



**DISFUNȚIA HEPATICĂ LA PACIENȚII CU
TETRALOGIA FALLOT SUPUȘI CORECȚIEI
CHIRURGICALE**

**Alexandru BOTIZATU, Victor COJOCARU,
Doriana COJOCARU, Sergiu URSUL,**
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu,
Spitalul Clinic Republican

Summary

Liver dysfunction after surgical correction of tetralogy of Fallot

A reduction in liver function is common after cardiac operations, particularly in children with preexisting cardiac failure. The etiology is multifactorial, but the redistribution of organ blood flow that occurs during cardiopulmonary

bypass implicates ischemia as one of the principal causes of injury. Tetralogy of Fallot is the most common cyanotic congenital heart disease, with an incidence of three per 10,000 live births, and represents about 5-7% of all congenital heart disease [4].

Objective: incidence of development, identifying trigger factors and characteristic of hepatic dysfunction in patients undergoing surgical correction of TF in conditions of extracorporeal circulation.

Subjects and methods. Retrospectively we reviewed all patients who have undergone surgical correction TOF at our institution from June 2010 to December 2015. Were analyzed demographic and morphological data during pre-operative, intraoperative and postoperative periods. Liver dysfunction criteria were considered total bilirubinemia level ≥ 25 micromol/L, prothrombin index $\leq 80\%$ and ALT levels ≥ 40 IU/l.

Results. During the study were subjected to surgical correction 45 patients diagnosed with TOF. The average age of the group was 38.2 ± 5.3 months, average weight 13.4 ± 1.7 kg. The duration of extracorporeal circulation was 142.6 ± 13.02 minutes. Hypoprothrombinemia was detected in 41 (91.1%), hyperbilirubinemia 21 (46.6%) and transaminasemia 24 (53.3%) patients.

Conclusion: hepatic dysfunction is frequently encountered in patients undergoing extracorporeal circulation, the main factors are increased during surgery, ino-vasotrop support in the perioperative period.

Keywords: hepatic dysfunction, pediatric cardiac surgery, tetralogy of Fallot, extracorporeal circulation

Резюме

Дисфункция печени у пациентов с тетрадой Фалло после хирургической коррекции

Снижение функции печени частое явление после сердечно-сосудистой хирургии, особенно у детей с ранее существовавшей сердечной недостаточностью. Этиология дисфункций многофакторно, но перераспределение кровотока в органах во время искусственного кровообращения остается одной из основных ее причин. Тетрада Фалло является наиболее распространенным синюшным врожденным пороком сердца, с частотой три на 10000 родившихся живыми, и составляет около 5-7% от всех врожденных пороков сердца.

Цель: частота развития и признаки нарушения функции печени у пациентов, подвергающихся хирургической коррекции тетрады Фалло с искусственным кровообращением. Выявление предикторных факторов в возникновении дисфункции печени.

Материалы и методы: ретроспективный обзор всех пациентов, которые подверглись хирургической коррекции ТФ в нашем учреждении с июня 2010 года по декабрь 2015 года. Были проанализированы демографические и морфологические данные во время предоперационного, интраоперационного и в послеоперационного периодах. В качестве критерия дисфункции печени рассматривались общий уровень билирубина ≥ 25 мкмоль/л, протром-

биновый индекс $\leq 80\%$ и АЛТ уровень ≥ 40 МЕ/л.

Результаты. В ходе исследования подверглись хирургической коррекции 45 больных с диагнозом ТФ. Средний возраст группы составил $38,2 \pm 5,3$ мес., средний вес – $13,4 \pm 1,7$ кг. Продолжительность искусственного кровообращения была $142,6 \pm 13,02$ минуты. Гипопротромбинемия была обнаружена у 41 (91,1%) больных, гипербилирубинемия – у 21 (46,6%), высокий трансаминаз – у 24 (53,3%) пациентов.

Вывод: печеночная дисфункция часто встречается у пациентов, перенесших искусственное кровообращение. Основными факторами развития являются продолжительное время операции, необходимость использования вазоактивных препаратов в периоперационном периоде.

