

9. Raya-Sanches J.M., Gonzales-Reimers E., Rodriguez-Martin J.M. et al. *Coagulation inhibitors in alcoholic liver cirrhosis*. In: Alcohol, 1998; nr. 15, p. 19-23.
10. Bell H., Odegaard O.R., Andersson T. et al. *Protein C in patients with alcoholic cirrhosis and other liver diseases*. In: J. Hepatol., 1992; nr. 14(2-3), p. 163-167.
11. Kloczko J., Mian M., Wojtukiewicz M.Z. et al. *Plasma protein C as a marker of hepatocellular damage in alcoholic liver diseases*. In: Haemostasis, 1992; nr. 22, p. 340-344.
12. Viganò S., Mannucci P.M., Rumi M.G. et al. *The significance of protein C antigen in acute and chronic liver biliary disease*. In: Am. J. Clin. Pathol., 1985; nr. 84, p. 454.
13. Rak K. *Thrombosis promoting changes in chronic liver diseases*. In: Folia Haematol., 1988; nr. 114(3), p. 333-339.
14. Mammen E.F., *Coagulation abnormalities in liver disease*. In: Hematol. Oncol. Clin. North Am., 1992, Dec., nr. 6(6), p. 1247-1257.

Lucia Cobîltean, asist. universitar,
USMF „N. Testemițanu”
Chișinău, str. S. Rădăuțanu 3, ap. 16
Tel. 069172083
E-mail: lucyvalru@yahoo.com

TULBURĂRILE DISTROFICE HEPATICE LA GRAVIDE, GENERATOARE DE INSUFICIENȚĂ HEPATICĂ ACUTĂ

**Victor COJOCARU^{1,2}, Olga CERNEȚCHI¹,
Doriana COJOCARU¹, Viorica COȘPORMAC³,**

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”;

²IMSP Spitalul Clinic Republican;

³IMSP Institutul Mamei și Copilului

Summary

Dystrophic hepatic disorders in pregnancy, generating acute liver failure

Hepatic pathology in pregnancy can have fatal implications for both the mother and the fetus. Disturbances of hepatic function of pregnant women are divided into two groups: pregnancy specific diseases (pregnancy intrahepatic cholestasis, pregnancy acute hepatic adipose dystrophy (DAAHS), HELLP syndrome) and pregnancy independent hepatic diseases (acute viral and iatrogenic hepatitis, chronic hepatitis, cirrhosis, benign hyperbilirubinemia, gallstones) the pregnancy occurrence background. Dystrophic hepatic disorders in pregnancy, both pregnancy acute hepatic adipose dystrophy and HELLP syndrome precipitate dramatic complications for mother and fetus, manifested by distinct signs of acute hepatic deficiency with frequent development of multiple organ dysfunction syndrome. The differential diagnosis of these two forms

of acute hepatic dystrophy does not simplify the intensive therapy care, because the similarity of pathological processes in these syndromes requires the admission to intensive therapy care units, for cardiopulmonary monitoring and argues for the same intensive treatment, including obstetrical tactics.

Keywords: pregnancy, hepatic pathology, intensive therapy care, HELLP syndrome.

Резюме

Дистрофические расстройства печени у беременных, ведущие к острой печеночной недостаточности

Патология печени во время беременности может иметь фатальные последствия для матери и плода. Нарушения функции печени у беременных женщин делятся на две группы: обусловленные беременностью (внутрипеченочный холестаз беременности, острая жировая дистрофия печени, HELLP синдром) и независимые от беременности (ятрогенный острый вирусный гепатит, хронический гепатит, цирроз печени, доброкачественная гипербилирубинемия, камни в желчном пузыре), на фоне которых наступает беременность. Дистрофические расстройства печени во время беременности, такие как острая жировая дистрофия печени и HELLP синдром, дают осложнения для матери и плода, с проявлением отчетливых признаков острой печеночной недостаточности с частым развитием синдрома полиорганной недостаточности. Сходство патологических процессов этих синдромов требует госпитализации в отделение интенсивного лечения, для мониторинга и интенсивной терапии, а также для определения акушерской тактики.

Ключевые слова: беременность, дистрофические расстройства печени, интенсивная терапия, HELLP синдром.

Actualitatea temei

Afecțiunile care antrenează perturbarea funcției hepatice la gravide au o paletă largă și sunt divizate în două grupe: afecțiuni hepatice specifice sarcinii (colestaza intrahepatică de sarcină, steatoza hepatică acută de sarcină, sindromul HELLP) și afecțiuni hepatice independente de sarcină (hepatita acută virală și cea iatrogenă, hepatita cronică, ciroza hepatică, hiperbilirubinemia benignă, litiaza biliară), pe fundalul cărora survine sarcina. Patologia hepatică în sarcină este prezentată de complicații rare, dar când apar, acestea pot avea implicații fatale atât pentru mamă, cât și pentru făt.

Două forme distincte de tulburări distrofice hepatice – distrofia adipoasă acută hepatică de sarcină (DAAHS) și sindromul HELLP – dețin un potențial înalt de a genera complicații dramatice atât pentru mamă, cât și pentru făt.

Complexitatea fenomenelor biochimice care au loc în ficat au etichetat acest organ drept „laboratorul central al organismului”. Ficatul are peste 500 de

funcții și este sediul formării fondului metabolic comun al unor elemente care, fiind activate enzimatic, participă la sinteza constituenților proprii specifici fiecărui organism. La nivelul lui se desfășoară procese biochimice pentru transformarea substanțelor străine (medicamente, substanțe chimice) în produși netoxici [2].

Ficatul contribuie la menținerea homeostaziei sangvine: volemiei (secundar sintezei de albumină incriminată în generarea presiunii coloidoosmotice); glicemiei; echilibrului dintre coagulare și fibrinoliză. Ficatul ia parte la fagocitoză și la sinteza de imunoglobuline, intervenind în păstrarea rezistenței organismului la infecții [6].

