (Arhiva Centrului de Chirurgie Hepatobiliopancreatică
și Transplant Hepatic [4])

În urma tratamentului s-a obținut o reducere clară a numărului de simptome și de modificări ecografice pe pacient, metoda imagistică fiind utilă și în documentarea ecografică a evoluției postterapeutice, la distanță.

Din datele obținute în urma acestui studiu se poate concluziona că urmărirea ecografică postchirurgicală a lotului studiat este accesibilă, extrem de sensibilă și specifică, putând fi probată și înregistrată în mod repetabil, la diferite etape ale tratamentului.

Evaluarea particularităților evolutive postoperatorii, atestate în raport cu datele ecografiei Doppler, subliniază importanța ecografiei în diagnosticul și monitorizarea postoperatorie la distanță. Totuși, așa cum reiese din studiul efectuat, fiecare din etapele de evaluare ale BHC și HTP au anumite caracteristici, care pot ajuta la direcționarea investigațiilor. Este de menționat faptul că în prezent nu există un protocol de supraveghere imagistică dedicat special pacienților operați pentru CH. Având în vedere complexitatea cazurilor și necesitatea de a urmări evoluția BHC în timp, propunem respectarea unui protocol de urmărire a evoluției clinice și imagistice a pacientului cirotic aflat sub tratament, care trebuie să cuprindă, în opinia noastră, următoarele etape:

- examen clinic și de laborator – la 1, 3, 6 și 12 luni postintervențional pentru determinarea statutului hepatic, decelarea eventualelor complicații postterapeutice tardive;
- ecografie Doppler, completată cu endoscopie digestivă – la 3, 6 și 12 luni postoperator, pentru analiza fluxului de sânge în sistemul venos portal, constatarea prezenței/lipsei varicelor esofagogastrice și necesitatea gestului endoscopic curativ.

În baza rezultatelor obținute, în studiile efectuate în cadrul acestei cercetări, am putut realiza și propune un algoritm complex pentru determinarea strategiei curativ-diagnostice și caracterizarea evoluției cirozei hepatice sub tratament (Figura 4.14). Rezultatele obținute în cadrul studiului dat, referitoare la elaborarea scorului eco-Doppler și algoritmului, prezentate pentru evaluarea severității dereglărilor hemodinamice portale la pacienții cu CH, au demonstrat că utilizarea nemijlocită a acestora în calitate de instrument necesar în abordarea multidisciplinară au multiple avantaje, printre care:

- formarea unei echipe complexe de îngrijire postterapeutică multidisciplinară alcătuită din hepatolog, chirurg, medic imagist;
- dezvoltarea unui program de screening clinico-ecografic și descrierea rolului diagnostic și curativ al acestuia;
- surprinderea apariției elementelor clinico-ecografice de gravitate și a complicațiilor postoperatorii;
- semnificația și validarea unor noi parametri de investigație imagistică pentru diagnosticul precoce și managementul corect al complicațiilor apărute;
- beneficii terapeutice importante pe termen mediu și lung, cu ameliorarea rezultatelor și calității vieții pacienților cirofici aflați sub tratament.

Datele cercetării au demonstrat că dispensarizarea pacienților cu CH și HTP este o necesitate absolută, iar algoritmul propus (Figura 4.14) permite evidențierea, ierarhizarea și depistarea complicațiilor postterapeutice în vederea instituirii unui tratament corect pentru vindecarea bolnavilor și ameliorarea calității vieții.

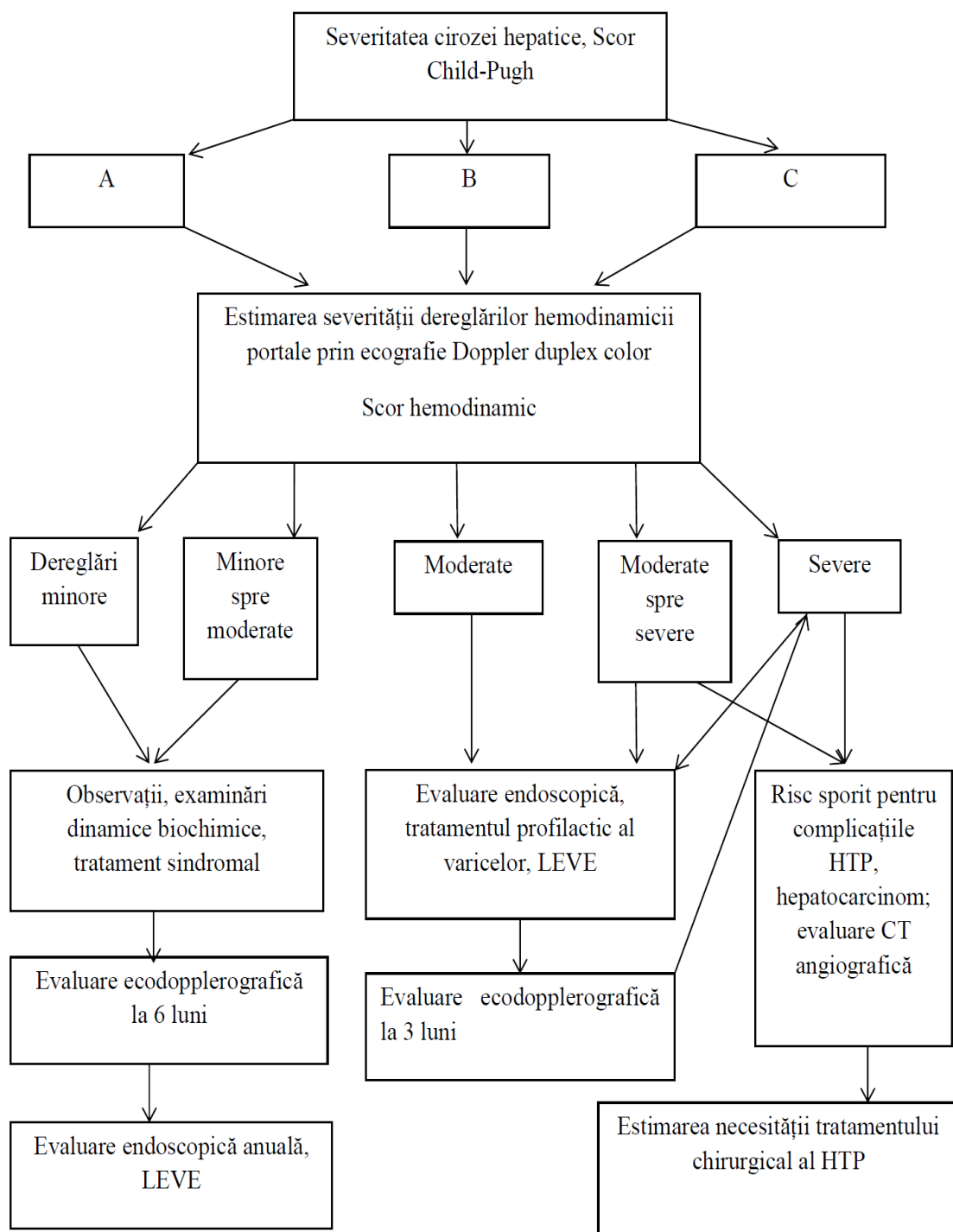


Figura 4.14. Algoritm complex pentru determinarea strategiei curativ-diagnostice și evoluției cirozei hepatice sub tratament

4.4. Concluzii la capitolul 4

1. Au fost stabilite valorile discriminante ale parametrilor eco-Doppler, a căror depășire corelează cu agravarea statutului clinico-biologic al pacientului cirotic („aria splinei” $>113 \text{ mm}^2$, „indicele de congestie” $>0,11$, „indicele HTP” $>2,7$, „indicele vascular portal” < 9 , „indicele splenoportal” $>60\%$) și au implicații în alegerea procedeeului terapeutic.
2. În studiul de față s-au stabilit reguli decizionale în formă de producții, obținute la etapa clusterizării, care au permis delimitarea dereglărilor circulatorii portale cu o rată înaltă de încredere (6 cluster cu rata de încredere 55%-90%).
3. Pe baza rezultatelor obținute am elaborat scorul eco-Doppler, care permite o evaluare cantitativă obiectivă a severității dereglărilor hemodinamice în hipertensiunea portală prin ciroză hepatică în baza unor parametri măsurabili, obiectivi, cu o acuratețe de diagnostic înaltă, o discriminare bună între dereglările circulatorii minore, moderate, severe, cu o rată înaltă de încredere (77%-100%).
4. Utilizând scorul eco-Doppler elaborat în cadrul lotului studiat, am integrat un algoritm complex necesar pentru a atinge dezideratul unui management adecvat al diagnosticului precoce și a valorifica importanța monitorizării imagistice postterapeutice a pacienților, în particular, constatarea regresiei în 35% din cazuri, stabilizării în 60% din cazuri și complicațiilor evolutive decelate în 5% din cazuri.
5. Ecografia Doppler, prin capacitatea de determinare a modificărilor hemodinamicii portale, permite stabilirea oportunității intervenției terapeutice, precum și evaluarea eficienței acesteia. EDD contribuie, alături de examenul clinic și testele de laborator, în mod esențial la diagnosticul și monitorizarea evoluției complicațiilor hipertensiunii portale în CH.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