Ключевые слова: нарушение функции печени, детская кардиохирургия, тетрада Фалло, искусственное кровообращение

Introducere

Insuficiența cardiacă cauzată de vicii cardiace congenitale, inclusiv tetralogia Fallot (TF), se caracterizează prin incapacitatea de perfuzie sistemică pentru a satisface cerințele metabolice ale organismului, este, de obicei, cauzată de disfuncția pompei cardiace și poate prezenta simptome ale unor tulburări noncardiace, cum ar fi disfuncția hepatică.

Fiziopatologia primară implicată în disfuncția hepatică la pacienții cu TF este congestia pasivă la presiunea de umplere crescută sau a debitului cardiac scăzut și consecințele perfuziei deficitare. Congestia hepatică pasivă, datorită creșterii presiunii venoase centrale, poate determina creșterea enzimelor hepatice și a bilirubinei serice, atât în mod direct, cât și indirect. Hipoperfuzia cauzată de debitul cardiac scăzut poate fi asociată cu necroză hepatocelulară acută, cu creșteri marcate ale aminotransferazelor serice [6].

Disfuncția hepatică (DH) după circulația extracorporeală este un fenomen de etiologie multifactorială bine cunoscut, deși ischemia este, de obicei, principalul factor implicat [1, 2]. Hipotensiunea care a avut loc în timpul operației a fost tratată de vasopresoarele catecolaminice și prezintă un alt factor important [10].

DH stabilită în perioada postoperatorie se manifestă prin hiperbilirubinemie, hiperamoniemie, creșterea enzimelor hepatice și prelungirea timpului de protrombină, cu afectarea hemostazei [5].

Material și metode

A fost efectuat un studiu retrospectiv în cadrul Clinicii ATI a IMSP Spitalul Clinic Republican. În studiu au fost incluși toți pacienții cu TF care au suportat corecție chirurgicală în condiții de circulație extracorporeală (CEC) în perioada iunie 2010 – de-

cembrie 2015. Au fost analizate datele demografice și morfologice în perioadele preoperatorie, intraoperatorie și postoperatorie.

Factorii studiați au fost: vârsta, sexul, masa corporală, prezența acceselor hipoxice, prezența șuntului intersistemic (anastomoza dintre artera subclaviculară și ramura arterei pulmonare), nivelul hipoxemiei (SaO_2), gradul de stenoză a valvei arterei pulmonare (scorul Z), nivelul gradientului de presiune al AP, durata CEC, durata clampării aortei, gradientul de presiune al AP după corecția chirurgicală, administrarea preparatelor vasoactive (indecele ino-vasotrop), durata aflării în terapie intensivă, durata ventilației pulmonare postoperatorii, gradul de disfuncție multiplă de organe (scorul pMODS), nivelul lactatului. Criteriile disfuncției hepatice au fost considerate nivelul bilirubinemiei totale $\geq 25 \mu\text{mol/l}$, indicele protrombinc $\leq 80\%$ și nivelul ALAT $\geq 40 \text{ UI/l}$.

Rezultate obținute

În studiu au fost incluși 45 de pacienți supuși intervenției chirurgicale de corecție a tetralogiei Fallot în condiții de circulație extracorporală.

Vârsta medie în lotul de studiu a constituit $38,2 \pm 5,3$ luni; greutatea medie – $13,4 \pm 1,7$ kg. Conform sexului, din grupul de cercetare au făcut parte 14 fete și 31 de băieți. Accese hipoxice au fost prezente la 15 pacienți (33%). Corecția chirurgicală primară s-a efectuat la 14 copii (31%), alții 31 (69%) s-au aflat la etapa a doua de intervenție chirurgicală după instalarea șuntului intersistemic Blalock–Tausig. Nivelul mediu de SaO_2 a fost de $83,9 \pm 1,2\%$, cu rata dispersiei foarte joasă – 16,9. Scorul Z mediu la nivelul AP s-a înregistrat $-1,22 \pm 0,4$ puncte. Nivelul gradientului presiunii a constituit $81,6 \pm 3,8$ mmHg.

În perioada intraoperatorie au fost studiați factorii care au inclus durata CEC, media grupului fiind de $142,6 \pm 13,02$ minute, durata clampării aortei $107,3 \pm 11,6$ minute, nivelul mediu al gradientului presiunii al AP $20,06 \pm 2,5$ mmHg, indicele ino-vasotrop mediu a constituit $12,4 \pm 2,3$ puncte.

