

Tabelul 6. Parametrii biochimici ai sindromului de colestază peste 4-6 luni în grupuri de comparație

Indicii	Grupul de cercetare	Grupul de control	p
FA (UI/l)	84,7±9,4	85,2±19,3	>0,05
GGTP (UI/l)	43,3±11,0	44,2±13,0	>0,05
Bilirubina totală (mcml/l)	11,9±1,8	11,7±1,7	>0,05

Concluzii

Tratamentul fizioterapeutic cu UM a demonstrat efect pozitiv asupra parametrilor de bază ai sindromului de citoliza.

La un număr semnificativ de pacienți (25%) s-a observat un fenomen temporar de creștere a marcherilor de bază de colestază (FA și GGTP), ca rezultat al expunerii la UM. Ulterior se observă micșorarea indicilor dați, chiar și sub nivelurile inițiale, însă efect pozitiv al UM asupra sindromului de colestază nu a fost demonstrat.

Bibliografie

1. Улащик В.С. *Физиотерапия. Универсальная медицинская энциклопедия*. Минск, 2008.
2. Qiu W., Chang J., Shen SE., Shi B., Pan X. *Clinical observation on electroacupuncture treatment of 30 cases of chronic hepatitis B*. J Tradit Chin Med., 2007; 27(2):108-10.
3. Rotaru A., Ghițu D. *Фундаментальные и прикладные исследования взаимодействия электромагнитных волк КВЧ диапазона с биолого-медицинскими объектами в Республике Молдова*. Millimeter waves in Medicine and Biology. 13 Russian Symposium with Participation of Foreign Scientists, 1-3 December 2006, Moscow, Digest of Papers; p. 115-7.
4. Климова Л.В., Тараканов А.В., Черчаго А.Я. *Физиотерапевтические методы коррекции окислительного стресса*. Нелекарственная медицина, 2010; 3:15-8.
5. Terpone M., Avakyan R. *Extremely High-Frequency Therapy in Oncology*. The Journal of Alternative and Complementary Medicine, 2010; 16(11): 1211-6.
6. Суслов А. *КВЧ-пунктура в комплексном восстановительном лечении пациентов с вирусными заболеваниями печени*. Автореф. дисс. к.м.н. Москва, 2008, www.dissercat.com.

INSUFICIENȚA HEPATICĂ CRONICĂ LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

Irina Cervinski, Liudmila Tofan-Scutaru, Vlada-Tatiana Dumbravă,

Lucia Cobîlțean, Maria Cojuhari

Clinica Medicală Nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”, IMPS Spitalul Clinic Republican

Summary

The chronic liver failure in patients with cirrhosis

Objective of paper was to study retrospective the clinical-paraclinical particularity and precipitating factors in cirrhotic patients with chronic liver failure. The experimental group: 80 cirrhotic patients Child-Pugh B and C, with chronic liver failure (41 men and 39 women), mean age 54,95 ±1,09 years; the control group: 20 cirrhotic patients Child-Pugh A. Research has shown clinical polymorphism and the variety of precipitating factors which may cause rapid deterioration of patient condition.

Rezumat

Scopul lucrării: studierea retrospectivă a manifestărilor clinico-paraclinice și a factorilor precipitanți ai sindromului de insuficiență hepatică cronică la pacienții cu ciroză hepatică. Lotul de studiu: 80 de pacienți cu ciroză hepatică, stadiul Child-Pugh B și C, cu insuficiență hepatică cronică (41 bărbați și 39 femei), vârsta medie $54,95 \pm 1,09$ ani; lotul de comparație: 21 pacienți cu ciroză hepatică stadiul Child-Pugh A. Cercetarea a demonstrat polimorfismul clinic și varietatea factorilor precipitanți care pot induce deteriorarea rapidă a stării pacientului.

Actualitatea

Atenția sporită a cercetătorilor asupra sindromului de insuficiență hepatică cronică (IHC) este condiționată de răspândirea largă în lume a maladiilor hepatice, afecțiuni cu consecințe medicale și sociale grave, IHC fiind o formă clinică specifică de insuficiență hepatică asociată cu ciroza. Cirroza hepatică (CH) definește stadiul final comun al diverselor leziuni hepatice cronice și progresive, care din punct de vedere morfologic se caracterizează prin fibroză difuză și dezorganizarea arhitectonicii ficatului cu formarea nodulilor de regenerare [1, 5]. Anual în Moldova sunt înregistrate aproximativ 5000 cazuri cu hepatită cronică și ciroză hepatică, 200 de oameni devin invalizi, iar peste 2000 își pierd viața din cauza complicațiilor. Actualmente conform datelor instituțiilor internaționale Republica Moldova se află pe primul loc în lume după mortalitate prin ciroze hepatice [13, 17].