CONCLUZII GENERALE

1. Analiză comparativă a metodelor imagistice în evaluarea pacienților cu hipertensiune portală în ciroza hepatică, a stabilit raportul de probabilitate pozitiv al ecografiei Doppler în diagnostic fiind superior ecografiei convenționale (RPR=8,6), scintigrafiei hepatolienale (RPR=14,1) și similar cu CT în regim de angiografie (Diferenta Mantel Haenszel – 1,8) [16, 17, 19].
2. Rezultatele cercetării au constatat că parametrii Doppler cu valoare discriminantă importantă în identificarea modificărilor hemodinamicii portale în ciroza portală sunt:
 - viteza medie ponderată în timp în vena portă sub 17 cm/sec (AUROC - 1, Sp 82% , Se 81%, VPP 92 %);
 - indicele de congestie peste 0,07 (AUROC – 0,976, Sp 93%, Se 80%, VPP 97%);
 - indicele spleno-portal peste 30% (AUROC – 1, Sp 61%, Se 98 %, VPP 85%);
 - indicele vascular portal sub 12 (AUROC – 0,805, Sp 87%, Se 75%, VPP 94%);
 - indicele hipertensiunii portale peste 1,2 (AUROC - 1, Sp 68%, Se 100%, VPP 87%) [17, 18].
3. S-a stabilit că varietatea modificărilor hemodinamicii portale la pacienții cu ciroză hepatică este în relație semnificativă cu: scorul Child-Pugh ($r > 0,6$); cu stadiul evolutiv al hipertensiunii portale ($r > 0,5$); cu complicațiile hipertensiunii portale, în special, la flebectaziile variceale de dimensiuni mari *viteza medie ponderată în timp în vena portă* este de 7-10 cm/sec; la apariția ascitei *indicele hipertensiunii portale* – peste 2,1; la tromboza portală *indicele vascular portal* – sub 9,6 și *indicele hipertensiunii portale* – peste 2.1 [20, 25].
4. Utilizând materialul acumulat și modelul matematic complex s-a elaborat scorul eco-Doppler pentru cuantificarea severității dereglărilor hemodinamicii portale în ciroză hepatică, care permite evaluarea cantitativă obiectivă, rata de încredere a indicelui de congestie, indicelui hipertensiunii portale, indicelui vascular portal, indicelui spleno-portal fiind $\geq 90\%$ [22, 23].
5. S-a elaborat un algoritm complex pentru determinarea conduitei de diagnostic, evaluare imagistică și tratament a pacienților cu hipertensiune portală în ciroza hepatică. [21].
6. Prin elaborarea algoritmului de asistență imagistică, bazat pe scorul eco-Doppler de cuantificare a severității dereglărilor hemodinamicii portale s-a optimizat diagnosticul imagistic și evaluarea dinamică a pacientului cu hipertensiune portală în ciroza hepatică.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. În determinarea modificărilor hemodinamicii portale asociate cirozei hepatice se recomandă utilizarea ecografiei Doppler în calitate de metodă de diagnostic de prima intenție, rezultatele fiind interpretate în context clinic și biologic.
2. Se recomandă utilizarea valorilor de limită ale parametrilor Doppler (indicele de congestie, indicele spleno-portal, indicele vascular portal, indicele hipertensiunii portale), fiind semnale de alertă în instalarea complicațiilor hipertensiunii portale a pacientului cu ciroză hepatică, care induc modificarea atitudinii terapeutice.
3. În toate cazurile de hipertensiune portală în ciroza hepatică se recomandă aplicarea scorului eco-Doppler pentru cuantificarea severității dereglărilor circulatorii în versantul hepatolienal pentru diagnosticul, selecția, explorarea, evaluarea dinamică sub tratament a pacientului.
4. În vederea stadializării hipertensiunii portale, evaluării impactului conduitei terapeutice specifice (progresie-regresie-stabilizare) și diagnosticării complicațiilor postterapeutice recomandăm dispensarizarea pacienților atât clinică, cât și imagistică postterapeutică, utilizând algoritmul propus de noi.

BIBLIOGRAFIE

1. Anghelici Gh. Diagnosticul și tratamentul chirurgical al complicațiilor cirozei hepatice. În: Teza de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău, 2008, 242 p.
2. Anghelici Gh. Tromboza portală și evoluția complicațiilor hipertensiunii portale cirogene. În: Arta Medica, 2007, nr 1(22), p. 9-13.
3. Anuarul Statistic al Sistemului de Sănătate din Moldova. Morbiditatea populației prin maladii specifice. Chișinău, 2016, 38 p. <http://www.cnms.md/ro/rapoarte> (vizitat 11.01.2017).
4. Cazacov V. Impactul chirurgical asupra raportului morfofuncțional al splenopatiei portale cu component autoimun secundar hipertensiunii portale. În: Autoreferatul tezei de doctor habilitat în medicină, Chișinău, 2013, 50 p.
5. Cazacov V. ș. a. Tromboza de vena portă postsplenectomie – posibilități actuale de diagnostic și tratament. Congresul al XII-lea al Asociației Chirurgicalilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova. În: Arta Medica, 2015, nr. 3(56), p. 20-21.
6. Dumbrava V., Lupașco I. Ciroza hepatică, aspecte contemporane etiopatogenetice, diagnostice și evolutive. În: Monografia Bazele Hepatologiei. 2010, p. 147-172.
7. Gaidric, C., Secrieru, Iu. Knowledge representation and reasoning for ultrasound medical diagnostics. In: Proceedings IIS – International Workshop on Intelligent Information Systems. IMCS, Chisinau, Moldova, September 13-14, 2011, pp. 171-174.
8. Hotineanu V. ș. a. Importanța metodelor imagistice moderne în diagnosticul hipertensiunii portale și splenopatiei portale hipertensive cirogene. În: Arta Medica, 2010, nr. 3. (42), p. 37-39.
9. Hotineanu V., Cazacov V., Anghelici. Gh., Dumbrava V.T. Hipertensiunea portală la adulți. Protocol clinic național. Chișinău, 2008, 72 p.
10. Păltineanu G. Analiza matematică. București, 2002, 188 p.
11. Secrieru Iu. ș. a. Classification of Early Stages of NAFLD Based on Dual Diagnostic Methods. In: Computer Science Journal of Moldova, vol.23, nr. 3(69), 2015, Kishinev, p. 376-385.
12. Secrieru Iu. SonaRes methodology enhancement using knowledge discovery technique. In: Proceedings IMCS-50 – The Third Conference of Mathematical Society of the Republic of Moldova. IMCS, Chisinau, Moldova, August 19-23, 2014, p. 557-562.

13. Secieru Iu. Structured knowledge management techniques for the development of interactive and adaptive decision support system. In: Computer Science Journal of Moldova, nr. 1 (49), vol. 17, 2009, Kishinev, p. 58-73.
14. Spinei L. Metode de cercetare și analiză a stării de sănătate. Chișinău, 2012, 511 p.
15. Țâmbală C. Acuratețea indicilor hemodinamici dopplerografici în predicția complicațiilor hipertensiunii portale. În: Carte de rezumate. A XVIII-a Conferință Națională a Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie, Constanța, 25-27 iunie, 2015, p. 56.
16. Țâmbală C. Aportul metodelor imagistice neinvazive în predicția evoluției cirozei hepatice și hipertensiunii portale asociate. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2016, nr. 4 (68), p. 90-94.
17. Țâmbală C. Dopplerographic haemodynamic predictive parameters for portal hypertension associated with hepatic cirrhosis. În: Curierul medical, nr. 4, vol. 58, august, Chișinău, 2015, p. 20-24.
18. Țâmbală C. Predicția hipertensiunii portale asociate cirozei hepatice prin ecografie Doppler duplex. În: Carte de rezumate. A XVIII-a Conferință Națională a Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie, Constanța, 25-27 iunie, 2015, p. 18.
19. Țâmbală C. ș. a. Contribuții ale ecografiei Doppler duplex color în diagnosticul bolii hepatice cronice și hipertensiunii portale. În: Sănătate publică, Economie și Management în Medicină, nr. 5, Chișinău, 2013, p. 160-165.
20. Țâmbală C. ș. a. Parametrii hemodinamici dopplerografici în corelare cu severitatea cirozei hepatice. În: Carte de rezumate. A XVIII-a Conferință Națională a Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie, Constanța, 25-27 iunie, 2015, p. 55.
21. Țâmbală C. ș.a. Evaluarea hemodinamicii portale la pacienții cirofici tratați chirurgical. Congresul al XII-lea al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova. În: Arta medica, nr. 3(56), 2015, p. 185-186.
22. Tambala C., Secieru I. Portal hemodynamics disorders severity in liver cirrhosis assessment by duplex ultrasound. În: Curierul medical, nr.1, vol. 59, Chișinău, 2016, p. 36-39.
23. Tambala C., Secieru Iu, Puiu S. Evaluation of severity of portal hemodynamic disorders using segmentation analysis. In: Book of Abstracts of 27th Congress of European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) – EUROSO N2015, Athens, Greece, November 6-8, p. 102.