În perioada postoperatorie, parametri analizați au fost durata ventilației postoperatorii $42,8 \pm 10,3$ ore, durata șederii în UTI $5,6 \pm 0,9$ zile. Disfuncția multiplă de organe s-a dezvoltat la 19 pacienți, scorul pMODS fiind de $8,6 \pm 1,9$ puncte. Letalitatea în lotul de cercetare a constituit 6,6%.

Criteriile disfuncției hepatice au fost considerate nivelul bilirubinemiei totale $\geq 25 \mu\text{mol/l}$, indicele protrombinc $\leq 80\%$ și nivelul ALAT $\geq 40 \text{ UI/l}$ [7-9].

Astfel, conform criteriilor stabilite, structura disfuncției hepatice a fost următoarea: hiperbilirubinemie s-a determinat la 21 (46,6%) de pacienți (figura 1) [9].

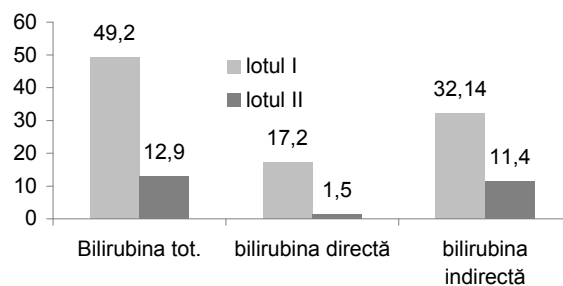


Figura 1. Nivelul fracțiilor de bilirubină în loturile de studiu: lotul I – $\geq 25 \mu\text{mol/l}$ și lotul II (de control) – $< 25 \mu\text{mol/l}$

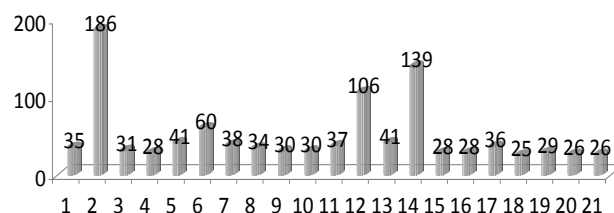


Figura 2. Nivelul bilirubinemiei totale la pacienții care au dezvoltat DH

Un alt criteriu al disfuncției hepatice a fost considerat creșterea nivelului alaninaminotransferazei (ALAT) $\geq 40 \text{ UI/l}$ [7]. ASAT nu a fost luat în considerație, deoarece este o enzimă hepatică nespecifică, frecvent crescută în leziune de miocard, inclusiv în operațiile pe cord.

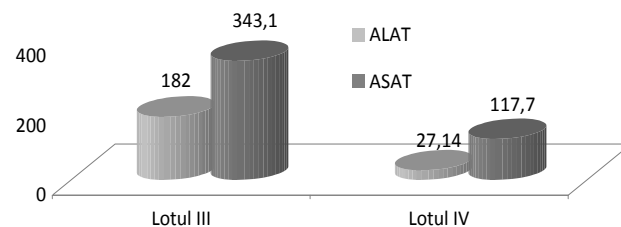


Figura 3. Nivelul ALAT și ASAT la pacienții din studiu: ALAT $\geq 40 \text{ UI/l}$ în lotul III vs cei la care ALAT $< 40 \text{ UI/l}$ (lotul IV control)

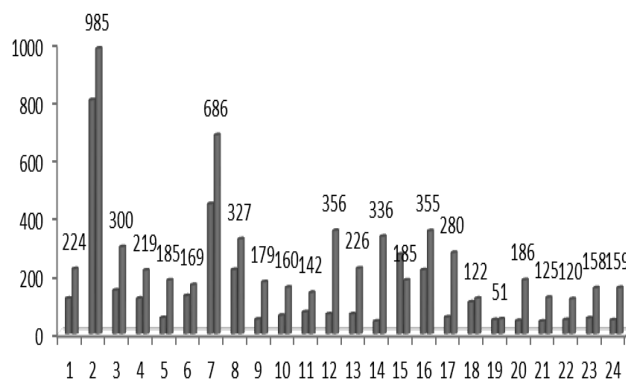


Figura 4. Nivelul ALAT/ASAT la pacienții care au dezvoltat DH

Nivelul indexului protrombinc în studiul efectuat pentru a considera disfuncție hepatică a fost apreciat $\leq 80\%$ [7].

