

## Bibliografie

1. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, *et al.* International Autoimmune Hepatitis Group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31:929-938
2. Bittencourt PL, Farias AQ, Porta G. Frequency of concurrent autoimmune disorders in patients with autoimmune hepatitis: effect of age, gender, and genetic background. *J Clin Gastroenterol.* 2008, 42(3): 300-5
3. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *AASLD Practice Guidelines. Hepatology* 2002; 36(2): 479-97
4. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis in Sleisenger and Fordtran's. *Gastrointestinal and Liver diseases.* 8-th edition. Saunders ELSEVIER. Philadelphia 2006:1869-1884.
5. Czaja AJ. Autoimmune liver disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008;24(3): 298-305
6. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. National Guideline Clearinghouse, 2007, [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)
7. Dumbrava V, Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național. Chișinău, 2005, 334 p.
8. Dumbrava V. Bazele hepatologiei. Hepatita autoimună. Berliba E., Dumbrava V., Lupașco Iu. Volumul II. Chișinău, 2010. p.6-36.
9. Grigorescu Mircea. Hepatitele autoimune in *Tratat de hepatologie.* București. 2004. p. 539-553.
10. Ishibashi H, Komori A, Shimoda S. Guidelines for therapy of autoimmune liver disease. *Semin Liver Dis* 2007, 27(2): 214-26
11. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, *et al.* Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunopathol* 1997; 84:223-243.
12. Larsen FS. Treatment of patients with severe autoimmune hepatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2008;54(1): 57-63
13. Lohse AW, Hennes E. Diagnostic criteria for autoimmune hepatitis. *Hepatology Res.* 2007, 37 (3): 509
14. Manns M. P. Autoimmune hepatitis // In: Schiff's diseases of the liver. 8 th ed. – Lippincott-Raven. – 1999. – P. 919-935.
15. Rrawitt E.L. Clinical features and management of autoimmune hepatitis // *World J. Gastroenterol.* 2008, vol. 14. p. 3301-3305
16. Soloway RD, Hewlett AT. The medical treatment for autoimmune hepatitis through corticosteroid to new immunosuppressive agents: a concise review. *Ann Hepatol.* 2007, 6(4): 204-7
17. Stanciu Carol. Boli cronice hepatice, ghid de diagnostic și tratament. *Hepatitele autoimune – Diculescu M. și coaut.* Editura Junimea, Iași, 2008, p. 9-20.
18. Takahashi H. Current topics relating to autoimmune hepatitis diagnosis and therapy. *Hepatology Res.* 2007, 37 (3): 510-4
19. Wolf C. David. Autoimmune Hepatitis . *Dig Dis Sci,* 2009, 54:2519-2522.
20. Буеверов А.О., Долмагамбетова Е.С. Аутоиммунный гепатит с аномальновысоким уровнем сывороточного альфафетопротеина. *РЖГГК.* 2010. Т XX, N 1, 69-74.

**HEMODINAMICA PULMONARĂ LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ**  
**Olga Corlăteanu, Eugen Tcaciuc, Diana Medvețchi-Munteanu, Serghei Matcovschi**  
Clinica medicală nr.1, Departamentul Medicină Internă,  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

## Summary

### *Pulmonary circulation in patients with liver cirrhosis*

Major vascular pulmonary complications of chronic liver diseases are hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. We determined with echocardiography

hemodynamic pulmonary parameters and evaluated relation between severity of liver cirrhosis and level of pulmonary hypertension in patients with liver cirrhosis. Pulmonary hypertension was detected in 16,7% patients. Majority of patients with liver cirrhosis were part of class Child-Pugh B. There is no correlation between pulmonary hypertension and stage of liver cirrhosis.