24. Tambala C., Spinei L. Duplex ultrasonography in evaluation of complications of portal hypertension in liver cirrhosis. În: Curierul medical, nr. 5, vol. 58, Chişinău, 2015, p. 15-19.
25. Țâmbală C., Țurcanu V., Dumbravă V.-T., Cazacov V. Hemodinamica portală în funcție de severitatea cirozei hepatice. În: Sănătate publică, Economie și Management în Medicină, nr. 4 (61), Chişinău, 2015, p. 82-85.
26. Tcaciuc E. Hemodynamic changes in liver cirrhosis. În: Curierul medical, nr. 1, vol. 58, Chişinău, 2015, p. 52-59.
27. Дзидзава И.И., Котив Б.Н., Кашкин Д.П., Кудрявцева А.В. Параметры портопеченочной гемодинамики по данным ультразвуковой доплерографии у больных циррозом печени с синдромом портальной гипертензии. В: Медицинская визуализация. 2009, № 4, с. 90-97.
28. Abd Elrazek M.A. et al. Detection of risky esophageal varices by two-dimensional ultrasound: when to perform endoscopy: In: Am J Med Sci., 2014 Jan, 347(1), p. 28-33.
29. Abraldes J.G. et al. Diagnosing and monitoring cirrhosis: Liver biopsy, hepatic venous pressure gradient and elastography: In: Gastroenterol Hepatol., 2012 Aug-Sep, 35(7), p. 488-495.
30. Adithan S. et al. Color Doppler evaluation of left gastric vein hemodynamics in cirrhosis with portal hypertension and its correlation with esophageal varices and variceal bleed: In: Indian J Radiol Imaging, 2010 Nov, 20(4), p. 289-293.
31. Albillos A. Preventing first variceal hemorrhage in cirrhosis: In: J Clin Gastroenterol., 2007 Nov-Dec, 41 (Suppl 3), p. 305-311.
32. Allan R., Thoires K., Phillips M. Accuracy of ultrasound to identify chronic liver disease: In: World J Gastroenterol., 2010 Jul 28, 16(28), p. 3510-3520.
33. Aller M.A. et al. Inflammation: a way to understanding the evolution of portal hypertension: In: Theor Biol Med Model, 2007, Nov 13, p. 4-44.
34. Aller M.A. et al. Splanchnic-aortic inflammatory axis in experimental portal hypertension: In: World J Gastroenterol., 2013 Nov 28 19(44), p. 7992-7999.
35. Ankur A. et al. Spectrum of hepatofugal collateral pathways in portal hypertension: an illustrated radiological review. In: Insights to Imaging, 2015 Oct., 6(5), p. 559-572.
36. Baig W.W. et al. Platelet count to spleen diameter ratio for the diagnosis of esophageal varices: Is it feasible? In: Can J Gastroenterol., 2008 Oct, 22(10), p. 825-828.

37. Bari K., Garcia-Tsao G. Treatment of portal hypertension: In: World J Gastroenterol., 2012 Mar, 21, 18(11), p. 1166-1175.
38. Berzigotti A. et al. Assessing portal hypertension in liver diseases: In: Expert Rev Gastroenterol Hepatol., 2013 Feb, 7(2), p. 141-155.
39. Berzigotti A. et al. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis: In: Gastroenterology, 2013 Jan, 144(1), p. 102-111.
40. Berzigotti A. et al. M. Renovascular impedance correlates with portal pressure in patients with liver cirrhosis: In: Radiology, 2006, Aug, 240(2), p. 581-586.
41. Berzigotti A. et al. Non-invasive diagnostic and prognostic evaluation of liver cirrhosis and portal hypertension: In: Dis Markers, 2011, 31(3), p. 129-138.
42. Berzigotti A. et al. Reliability of the estimation of total hepatic blood flow by Doppler ultrasound in patients with cirrhotic portal hypertension: In: J Hepatol., 2013 Oct, 59(4), p. 717-722.
43. Berzigotti A., Piscaglia F. EFSUMB Education and Professional Standards Committee. Ultrasound in portal hypertension-part 2—and EFSUMB recommendations for the performance and reporting of ultrasound examinations in portal hypertension: In: Ultraschall Med., 2012 Feb, 33(1), p. 8-32.
44. Berzigotti A., Piscaglia F. Ultrasound in portal hypertension-part 1: In: Ultraschall Med., 2011 Dec, 32(6) p. 548-568.
45. Biecker E. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding: diagnosis, prevention and management: In: World J Gastroenterol., 2013 Aug 21, 19(31), p. 5035-5050.
46. Bissonnette J. et al. Usefulness of endoscopic ultrasonography in hepatology: In: Can J Gastroenterol., 2011 Nov, 25(11), p. 621-625.
47. Bocus P., Ceolin M., Battaglia G. Endoscopic ultrasonography (EUS) in portal hypertension: In: Minerva Med., 2007, Aug, 98(4), p. 431-436.
48. Bolognesi M. et al. Role of spleen enlargement in cirrhosis with portal hypertension: In Dig Liver Dis., 2002, Feb, 34(2), p. 144-150.
49. Bosch J. et al. The management of portal hypertension: Rational basis, available treatments and future options. In: Journal of Hepatology, 2008 (48) , p. 68–92.

50. Bosch J., García-Pagán J. C. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension: In: *J Hepatol.*, 2000, 32 (1 Suppl), p. 141-156.
51. Bota S., Sporea I., Şirli R. Spleen assessment by Acoustic Radiation Force Impulse Elastography (ARFI) for prediction of liver cirrhosis and portal hypertension. În: *Medical Ultrasonography*. 2010, nr 3, p. 213-217.
52. Buck T.M., Sieck D.C., Halliwill J.R. Thin-beam ultrasound overestimation of blood flow: how wide is your beam? In: *J Appl Physiol* (1985), 2014, Apr 15, 116(8), p. 1096-1104.
53. Bureau C. et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease: In: *Aliment Pharmacol Ther.*, 2008, Jun, 27(12), p. 1261-1268.
54. Cai Y., Liu Z., Liu X. Laparoscopic versus open splenectomy for portal hypertension: a systematic review of comparative studies: In: *Surg Innov.*, 2014 Aug, 21(4), p. 442-447.
55. Castera L., Pinzani M. Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: does it take two to tango? In: *Gut*, 2010, 59, p. 861–866.
56. Castera L., Pinzani M., Bosch J. Noninvasive evaluation of portal hypertension using transient elastography: In: *J Hepatol.*, 2012 Mar, 56(3), p. 696-703.
57. Chakraborty D. et al. Role of Tc99m sulfur colloid scintigraphy in differentiating non-cirrhotic portal fibrosis from cirrhosis liver: In: *Indian J Nucl Med.*, 2010 Oct, 25(4), p. 139-142.
58. Choi Y.J. et al. Comparison of Doppler ultrasonography and the hepatic venous pressure gradient in assessing portal hypertension in liver cirrhosis: In: *J Gastroenterol Hepatol.*, 2003, Apr, 18(4), p. 424-429.
59. Colecchia A. et al. Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis: In: *Gastroenterology*, 2012 Sep, 143(3), p. 646-654.
60. D'Amico G. et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. In: *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2014, 39, p. 1180–1193.

61. De Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. In: *J of Hepatology*, 2010, (53), p. 762–768.
62. De Franchis R., Dell'Era A., Primignani M. Diagnosis and monitoring of portal hypertension: In: *Dig Liver Dis.*, 2008 May, 40(5), p. 312-317.
63. De Macedo G.F. et al. Reliability in endoscopic diagnosis of portal hypertensive gastropathy: In: *World J Gastrointest Endosc.*, 2013 Jul 16, 5(7), p. 323-331.
64. De-Run K. et al. β -2 Adrenergic receptor gene polymorphism and response to propranolol in cirrhosis. In: *World Journal of Gastroenterol*, 2015 Jun., 21(23). P. 7191–7196.
65. Dib N. et al. Non-invasive diagnosis of portal hypertension in cirrhosis. Application to the primary prevention of varices: In: *Gastroenterol Clin Biol.*, 2005, Oct, 29(10), p. 975-987.
66. Dong-Ho B. et al. Doppler utrasonography measurement of hepatic hemodynamics during Valsalva maneuver: healthy volunteer study. In: *Ultrasonography*, 2015 Jan., 34(1), p. 32–38.
67. El-Saadany M. et al. EUS for portal hypertension: a comprehensive and critical appraisal of clinical and experimental indications: In: *Endoscopy*, 2008 Aug, 40(8), p. 690-696.
68. Frydrychowicz A. et al. Four-dimensional velocity mapping of the hepatic and splanchnic vasculature with radial sampling at 3 tesla: a feasibility study in portal hypertension: In: *J Magn Reson Imaging*, 2011 Sep, 34(3), p. 577-584.
69. Garcia-Tsao et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. In: *Hepatology*, 2007, 46, p.922–938.
70. Görg C., Riera-Knorrenschild J., Dietrich J. Pictorial review: Colour Doppler ultrasound flow patterns in the portal venous system: In: *Br J Radiol.*, 2002, Nov, 75(899), p. 919-929.
71. Hang Li et al. Albumin and magnetic resonance imaging-liver volume to identify hepatitis B-related cirrhosis and esophageal varices. In: *World Journal of Gastroenterol*, 2015, Jan., 21, 21(3), p. 988–996.
72. Hong W.K. et al. The usefulness of non-invasive liver stiffness measurements in predicting clinically significant portal hypertension in cirrhotic patients: Korean data: In: *Clin Mol Hepatol.*, 2013 Dec, 19(4), p. 370-375.