Disfuncția/insuficiența hepatică induce perturbări grave în *sistemul cardiovascular*, manifestate prin creșterea debitului cardiac (consecutivă hipervolemiei generate prin reținerea de sare și apă); micșorarea rezistenței periferice totale (secundară deschiderii șunturilor sistemice și splanhnice); alterarea reglării vasomotricității (cu modificarea răspunsului vasomotor la norepinefrină); descreșterea volemiei (consecutivă scăderii presiunii coloidoosmotice plasmatic); tulburarea funcționalității miocardului (secundară hipopotasemiei). *Dereglările respiratorii la pacienții cu disfuncție hepatică* se manifestă prin hipoxemie care rezultă din: anomalii de ventilație/perfuzie, vasoconstricție pulmonară hipoxică, devierea la dreapta a curbei de disociere a oxihemoglobinei, descreșterea afinității Hb pentru O₂, dilatarea capilarelor pulmonare, creșterea volumului de închidere alveolară, hipoventilație datorată ascitei, scăderea capacității de difuziune pulmonară, secundară creșterii lichidului extracelular, șunt dreapta/stânga în plămân, datorat angioamelor stelare pulmonare, comunicărilor porto-pulmonare și factorilor umorali. Aceste fenomene scad volumul curent, capacitatea vitală și capacitatea reziduală funcțională. *Perturbările hematologice* – anemia rezultantă malabsorbției de Fe și acid folic, modificările metabolismului lipidic al membranelor celulare – scad supraviețuirea globulelor roșii. *Coagulopatia din bolile hepatice* rezultă din: malabsorbție de substrat; trombocitopenie asociată hipersplenismului; alterarea funcției trombocitare; creșterea activității fibrinolitice cu scăderea producerii de antiplasmină și eliminarea activatorilor de plasminogen tisular; scăderea timpului de înjumătățire a factorilor de coagulare plasmatici din cauza funcției hepatice de sinteză deficitară; formarea de produși de coagulare anormali; scăderea sintezei hepatice a factorilor de coagulare plasmatici: scad toți factorii de coagulare, cu excepția fibrinogenului și a factorului VIII, fibrinogenul format poate avea o structură anormală. *Volumul sangvin în disfuncția hepatică* crește cu 10-

20% peste nivelul normal. *Dezechilibrele acido-bazice* în disfuncția hepatică primară sunt cauzate de factori extrapulmonari: hipoxia tisulară, șunt arterovenos, tulburări metabolice, hiperaldosteronism, vărsături și diaree, insuficiența mecanismului renal de compensare a devierilor acido-bazice, care ne sugerează activarea mecanismelor biologice de corecție a EAB: respirator (terapie respiratorie) și renal (terapie eferentă). *Deficitul imuno-nutritiv în disfuncția hepatică*, manifestat prin hipoproteinemie, limfopenie, pe fundalul metabolismului bazal crescut, facilitează fenomenul translocării bacteriene din intestin. **Sarcina** provoacă multiple modificări fiziologice ale organelor și sistemelor organismului femeii, care, pe fundalul prezenței disfuncției/insuficienței hepatice acute, pot avea implicații dramatice în amplificarea insuficienței hepatice acute, cu precipitarea multiplelor complicații, inclusiv a sindromului de disfuncție poliorganică [4].

Distrofia adipoasă acută hepatică de sarcină (DAAHS) reprezintă o patologie de sarcină cauzată de o citopatie mitocondrială, în care distrofia lipidică acută hepatică (prin acumulare adipoasă microvasculară în hepatocite) este una dintre manifestările patologiei sistemice a mitocondriilor, în care se afectează, de asemenea, alte organe (rinichi, pancreas, mușchi, cord, sistem nervos). Factori de risc sunt preeclampsia și sexul masculin al fătului.

DAAHS a fost descrisă ca formă nozologică de H. L. Sheehan în 1940, cu o letalitate până la 90-100%. Această patologie gravă depistată la gravide cu sarcină unipară predominant primipare (67%), are o incidență rară (1 caz la 7000-15000 sarcini sau 1 la 1000 nașteri), asemănătoare clinic cu multiple maladii, inclusiv infecțioase, care prezintă probleme de diagnostic și tratament, cu complicații severe, letalitate înaltă maternă (33%) și perinatală (76,9%) [7].

Etiologia nu este cunoscută cu exactitate, dar se presupune o citopatie mitocondrială sistemică, cauzată de un deficit funcțional, genetic determinat, privind β -oxidarea mitocondrială a acizilor grași. Au fost definite 2 forme ale bolii: formă *primară idiopatică* și *forma secundară*, provocată de tratamentul cu tetraciclină. La examenul morfologic al ficatului se determină steatoză microveziculară a hepatocitelor centrolobulare, sinusoidale – comprimate, activarea celulelor Kupffer constituie semnul histopatologic tipic de necroză hepatocitară minimă. La microscopia electronică se constată steatoză microveziculară și prezența megamitocondriilor cu incluziuni paracristaline.