### **Rezumat**

Complicațiile vasculare pulmonare majore ale bolii hepatice cronice sunt reprezentate de sindromul hepatopulmonar și hipertensiunea portopulmonară. Am determinat prin screening ecocardiografic indicii hemodinamicii pulmonare și am evaluat relațiile între severitatea cirozei hepatice și gradul hipertensiunii arteriale pulmonare la pacienții cu ciroză hepatică. Din datele obținute 16,7% din pacienți au avut HAP, predominant forma ușoară. Majoritatea pacienților cu ciroză hepatică și HAP s-au încadrat în clasa Child-Pugh B. Nu s-a determinat corelație între HAP și stadiul evolutiv al cirozei hepatice.

### **Actualitatea**

Hipertensiunea portală în ciroza hepatică, induce dereglări circulatorii sistemice și regionale. În hemodinamica sistemică se instalează vasodilatație arterială, creșterea volumului plasmatic, reducerea rezistenței vasculare sistemice, creșterea debitului cardiac, reducerea tensiunii arteriale medii și creșterea frecvenței cardiace. Hemodinamica splanhnică în ciroza hepatică se caracterizează prin vasodilatare arterială, care duce la creșterea debitului sanguin către ficat, iar ficatul cirotic, la rândul lui, opune rezistență crescută acestui flux [1,7]. Modificările hemodinamice pulmonare sunt prezentate pe de o parte de hipertensiunea portopulmonară, iar pe de altă parte de sindromul hepatopulmonar [2]:

- hipertensiunea porto-pulmonară (HTPP), reprezintă asocierea între hipertensiunea arterială pulmonară (HAP) și hipertensiunea portală (HTP), cu sau fără afectare hepatică. Studiile efectuate indică o prevalență a HTPP de 0,5 – 4,7% la pacienții cu ciroză hepatică și/sau hipertensiune portală.
- sindromul hepato-pulmonar (SHP) este caracterizat de: afectare hepatică, hipoxemie sau gradient crescut alveolo-arterial și vasodilatație intrapulmonară. Prevalența SHP la pacienții cu boala hepatică severă este de 4% - 27% [7].

Aceste modificări care, de regulă, sunt progresive agravează și mai mult prognosticul pacienților.

Datele cercetărilor anterioare în ceea ce privește incidența hipertensiunii pulmonare la pacienții cu boală hepatică variază mult. O creștere a presiunii pulmonare se întâlnește în 20 - 26% dintre pacienții cu ciroză hepatică și hipertensiune portală [1,7,8]. Dar de cele mai multe ori e vorba de o hipertensiune pulmonară ușoară (25-35mm Hg ), care, probabil, se datorează creșterii debitului cardiac sau hipervolemiei [9].

### **Obiectivele**

- Evaluarea indicilor hemodinamicii pulmonare prin screening ecocardiografic la pacienții cu ciroză hepatică;
- Stabilirea relațiilor între stadiul evolutiv al cirozei hepatice și gradul hipertensiunii pulmonare sistolice.

### **Material și metode**

În total au fost incluși în studiu 30 de pacienți, dintre care 20 (66,7%) bărbați și 10 (33,3%) femei, cu vârsta cuprinsă între 28 și 59 ani, vârsta medie fiind de 47,8±2,8 ani. Diagnosticul de ciroză hepatică a fost confirmat de investigațiile paraclinice.

Din studiu au fost excluși pacienții care ar putea avea alte cauze de hipertensiune pulmonară: valvulopatii mitrale și aortice, cardiomiopatii, pericardite, pneumopatii interstițiale difuze, boli pulmonare cronice obstructive.

Evaluarea hipertensiunii pulmonare s-a făcut prin examen clinic, electrocardiografie (ECG), radiografie toracică, ecocardiografie transtoracică și ecografie Doppler. Pentru diagnosticarea hipertensiunii pulmonare s-a folosit elementele eco Doppler: dimensiunile și funcția ventricolului drept (VD) și atrului drept (AD), dimensiunile atrului stâng (AS), debitul venei cave inferioare, estimarea presiunii sistolice în artera pulmonară (PSAP), diametrul venei cave inferioare și a arterei pulmonare, timpul accelerării fluxului pulmonar (TAFP), timpul relaxării izovolumetrică (TRIV).

Analiza statistică - corelația parametrilor a fost determinată prin aprecierea coeficientului de corelație Spearman (R).