73. Hu L.S., George J., Wang J.H. Current concepts on the role of nitric oxide in portal hypertension: In: *World J Gastroenterol.*, 2013 Mar 21, 19(11), p. 1707-1717.
74. Hussain Q. et al. Effect of carvedilol on portal pressure estimated by hepatic vein Doppler ultrasound waveform and damping index in cirrhotic patients: In: *J Coll Physicians Surg Pak.*, 2010, Sep, 20(9), p. 586-589.
75. Ignee A. et al. Doppler imaging of hepatic vessels – review: In: *Z Gastroenterol.*, 2002, Jan, 40(1), p. 21-32.
76. Iwakiri Y. Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. In: *Liver Int.*, 2012 Feb, 32(2), p. 199-213.
77. Jeong P.H. et al. Comparison of Doppler ultrasonography and hepatic venous pressure gradient in assessing portal hypertension in liver cirrhosis. In: *Taehan Kan Hakhoe Chi.*, 2002, Sep, 8(3), p. 264-270.
78. Kaibori M. et al. Usefulness of Tc-99m-GSA scintigraphy for liver surgery. In: *Ann Nucl Med.*, 2011 Nov, 25(9), p. 593-602.
79. Kakutani H. et al. How do we select an endoscopic treatment for esophageal varices on the basis of hemodynamic analysis using color Doppler endoscopic ultrasonography. In: *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.*, 2012 Oct, 22(5), p. 410-414.
80. Kawanaka H. et al. Abnormality of the hepatic vein waveforms in cirrhotic patients with portal hypertension and its prognostic implications. In: *J Gastroenterol Hepatol.*, 2008, Jul, 23(7 Pt 2), p. 129-136.
81. Kayacetin E., Efe D., Doğan C. Portal and splenic hemodynamics in cirrhotic patients: relationship between esophageal variceal bleeding and the severity of hepatic failure. In: *J Gastroenterol.*, 2004, Jul, 39(7), p. 661-667.
82. Kim M.Y. et al. Damping index of Doppler hepatic vein waveform to assess the severity of portal hypertension and response to propranolol in liver cirrhosis: a prospective nonrandomized study. In: *Liver Int.*, 2007, Oct, 27(8), p. 1103-1110.
83. Kim M.Y. et al. Measurement of hepatic venous pressure gradient in liver cirrhosis: relationship with the status of cirrhosis, varices, and ascites in Korea. In: *Korean J Hepatol.*, 2008, Jun, 14(2), p. 150-158.

84. Kim S.Y. et al. Changing waveform during respiration on hepatic vein Doppler sonography of severe portal hypertension: comparison with the damping index. In: J Ultrasound Med., 2011 Apr, 30(4), p. 455-462.
85. Klasen J. et al. Diffusion-weighted imaging (DWI) of the spleen in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. In: Magnetic Resonance Imaging, 2013, Sep., 31(7), p. 1092-1096.
86. Kumar A. et al. Clinical, laboratory, and hemodynamic parameters in portal hypertensive gastropathy: a study of 254 cirrhotics. In: J Clin Gastroenterol., 2010 Apr, 44(4), p. 294-300.
87. Kumar A., Sharma P., Sarin S.K. Hepatic venous pressure gradient measurement: time to learn! In: Indian J Gastroenterol., 2008 Mar-Apr, 27(2), p. 74-80.
88. Lee J.W. Treatment update on portal hypertension and complications. In: Korean J Gastroenterol., 2010 Sep, 56(3), p. 144-154.
89. Lee S. et al. Frequency, CT findings, and fate of multiple infarcted regenerative nodules in liver cirrhosis after variceal bleeding or septic shock. In: Abdominal Imaging, 2015 Apr., 40(4), p. 835-842.
90. Lee T.H. Recent advances in diagnosis of portal hypertension. In: Korean J Gastroenterol., 2010 Sep, 56(3), p. 135-143.
91. Li F.H. et al. Hemodynamic analysis of esophageal varices in patients with liver cirrhosis using color Doppler ultrasound. In: World J Gastroenterol., 2005, Aug 7, 11(29), p. 4560-4565.
92. Lida T. et al. Significance of (99m)Tc-GSA liver scintigraphy in liver surgery and transplantation. In: Annals of Translational Medicine, 2015, Feb., 3(2), p. 16.
93. Liu C.H. et al. Esophageal varices: noninvasive diagnosis with duplex Doppler US in patients with compensated cirrhosis. In: Radiology., 2008 Jul, 248(1), p. 132-139.
94. Liu C.H. et al. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C by splenic Doppler impedance index. In: Clin Gastroenterol Hepatol., 2007, Oct, 5(10), p. 1199-1206.
95. Liu F. et al. Non-invasive assessment of portal hypertension in patients with liver cirrhosis using FibroScan transient elastography. In: Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2013 Nov, 21(11), p. 840-844.

96. Lupșor-Morgovan Monica. Aportul diagnostic al elastografiei și al prelucrărilor computerizate de imagini. În: Rezumatul tezei de doctorat. Cluj-Napoca, 2009, 38 p.
97. Manil D. Chouhan et al. Vascular assessment of liver disease—towards a new frontier in MRI. In: Br. Journal of Radiology, August 2016, 89(1064), p. 2-12.
98. Merkel C., Montagnese S. Should we routinely measure portal pressure in patients with cirrhosis, using hepatic venous pressure gradient (HVPG) as guidance for prophylaxis and treatment of bleeding and re-bleeding? Yes! In: Eur J Intern Med., 2011 Feb, 22(1), p. 1-4.
99. Miñano C., Garcia-Tsao G. Portal hypertension. In: Gastroenterol Clin North Am., 2010 Sep, 39(3), p. 681-695.
100. Mittal P. et al. Association between portal vein color Doppler findings and the severity of disease in cirrhotic patients with portal hypertension. In: Iran J Radiol., 2011 Dec, 8(4), p. 211-217.
101. Myers R.P. et al. Transient elastography for the noninvasive assessment of liver fibrosis: a multicenter Canadian study. In: Can J Gastroenterol., 2010 Nov, 24(11), p. 661-670.
102. Nusrat S. et al. Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. In: World J Gastroenterol., 2014 May 14, 20(18), p. 5442-5460.
103. Osada H. et al. Relationship between (99m)Tc-GSA scintigraphic indices of liver function reserve and portal circulation in patients with chronic liver disease. In: Ann Nucl Med., 2007, Jul, 21(5), p. 245-249.
104. Parikh S. Hepatic venous pressure gradient: worth another look? In: Digestive Diseases Sciences, 2009 Jun, 54(6), p. 1178-1783.
105. Parikh S., Shah R., Kapoor P. Portal vein thrombosis. In: Am J Med., 2010 Feb, 123(2), p. 111-119.
106. Perisic M. et al. Doppler hemodynamic study in portal hypertension and hepatic encephalopathy. In: Hepatogastroenterology, 2005, Jan-Feb, 52(61), p. 156-160.
107. Pinzani M., Rosselli M., Zuckermann M. Liver cirrhosis. In: Best Pract Res Clin Gastroenterol., 2011 Apr, 25(2), p. 281-290.
108. Poca M. et al. Prognostic markers in patients with cirrhosis and portal hypertension who have not bled. In: Dis Markers., 2011, 31(3), p. 147-154.