IHC se definește ca un sindrom clinic funcțional, care se dezvoltă pe fundal de patologie hepatică cronică, fiind caracteristic cirozei hepatice, acoperă un spectru larg de aspecte clinice, biochimice și modificări neurofiziologice, mecanismul patogenetic principal al căruia constă în insuficiența hepato-celulară și/sau hipertensiunea portală (formarea șunturilor porto-sistemic), se manifestă prin dereglarea unei sau a mai multor funcții hepatice (de sinteză, de reglare, de detoxifiere), cauzată de alterarea parenchimului ficatului și frecvent exprimată prin modificări neuropsihice, stadiul final al bolii hepatice finisându-se cu coma hepatică [10, 5]. IHC se dezvoltă lent, timp de luni sau ani.

Factorii precipitanți ai IHC reprezintă un element de pronostic nefavorabil al bolnavilor cu CH, indiferent de etiologia și stadiul acesteia. În studiul nostru s-au evaluat circumstanțele instalării și perpetuării impactului factorilor precipitanți ai IHC la 80 pacienți cu ciroză hepatică de diversă etiologie. Aceasta se referă la o deteriorare acută a funcției ficatului și, ulterior, a altor organe pe o perioadă de câteva săptămâni în urma unui eveniment de precipitare la un pacient cu ciroză anterior bine sau destul de bine compensat. Aceste evenimente includ un factor hepatotoxic fie indirect (de exemplu, hemoragie din varice, sepsis), sau direct (de exemplu, induse de droguri). Mortalitatea pe termen scurt pentru această afecțiune este mai mult de 50%, deoarece această condiție este frecvent asociată cu o evoluție rapidă spre o disfuncție multiplă de organe (MODS) [12, 8]. În prezent, sunt necesare eforturi considerabile în curs de desfășurare pentru a caracteriza mai bine sindromul de IHC, a obține o perspectivă mai bună în patofiziologia acestuia și pentru o optimizare mai eficientă a terapiei [11].

Obiectivele

1. Studierea manifestărilor clinice ale insuficienței hepatice cronice la pacienții cu ciroză hepatică.
2. Studierea factorilor precipitanți ai insuficienței hepatice cronice la pacienții cu ciroză hepatică și aprecierea corelațiilor acestora cu scorul Child-Pugh și MELD.
3. Studierea la pacienții cu insuficiență hepatică cronică a sindroamelor de laborator și stabilirea corelațiilor parametrilor sindromului hepatopriv cu alți parametri luați în studiu.

Materiale și metode

Materialul clinic a fost selectat în baza secției de hepatologie a Spitalului Clinic Republican, Chișinău, Republica Moldova, în perioada anilor 2010-2011. Studiul este retrospectiv bazat pe analiza datelor înscrise în foile de observație. Criteriilor folosite pentru a

determina care pacienți sunt eligibili pentru includerea în studiu au fost: 1) criterii de includere: diagnosticul de CH confirmat, stadiul CH clasa Child-Pugh B și C, prezența datelor clinico-paraclinice de IHC, vârsta peste 18 ani; 2) criterii de excludere: insuficiența hepatică acută, carcinomul hepatocelular. Pacienții au fost studiați în baza unui chestionar de studiu, care a inclus date anamnestice, date clinice obiective și explorări paraclinice. Scorurile de prognostic la pacienții cu ciroză hepatică au fost calculate după Child-Pugh și MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*). Gradul de severitate al cirozei hepatice a fost apreciat cuantificat conform clasificării de prognostic Child-Pugh după următorii parametri: stadiul encefalopatiei hepatice, absența sau prezența ascitei, valoarea bilirubinemiei, albuminemiei, indicelui de protrombină. Clasificarea de prognostic Child-Pugh a inclus: clasa A (5-6 puncte), B (7-9 puncte), C (10-15 puncte). MELD-ul este o scală numerică de la 6 pînă la 40. Punctajul este calculat printr-o formulă matematică care utilizează 3 parametri: bilirubina, INR, creatinina.

$$\text{Scorul MELD} = 9,57 \times \text{Loge}(\text{creatinina mg/dl}) + 3,78 \times \text{Loge}(\text{bilirubina mg/dl}) + 11,2 \times \text{Loge}(\text{INR}) + 6,43$$

Indicele de protrombină a fost convertit la timpul de protrombină INR, cu o formulă standard:

$$\text{INR} = (\text{PT} \backslash \text{MNPT})^{\text{ISI}} \text{ unde}$$

PT-timpul de protrombină al pacientului,
 MNPT-timpul de protrombină normal,
 ISI-international sensitivity index [18].

Pe perioada anilor 2010-2011 laboratorul biochimic al SCR a utilizat tehnica „Behnk Trombolyzer”, pentru determinarea INR, la un ISI=1,06 și MNPT=11,2. Conform acestor indici a fost calculat scorul MELD.