În studiul morfopatologic, se consemnează că steatoza microvacuolară a hepatocitelor centrolobulare nu modifică poziția centrală a nucleului; nu se constată necroza hepatocitară, nici reacție inflama-

toare. Incidența DAAHS este crescută la femeile în a căror gestație fătul are defectul oxidării acizilor grași, determinat de mutația genetică ce compromite, parțial, procesul de oxidare intramitocondrială a acizilor grași. Studiile efectuate la familiile cu defectul recisiv moștenit al proteinei trifuncționale mitocondriale a demonstrat corelația dintre această stare patologică și deficiența fetală a 3-hidroxi-acil-CoA-dehidrogenazei (long-chain 3-hydroxy-acyl-coenzimaA-dehydrogenase). Mutația care a provocat deficiența enzimatică a CoA-dehidrogenazei s-a constatat în 19% cazuri de DAASH. Alelele maternale au prevalența mutațiilor acidului glutamic 474 la glutamină – E 474Q. Alelele paternale au produs mesajul mutației E 474Q la 3 familii și un stop de mutație-cod la două familii. Corelația dintre DAAHS și mutația E474Q fetală este semnificativă. Screeningul, care abordează această mutație în sarcina cu DAAHS, poate permite stabilirea unui diagnostic timpuriu, cu implicarea tratamentului pentru nou-născut, și un diagnostic prenatal în sarcină subsecventă la familia afectată. Acest sindrom apare în a 3-a perioadă a sarcinii. Semnele clinice sunt nespecifice și pot fi prezente și în alte stări patologice: anorexie, grețuri, vărsături (70% din cazuri), dureri abdominale epigastrice și în hipocondrul drept (în 50-80% din cazuri), hipertransaminazemie, hiperuricemie, icter, prurit.

Debutul clinic adesea este precedat de o amenințare de naștere prematură. Inițial fătul nu suferă, dar poate prezenta hipotrofie. DAAHS frecvent progresează rapid manifestându-se prin intensificarea simptomatologiei clinice, a icterului cu creșterea bilirubinei conjugate, hipercreatinemiei, hiperleucocitozei, scăderea potențialului procoagulant, evoluând spre insuficiență hepatică fulminantă cu encefalopatie, insuficiență renală, pancreatită, hemoragie gastrointestinală și genitală-uterină necontrolabilă, CID, convulsii, comă și deces. În formele deosebit de grave, în care progresează icterul, apare sindromul de CID, evoluția poate fi favorabilă, dar decesul se poate instala la 1-2 zile după naștere. Transplantul hepatic poate fi o intervenție de succes la femeii cu insuficiență hepatică fulminantă, indicată în cazul unei evoluții nefavorabile după naștere și terapie adecvată intensivă.

Sindromul HELLP, în ultimele trei decenii, a devenit una dintre problemele prioritare în obstetrică și o mare provocare terapeutică pentru specialistul de anestezie-terapie intensivă. Evoluția severă a sindromului HELLP, cu prezența insuficienței/disfuncției poliorganice, necesită tratament polimodal și o abordare complexă, pentru a preveni dezvoltarea complicațiilor grave, deseori fatale. Definiția sindromului HELLP provine de la literele inițiale ale simptomelor de bază: H (engl. *hemolysis*) – hemoliză, EL (engl. *elevated liver*

enzymes) – creșterea activității enzimelor hepatice, LP (engl. *low platelets*) – scăderea numărului de trombocite în sângele circulant. Survine în a doua jumătate a trimestrului 2, în trimestrul 3 de sarcină sau, în 30% din cazuri, în perioada postpartum [20]. Primele descrieri ale acestui sindrom au fost făcute de J.A. Pritchard în anul 1954. În 1982, L.Weinstein pentru prima dată a reunit triada simptomelor clinice într-o nouă nosologie, numită sindromul HELLP. Prevalența sindromului HELLP este de 0,2-0,6% din numărul total de gravide (Germania – 0,5-0,9%; Norvegia – 0,2-0,6%, Belgia – 0,5-0,9%, SUA – 0,2-0,6%), 4%-12% din numărul de preeclampsii și 30-50% din numărul de eclampsii (Germania – 30%; Norvegia – 10-20%, Belgia – 10-20%; SUA – 4-12%).

Fiind diagnosticată în timpul sarcinii, în 70% din cazuri această patologie apare la termenul de 27-37 de săptămâni, 10% – până la 27 de săptămâni și 20% - după 37 de săptămâni de gestație. La 30% dintre femei sindromul HELLP se dezvoltă după naștere, în primele 48 de ore, indiferent de faptul dacă a existat sau nu preeclampsia până la naștere. Repetarea sindromului HELLP în sarcinile următoare a fost observată în 3% din cazuri de B.M. Sibai, în 27% – de C.A. Sullivan, în 20% – de M. Geary și în 19-27% – de Rakheja D. et al. și Reubinoff B.E. et al. Marin J.A. susține că multiparitatea este factor de risc, dar mai menționează și așa antecedente, cum ar fi diabetul zaharat sau bolile renale, femeile care trăiesc în sărăcie, caucazienele, femeile cu adaos ponderal de 10% peste greutatea corporală ideală sunt alți factori de risc pentru sindromul HELLP. Kirschbaum T.H. (1987) susține, că sindromul HELLP este de origine metabolică și nu are nimic comun cu hipertensiunea arterială și preeclampsia. Atunci se poate presupune că sindromul HELLP este un sindrom nespecific și poate fi apreciat drept consecință a diferitor stări critice în obstetrică. Cert este faptul că sindromul HELLP este gradul major de dezadaptare a sistemelor organismului pentru menținerea viabilității fătului ce induce disfuncții sau insuficiențe multiple de organe și sisteme.

Etiopatogeneza sindromului HELLP are multe laturi comune cu patogeneza preeclampsiei. Un rol important în dezvoltarea sindromului HELLP îl au sindromul antifosfolipidic, diferite tipuri de trombofilii, anomalii genetice. Mai mult ca atât, sindromul HELLP este apreciat ca manifestare clinică a sindromului antifosfolipidic [1]. Indiferent de multitudinea teoriilor propuse, etiologia sindromului HELLP rămâne neclară, iar patogeneza lui la momentul actual nu este pe deplin elucidată.