109. Popov D. et al. Doppler parameters of hepatic and renal hemodynamics in patients with liver cirrhosis. In: *Int J Nephrol.*, 2012 Jul 3, p. 1-9.
110. Poza Cordon J. et al. Endoscopic management of esophageal varices. In: *World J Gastrointest. Endosc.*, 2012 Jul 16, 4(7), p. 312-322.
111. Procopet B., Tantau M., Bureau C. Are there any alternative methods to hepatic venous pressure gradient in portal hypertension assessment? In: *J Gastrointest Liver Dis.*, 2013 Mar, 22(1), p. 73-78.
112. Qi X. et al. Virtual portal pressure gradient from anatomic CT angiography. In: *Gut*, 2015, Jun., 64(6), p. 1004-1005.
113. Reiberger T et al. Non-selective β -blockers improve the correlation of liver stiffness and portal pressure in advanced cirrhosis. In: *Journal of Gastroenterology*, 2012, 47, p. 561–568.
114. Ripoll C. et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. In: *Gastroenterology*, 2007, Aug, 133(2), p. 481-488.
115. Robert J. Fontana et al. Development and progression of portal hypertensive gastropathy in patients with chronic hepatitis C. In: *Am J. Gastroenterol.*, 2011 May, 106(5), p. 884–893.
116. Robic M.A. Liver stiffness accurately predicts portal hypertension related complications in patients with chronic liver disease: a prospective study. In: *Journal of Hepatology*, 2011, 55, p. 1017–1024.
117. Robinson K.A. et al. Doppler sonography of portal hypertension. In: *Ultrasound Q.*, 2009 Mar 25(1), p. 3-13.
118. Rong Tu, Li-Ping Xia, Ling Wu. Assessment of hepatic functional reserve by cirrhosis grading and liver volume measurement using CT. In: *World J. Gastroenterol.* 2007, nr 13(29), p. 3956-3961.
119. Rosmorduc O. Antiangiogenic therapies in portal hypertension: a breakthrough in hepatology. In: *Gastroenterol Clin Biol.*, 2010 Sep 34, p. 8-9.
120. Rye K. et al. Towards noninvasive detection of oesophageal varices. In: *Int J Hepatol.*, 2012 Mar, 14, p. 1-9.
121. Sato T. et al. Color Doppler findings of gastric varices compared with findings on computed tomography. In: *J Gastroenterol.*, 2002, 37(8), p. 604-610.

122. Sato T., Yamazaki K., Akaike J. Diagnosis of gastric varices and evaluation of the effectiveness of treatment using transabdominal color Doppler ultrasonography. In: J Ultrasound Med., 2009, Sep, 28(9), p. 1125-1131.
123. Schepke M. et al. Comparison of portal vein velocity and the hepatic venous pressure gradient in assessing the acute portal hemodynamic response to propranolol in patients with cirrhosis. In: Am J Gastroenterol., 2000, Oct, 95(10), p. 2905-2909.
124. Schneider P.D. Preoperative assessment of liver function. In: Surg Clin North Am., 2004, Apr, 84(2), p. 355-373.
125. Sebastiani G. et al. Prediction of oesophageal varices in hepatic cirrhosis by simple serum non-invasive markers: Results of a multicenter, large-scale study. In: Journal of Hepatology, 2010, 53, p. 630–638.
126. Seicean A. Endoscopic ultrasound in the diagnosis and treatment of upper digestive bleeding: a useful tool. In: J Gastrointestin Liver Dis., 2013 Dec, 22(4), p. 465-469.
127. Seijo S. et al. Diagnosis and treatment of portal thrombosis in liver cirrhosis. In: Gastroenterol Hepatol., 2012 Nov, 35(9), p. 660-666.
128. Seo Y.S., Shah V.H. The role of gut-liver axis in the pathogenesis of liver cirrhosis and portal hypertension. In: Clin Mol Hepatol., 2012 Dec, 18(4), p. 337-346.
129. Sgouros S.N., Vasiliadis KV, Pereira SP. Systematic review: endoscopic and imaging-based techniques in the assessment of portal haemodynamics and the risk of variceal bleeding. In: Aliment Pharmacol Ther., 2009, Nov 15, 30(10), p. 965-976.
130. Silkauskaite V. et al. Hepatic venous pressure gradient measurement in patients with liver cirrhosis: a correlation with disease severity and variceal bleeding. In: Medicina (Kaunas), 2009, 45(1), p. 8-13.
131. Singal A.K., Ahmad M., Soloway R.D. Duplex Doppler ultrasound examination of the portal venous system: an emerging novel technique for the estimation of portal vein pressure. In: Digestive Diseases Sciences, 2010 May, 55(5), p. 1230-1240.
132. Singh S. et al. Liver stiffness is associated with risk of decompensation, liver cancer, and death in patients with chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. In: Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2013, 11, p.1573–1584.

133. Şirli R. et al. Liver elastography for the diagnosis of portal hypertension in patients with liver cirrhosis. In: *Med Ultrason.*, 2012 Sep, 14(3), p. 225-230.
134. Stankovic Z. et al. A feasibility study to evaluate splanchnic arterial and venous hemodynamics by flow-sensitive 4D MRI compared with Doppler ultrasound in patients with cirrhosis and controls. In: *Eur J Gastroenterol Hepatol.*, 2013 Jun, 25(6), p. 669-675.
135. Stankovic Z. et al. Normal and altered three-dimensional portal venous hemodynamics in patients with liver cirrhosis. In: *Radiology*, 2012, Mar., 262(3), p. 862-873.
136. Steelandt J. A Prediction Model of Drug Exposure in Cirrhotic Patients According to Child-Pugh Classification. In: *Clinical Pharmacokinetics*, 2015 Dec., 54 (12), p.1245-1258.
137. Stefanescu H. et al. Proposal for a new, stepwise algorithm combining liver and spleen stiffness and lok score for diagnosis of large esophageal varices in patients with liver cirrhosis. In: *Jornal of Hepatology*, 2014, 60, p.243–244.
138. Stefanescu H., Procopet B. Noninvasive assessment of portal hypertension in cirrhosis: Liver stiffness and beyond. In: *World Journal Gastroenterology*, 2014 Dec.7, 20(45), p.16811–16819.
139. Sujay K. et al. Portal Vein Doppler. A Tool for Non-Invasive Prediction of Esophageal Varices in Cirrosis. In: *Journal of Clinical Diagnostic Research*, 2014 Jul., 8(7), p. 12–15.
140. Tarzamni M.K. et al. Portal hemodynamics as predictors of high risk esophageal varices in cirrhotic patients. In: *World J Gastroenterol.*, 2008, Mar 28, 14(12), p. 1898-1902.
141. Tasu J.P. et al. Hepatic venous pressure gradients measured by duplex ultrasound. In: *Clin Radiol.*, 2002, Aug, 57(8), p. 746-752.
142. Thalheimer U. et al. Assessment of the agreement between wedge hepatic vein pressure and portal vein pressure in cirrhotic patients. In: *Dig Liver Dis.*, 2005, Aug, 37(8), p. 601-608.
143. Thalheimer U. et al. Should we routinely measure portal pressure in patients with cirrhosis, using hepatic venous pressure gradient (HVPG) as a guide for prophylaxis and therapy of bleeding and rebleeding? No. In: *Eur J Intern Med.*, 2011 Feb, 22(1), p. 5-7.
144. Triantos C.K., Nikolopoulou V., Burroughs A.K. Review article: the therapeutic and prognostic benefit of portal pressure reduction in cirrhosis. In: *Aliment Pharmacol Ther.*, 2008 Oct 15, 28(8), p. 943-952.

145. Vanbiervliet G., Pomier-Layrargues G., Huet P.M. Invasive diagnosis of portal hypertension in cirrhosis: a critical evaluation of the hepatic venous pressure gradient measurement. In: *Gastroenterol Clin Biol.*, 2005 Oct, 29(10), p. 988-996.
146. Villanueva C. et al. Acute hemodynamic response to beta-blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding. In: *Gastroenterology.*, 2009 Jul, 137(1), p. 119-128.
147. Vizzutti F. et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. In: *Hepatolog*, 2007, May, 45(5), p. 1290-1297.
148. Vogt W. Value of ultrasound and doppler sonography in chronic hepatitis and liver cirrhosis. In: *Praxis (Bern 1994)*, 2005, Apr 20, 94(16), p. 639-643.
149. Wachsberg R.H. et al. Hepatofugal flow in the portal venous system: pathophysiology, imaging findings, and diagnostic pitfalls. In: *Radiographics.*, 2002, Jan-Feb, 22(1), p. 123-140.
150. Wachsberg R.H. Inferior mesenteric vein: gray-scale and Doppler sonographic findings in normal subjects and in patients with portal hypertension. In: *AJR Am J Roentgenol.*, 2005, Feb, 184(2), p. 481-486.
151. Wang J.H. Et al. Baseline and serial liver stiffness measurement in prediction of portal hypertension progression for patients with compensated cirrhosis. In: *Liver International*, 2014, 34, p. 1340–1348.
152. Willmann J. K. et al. Detection of submucosal gastric fundal varices with multi-detector row CT angiography. In: *Gut*, 2003 Jun., 52(6), p.886–892.
153. Xiang C. et al. Three-Dimensional Quantitative Evaluation of the Segmental Functional Reserve in the Cirrhotic Liver Using Multi-Modality Imaging. In: *Medicine (Baltimore)*, 2016, Mar, 95(9), p. 1-7.
154. Yin X.Y. et al. Color Doppler velocity profile assessment of portal hemodynamics in cirrhotic patients with portal hypertension: correlation with esophageal variceal bleeding. In: *J Clin Ultrasound.*, 2001, Jan, 29(1), p. 7-13.
155. Zhang C. et al. Oesophageal varices in cirrhotic patients: from variceal screening to primary prophylaxis of the first oesophageal variceal bleeding. In: *Liver Int.*, 2011 Jan, 31(1), p. 108-119.