Lotul de studiu a fost constituit din 80 de pacienți selectați aleator cu ciroză hepatică stadiul Child-Pugh B și C, de diversă etiologie, cu IHC de divers grad. Lotul include: 51,3 (n=41) bărbați și 48,8% (n=39) femei. Vârsta medie a întregului lot de pacienți este de 54,95 ±1,09 ani (vârste cuprinse între 25 și 76 ani). *Lotul de comparație* a fost alcătuit din 21 de persoane cu CH stadiul Child-Pugh A de diversă etiologie, fără IHC - 47,6% (n=10) femei și 52,4% (n=11) bărbați, vârsta medie: 55,66±3,8 ani, cuprinsă între 18 și 75 de ani. Diferențe semnificativ statistice între cele 2 loturi în ce privește vârsta, sexul, și etiologia nu există (p>0,05). Diagnosticul a fost stabilit în baza principalelor sindroame hepatice cu efectuarea examenului ecografic, scintigrafiei hepatice, conform criteriilor și clasificărilor din protocoalele clinice naționale. *Sindromul de citoliză* s-a evaluat prin determinarea valorilor transaminazelor: ALT (alanin aminotransferaza) și AST (aspartat aminotransferaza), utilizându-se teste standard în conformitate cu IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine). Pentru a determina *sindromul de colestază*, s-a apreciat nivelul de bilirubină și al fracției conjugate (diazometoda L. Iendrassik, 1936), fosfataza alcalină (test fotometric standard), colesterolul total, gamma glutamil transpeptidaza (metoda fotometrică propusă de Szasz G., Perijn J. 1974). Pentru aprecierea *sindromului hepatopriv* s-au determinat proteinele totale (metoda unificată Biuret), albuminele serice (metoda colorimetrică cu bromcresol verde), indicele de protrombină conform metodei Quick. Investigarea *sindromului imuno-inflamator* a inclus efectuarea următoarelor teste: analiza generală a sângelui efectuată la analizatorul hematologic PCE-210. *Dozarea natriului și a kaliului* s-a efectuat prin metoda colorimetrică cu ajutorul seturilor de reagenți ale firmei DAC-SpectroMed SRL (Moldova), conform

instrucțiunilor anexate la test [7]. Analiza datelor a fost realizată utilizând programul SPSS 17.0 (SPSS Inc) cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestui program. Elementele și metodele statistice utilizate au fost reprezentate de indicatorii statistici descriptivi: frecvențe relative, valori medii, valori mediane și teste de semnificație statistică: teste de comparație (testul t Student, testul χ^2 , testul ANOVA), teste de corelație parametrică și neparametrică (Pearson și Spearman).

Rezultate

Analiza rezultatelor clinice a atestat prezența următoarelor sindroame în lotul de studiu: asteno-vegetativ - 100% (n=80), ascitic - 91,3% (n=73), icteric - 88,7% (n=71), splenomegalic - 88% (n=70), hepatomegalic - 85% (n=68), dispeptic - 77,5% (n=62), algic - 76,3% (n=61), hemoragic - 53,8% (n=43), hipersplenic - 48,7% (n=39), febril - 47,5% (n=38), al modificărilor cardiovasculare - 30% (n=24) și endocrin - 9% (n=7), reprezentate în (Fig.1).

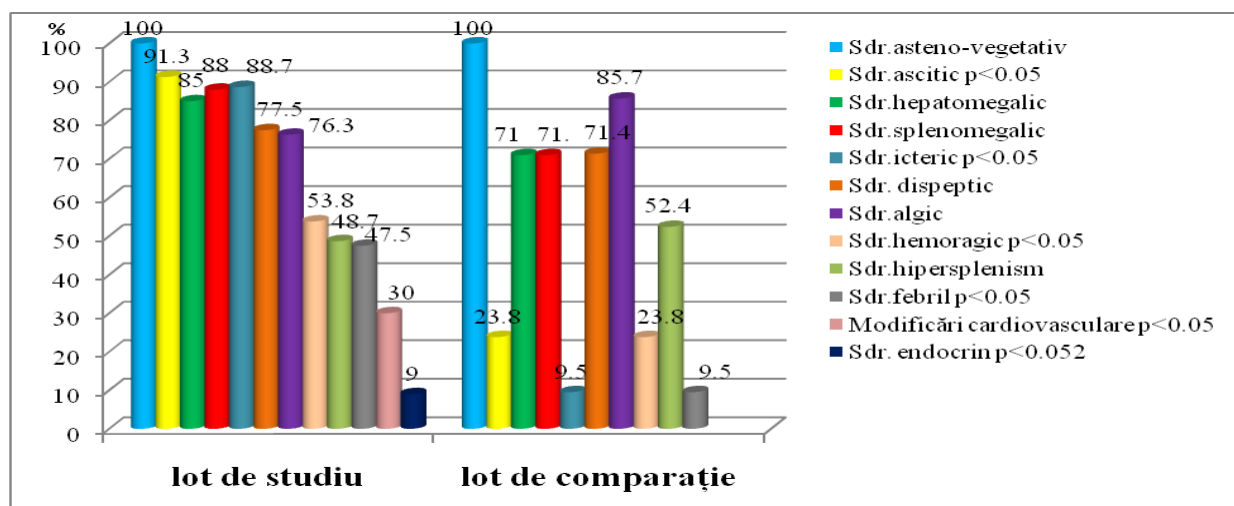


Fig. 1. Repartizarea pacienților din lotul de studiu și cel de comparație în funcție de sindroamele de bază ale IHC