Clinica sindromului HELLP. Sindromul HELLP poate surveni în două circumstanțe diferite. El se poate suprapune pe o preeclampsie deja existentă

în 90% din cazuri sau poate apărea acut în cadrul unei sarcini cu valori tensionale normale, revelând apoi starea de preeclampsie. Gravidele acuză dureri în hipocondrul drept sau dureri epigastrice, determinate de extensia capsulei hepatice și a ischemiei intestinale, care nu provoacă senzația de arsură, nu se extinde la gât și nu se jugulează prin administrare de antacide (65-90%), slăbiciuni generale, disconfort (90%), grețuri și vome (36-50%), uneori cu „zaț de cafea”, cefalee (31%). Examinarea clinică confirmă sensibilitatea regiunii hipocondriale drepte (80%), dureri în mezogastru sau sub stern, prezența icterului (5%), hipertransaminazemiei (90-100%), hiperbilirubinemiei (57%), prezența adaosului ponderal patologic prin edeme (50-60%), hipertensiune arterială, care în 10-15% din cazuri poate lipsi [18, 19]. Semne generale prezente: astenie (100%), respirație nazală dificilă (100%), vertijuri (85-90%) hiperreflexie, agitație motorie. Proteinuria, caracteristică preeclampsiei severe, poate fi absentă. Afectarea sistemului ocular o denotă prezența spasmului arterial, dezlipirea retinei. Unele paciente sunt asimptomatice.

A.H. Барсуков, О.А. Пересада, Одинцова Н.А. (2008) propun următoarele criterii de laborator pentru caracterizarea sindromului HELLP: hipertransaminazemie (AlAt >200 U/A, AsAt >70 U/A, LDH >600 U/A); trombocitopenie (<100.000/mm³); hemoliză (prezența hemoglobinei libere în ser și în urină); scăderea nivelului de antitrombină III (mai puțin de 70%); hiperbilirubinemie; creșterea timpului de trombină și APTT; scăderea nivelului fibrinogenului mai jos de 2,0 g/l; hipoglicemie; creșterea nivelului azotemiei. Datele citate pot induce în eroare la stabilirea timpurie a diagnosticului de sindrom HELLP, care necesită diferențiere de distrofia acută adipoasă hepatică. Alți autori susțin că niciunul dintre semnele clinice nu este patognomonic sindromului HELLP și diagnosticul se stabilește în baza prezenței anemiei hemolitice, creșterii nivelului enzimelor hepatice (AsAt >70 UA/l, LDG >600 UA/l) și a trombocitopeniei. Analizele de laborator adesea precedează apariția semnelor clinice evidente. Anemia hemolitică se face prezentă prin determinarea în frotiul sangvin a porțiunilor de eritrocite distruse (schizocite, celule triangulare), acidoză metabolică, creșterea nivelului LDH și al bilirubinei pe contul fracției indirecte – markeri ai hemolizei. Doar la 10% dintre femei poate fi determinată macroscopic hemoglobinemia și hemoglobinuria. Indicele de laborator timpuriu și specific pentru hemoliza intravasculară este nivelul de haptoglobină mai jos de 1 g/l. Nivelul crescut al fermeților ficatului (AlAt, AsAt și glutatión-S-transferaza (α-GST)) este semnul timpuriu de afectare hepatică, precum și un indiciu al severității evoluției sindromului HELLP.

Trombocitopenia este cel mai important factor în prognosticul sindromului HELLP și este prezent în toate cazurile diagnosticate cu HELLP. Scăderea maximă a numărului de trombocite are loc progresiv în primele 24-48 de ore după naștere, cu revenirea instantanee la normal pe parcursul a 6-8 zile. Chandran et al. au observat în mai multe cazuri fenomenul rebound, când trombocitopenia este înlocuită cu trombocitoza reactivă (680.000/mm³). Nivelul normal al plachetelor se restabilește timp de șase săptămâni. Conform datelor din literatură, nivelul și gradul de progresie a trombocitopeniei corelează direct cu apariția complicațiilor hemoragice și gravitatea sindromului CID. Sindromul CID apare în 5-56% din cazuri.

Consecințe ale afectării generalizate a endoteliului, ale trombocitopeniei și ale sindromului CID sunt: delivrența de placentă (9-25%), hemoragiile intraabdominale (20-25%), hemoragiile cerebrale (5%), insuficiența renală acută (7-36%), decolarea retinei. Ascită pronunțată este apreciată în 4-11%, edem pulmonar necardiogen cu semne de afectare pulmonară și detresă respiratorie – în 3-10% din cazuri. Incidența sufuziunilor sangvine în suprarenale, rinichi, intestin, pancreas și splină variază de la 1,5% până la 40% din cazuri și este în dependență directă de gravitatea coagulopatiei (trombocitopenie, deficitul factorilor complexului protrombinic). Mai rar se declanșează eclampsie (4-9%), edem cerebral (1-8%), hematom subcapsular al ficatului (0,9-2%) și ruptura ficatului (1,8%).

Pentru afectarea sistemului nervos central este caracteristic sindromul de leucoencefalită posterioară reversibilă (descriș pentru prima dată în 1996 de Hinchey J.), manifestat clinic prin: dureri de cap, alterarea stării mentale, letargia și somnolența, eventual, progresând spre confuzie și comă; vedere încețoșată, hemianopsie, dereglări vizuale (acufene), orbire corticală, adesea edem papilar, hemoragii și exsudate la examenul fundului de ochi. La imagistica prin rezonanță magnetică a creierului sunt definite zone de edem. Aceste simptome tind să se rezolve după o perioadă de timp, deși uneori persistă tulburări vizuale.

Sindromul HELLP este cauza insuficienței hepatice acute în obstetrică prin atacul sistemului CD 95-L, pe de o parte, și severitatea preeclampsiei [Martin J., 1990], pe de altă parte. Insuficiența hepatică este una dintre cele mai grave complicații la gravide, cu rată înaltă a mortalității materne și perinatale, care atrage atenția medicilor de mai multe specialități. Evoluția sindromului HELLP se agravează prin apariția hematomului subcapsular al ficatului, localizat în 75% din

cazuri în lobul drept, și prin ruptura ficatului. Metodă de tratament al acestei patologii devine transplantul de ficat. Disfuncția/insuficiența hepatică la paciențele cu sindromul HELLP responsabilă de carența imuno-nutritivă cu nivel scăzut al albuminei serice, limfopenie și neutropenie este asociată cu o rată înaltă a complicațiilor toxico-septice.