156. Zhang L. et al. Assessment of intrahepatic blood flow by Doppler ultrasonography: relationship between the hepatic vein, portal vein, hepatic artery and portal pressure measured intraoperatively in patients with portal hypertension. In: BMC Gastroenterol., 2011 Jul 19, p. 11-84.
157. Zhang L. et al. Hemodynamic features of Doppler ultrasonography in patients with portal hypertension: intraoperative direct measurement of portal pressure in the portal venous system. In: J Ultrasound Med., 2007 Dec, 26(12), p. 1689-1696.

Fișa de evaluare și supraveghere imagistică a pacientului cu HTP asociată cirozei hepatice

Inițiale, nume, pren. _____	Data nașterii ____/____/____	Vîrsta _____ (ani)
Sex: M ☐ 1 F ☐ 2 Domiciu: _____ Mediu U ☐ 1 R ☐ 2, telefon _____ invalid. gr. I, II, III. Fișa m./s Nr _____		

Virus: HBV ☐ 1 HCV ☐ 2 HDV ☐ 3 HCV+HBV ☐ 4 HBV+HDV ☐ 5 HCV+HBV+HDV ☐ 6 Absent ☐ 7	Sinteza istoricului: Pina la 5 ani ☐ 1 5-10 ani ☐ 2 10-15 ani ☐ 3 Mai mult de 15 ani ☐ 4	Metoda de conduita: <i>Tratament medicamentos</i> (B –blocatori, statine) Da ☐ 1 Nu ☐ 2 <i>Tratament antitrombotic</i> Da ☐ 1 Nu ☐ 2 <i>Operat(DVA+splenectomie)</i> Da ☐ 1 Nu ☐ 2	Evaluarea tratamentului antiviral: Pozitiv ☐ 1 Negativ ☐ 2 Nu a primit ☐ 3 Hemoragii variceale in decurs de un an posttratament: Da ☐ 1 Nu ☐ 2
--	---	--	--

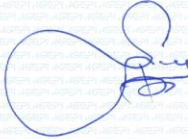
Stadiul CHILD A ☐ 1 B ☐ 2 C ☐ 3	Fibrogastroscopie Varice abs ☐ Varice grad I ☐ Varice grad II ☐ Varice grad III ☐	Scintigrafie, ficat <i>Repartizarea preparatului</i> Omogena ☐ 1 Neomogena ☐ 2	Scintigrafie, ficat <i>Acumularea preparatului:</i> Moderat diminuata ☐ 1 Exprimat diminuata ☐ 2 Acum. Extrahepatica ☐	Scintigrafie, splina <i>Acumularea preparatului</i> La nivel de fon ☐ 1 Moderat crescuta ☐ 2 Exprimat crescuta ☐ 3
--	--	--	--	--

Ecografie bidimensională, Ficat, dimensiuni: /intraoperator Lob drept, D sup.-inf. -mm Lob sting D sup.-inf -mm Lob caudat D sup.-inf -mm Ficat ,contur Regulat ☐ 1 ☐ 1 Microboselat ☐ 2 ☐ 2 Macroboselat ☐ 3 ☐ 3 Ficat structura: Omogena ☐ 1 ☐ 1 Microgranulara ☐ 2 ☐ 2 Macrogranulara ☐ 3 ☐ 3 Nodulara ☐ 4 ☐ 4	continuare, Splina, dimensiuni ecografic / intraoper. D.longitudinal -mm D.transversal -mm Aria -mm Compresibilitatea v. mezenterice superioare Normala ☐ 1 Moderat diminuata ☐ 2 Exprimat diminuata ☐ 3 Complianta respiratorie a v. lienale Pastrata ☐ 1 Moderat diminuata ☐ 2 Exprimat diminuata ☐ 3	Doppler-duplex color, vizualizarea colateralelor portosistemice <i>Esofagiene, paraesofagiene / intraoperator</i> da ☐ 1 Nu ☐ 2 / da ☐ 1 Nu ☐ 2 <i>Omentogastrice</i> da ☐ 1 Nu ☐ 2 / da ☐ 1 Nu ☐ 2 <i>Splenorenale</i> da ☐ 1 Nu ☐ 2 / da ☐ 1 Nu ☐ 2 <i>Dilatarea v. coronare stingi</i> da ☐ 1 Nu ☐ 2 / da ☐ 1 Nu ☐ 2 <i>Recanalizarea v. umbilicale sau paraumbilical</i> Da ☐ 1 Nu ☐ 2 / Da ☐ 1 Nu ☐ 2 <i>Gastrice brevis</i> da ☐ 1 Nu ☐ 2 / da ☐ 1 Nu ☐ 2 <i>Hemoroidale</i> da ☐ 1 Nu ☐ 2 / da ☐ 1 Nu ☐ 2
---	--	---

V. porta D -mm S -mm2 Vmax -cm/sec Vmed -cm/sec Vend -cm/sec Vflow -ml/min V.lienala D -mm S -mm2 Vmax -cm/sec Vmed -cm/sec Vend -cm/sec Vflow -ml/min	Artera hepatica / Artera lienala D / -mm S / -mm2 Vmax / -cm/sec Vmed / -cm/sec Vend / -cm/sec Vflow / -ml/min PI / RI / S/D / V.mezenterica superioara D mm V.med cm/s S mm2 V.end cm/s V.max cm/s Vflow ml/min	Indicii vasculari(IC) de congestie _____ Splenoportal _____ I.vascular portal _____ I.HPT _____ Fluxul in vena porta: hepatopetal ☐ 1 Hepatofugal ☐ 2 Fluxul in v. hepatice: trifazic ☐ 1 Bifazic ☐ 2 Monofazic ☐ 3 Tromboza in sistemul venei porte Prezenta ☐ 1 Absenta ☐ 2
---	---	---

Tomoangiografie,Ficat,dimensiuni Lob drept, D sup.-inf. -mm Lob sting -mm Lob caudat -mm Ficat ,contur Regulat ☐ 1 Microboselat ☐ 2 Macroboselat ☐ 3 Ficat structura: Omogena ☐ 1 Microgranulara ☐ 2 Macrogranulara ☐ 3 Nodulara ☐ 4 Splina D.longitudinal -mm D.transversal -mm Indicele lienal -	V.porta _____ mm, V.lienala _____mm V.mezenterica super. _____mm_ Art.Hepatica. ___ mm Art.lienală. ___ mm Tomoangiografie,vizualizarea colateralelor portosistemice <i>Esofagiene,paraesofagiene</i> da ☐ 1 Nu ☐ 2 <i>Omentogastrice</i> da ☐ 1 Nu ☐ 2 <i>Splenorenale</i> da ☐ 1 Nu ☐ 2 <i>Dilatarea v. coronare s tingi</i> da ☐ 1 Nu ☐ 2 <i>Recanalizarea v. umbilicale sau paraumbilicale</i> Da ☐ 1 Nu ☐ 2 <i>Gastrice brevis</i> da ☐ 1 Nu ☐ 2 <i>Hemoroidale</i> da ☐ 1 Nu ☐ 2	Teste de laborator: <i>S.citolitice:</i> present ☐ 1 absent ☐ 2 <i>S.cholestatic:</i> present ☐ 1 absent ☐ 2 <i>S.hepatopriv:</i> present ☐ 1 absent ☐ 2 <i>S.hipersplenism:</i> mediu ☐ 1 sever ☐ 2 <i>S.imunoinflamator</i> :present ☐ 1 absent ☐ 2 Ascita USG:gr.I ☐ ,gr.II ☐ ,gr.III ☐ Tomografie: gr.I ☐ ,gr.II ☐ ,gr.III ☐ Alte explorari:Radioscopia stomacului: Varice esofagiene:prez. ☐ 1 abs. ☐
--	---	--

Fibroscan FO FI ☐ FII ☐ FIII ☐ FIV ☐
--

	
REPUBLICA MOLDOVA Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală	
CERTIFICAT DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE	
SERIA OȘ NR. 5494 DIN 21.11.2016	
Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe	
	Director General 
CHIȘINĂU	

Seria: OȘ (operă științifică)

Numărul de înregistrare: 5494

Data înregistrării: 01.11.2016

Numărul cererii: 235

Denumirea obiectului: „SCORING FOR PORTAL HEMODYNAMICS
DISORDERS SEVERITY IN LIVER CIRRHOSIS
ASSESSMENT BY DUPLEX ULTRASOUND”

Autori:

Țâmbală Carolina **IDNP:** 0983101204745

Secieru Iulian **IDNP:** 2005002022021

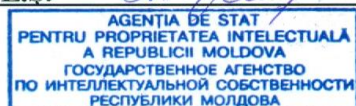
Titularii drepturilor patrimoniale:

Țâmbală Carolina **IDNP:** 0983101204745

Institutul de Matematică și Informatică al Academiei de Științe a Moldovei

IDNO: 1005600022040

L.Ș.