Astfel, în eșantionul de cercetare, 41 (91,1%) pacienți au dezvoltat diferit grad de hipoprotrombinemie.

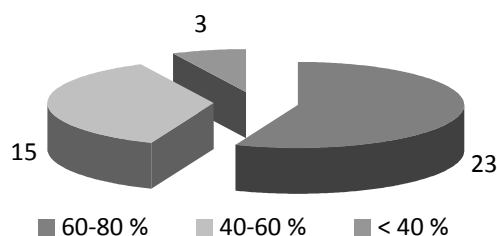


Figura 5. Structura eșantionului de studiu conform nivelului de protrombină serică (lotul V=60-80%, lotul VI <60%)

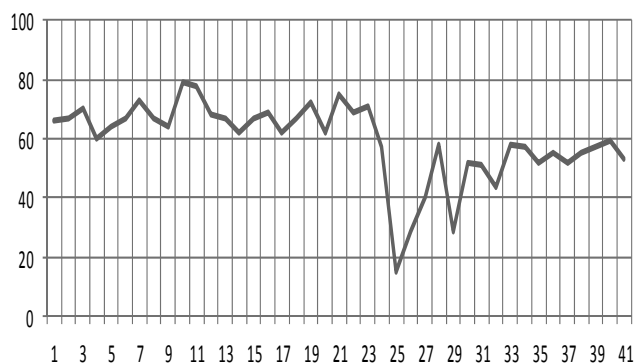


Figura 6. Nivelul indexului protrombinic la pacienții care au dezvoltat DH

Pacienții care au întrunit toate criteriile pentru disfuncție hepatică au fost în număr de 15 (33,3%).

Pentru a determina factorii implicați în dezvoltarea disfuncției hepatice, a fost calculat coeficientul de corelare statistică "t-test"

Tabelul 1

Semnificația statistică a grupului de factori studiați pentru pacienții care au dezvoltat hiperbilirubinemie postoperatorie: lotul I – bilirubinemia $\geq 25 \mu\text{mol/l}$; lotul II – bilirubinemia $< 25 \mu\text{mol/l}$

Factorul implicat	Lotul I	Lotul II	Semnificația statistică
Vârsta (ani)	40,1 \pm 15,9	36,5 \pm 15,2	t-test = 0,34
Masa corporală (kg)	13,2 \pm 2,8	13,1 \pm 2,3	t-test = 0,04
SaO ₂ (%)	83,4 \pm 2,1	84,4 \pm 1,5	t-test = 0,8
Z scor AP	-1,46 \pm 0,6	-1,05 \pm 0,5	t-test = 1,1
Gradient AP (mmHg)	82,9 \pm 6,7	80,4 \pm 4,2	t-test = 0,6
CEC (minute)	134,6 \pm 18,7	149,6 \pm 18,2	t-test = 1,2
Clamparea aortei	102,2 \pm 16,7	111,7 \pm 16,4	t-test = 0,8
Indice ino-vasotrop	12,9 \pm 4,2	11,9 \pm 2,5	t-test = 0,4
Durata în UTI (zile)	5,6 \pm 1,4	5,6 \pm 1,3	t-test = 0,04
Durata VAP	47,6 \pm 18,6	38,5 \pm 10,7	t-test = 0,9
Nivelul Lactatului (mmol/l)	3,35 \pm 1,26	2,1 \pm 0,3	t-test = 1,97
Hb liberă (mmol/l)	16,2 \pm 6,1	6,3 \pm 2,9	t-test = 3,0

Tabelul 2

Semnificația statistică a grupului de factori studiați pentru pacienții care au dezvoltat transaminazemie postoperatorie: lotul III – ALAT $\geq 40 \text{ UI/l}$; lotul IV – ALAT $< 40 \text{ UI/l}$