Complicațiile perinatale ale sindromului HELLP includ retardul dezvoltării intrauterine a fătului (38-61%), nașterea prematură (70%), asfixia la naștere (5,6%), trombocitopenia nou-născutului (15-50%), enterocolita necrotică (6,2%), sindromul de detresă respiratorie (5,7-40%), leucopenie (21%), neutrofilie (33%), hemoragii cerebrale (12,5%), iar mortalitatea perinatală variază de la 7,4 % până la 39%. Din cauza variabilității manifestărilor clinice și a simptomatologiei nespecifice, se stabilește diagnosticul și se inițiază terapia intensivă cu mare întârziere. Toate cele expuse mai sus demonstrează că evoluția favorabilă a sindromului HELLP este influențată de diagnosticarea timpurie și rezolvarea neîntârziată a sarcinii.

Tactica de conduită și de tratament al sindroamelor distrofice hepatice. În cazul dezvoltării și progresării trombocitopeniei în timpul sarcinii, este necesară monitorizarea minuțioasă a oricăror manifestări ale preeclampsiei (proteinurie, hipertensiune arterială) și ale disfuncției hepatice (bilirubina, nivelul LDG, AlAt, AsAt, haptoglobina). Vom ține cont de faptul că sindromul HELLP se poate dezvolta fulminant timp de câteva ore și de aceea trebuie să fim pregătiți pentru toate variantele posibile de evoluție: de la hemoragie masivă, accident vascular cerebral hemoragic, hemoragie hepatică până la ruptura ficatului. Ajutor medical calificat adecvat paciențelor suspecte sau diagnosticate cu sindromul HELLP poate fi acordat doar în centrele perinatale mari sau în secțiile de profil anesteziologic și reanimatologic unde, în caz de necesitate, poate fi efectuată protezarea funcției hepatice sau renale.

În condițiile unităților de terapie intensivă, se face corecția volumului sângelui circulant sub controlul indicilor hemodinamicii centrale și se administrează tratamentul vasodilatant. Decizia despre metoda de naștere se ia nu în baza analizelor de laborator (numărul de trombocite, creșterea fermeților hepatici), dar în funcție de starea intrauterină a fătului și de riscul mortalității neonatale. Wallenburg H. pledează pentru conduita conservatoare a sindromului HELLP. Însă un șir de autori nu susțin tactica tratamentului conservator în sindromul HELLP. Durig P., Ferrier C., Schneider H. (1999) nu recomandă tactica conservatoare în sindromul HELLP, deoarece nu au fost obținute rezultate certe în studiile randomizate. Curtin W.M., Weinstein

L. (1999) pledează pentru managementul agresiv al sindromului, deoarece rezolvarea promptă a sarcinii pare să scadă mortalitatea perinatală [18].

Cercetările făcute în baza fișelor medicale ale paciențelor decedate de sindromul HELLP au elucidat faptul că în 67,3% din cazuri mortalitatea maternă a fost condiționată în staționar de tratamentul conservator îndelungat și fără efect, de tactica incorectă în conduita nașterii, inclusiv de decizia întârziată de a efectua operația cezariană. Majoritatea autorilor recomandă tratamentul neconservator prin întreruperea imediată a sarcinii, indiferent de termenul de gestație, deoarece nașterea cu eliminarea oricăror rămășițe de placentă din cavitatea uterină este singura terapie eficientă a sindromului HELLP.

Noi suntem de acord cu termenele de rezolvare a sarcinii și cu tactica neconservatoare de conduită a sindromului HELLP în funcție de termenul de gestație [5]:

1. La termenul sarcinii mai mare de 34 de săptămâni – rezolvarea imediată a sarcinii. Metoda de naștere este determinată de situația obstetricală creată la moment.

2. La termenul sarcinii de 27-34 de săptămâni, în cazul absenței complicațiilor severe care pun în pericol viața mamei (hemoragie, insuficiență renală acută, edem pulmonar acut, accident vascular cerebral hemoragic, preeclampsie severă sau eclampsie, sindromul CID), este posibilă prolongarea perioadei de tratament conservator timp de 48 de ore. În acest răstimp are loc pregătirea pulmonilor fetalii prin administrarea de corticosteroizi. Decizia de a prelungi sarcina este determinată de șansa de supraviețuire a fătului la termenul respectiv de gestație. Doar extragerea fătului din mediul uterin nefavorabil poate mări șansele de supraviețuire a nou-născutului. Metoda de rezolvare a sarcinii este operația cezariană.

3. La termenul sarcinii mai mic de 27 de săptămâni, în cazul absenței complicațiilor severe care pun în pericol viața mamei (cele expuse mai sus), este posibilă prelungirea sarcinii pentru 48-72 de ore. În aceste cazuri, la fel, se utilizează administrarea corticosteroizilor, apoi se rezolvă sarcina prin operație cezariană de urgență. Datele literaturii susțin că în 36% din cazuri la nou-născuții mamelor cu sindromul HELLP se dezvoltă trombocitopenia, care duce la declanșarea accidentelor hemoragice cerebrale și la afectarea sistemului nervos central. Din această cauză, chiar din primele ore de la naștere ei au nevoie de inițierea terapiei intensive, care va include profilaxia și combaterea coagulopatiei.