### Rezultate

Din lotul pacienților examinați, scorul Child-Pugh în mediu a fost de  $8,2 \pm 1,58$  iar valorile PSAP determinate ecocardiografic la acești pacienți au fost de  $27,9 \pm 7,35$ .

Tabelul 1. Caracteristica pacienților cu ciroză hepatică.

	<b>Media±SD</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
Vârsta (ani)	47,8±3,93	28	59
Scor Child-Pugh (puncte)	8,2±1,58	5,0	12
PSAP (mm Hg)	27,9±7,35	16	42

Tabelul 2. Caracteristica ecocardiografică în funcție de stadiul evolutiv al cirozei hepatice.

<b>Variabile</b>		<b>Clasa Child-Pugh</b>			<b>Total pacienți (n=30)</b>
		<b>A (n=5)</b>	<b>B (n=20)</b>	<b>C (n=5)</b>	
Vârsta (ani)		38,4±3,5	50,2±4,5	47,4±3,92	<b>47,8±3,93</b>
Indicii Eco Doppler	Norma				
FE a VS	(>50%)	66,2±5,6	68,1±6,1	65,0±4,9	<b>67,2±5,6</b>
Debitul în VCI	(ml/min)	759±19	1007±23	1086±24	<b>989±22</b>
PSAP	(25-30 mm Hg)	22,0±1,6	28,3±1,7	29,8±1,7	<b>27,9±1,7</b>
AD	(20-40 mm)	40,0±4,9	40,0±4,2	41,0±5,7	<b>40,2±4,3</b>
VD	(7-26 mm)	27,0±2,2	26,5±2,3	27,6±2,1	<b>26,7±2,2</b>
AS	(20-40 mm)	42,8±4,4	40,2±4,3	43,0±4,2	<b>41,1±4,3</b>
Diametrul AP	(< 27 mm)	24,4±2,2	23,8±1,9	24,0±2,0	<b>24,0±2,1</b>
Diametrul VCI	(22 mm)	19,0±1,8	18,8±1,9	18,8±1,7	<b>18,8±1,8</b>
TAFP	(120-150msec)	100±8,8	113±9,6	100±9,6	<b>108±9,5</b>
TRIV	(70-100 msec)	98,4±6,5	89,6±6,9	84,4±5,6	<b>90,2±6,7</b>
IC	(2,4-4,2 l/min/m <sup>2</sup> )	3,06±0,9	3,21±0,8	3,91±0,7	<b>3,30±0,8</b>

Valoarea medie a PSAP la pacienții incluși în studiu s-a înscris în limitele normei ( $27,9 \pm 1,7$  mm Hg). Cu toate acestea la 5 pacienți (16,7%) s-a depistat HAP, valorile PSAP fiind cuprinse între 32 și 42 mm Hg. Este de menționat faptul că la acești pacienți s-a depistat grad ușor al HAP conform clasificării HAP în funcție de valorile PSAP (HAP ușoară: PSAP=30-44 mmHg, HAP medie: PSAP=45-70 mmHg și HAP severă PSAP>70 mmHg).

În funcție de severitatea bolii clasificată după Child-Pugh pacienții s-au repartizat astfel: 16,6% din pacienți – clasa A după Child-Pugh, 66,7% din pacienți clasa B după Child-Pugh, iar 16,6% din pacienți clasa C după Child-Pugh. După cum observăm în studiul nostru predomină pacienți din clasa B după Child-Pugh. Din clasa A și C după Child-Pugh numărul pacienților este același.