Efectuând analiza comparativă între cele 2 loturi s-au atestat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește sindromul ascitic care în de lotul de studiu este de 91,3% (n=73) față de lotul de comparație 23,8% (n=5), $\chi^2 = 43,01$, $p < 0,05$, icteric 88,7% (n=71) în lotul de studiu, respectiv 9,5% (n=2) în lotul de comparație $\chi^2 = 52,74$, $p < 0,05$, sindromul hemoragic 53,8% (n=43), respectiv față de 23,6% (n=5), $\chi^2 = 5,97$, $p < 0,05$, și cel febril 47,5% (n=38) în lotul de studiu față de 9,5% în lotul de comparație $\chi^2 = 10,25$, $p < 0,05$. Sindromul endocrin este constatat în 9% (n=7) și al modificările cardiovasculare - în 30% (n=24) doar în lotul de studiu.

Dintre factorii precipitanți ai sindromului de IHC, consumul de alcool a avut o contribuție de 45%, urmat de infecții ,mai ales, peritonita bacteriană spontană (PBS) care a contribuit cu 23,8% și infecțiile respiratorii și urinare (IRU) 18,8%; hemoragie digestivă superioară (HDS) în momentul internării au prezentat 20% dintre pacienți și abuz de proteine alimentare - 20%, restul factorilor au avut o contribuție mai mică de 5% (Fig.2).

Nu s-a stabilit corelație semnificativ statistică între toți factorii precipitanți și scorurile MELD și Child-Pugh, deoarece nu toți factorii au o pondere ridicată în agravarea IHC. Astfel s-au stabilit corelații nonparametrice (după Spearman) semnificative statistic între factorul IRU și scorul Child-Pugh, la un coeficient de corelație $r = 0,258$ și $p < 0,05$, și cu scorul MELD la un coeficient de corelație $r = 0,239$, $p < 0,05$ (Tabelul 1). S-a obținut corelare a valorilor scorului MELD cu numărul de afecțiuni asociate ale CH, coeficientul de corelație (după Spearman) $r = 0,269$, $p < 0,05$.

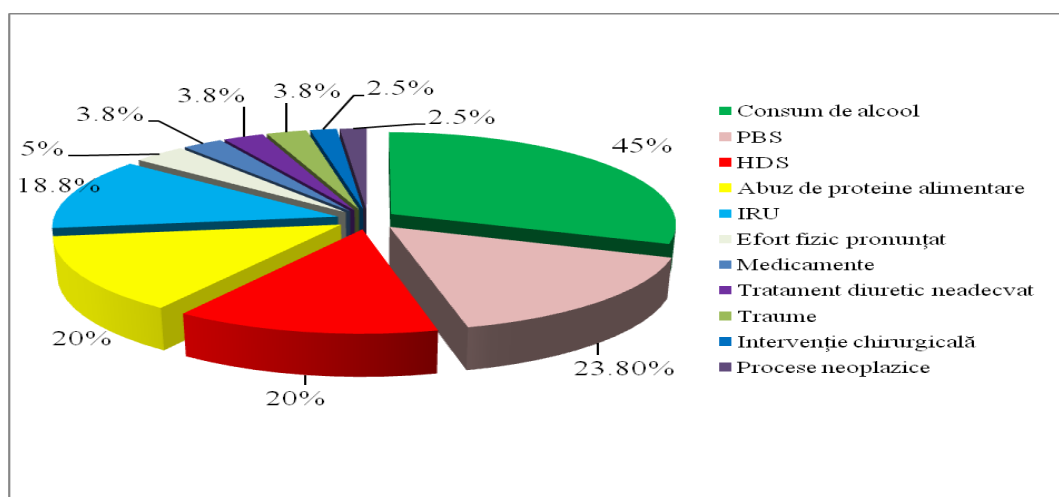


Fig. 2. Reprezentarea grafică a factorilor precipitanți ai IHC în lotul de studiu

Tabelul 1

Corelațiile între variabilele scorul Child-Pugh, MELD și factorii precipitanți al IHC: infecțiile respiratorii și urinare și numărul de afecțiuni asociate

Variabilele	Coeficientul de corelație (r)	Pragul de semnificații
Scorul Child-Pugh/ Infecții respiratorii și urinare	0,258*	p=0,021
Scorul MELD/ Infecții respiratorii și urinare	0,239*	p=0,033
Scorul MELD/ Nr. de afecțiuni asociate	0,269*	p=0,016

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$;