În cazul preeclampsiei severe, metoda de anestezie de elecție pentru operația cezariană este blocul epidural. Anestezia epidurală asigură o analgezie perfectă, blochează alăturarea durerii și, corelând cu

mecanismele patofiziologice ale preeclampsiei severe, scade hipertensiunea arterială, ținând cont de riscul înalt de dezvoltare a hemoragiilor subdurale și extradurale. Din aceste considerente, Constandache, Bandrabur (2006) recomandă cu preferință anestezia spinală cu ac foarte subțire, deoarece, comparativ cu anestezia epidurală, riscul de sângerare este mai mic. Conform Society of Regional Anaesthesia, Neuraxial Anaesthesia and Anticoagulation Consensus Statements, trombocitopenia de $100.000/\text{mm}^3$ va fi considerată nivel-limită critic pentru anestezia regională (rahidiană sau epidurală) [3]. Pentru paciențele cu numărul trombocitelor mai mare de $100.000/\text{mm}^3$, dar cu o scădere rapidă într-un interval de timp scurt manevra regională este contraindicată [Constandache F., Bandrabur D., 2006]. În cazul trombocitopeniei (mai joasă de $100.000/\text{mm}^3$), coagulopatia pe fundalul insuficienței hepatice (fibrinogen mai puțin de 1 g/l , TTPA (timpul tromboplastinei parțial active) peste 1,5 de la normă) operația cezariană va fi efectuată în condițiile anesteziei totale intravenoase [5].

Deși evoluția acestei patologii este extrem de gravă, inițierea unui tratament motivat patogenetic, orientat spre corecția șocului hipovolemic, stoparea hemolizei, microangiopatiei trombotice diseminate și a insuficienței multiple de organe, permite creșterea eficacității tratamentului și scăderea mortalității materne. La inițierea terapiei sindromului HELLP se va ține cont de principiile generale ale terapiei intensive: accesul la abord venos (cateterizarea venei magistrale); monitorizarea orară a diurezei, a PVC; determinarea la fiecare șase ore a indicilor sangvini (hemoglobina, hematocritul, numărul de eritrocite, trombocite), nivelul seric al proteinei generale, al fermenților hepatici (AlAt, AsAt, LDG), fracțiile bilirubinei și ale electroliților, starea sistemului de coagulare (indicele protrombinic, nivelul fibrinogenului, proba Lee-White), monitorizarea bățăilor cordului fetal pentru depistarea la timp a semnelor de hipoxie progresivă a fătului.

Tratamentul antihipertensiv va fi inițiat pe fundalul terapiei de infuzie, după corecția hipovolemiei și atingerea valorilor PVC a nivelului de $6-8 \text{ cm H}_2\text{O}$, la creșterea tensiunii arteriale sistolice mai sus de 140 mm Hg . Acest moment este dictat de faptul că hipertensiunea arterială din cadrul preeclampsiei și sindromului HELLP se produce ca urmare a hipovolemiei, iar creșterea rezistenței periferice are caracter compensator. Ținând cont de cele expuse mai sus, administrarea tratamentului antihipertensiv, fără corecția volemiei, poate duce la dezvoltarea complicațiilor, în primul rând, la nivelul circuitului fetoplacentar, cu agravarea hipoxiei intrauterine a fătului. În caz de aplicare necontrolată a prepara-

telor antihipertensive, se micșorează circuitul fetoplacentar deja diminuat de patologia placentară. Are loc reducerea hipertensiunii arteriale sistemice, concomitent și a perfuziei în spațiul intervilozitar, ce poate influența negativ stărea intrauterină a fătului, până la moartea subită. Deosebit de puternic suferă perfuzia uteroplacentară la o scădere a TA diastolice sub 90 mm Hg . Diureticele nu pot fi utilizate în tratamentul sindromului antihipertensiv, deoarece vor accentua scăderea deja existentă a volumului plasmatic cu reducerea perfuziei placentare (ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy, 2011), fiind în mod special contraindicate (cu excepția eventualității rare a insuficienței ventriculare stângi sau a edemului laringian, ce pot complica preeclampsia).

În cazul dezvoltării sindromului HELLP pe fundal de preeclampsie severă și/sau eclampsie, în mod obligatoriu va fi inițiată terapia anticonvulsivantă și antihipertensivă. Preparatul de elecție este considerat sulfatul de magneziu (ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy, 2011), care, pe lângă acțiunea antihipertensivă, are proprietăți sedative și diuretice. Mai mult ca atât, administrarea sulfatului de magneziu anihilează consecințele dereglării permeabilității membranelor celulare, prevenind dezvoltarea paradoxului ionilor de calciu, cu înlăturarea spasmului vascular și restabilirea echilibrului energetic al celulei. Reieșind din datele literaturii despre eficiența tratamentului antihipertensiv și anticonvulsivant, noi am administrat cu succes sulfatul de magneziu în perioadele pre- și postnatală, în asociere cu preparate antihipertensive (dopeghit și nifedipină).

Tratamentul cu corticosteroizi rămâne a fi o temă de discuție. Fiind apreciat ca o patologie autoimună gravă, sindromul HELLP se poate agrava mai ales în primele 24-48 de ore după naștere, când are loc „avalanșa” hormonală majoră. Conform opiniilor unor autori, sindromul HELLP poate fi tratat cu efect benefic prin administrarea de corticosteroizi. Ameliorarea trombocitopeniei, maturarea pulmonară fetală și existența unui sindrom inflamator sistemic au justificat utilizarea corticosteroizilor în acest stadiu cu rezultate satisfăcătoare.

Însă, conform datelor studiilor randomizate [5], terapia cu corticosteroizi, preparate stabilizatoare ale membranei celulare, la paciențele cu sindromul HELLP, administrată până la și după rezolvarea sarcinii, nu a arătat eficacitate în prevenirea complicațiilor materne și perinatale. În urma administrării corticoterapiei, unicul efect apreciat a fost creșterea numărului de trombocite la mamă și scăderea ratei dezvoltării sindromului ARDS la nou-născuți. Administrarea de corticosteroizi antenatal se consideră a fi puțin

riscantă și foarte eficientă în maturizarea plămânilor fetali și evitarea complicațiilor postnatale. Ca un gest de disperare pentru stoparea procesului autoimun au fost recomandate preparatele citostatice, dar nici acest remediu de tratament nu a dat efecte clinice satisfăcătoare. Ținând cont de cele expuse, la pacientele din studiu nu vom administra corticoizi prenatal sau postnatal, decât în vederea profilaxiei dezvoltării sindromului de detresă respiratorie a nou-născutului.