Șef Direcție Drept de Autor







APROB

Prorector pentru activitatea științifică

USMF „Nicolae Testemițanu”

Prof. univ., dr. hab. șt. med.,

Gh. Rojnovceanu

26.04.2016

ACTUL 71

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-didactic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: Metoda de apreciere a severității dereglărilor circulatorii în hipertensiunea portală asociată cirozei hepatice bazată pe ecografia doppler duplex color

2. Autorii: Țâmbală Carolina, Secieru Iulia, Cazacov Vladimir, Lupașco Iulianna

3. Numarul inovații 5492

4. Sursa de informație: Berzigotti A, Ashkenazi E, Reverter E, Abralles JG, Bosch J. Non-invasive diagnostic and prognostic evaluation of liver cirrhosis and portal hypertension. In: *Dis Markers*. 2011, 31(3), p.129-138; Procopeț B, Tantau M, Bureau C. Are there any alternative methods to hepatic venous pressure gradient in portal hypertension assessment? In: *J Gastrointestin Liver Dis*. 2013 Mar, 22(1), p. 73-78.

5. Unde și când a fost implementată: IMSP Spitalul Clinic Republican, secția hepatologie, Centrul Medical „Ana-Maria”, 15.09.2015.

6. Eficacitatea implementării: Scorul elaborat pentru aprecierea severității dereglărilor circulatorii în hipertensiunea portală a permis standardizarea modificărilor hemodinamice determinate în baza ecografiei doppler duplex color și evidențierea impactului tratamentului aplicat asupra circulației hepatolienale.

7. Obiecții/propuneri: Metodologia propusă poate fi utilizată pentru dezvoltarea sistemului de scor pentru cohorte de pacienți cu ciroză hepatică cu caracteristici specifice (postsplenectomie).

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Departamentul Medicină Internă,
șef Disciplina de gastroenterologie
Prof. univ., dr. hab. șt. med.

Semnatura

Vlada-Tatiana Dumbravă
Nume și prenume

Șef Departament Știință,
Prof. univ., dr. hab. șt. med.

Semnatura

Ghenadie Curocichin
Nume și prenume



APROB

Directorul general al Centrului Medical

„ANAMARIA-MED” SRL Dnul Țuraru Vasile
S.R.L. dr., st. med, conf. univ.



45.09.2015

ACT DE IMPLEMENTARE

în procesul curativ a rezultatelor cercetărilor științifice a doctorandului la Catedra de radiologie și imagistică a IP USMF „Nicolae Testemițanu” Țâmbală Carolina

1. *Denumirea ofertei pentru implementare:* Metoda de determinare a severității dereglărilor circulatorii în hipertensiunea portală asociată cirozei hepatice bazată pe ecografia Doppler duplex color.
2. *Autorul ofertei:* doctorandul Catedrei de radiologie și imagistică a IP USMF „Nicolae Testemițanu” Țâmbală Carolina.
3. *Sursa de informație:* Berzigotti A, Ashkenazi E, Reverter E, Abralles JG, Bosch J. Non-invasive diagnostic and prognostic evaluation of liver cirrhosis and portal hypertension. In: *Dis Markers*. 2011, 31(3), p.129-138; Procopeț B, Tantau M, Bureau C. Are there any alternative methods to hepatic venous pressure gradient in portal hypertension assessment? In: *J Gastrointest Liver Dis*. 2013 Mar, 22(1), p. 73-78.
4. *Locul și tipul implementării:* Centrul Medical „ANAMARIA-MED” în diagnosticul și evaluarea dinamică sub tratament a pacienților cu hipertensiune portală în ciroza hepatică.
5. *Eficacitatea implementării:* Scorul elaborat pentru determinarea severității dereglărilor circulatorii în hipertensiunea portală a permis standardizarea modificărilor hemodinamice determinate în baza ecografiei Doppler duplex color și evidențierea impactului tratamentului aplicat asupra circulației hepatolienale.
6. *Obiecții/propuneri:* Metodologia propusă poate fi utilizată pentru dezvoltarea sistemului de scor pentru cohorte de pacienți cu ciroză hepatică cu caracteristici specifice (postsplenectomie).

Medic imagist –sonografist categorie superioară

Covaliu S.

APROB



Directorul coordonator al Centrului Național
Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică
„Natalia Gheorghiu”

Dna Gudumac Eva, academician,
dr. hab., șt. med, prof. univ., Om emerit

Gudumac

ACT DE IMPLEMENTARE

în procesul curativ a rezultatelor cercetărilor științifice a doctorandului la Catedra de radiologie și
imagistică a IP USMF „Nicolae Testemițanu” Țâmbală Carolina

1. *Denumirea ofertei pentru implementare:* Metoda de determinare a severității dereglărilor circulatorii în hipertensiunea portală asociată cirozei hepatice bazată pe ecografia Doppler duplex color.
2. *Autorul ofertei:* doctorandul Catedrei de radiologie și imagistică a IP USMF „Nicolae Testemițanu” Țâmbală Carolina.
3. *Sursa de informație:* Berzigotti A, Ashkenazi E, Reverter E, Abralles JG, Bosch J. Non-invasive diagnostic and prognostic evaluation of liver cirrhosis and portal hypertension. In: *Dis Markers*. 2011, 31(3), p.129-138; Procopet B, Tantau M, Bureau C. Are there any alternative methods to hepatic venous pressure gradient in portal hypertension assessment? In: *J Gastrointest Liver Dis*. 2013 Mar, 22(1), p. 73-78.
5. *Locul și tipul implementării:* Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu” în diagnosticul și evaluarea dinamică sub tratament a pacienților cu hipertensiune portală.
6. *Eficacitatea implementării:* Scorul elaborat pentru determinarea severității dereglărilor circulatorii în hipertensiunea portală a permis standardizarea modificărilor hemodinamice determinate în baza ecografiei Doppler duplex color și evidențierea impactului tratamentului aplicat asupra circulației hepatolienale.
7. *Obiecții/propuneri:* Metodologia propusă poate fi utilizată pentru dezvoltarea sistemului de scor pentru cohorte de pacienți cu ciroză hepatică cu caracteristici specifice (postsplenectomie).

Șeful secției de chirurgie neonatală

A. Pisarenco

dr., șt.med. Pisarenco Aliona

Șeful secției de chirurgie de urgență

Seu

Seu Mihail

APROB

Directorul general al IMSP Spitalul Clinic
de Boli Infecțioase "Toma Ciorbă"

Dn. Victor Deațișen

ACT DE IMPLEMENTARE

în procesul curativ a rezultatelor cercetărilor științifice a doctorandului la Catedra de radiologie și
imagistică a IP USMF „Nicolae Testemițanu” Țâmbală Carolina

1. *Denumirea ofertei pentru implementare:* Metoda de determinare a severității dereglărilor circulatorii în hipertensiunea portală asociată cirozei hepatice bazată pe ecografia Doppler duplex color.
2. *Autorul ofertei:* doctorandul Catedrei de radiologie și imagistică a IP USMF „Nicolae Testemițanu” Țâmbală Carolina.
3. *Sursa de informație:* Berzigotti A, Ashkenazi E, Reverter E, Abraldes JG, Bosch J. Non-invasive diagnostic and prognostic evaluation of liver cirrhosis and portal hypertension. In: *Dis Markers*. 2011, 31(3), p.129-138; Procopeț B, Tantau M, Bureau C. Are there any alternative methods to hepatic venous pressure gradient in portal hypertension assessment? In: *J Gastrointest Liver Dis*. 2013 Mar, 22(1), p. 73-78.
5. *Locul și tipul implementării:* IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase "Toma Ciorbă" în diagnosticul și evaluarea dinamică sub tratament a pacienților cu hipertensiune portală în ciroza hepatică.
6. *Eficacitatea implementării:* Scorul elaborat pentru determinarea severității dereglărilor circulatorii în hipertensiunea portală a permis standardizarea modificărilor hemodinamice determinate în baza ecografiei Doppler duplex color și evidențierea impactului tratamentului aplicat asupra circulației hepatolienale.
7. *Obiecții/propuneri:* Metodologia propusă poate fi utilizată pentru dezvoltarea sistemului de scor pentru cohorte de pacienți cu ciroză hepatică cu caracteristici specifice (postsplenectomie).