Studiind markerii esențiali de laborator ai sindroamelor patologice hepatice la pacienții cu IHC s-a constatat în cadrul unei analize comparative a parametrilor sindromului de coleastăză că aceștia s-au dovedit a fi crescuți mult mai exprimat la pacienții cu IHC comparativ cu pacienții fără IHC. În lotul de studiu bilirubina totală ($125,32 \pm 13,81$ mcmol/l) a depășit de 6,7 ori indicele analogic ($18,58 \pm 1,44$ mcmol/l) înregistrat la persoanele din lotul de comparație, bilirubina conjugată ($72,28 \pm 9,68$ mcmol/l) - de 14 ori și cea liberă ($53,15 \pm 5,23$ mcmol/l) - de 3,9 ori ($p < 0,001$) valorile similare ale lotului de comparație, respectiv bilirubina conjugată ($5,08 \pm 1,44$ mcmol/l) și liberă ($13,51 \pm 0,8$ mcmol/l).

Scăderea ușoară a colesterolului în lotul de studiu ($2,80 \pm 0,14$ mmol/l) de 1,2 ori versus datele similare atestate la pacienții din lotul de comparație ($3,55 \pm 0,30$ mmol/l), $p < 0,05$ s-a interpretat ca manifestare a scăderii funcției de sinteză hepatică.

Evaluarea indicilor ce reflectă sindromul hepatopriv la pacienții cu IHC a stabilit o scădere pronunțată a albuminelor serice ($25,54 \pm 0,74$ g/l), indicelui protrombinei (IP) ($52,34 \pm 1,36\%$) și a proteinei totale ($63,54 \pm 1,32$ g/l) la acești pacienți, versus indicii respectivi atestați la subiecții din lotul de comparație: albuminele serice ($39,18 \pm 0,78$ g/l), IP ($78,52 \pm 2,46$ g/l) și proteinele serice ($71,81 \pm 1,04$ g/l), $p < 0,001$. De asemenea s-a constatat că timpul de tromboplastină parțial activată în ser este semnificativ statistic mai prelungit în lotul de studiu ($66 \pm 2,47$ sec) față de lotul de comparație ($38 \pm 1,00$ sec). S-a inclus acest parametru în evaluarea sindromului hepatopriv deoarece acesta reflectă sinteza redusă a

proteinelor necesare coagulării, în special a factorilor căii extrinseci de coagulare dependenți de vitamina K.

Analiza indicilor hemoleucogramei denotă persistența sindromului imunoinflamator la pacienții din lotul de studiu relevat de creșterea exprimată a VSH ($36,74 \pm 2.20$ mm/h), $p < 0,001$, a numărului de leucocite ($10,18 \pm 0,29 \times 10^9/l$), $p < 0,05$, și o tendință de creștere a neutrofilelor nesegmentate ($9,45 \pm 0,66\%$), $p = 0,06$, versus indicii analogici din lotul de comparație VSH ($15,64 \pm 2.56$ mm/h), leucocite ($5,46 \pm 0,50 \times 10^9/l$), nesegmentate ($6,80 \pm 1,51\%$).

Incidența gradelor mai avansate de hipersplenism la pacienții din lotul de studiu este reflectată de scăderea valorilor trombocitelor ($149,59 \pm 9,36 \times 10^9/l$) ($p > 0,05$) și eritrocitelor ($3,29 \pm 0,08 \times 10^{12}/l$) ($p < 0,001$). În lotul de studiu s-a constatat și scăderea limfocitelor ($15,75 \pm 0,87\%$) și a hemoglobinei ($101 \pm 2,27$ g/l, $p < 0,05$) comparativ cu indicii similari ai subiecților din lotul de comparație, respectiv: limfocitele ($28,76 \pm 2,56\%$) și hemoglobina ($114 \pm 4,02$ g/l).

La analiza corelării după Pearson a parametrilor ce reprezintă funcția de sinteză hepatică: albumina, colesterolul, factorii de coagulare cu valorile bilirubinei, ale Na^+ seric și scorurile Child-Pugh și MELD s-au stabilit următoarele rezultate:

Tabelul 2

Analiza protrombină–albumina-colesterol–bilirubina– Na^+ - Scor MELD- Scor Child-Pugh

Corelații									
		IP	Album.	Colest.	Bilirub.t.	Na^+	Scorul MELD	Scorul Child-Pugh	Gradul ascitei
IP	r	1	0,567**	,326**	-,573**	,212*	-,672**	-,584**	-,393**
	p		,000	,004	,000	,045	,000	,000	,001
Album.	r	,567**	1	,484**	-,407**	,298**	-,403**	-,569**	-,533**
	p	,000		,000	,000	,005	,000	,000	,001
Colest.	r	,326**	,484**	1	-,002	,267*	-,290*	-,400**	-,371**
	p	,004	,000		,988	,028	,010	,000	,001
Bilirub.t	r	-,573**	-,407**	-,002	1	-,457**	,675**	,441**	,225*
	p	,000	,000	,988		,000	,000	,000	,029
Na^+	r	,212*	,298**	,267*	-,457**	1	-,296**	-,298**	,071
	p	,045	,005	,028	,000		,005	,004	,542