Corecția dereglărilor de coagulare la pacientele cu sindromul HELLP este o direcție strategică foarte importantă. În 32-93% din cazuri sindromul HELLP este complicat cu hemoragie și sindromul CID acut și necesită terapie de substituție cu componente sangvine: plasmă proaspăt congelată, crioprecipitat, concentrat eritrocitar (când hemoliza este majoră și nu este eficace decât în post-partum), masă trombocitară (la nivelul trombocitelor sub $50.000/\text{mm}^3$ – nu mai puțin de 2 doze), factorul VII recombinant, concentratul complexului protrombinic. În perioada postoperatorie se prelungeste corecția factorilor de coagulare prin administrarea plasmei proaspăt congelate. Ramirez Montoya J.M. (2008) a demonstrat că la pacientele cu sindromul HELLP plasma proaspăt congelată reduce semnificativ (43%) complicațiile, spitalizarea și necesitatea în hemodializă (45%).

În cazurile declanșării hemoragiei coagulopatie, este indicată terapia antifibrinolitice. Calitățile farmacologice ale preparatelor antifibrinolitice se bazează pe blocarea activatorului plasminogenului, normalizarea funcției trombocitelor, micșorarea permeabilității peretelui vascular. Deși în cadrul sindromului HELLP este o microangiopatie trombotică diseminantă, administrarea de heparină este contraindicată de către unii autori, motivația fiind că heparina crește incidența sindromului CID [5]. Noi suntem de acord cu acești autori și nu vom administra heparina decât postnatal, când riscul hemoragiei este mai mic.

În cazul hemolizei intravasculare masive (prezența hemoglobinei libere în sânge și urină) și în lipsa condițiilor pentru hemodializă, tactica conservatoare va crea posibilități pentru păstrarea funcției renale. Dacă diureza este adecvată (mai mare de 0,5 ml/kg/oră), imediat se încep măsurile de alcalinizare a urinei, pentru profilaxia formării în lumenul canalelor renali a sărurilor de hematină. În cazul stabilirii oliguriei (nivelul diurezei mai mic de 0,5 ml/kg/h pe parcursul a 6 ore de la începutul terapiei intensive, după stabilizarea TA și diurezei), cu creșterea de 1,5 ori a nivelului de creatinină serică sau scăderea cu 25% a filtrației glomerulare (ori declanșarea disfuncției și insuficienței renale – stadiul I sau F după clasificarea RIFLE), este necesară limitarea administrării lichidelor și inițierea terapiei de substituție a funcției renale (hemofiltrare, hemodializă).

Profilaxia complicațiilor septice se efectuează prin administrarea terapiei antibacteriene. Sunt recomandate remediile antibacteriene din grupul carbapenemelor. Terapia intensivă a sindromului HELLP actualmente include nu doar programe de perfuzie și transfuzionale, dar și metode de detoxificare extracorporală. Mecanismul acțiunii terapeutice a plasmaferezei se bazează pe evacuarea din sânge a toxinelor moleculare de dimensiuni medii, a complexelor imuni și fibrinmonomerilor, a inhibitorilor eritropoezei. În același timp, are loc stimularea activității antitrombinice și a fibrinolizei.

Concluzii

Tulburările distrofice hepatice la gravide, atât distrofia adipoasă acută hepatică de sarcină, cât și sindromul HELLP, presupun complicații dramatice pentru mamă și făt, manifestate prin semne distincte de insuficiență hepatică acută cu evoluție frecventă în sindrom de disfuncție multiplă de organ. Diagnosticul diferențial al acestor două forme de distrofie hepatică acută nu simplifică terapia intensivă, deoarece similitudinea proceselor patologice în aceste sindroame argumentează aceleași măsuri de tratament intensiv, inclusiv a tacticii obstetricale. Gravidele și lăuzele cu suspjecție la turburări distrofice hepatice necesită admitere în unitățile de terapie intensivă, deoarece au nevoie de monitoring cardiorespirator și sunt expuse riscului complicațiilor fatale.

Bibliografie

1. Asherson R., Galarza-Maldonado C. *The HELLP syndrome, antiphospholipid antibodies and syndrome*. In: J. Clin. Reumatol., 2008, vol. 27(1), p. 1- 4.
2. Batagnol R. *Dangers of tetracycline in pregnancy*. In: Med. J. Aust., 1979; nr. 2, p. 76-79.
3. Beilin Y., Zahn J., Comerford M. *Safe epidural analgesia in thirty parturients with platelets count between 69.000 and 98.000/mm³*. Society of Regional Anaesthesias, Neuraxial Anaesthesia and Anticoagulation Consensus Statements. In: Anesth. Analg., 1997, vol. 85(2), p. 385-388.
4. Bernuau J. *Complications hepatiques de la grossesse*. In: Rev. Pract., 2003, nr. 53, p. 1889-1893.
5. Beucher G., Simmonet T., Dreifus M. *Prise en charge du HELLP syndrome. Management of HELLP syndrome*. In: Ginecol. Obstetr. Fertil., 2008, nr. 36 (12), p. 1175-1190.
6. Bernuau J. et al. *Non-fatal acute fatty liver of pregnancy*. In: Gut, 1983; nr. 24, p. 340-344.
7. Blety O. et al. *Steatose hepatique aigue gravidique (une observation)*. In: Nouv. Press Med., 1979; nr. 8, p. 1835-1837.
8. Cernețchi O., Cojocaru V., Coșpormac V. *Stările de urgență în cadrul sindromului HELLP*. În: Buletin de Perinatologie. Chișinău, 2011, nr. 3 (51) – 4 (52), p. 88-94.
9. Ch'ng C.L. et al. *Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southern West*. In: Gut, 2002; nr. 51, p. 876-880.
10. Cojocaru V. și al. *Sindromul HELLP (diagnosticul diferențial)*. În: Materialele Congresului al V-lea de obstetrică și ginecologie. Chișinău, 2010, p. 83-87.