Factorul implicat	Lotul III	Lotul IV	Semnificația statistică
Vârsta (ani)	43,7 \pm 14,1	31,8 \pm 16,8	t-test = 1,2
Masa corporală (kg)	14,1 \pm 2,2	11,9 \pm 2,8	t-test = 1,3
SaO ₂ (%)	83,4 \pm 1,9	84,4 \pm 1,6	t-test = 0,8
Z scor AP	-1,2 \pm 0,6	-1,2 \pm 0,5	t-test = 0,04
Gradient AP (mmHg)	82,3 \pm 5,8	80,8 \pm 4,8	t-test = 0,4
CEC (minute)	137,4 \pm 14,5	148,5 \pm 22,8	t-test = 0,8
Clamparea aortei	101,4 \pm 13,2	114 \pm 19,9	t-test = 1,09
Indice ino-vasotrop	12,1 \pm 3,4	12,8 \pm 3,3	t-test = 0,2
Durata în UTI (zile)	6,3 \pm 1,4	4,7 \pm 1,2	t-test = 1,9
Durata VAP	56,1 \pm 16,5	27,6 \pm 7,7	t-test = 3,3
Nivelul lactatului (mmol/l)	2,9 \pm 1,1	2,4 \pm 0,4	t-test = 0,9
Hb liberă (mmol/l)	11,08 \pm 5,9	7,3 \pm 3,9	t-test = 1,1

Tabelul 3

Semnificația statistică a grupului de factori studiați pentru pacienții care au dezvoltat hipoprotrombinemie în perioada postoperatorie: lotul V – Pt 60-80%; lotul VI – Pt < 60%

Factorul implicat	Lotul V	Lotul VI	Semnificația statistică
Vârsta (ani)	45,5 \pm 19,1	32,3 \pm 10,8	t-test = 1,25
Masa corporală (kg)	14,4 \pm 3,1	11,6 \pm 1,7	t-test = 1,6
SaO ₂ (%)	83,8 \pm 2,0	84,7 \pm 1,7	t-test = 0,7
Z scor AP	-1,16 \pm 0,5	-1,19 \pm 0,7	t-test = 0,04
Gradient AP (mmHg)	82,9 \pm 6,6	79,5 \pm 4,2	t-test = 0,9
CEC (minute)	154,7 \pm 22,9	131,8 \pm 11,7	t-test = 1,9
Clamparea aortei	118,1 \pm 19,8	97,7 \pm 11,9	t-test = 1,8
Indice ino-vasotrop	12,8 \pm 3,6	12,3 \pm 3,2	t-test = 0,2
Durata în UTI (zile)	4,6 \pm 1,09	6,2 \pm 1,1	t-test = 2,1
Durata VAP	32,4 \pm 8,3	55,1 \pm 22,08	t-test = 2,02
Nivelul lactatului (mmol/l)	2,4 \pm 0,4	3,3 \pm 1,5	t-test = 1,2
Hb liberă (mmol/l)	8,2 \pm 4,3	12,4 \pm 6,9	t-test = 1,07

Tabelul 4

Semnificația statistică a grupului de factori studiați pentru pacienții care au dezvoltat toate criteriile pentru disfuncție hepatică bilirubinemia totală $\geq 25 \mu\text{mol/l}$; indicele protrombinic $\leq 80\%$; nivelul ALAT $\geq 40 \text{ UI/l}$

Factorul implicat	Fără DH, 30 pacienți	DH, 15 pacienți	Semnificația statistică
Vârsta (ani)	39,7 \pm 15,7	35,07 \pm 8,5	t-test = 0,5
Masa corporală (kg)	13,5 \pm 2,5	12,5 \pm 1,3	t-test = 0,7
Accese hipoxice preoperatorii	36,6%	26,6%	
Șunt BT	66,6%	73,3%	
SaO ₂ (%)	84 \pm 1,4	83,8 \pm 2,6	t-test = 0,14
Z scor AP	-1,2 \pm 0,5	-1,18 \pm 0,7	t-test = 0,16
Gradient AP (mmHg)	81,1 \pm 3,8	82,6 \pm 8,9	t-test = 0,3
CEC (minute)	145 \pm 16,5	137,7 \pm 21,7	t-test = 0,6
Clamparea aortei	108,6 \pm 14,7	104,7 \pm 19,8	t-test = 0,3

Gradient AP p/o (mmHg)	18,8±2,4	22,4±6,04	t-test = 1,2
Indice ino-vasotrop	12,5±2,5	12,1±5,2	t-test = 0,17
Durata în UTI (zile)	5,5±1,3	5,8±1,3	t-test = 0,3
Durata VAP	35,2±7,8	58,1±26,4	t-test = 1,8
Nivelul lactatului (mmol/l)	2,2±0,3	3,6±1,8	t-test = 1,65
Hb liberă (mmol/l)	6,7±3,02	15,1±8,6	t-test = 1,96
pMODS	3,7±0,8	8±2,8	t-test = 3,05

Concluzii

1. Incidența disfuncției hepatice la pacienții supuși corecției chirurgicale pentru tetralogia Fallot în condiții de circulație extracorporală este foarte înaltă.