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Scăderea timpului de protrombină corelează puternic, semnificativ statistic, cu creșterea valorilor bilirubinei la un coeficient de corelație $r = -0,553$, $p < 0,01$. Un alt parametru studiat, important în stabilirea evoluției cirozei este albumina, care este unul dintre cei mai importanți markeri ai funcției de sinteză hepatică. S-a constatat că și acest parametru se corelează cu valoarea bilirubinei serice la un coeficient de corelație $r = -0,407$, $p < 0,01$. Analizând dependența valorilor colesterolului de valoarea serică a indicelui protrombinei și albuminei, se observă că aceste măsurători sunt puternic corelate. Scăderea colesterolului corelează cu scăderea protrombinei la un coeficient de corelație $r = 0,326$, $p < 0,01$ și cu scăderea albuminei la un coeficient de corelație $r = 0,484$, $p < 0,01$. Aceste valori sînt în concordanță și cu scăderea nivelului Na^+ seric. Scăderea valorilor protrombinei corelează cu scăderea Na^+ seric la un coeficient de corelație $r = 0,212$, $p < 0,01$, a albuminei la un coeficient de corelație $r = 0,298$, $p < 0,01$ și a colesterolului la un $r = 0,267$, $p < 0,01$ (Tabelul 2). S-au stabilit corelații semnificative statistic ($p < 0,01$) între parametrii sindromului hepatopriv (protrombina, albumina, colesterol) și gradul

ascitei. Se sugerează că modificarea în sens patologic al unuia dintre ei atrage după sine și alterarea valorilor celorlalți.

Discuții

Tulburările clinice și umorale ce caracterizează insuficiența hepatică cronică țin nu numai de ficat, ci și de diferite organe și sisteme, de aceea simptomatologia studiată s-a dovedit a fi extrem de polimorfă. Aceasta denotă că sindroamele clinice de bază ale IHC sînt tocmai acelea pentru care am obținut diferențe semnificative statistice și anume sindromul ascitic, icteric, hemoragic, al dereglărilor cardiovasculare, endocrin și febril. Rezultatele studiului nostru confirmă varietatea și imensitatea semnelor și simptomelor clinice prezente la pacienții cu IHC menționată în literatura de specialitate [2, 15]. În studiul nostru ascita s-a constatat în 91,3% cazuri ceea ce corespunde datelor din literatură (63-93% cazuri) [2]; sindromul icteric s-a observat în 88,7% cazuri ceea ce depășește puțin datele remarcate în literatura de specialitate (34-75% cazuri) [2]. Acesta poate fi explicat prin incapacitatea ficatului de a metaboliza bilirubina, prin prezența colestazei intrahepatice. În insuficiența hepatică febra se poate datora incapacității ficatului de a inactiva steroizii pirogeni, de tipul etiocolanolonei [2, 15]. Acest tip de febră nu răspunde la tratamentul antibiotic, este de intensitate mică, continuu și de obicei nu se însoțește de frisoane. Sindromul hemoragic reflectă sinteza redusă a proteinelor necesare coagulării, în special a factorilor dependenți de vitamina K. Vitamina K este necesară pentru formarea factorilor de coagulare II, VII, X și XI, precum și de proteinele C, S, M și în plus, este indispensabilă pentru producerea de osteocalcină, care stimulează activitatea osteoblaștilor. Modificările cardiovasculare caracterizate prin creșterea debitului cardiac și reducerea rezistenței periferice, tahicardie, puls săltăreț, extremități calde, pulsații capilare, hipotensiune descrise ca o stare circulatorie hiperdinamică s-au determinat în 30% cazuri, ceea ce corespunde datelor din literatură (30-60% cazuri) [2, 5].

Studierea factorilor precipitanți ai IHC la pacienții cu CH relevă o contribuție de 45% a consumului de alcool ca factor; urmat de infecții, mai ales, PBS care a contribuit cu 23,8% și infecțiile respiratorii și urinare - 18,8%. HDS în momentul internării au prezentat 20%, abuz de proteine alimentare s-a constatat în 20%, restul factorilor au avut o contribuție mai mică de 5%. Referitor la PBS, HDS, IRU datele obținute în studiul nostru sînt similare cu cele furnizate de literatură [6, 9].