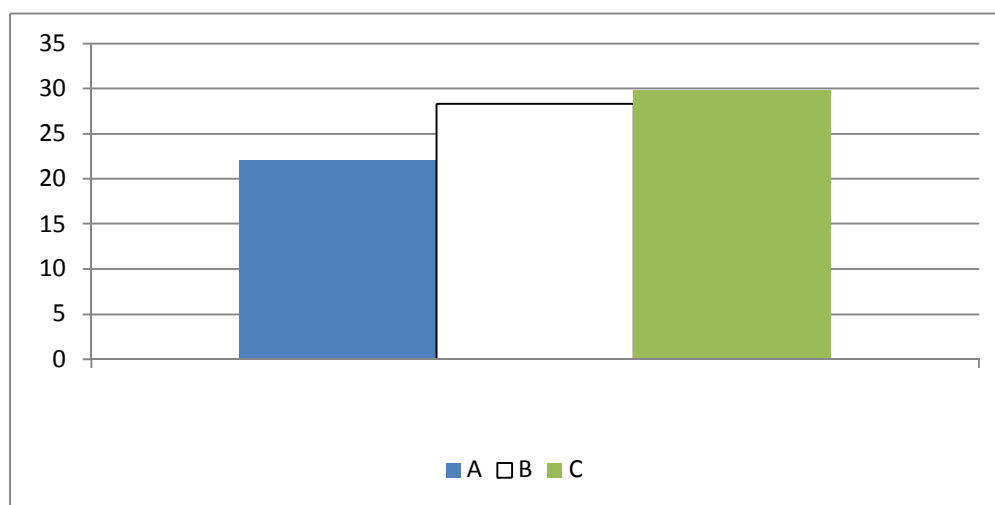


Fig.1 Valorile PSAP în funcție de stadiul cirozei după Child-Pugh.

La 6 pacienți s-au depistat valori scăzute ale PSAP (20%). Posibil, acest fapt e cauzat de rezistența vasculară pulmonară scăzută descrisă în sindromul hepatopulmonar la pacienții cu HTP cirogenă.

TAFP la pacienții cercetați a fost depistat modificat. La majoritatea pacienților au fost înregistrate valori micșorate ale TAFP (valoarea medie fiind de  $108 \pm 8,1$  msec). TAFP este un indice important, care de asemenea ne oferă date despre presiunea în artera pulmonară cât și despre rezistența vasculară pulmonară. La pacienții incluși în studiul nostru, cărora li s-a depistat hipertensiune arterială pulmonară, TAFP s-a înregistrat sub 120 msec.

Analiza corelațională (tab.3) a demonstrat absența corelației între clasa Child-Pugh și gradul hipertensiunii pulmonare ( $p > 0,05$ ), evaluată prin examen ecocardiografic cât și între prezența HAP și severitatea bolii hepatice.

Tabelul 3. Corelațiile dintre stadiul, scorul Child-Pugh și presiunea sistolică în artera pulmonară

	<b>Spearman R</b>	<b>t(N-2)</b>	<b>p-level</b>
Clasa Child-Pugh & PSAP	0,32	1,32	0,21
Scorul Child-Pugh & PSAP	0,38	1,58	0,14

### Discuții

Cea mai bună metodă de screening a pacienților cu hipertensiune arterială pulmonară asociată cirozei hepatice este ecocardiografia. Prin examen ecocardiografic se pot determina neinvaziv parametrii hemodinamici pulmonari ce permit: măsurarea presiunii sistolice în artera pulmonară, folosind viteza maximă a jetului de regurgitare tricuspidiană ( $AP=4v^2$ ) [4,6]. Valoarea limită a PSAP de la care se consideră că pacientul are HAP este contraversată, oscilând între 40 și 50 mmHg în unele studii [3,8]. Ecocardiografic pot fi determinați și alți parametrii hemodinamici ce intră în definiția HTP, respectiv presiunea medie în artera pulmonară (PAP medie) și rezistența vasculară pulmonară (RVP). *Torrgerosa* și colaboratorii săi au găsit că timpul de accelerare în artera pulmonară (cu ajutorul căreia se determină PAP medie) este un predictor mai bun de a defini HAP decât PSAP [5,7,9].