11. Cojocaru V. *Sindromul HELLP*. În: SARRM, CEEA, Anestezia în obstetrică și pediatrie, reacții adverse, cursul IV, Chișinău, 2009, p. 70-72.
12. Cojocaru V., Cernețchi O., Coșpormac V. și al. *Complicațiile hemostatice ale sindromului HELLP*. În: Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Ediția a XII-a, vol. 4, Chișinău, 2011, p. 103-108.
13. Cojocaru V., Cojocaru D., Coșpormac V. și al. *Complicațiile sindromului HELLP*. În: Jurnalul Român de Anestezie și Terapie Intensivă. Sinaia, România, 2011, vol. 18, supl. 1, p. 29.
14. Cojocaru V., Cernețchi O., Coșpormac V. *Sindromul HELLP*. În: Buletin de Perinatologie, 2012, nr. 1(53), p. 66-70.
15. Coșpormac V. *Caracteristica clinică a sindromului HELLP la pacienții în perioada perinatală*. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2011, nr. 3 (38), p. 69-73.
16. Coșpormac V. *Complicațiile pulmonare ale sindromului HELLP*. În: Anale Științifice ale USMF „N. Testemițanu”. Ediția a XII-a, vol. 4, Chișinău, 2011, p. 113-117.
17. Coșpormac V., Cojocaru V., Cernețchi O. *Manifestările clinice și complicațiile neurologice ale sindromului HELLP*. În: Anale Științifice ale USMF „N. Testemițanu”. Ediția a XII-a, vol. 4, Chișinău, 2011, p. 108-113.
18. DeBette M. et al. *Accouchement compliqué de HELLP syndrome sans facteur prédictif de survenue*. In: Gastroenterol. Clin. Biol., 1999, nr. 23 (2), p. 264.
19. Douglas K.A., Redman S.W. *Eclampsia in the United Kingdom*. In: Br. Med. J., 1994, vol. 309, p. 1395-1400.
20. Dürig P., Ferrier C., Schneider H. *Hypertensive disorders in pregnancy*. In: Ther Umsch., 1999, vol. 56(10), p. 561-571.

Viorica Coșpormac, dr. med.

069872155, cospormacviorica@yahoo.com

MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU TRANSPLANT HEPATIC: INDICAȚII ȘI CONTRAINDICAȚII PENTRU TRANSPLANTUL HEPATIC

Vlada-Tatiana DUMBRAVA¹, Vladimir HOTINEANU²,
Adrian HOTINEANU², Natalia TARAN¹,
Iuliana LUPAȘCO¹

¹Clinica medicală nr. 4, disciplina Gastroenterologie,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„N. Testemițanu”;

²Catedra Chirurgie 2, USMF „N. Testemițanu”

Summary

Management of patients with liver transplantation: indications and contraindications for liver transplantation

According to the WHO, over the past 20 years, mortality from cirrhosis is growing continuously. In countries where the economy is well-developed, cirrhosis is one of the six primary causes of death. In Moldova cirrhosis is considered the 3rd cause of death of liver mortality annu-

ally. Hepatocellular carcinoma can be detected in patients with cirrhosis 1.5-5% annually. The incidence of HCC is over 600,000 new cases/year; in continuous grow both in Europe and America.

Currently liver transplantation is the established treatment of end-stage liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma and fulminant hepatic failure. The progress in surgical technique, immunosuppression and post-transplant management led to a remarkable increase in the survival of the liver graft receptors, which currently reaches 85-90% at 1 year; 70-76% at 5 years and 60% at 10 years post transplantation.

Keywords: transplant, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, selection criteria, MELD score, PELD score.

Резюме

Мониторинг пациентов, нуждающихся в трансплантации печени: показания и противопоказания трансплантации

По данным ВОЗ, за последние 20 лет смертность от цирроза растет. В экономически развитых странах цирроз является одним из шести основных причин смертности. В Р. Молдова цирроз печени считается третьей причиной смерти среди печеночной смертности ежегодно. Распространение гепатоцеллюлярной карциномы среди больных циррозом печени – 1,5-5% в год. Заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой составляет более 600000 новых случаев в год и продолжает расти как в Европе, так и в Америке.

В настоящее время трансплантация печени является единственным методом лечения цирроза печени в терминальной стадии, лечения гепатоцеллюлярной карциномы и острой печеночной недостаточности. Достижения в области хирургической техники, иммуносупрессии и ведение больных после трансплантации привели к значительному увеличению выживаемости больных после пересадки печени, которая в настоящее время достигает 85-90% в течение 1 года, 70-76% через 5 лет и 60% в течение 10 лет после трансплантации.

Ключевые слова: трансплант, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, критерии отбора, скор MELD, скор PELD.

Transplantul hepatic (TH) se consideră o metodă radicală de tratament al pacienților în stadiul terminal al maladiilor cronice difuze de ficat, al afecțiunilor congenitale metabolice hepatice, atreziei congenitale a căilor biliare, proceselor tumorale primare și secundare ale ficatului.

Actualmente transplantul hepatic reprezintă tratamentul consacrat cirozei hepatice în stadiu terminal, carcinomului hepatocelular și insuficienței hepatice fulminante.

Ciroza hepatică este calea finală comună a numeroaselor maladii. Conform datelor OMS, pe parcursul ultimilor 20 de ani, mortalitatea prin ciroză hepatică este în creștere continuă. În țările economic