La corelarea scorurilor MELD și Child-Pugh cu factorii precipitanți s-a stabilit corelație semnificativ statistică a acestora doar cu infecțiile respiratorii și urinare, ceea ce denotă că nu toți factorii influențează la fel agravarea IHC. Prezența infecțiilor respiratorii și urinare determină creșterea scorurilor MELD și Child-Pugh la acești pacienți. Alt factor al progresării IHC s-a determinat numărul de afecțiuni asociate, care corelează semnificativ statistic cu scorul MELD. Cu cît numărul de afecțiuni asociate este mai mare cu atît valorile scorului MELD se majorează. Aceste rezultate permit încadrarea afecțiunilor asociate în lista factorilor precipitanți ai IHC precum și denotă superioritatea scorului MELD în aprecierea prognosticului la pacienții cu CH, aspect relevat și în unele studii din literatura de specialitate [14]. Superioritatea scorului MELD față de scorul Child-Pugh în aprecierea severității bolii nu este stabilită fapt relevat în mai multe studii.

În lotul de studiu s-a stabilit prezența icterului ca fiind caracteristic IHC. Evaluarea indicilor ce reflectă sindromul hepatopriv la pacienții cu IHC a indicat prezența unor modificări esențiale, ceea ce corespunde datelor din literatură [4, 16]. Astfel, s-a stabilit scăderea pronunțată a albuminelor, a proteinei totale și IP la pacienții cu IHC, versus lotul de comparație ($p < 0,001$) și scăderea colesterolului ($p < 0,05$) ca manifestare a scăderii funcției de sinteză hepatică. De asemenea, s-a apreciat creștere semnificativă a TTPA ce reflectă sinteza redusă a proteinelor necesare coagulării, în special a factorilor căii extrinseci de coagulare.

Analiza indicilor hemoleucogramei denotă prezența sindromului imunoinflamator la pacienții din lotul de studiu. La acești pacienți s-a stabilit creșterea VSH, $p < 0,001$, a numărului de leucocite ($p < 0,05$) și tendință de creștere a neutrofilelor nesegmentate $p = 0,06$, precum și

incidența gradelor mai avansate ale hipersplenismului și anemiei, comparativ cu valorile similare ale lotului de comparație. Scăderea limfocitelor în lotul de studiu față de lotul de comparație denotă indirect dezvoltarea imunodeficienței secundare odată cu progresarea CH.

Analiza interrelației protrombină-albumina-colesterol-bilirubina- Na^+ cu scorurile MELD și Child-Pugh a evidențiat corelarea scăderii timpului de protrombina cu creșterea valorilor bilirubinei. Se observă că pe măsură ce se alterează factorii de coagulare crește și bilirubina. Acest rezultat concordă cu ceea ce se cunoaște din experiența clinică, și anume că un pacient cirotic icteric este expus mult mai ușor unui risc de sîngerare, comparativ cu cei cu bilirubina normală și formării unui grad înalt de encefalopatie hepatică prin difuzia bilirubinei în sistemul nervos central, comparativ cu cei fără IH [4]. La corelarea albuminei cu valorile bilirubinei serice s-a constatat că pe măsură ce valoarea bilirubinei este în creștere nivelul albuminei scade, ceea ce înseamnă că instalarea icterului este un element de prognostic negativ pentru evoluția IHC. Analizînd dependența valorilor colesterolului de valoarea serică a indicelui protrombinei și albuminei, se observă că acești parametri corelează puternic între ei. Astfel, s-a constatat că pe măsură ce nivelul protrombinei și albuminei a scăzut ne-am întîlnit cu scăderea simultană a nivelului de colesterol pe care am interpretat-o ca manifestare a scăderii funcției de sinteză hepatică, scăderea colesterolului fiind parametru concludent al insuficienței hepatocelulare. S-a constatat că atît scăderea timpului de protrombina, cît și a nivelului albuminei și colesterolului seric sînt în concordanță cu scăderea nivelului Na^+ seric, hiponatriemia servind drept element de prognostic nefavorabil pentru evoluția IHC. În literatura de specialitate se descrie sindromul hiponatremic la pacienții cu IHC [3, 19]. S-a stabilit corelare statistic veridică a acestor parametri ($p < 0,001$) ceea ce sugerează că modificarea în sens patologic al unuia dintre ei atrage după sine și alterarea valorilor celorlalți.

S-au stabilit corelații inverse, semnificative statistic între parametrii sindromului hepatopriv (albumina, protrombina, colesterolul) cu gradul ascitei. Cu cît acești indicatori scad, cu atît gradul ascitei avansează. Scăderea indicatorilor sindromului hepatopriv influențează negativ progresia maladiei prin accentuarea semnelor de hipertensiune portală.

Concluzionînd cele expuse, putem spune că evoluția IHC și gradul afectării hepatice este influențat de factorii precipitanți care intervin în evoluția maladiei, inclusiv numărul de afecțiuni asociate, prezența IRU, sindromul hiponatremic și a hiperbilirubinemiei. Toate acestea servesc drept elemente de prognostic nefavorabil pentru evoluția IHC.