2. Managementul anestezic și conduita post-operatorie corectă a permis în ultimii ani reducerea marcată a letalității în acest grup de pacienți.

3. În același timp, se determină o creștere a numărului și a gradului de severitate a disfuncției multiple de organe la această categorie de bolnavi.

4. Criteriile disfuncției hepatice aplicate în studiul nostru ne-au permis identificarea tuturor pacienților care au dezvoltat diferit grad de leziune hepatică.

5. Factorii perioperatorii implicați în declanșarea și evoluția disfuncției hepatice au avut un caracter nespecific.

6. Astfel, nivelul lactatului seric și al hemoglobinei libere au avut o semnificație statistică înaltă în lotul de pacienți cu nivel crescut al bilirubinemiei și în lotul de bolnavi cu hipoprotrombinemie, identificându-se ca factori predictorii puternici statistic în dezvoltarea disfuncției hepatice.

7. Durata crescută a ventilației pulmonare artificiale și a aflării în unitatea de terapie intensivă s-au identificat ca factori predictorii cu înaltă semnificație statistică în dezvoltarea disfuncției hepatice în toate loturile de pacienți supuși cercetării.

8. A fost de așteptat ca durata crescută a CEC și a clampării aortei să fie un factor în declanșarea disfuncției de organe, inclusiv hepatice. Paradoxal, s-a înregistrat o durată redusă a CEC și a clampării aortei în lotul de pacienți cu hipoprotrombinemie. Acest fapt impune studii mai ample de elucidare a acestui subiect.

9. Ceilalți parametri studiați nu au avut semnificație statistică în declanșarea și în evoluția disfuncției hepatice la pacienții operați pe cord deschis pentru corecția chirurgicală a TF.

Bibliografie

1. Jenkins J.G., Lynn A.M., Wood A.E., Trusler G.A., Barker G.A. *Acute hepatic failure following cardiac operation in children*. In: J. Thorac. Cardiovasc. Surg., nr. 84, 1982, p. 865-871.

- Desai J.B., Mathie R.T., Taylor K.M. *Hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass in the dog: the effect of temperature, flow rate and pulsatility*. In: Perfusion, nr. 8, 1993, p. 149-158.
- Mitchell Ian M., James CS Pollock, Morgan P.G. Jamieson. *Effects of dopamine on liver blood flow in children with congenital heart disease*. In: The Annals of thoracic surgery, nr. 60(6), 1995, p. 1741-1744.
- Hoffman Julien I.E., Samuel Kaplan. *The incidence of congenital heart disease*. In: Journal of the American college of cardiology, nr. 39(12), 2002, p. 1890-1900.
- Sivan Yakov et al. *Acute hepatic failure after open-heart surgery in children*. In: Pediatric cardiology, nr. 8(2), 1987, p. 127-130.
- Alvarez Alicia M., Debabrata Mukherjee. *Liver abnormalities in cardiac diseases and heart failure*. In: Int. J. Angiol., nr. 20(3), 2011, p. 135-142.
- Tazawa Y. et al. *Serum alanine aminotransferase activity in obese children*. In: Acta paediatrica, nr. 86(3), 1997, p. 238-241.
- Manno Catherine S. et al. *Comparison of the hemostatic effects of fresh whole blood, stored whole blood, and components after open heart surgery in children*. In: Blood, nr. 77(5), 1991, p. 930-936.
- Zucker Stephen D., Paul S. Horn, Kenneth E. Sherman. *Serum bilirubin levels in the US population: gender effect and inverse correlation with colorectal cancer*. In: Hepatology, nr. 40(4), 2004, p. 827-835.
- Olsson Rolf et al. *Hepatic dysfunction after open-heart surgery*. In: Scandinavian journal of thoracic and cardiovascular surgery, nr. 18(3), 1984, p. 217-222.

Alexandru Botizatu, doctorand,
asistent universitar,
USMF Nicolae Testemițanu;
Catedra Anesteziologie și Reanimatologie nr. 2
Mob.: 069979555,
E-mail: alexandru.botizatu@usmf.md