În literatură, raportările în ceea ce privește incidența și prevalența hipertensiunii arteriale pulmonare la pacienții cu ciroză hepatică variază în funcție de studiu, caracteristicile pacienților și criteriile de diagnostic [4,6,7,9]. Într-un studiu retrospectiv realizat de *Hadenque* și colab., utilizând criteriile hemodinamice de diagnostic, pe un număr de 507 pacienți cu hipertensiune portală și fără hipertensiune arterială pulmonară cunoscută, prevalența a fost de 2% [2,7]. Mai recent, utilizând studii hemodinamice pentru diagnostic, prevalența hipertensiunii arteriale pulmonare la pacienții cu ciroză hepatică a fost de 2 – 5% [1,2,9]. Paralel cu aceasta alți autori utilizând numai ecocardiografia ca metodă de diagnostic au raportat o prevalență crescută a hipertensiunii arteriale pulmonare comparativ cu studiile hemodinamice (20%) [7].

Din totalul de pacienți luați în studiul nostru la 5 pacienți (16,7%), s-a depistat un grad ușor a HAP, valorile PSAP fiind cuprinse între 32 și 42 mm Hg. De asemenea și TAFP la pacienții cercetați a fost modificat. La majoritatea din ei au fost înregistrate valori micșorate ale TAFP (valoarea medie fiind de 108±8,1 msec).

Majoritatea pacienților din studiul dat cu ciroză hepatică și HAP au aparținut clasei Child-Pugh B, atât la femei cât și la bărbați. De asemenea am demonstrat că nu există diferențe semnificative statistice atât între severitatea bolii și prezența HAP cât și între severitatea bolii hepatice și severitatea HAP, ceea ce demonstrează că nu influențează apariția HAP severitatea bolii hepatice, fiind astfel în concordanță cu datele din literatură.

Studiul nostru a avut unele limitări, de exemplu: numărul relativ mic al pacienților și folosirea numai a câtorva criterii de apreciere a presiunii arteriale pulmonare.

### **Concluzii**

Hipertensiunea arterială pulmonară determinată ecocardiografic a fost prezentă la 5 pacienți cu ciroză hepatică (16,7%). În lotul de pacienți studiați nu a fost depistată o corelație semnificativă între gradul de avansare a procesului cirotic și prezența hipertensiunii arteriale pulmonare. Se face impresia că există factori suplimentari care influențează severitatea hipertensiunii arteriale pulmonare în ciroza hepatică. Sunt necesare studii suplimentare pentru elucidarea mecanismelor care contribuie la agravarea HAP la pacienții cu ciroză hepatică.

### **Bibliografie**

1. Benjaminov FS, Prentice M, Sniderman KW, Siu S, Liu P, Wong F.: Portopulmonary hypertension in decompensated cirrhosis with refractory ascites, *Gut*, 2003, 52, 1355-62.
2. Budhiraja R, Hasoun PM.: Portopulmonary hypertension: a tale of two circulations, *Chest*, 2003, 123(2), 562-76.
3. Galie N., Torbicki A., Barst R., Darteville Ph., Higenbottam H. T., Olschewski H., Peacock A., Pietra G., Rubin L. J., Simonneau G. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal* 2004; 25 (24): 2243-2278; 2:10.1016/j.
4. Golbin J.M., Krowka M.J. Portopulmonary hypertension. *Clin. Chest.* 2007; March; 28(1): 203-218, IX
5. Krowka M. J., Cortese D. A. Hepatopulmonary syndrome: Current concepts in diagnosis and therapeutic considerations. *Chest* 1994; 105: 1528.
6. Moller S., Krag A., Henriksen J., Bendtsen F. Pathophysiological aspects of pulmonary complications of cirrhosis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2007; 42:419-427.
7. Roman C. Prevalența hipertensiunii arteriale pulmonare la pacienții cu ciroză hepatică, determinată prin screening ecocardiografic. *Cluj Medical* 2010, 138 (1), 108-113.
8. Stanciu C. Esențialul în hipertensiunea portală. Editura Junimea Iași 2007. 302 p.
9. Tudor I, Gurghian A, Spătaru D, Isacoff D, Bruckner I, Evaluarea neinvazivă a hipertensiunii portale și a hipertensiunii pulmonare asociată acesteia, *Medicină internă*, 2005, volum II, nr 3, 31-37.