Concluzii

1. Tabloul clinic al insuficienței hepatice cronice la pacienții cu ciroză hepatică denotă polimorfism. S-au determinat sindroamele clinice de bază: ascitic (91,3%), icteric (88,7%), hemoragic (53,8%), febril (47,5%), endocrin (9%), al dereglărilor cardiovasculare (30%).
2. Factorii precipitanți de bază ai insuficienței hepatice cronice la pacienții cercetați cu ciroză hepatică s-au stabilit: etilismul (45%), peritonita bacteriană spontană (23,8%), hemoragia digestivă superioară și abuzul de proteine alimentare (20%), infecțiile respiratorii și urinare (18,8%). S-a stabilit corelare între scorurile Child-Pugh și MELD cu infecțiile respiratorii și urinare și cu numărul de afecțiuni asociate.
3. La pacienții cu insuficiență hepatică cronică s-au stabilit modificări statistic veridice a principalelor indici ai sindromului hepatopriv. Corelarea acestora cu bilirubina și natriul a evidențiat hiperbilirubinemia și hiponatriemia ca elemente de prognostic negativ pentru evoluția insuficienței hepatice cronice la pacienții cu ciroză hepatică.

Bibliografie

1. Botnaru V. Compendiu de gastroenterologie. Chișinău, 2006. p.415
2. Buligescu L. Tratat de Hepato-gastroenterologie, Ed. med. Amaltea, Vol. II, cap. II.Ciroza Hepatică, p.435-515.
3. Cordoba J., Garcia-Martinez R., et.al., Hyponatremic and hepatic encephalopathies: similarities, differences and coexistence. Metab. Brain Dis. 25, 73—80 (2010).

4. Dumbrava V., Tofan-Scutaru L, Hepatopatii pag.16-27
5. Dumbrava V-T, Iu. Lupașco, E. Berliba Bazele Hepatologiei, Compendiu pentru studenți și rezidenți. Vol I .Editura Sirius, Chisinau 2010 p.199-234
6. Dumbravă V-T, Țurcanu A, Lupașcu Iu., Țurcan S., Protocol clinic național „Ascita în ciroza hepatică la adult”, Chișinău 2009
7. Gudumac V. ș.a. Bazele normative ale activității laboratoarelor de diagnostic clinic. Chișinău, 2006. p.350.
8. Jalan R., Williams R., Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options. *Blood Purif.* 20, p.252—261 (2002).
9. Kuntz E., H.-D.Kuntz The 2nd English edition of the book “Hepatology Principles and Practice” (2006), History, Morphology, Biochemistry Diagnostic, Clinic Therapy p.381
10. Kunz E. Hepatology Textbook and Atlas, History, Morpholog, Biochemistry, Diagnostics Clini, Therapy 3rd Edition, 2008 capitolul 20 p. 380-392
11. Laleman W., Verbeke L., Meersseman Ph., Wauters J., et.al., In : Acute-on-Chronic Liver Failure: Current Concepts on Definition, Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Potential Therapeutic Interventions CME., p.10
12. Laleman W., Wilmer A., Evenepoel P., Verslype C., et.al. In : article: non-biological liver support in liver failure. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 23, p.351—363 (2006).
13. Spînu C., Holban T., Dumbravă V., Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2012 – 2016
14. Schepke M., Roth F., Fimmers R., et.al., Comparison of MELD, Child-Pugh, and Emory model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting, *The American Journal of Gastroenterology* (2003), 1167–1174.
15. Sherlock S., Dooley J., Diseases of the Liver and Biliary System, 11th edition, Chapitre Hepato-cellular Failure, Blackwell Science, 2002, p.81-109
16. Sherlock S., Dooley J., Diseases of the Liver and Biliary System, 1th edition, Chapter 21 Hepatic Cirrhosis, 365, Blackwell Science, 2002, p.372-380
17. Usatîi A., ministrul Sănătății, Conferința de presă, dedicată Zilei mondiale de combatere a hepatitei, 28 iulie, Moldova suverana;
18. Van den Besselaar A., Precision and accuracy of the international normalized ratio in oral anticoagulant de comparație. *Hemostasis* 1996; 26, p.248–265
19. Маевская М.В., Федосьина Е., Лечение осложнений цирроза печени.с. 47.

ACȚIUNEA LOSARTANULUI ASUPRA HEMODINAMICII PULMONARE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

**Olga Corlăteanu¹, Eugen Tcaciuc¹, Natalia Nacu²,
Angela Tcaciuc¹, Diana Medvețchi-Munteanu¹**

1 - Clinica medicală nr.1, Departamentul Medicină Internă,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău

2 - Institutul de Cardiologie, Departamentul de Diagnostic Funcțional, Chișinău

Summary

Action of losartan on pulmonary circulation in patients with liver cirrhosis

30 patients with liver cirrhosis were enrolled into the study. The efficiency of losartan in relation with clinical, functional and paraclinical parameters was studied. Was demonstrated that losartan significantly improves the dyspnea, the tolerance at the physical effort, reduces the pressure in pulmonary artery and right heart dimensions, increases the velocity of flux in vena portae and reduces portal output in patients with liver cirrhosis, but another parameters are not significantly influenced statistically.