Șeful secției nr.4 IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase "Toma Ciorbă

Paolina Jâmbei

Șeful secției nr.5 IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase "Toma Ciorbă

Tatiana Musteață



Instituția Medico-Sanitară Publică Spitalul Raional Hîncești

str. Mihalcea Hîncu nr.238, MD 3401, or. Hîncești
Tel: + 373 0269 22448; + 373 0269 23235; Fax: + 373 0269 23235;
e-mail: srhincesti@ms.md; site: www.sr-hincesti.ms.md

16.12.2016 Nr. 801
La nr. _____ din _____

ACT DE IMPLEMENTARE

Prin prezentul act se confirmă, că rezultatele cercetărilor în cadrul studiului științific „Strategia diagnostică imagistică în hipertensiunea portală prin ciroză hepatică”, realizat de Dna Țâmbală Carolina, doctorand, Catedra de radiologie și imagistică, specialitatea 324.01 – „Radiologie și imagistică medicală”, a USMF „Nicolae Testemițanu”, medic imagist-sonografist în secția de diagnostic funcțional și ultrasonor, Spitalul Raional Hîncești, au fost utilizate în procesul de activitate a secțiilor Spitalului Raional Hîncești.

Director

Petru Ciubotaru





APROB

Directorul general al IMSP
Spitalul Clinic Republican
Dnul Ciubotaru Anatol,
dr. hab., șt. med, prof. univer.

[Signature] 15.09.2015

ACT DE IMPLEMENTARE

în procesul curativ a rezultatelor cercetărilor științifice a doctorandului la Catedra de radiologie și imagistică a IP USMF „Nicolae Testemițanu” Țâmbală Carolina

1. *Denumirea ofertei pentru implementare:* Metoda de determinare a severității dereglărilor circulatorii în hipertensiunea portală asociată cirozei hepatice bazată pe ecografia Doppler duplex color.
2. *Autorul ofertei:* doctorandul Catedrei de radiologie și imagistică a IP USMF „Nicolae Testemițanu” Țâmbală Carolina.
3. *Sursa de informație:* Berzigotti A, Ashkenazi E, Reverter E, Abralles JG, Bosch J. Non-invasive diagnostic and prognostic evaluation of liver cirrhosis and portal hypertension. In: *Dis Markers*. 2011, 31(3), p.129-138; Procopeț B, Tantau M, Bureau C. Are there any alternative methods to hepatic venous pressure gradient in portal hypertension assessment? In: *J Gastrointestin Liver Dis*. 2013 Mar, 22(1), p. 73-78.
5. *Locul și tipul implementării:* IMSP Spitalul Clinic Republican, secția hepatologie, secția chirurgie hepatobiliopancreatică în diagnosticul și evaluarea dinamică sub tratament a pacienților cu hipertensiune portală în ciroza hepatică.
6. *Eficacitatea implementării:* Scorul elaborat pentru determinarea severității dereglărilor circulatorii în hipertensiunea portală a permis standardizarea modificărilor hemodinamice determinate în baza ecografiei Doppler duplex color și evidențierea impactului tratamentului aplicat asupra circulației hepatolienale.
7. *Obiecții/propuneri:* Metodologia propusă poate fi utilizată pentru dezvoltarea sistemului de scor pentru cohorte de pacienți cu ciroză hepatică cu caracteristici specifice (postsplenectomie).

Șeful secției chirurgie hepatobiliopancreatică

[Signature]

Hotineanu Adrian,
dr. hab., șt. med, prof. univer.

Șeful secției hepatologie

[Signature]

Cojocaru M.



FACULTATEA DE INFORMATICĂ A UNIVERSITĂȚII
„ALEXANDRU IOAN CUZA” DIN IAȘI



FILIALA IAȘI A ACADEMIEI ROMÂNE
INSTITUTUL DE INFORMATICĂ TEORETICĂ



ASOCIAȚIA ROMÂNĂ PENTRU INTELIGENȚĂ ARTIFICIALĂ



LOCUL III SPECIAL

Se acordă domnului/doamnei C. Tondolo & colip. de la Acad. of Science, md
pentru participarea cu proiectul Scoring liver cirrhosis la BringITon!2016 Workshop de
promovare și valorificare a interacțiunii între cercetarea informatică universitară și mediul de afaceri,
desfășurat la Universitate „Alexandru Ioan Cuza” din Iași între 18-19 noiembrie 2016.

Conf. Adrian Iltene
Decan al Facultății de Informatică Iași



Prof. Dr. Dan Cristea
Director BringITon! 2016



THIS EVENT HAS PARTLY RECEIVED FUNDING FROM THE EUROPEAN UNION'S HORIZON 2020 RESEARCH
AND INNOVATION PROGRAMME UNDER GRANT AGREEMENT NO 692178 (EBSIS PROJECT).

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

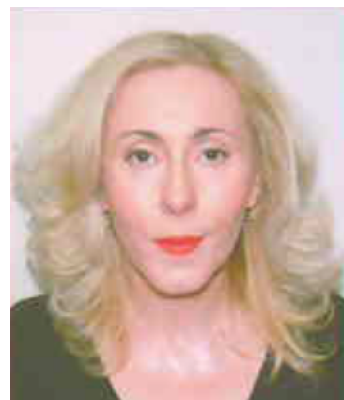
Subsemnata, Carolina Țâmbală, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Carolina Țâmbală

Semnătura

Data

CURRICULUM VITAE



Numele și prenumele: Tâmbală Carolina.

Data și locul nașterii: 13 iulie 1973, mun. Chișinău, Republica Moldova.

Cetățenia: Republica Moldova.

Studii superioare:

- 1990-1996 – Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Facultatea de Medicină Generală.
- 1996-1999 – rezidențiat în Medicina Internă la baza USMF „Nicolae Testemițanu”.
- 1999-2000 – specializare primară cu competență în ecografie generală pe baza Catedrei de Perfecționare a Medicilor, USMF „Nicolae Testemițanu”.

Studii de doctorat: 2012-2016 – doctorat la forma cu frecvență redusă, Catedra Radiologie și Imagistică, USMF „Nicolae Testemițanu”.

Domenii de interes științific: Imagistica ecografică, optimizarea examenelor și protocoalelor în ecografia Doppler duplex.

Activitatea profesională:

- 1999- prezent – medic imagist-sonografist la Spitalul Raional Hâncești, secția de diagnostic funcțional și ultrasonor.
- 2008-2013 – clinica medicală privată „Excellence”.
- 2013-prezent – clinica medicală privată „Ana-Maria”.

Stagieri:

- Diagnosticul ecografic al patologiilor organelor interne și superficiale, Chișinău, 2004.
- Ecografia în obstetrică, ginecologie și perinatologie, Chișinău, 2006.
- Ecografia în urgențele chirurgicale abdominale, Chișinău, 2007.
- Ecocardiografia, Chișinău, 2009.
- Ecocardiografia fetală, Chișinău, 2009.
- Curs intensiv cu aplicații practice „Introducere în ecografia cu contrast”, Chișinău, 2010.

- Cursul internațional cu tema „Actualități în ultrasonografie”, Chișinău, 2010.
- „Visus” Course. Aplicații 3D/4D în ginecologie și obstetrică, Chișinău, 2011.
- Ultrasonografie vasculară nativă și cu contrast. Aplicații în patologia arterelor, venelor periferice și a vaselor viscerale, Cluj, 2011.
- Cursul Euroson School cu tema „Advances in small parts ultrasonography”, Târgu Mureș, 2011.
- Ecografia în ginecologie, Chișinău, 2013.
- Ecografia în urgențele medico-chirurgicale, Chișinău, 2015.

Participări la foruri științifice: Total 25 de foruri științifice, conferințe și congrese internaționale 21.

Lucrări științifice:

- Certificat de înregistrare a obiectelor dreptului de autor și drepturilor conexe. „Scoring for portal hemodynamics disorders severity in liver cirrhosis assessment by duplex ultrasound”. Seria OȘ, nr. 5494, 21.11.2016.
- Certificat de inovator pentru inovația cu titlul „Metoda de evaluare a hemodinamicii în sistemul portal prin ecografie Doppler la pacienții cu hepatită cronică virală C cu și fără steatoză hepatică”.
- Brevet de invenție cu titlul „Metoda de vizualizare a zonei stenozate a arterei subclaviculare stângi în sindrom de furt arterial vertebral”.
- Certificat de inovator pentru inovația cu titlul „Metoda de determinare a severității dereglărilor circulatorii în hipertensiune portală asociată cirozei hepatice”.
- 11 articole în reviste științifice recenzate.
- 14 teze la conferințe internaționale și cu participare internațională.

Apartenența la societăți medicale:

- Membru al Societății de Ultrasonografie în Medicină și Biologie din Republica Moldova.
- Membru al Societății Internaționale de Ultrasonografie în Obstetrică și Ginecologie.

Cunoașterea limbilor: româna – maternă, rusa – fluent, italiana – fluent, engleza – bine.

Date de contact: tel. 069275083, e-mail: caroli@bk.ru