

Distribuția Cu și activitatea ceruloplasminei în serul sangvin pot fi parametri adiționali cu o valoare predictivă pentru răspunsul la terapia antivirală la pacienții cu HCV C.

Concluzii

1. La pacienții cu hepatită cronică virală C s-au determinat nivele serice crescute de cupru, citocrom P450 și ceruloplasmă, versus indicii respectivi la persoanele din lotul-martor.

2. Creșterea nivelului seric de Cu la pacienții cu hepatită cronică virală C cu grad moderat-maxim de activitate a procesului inflamator hepatic și corelarea acestuia cu faza infecției virale denotă implicarea hipercupremiei în dezvoltarea leziunilor hepatice

3. La pacienții cu hepatită cronică virală C s-a stabilit o corelație directă între nivelul maxim de cupru și gradul moderat-maxim de activitate a procesului inflamator hepatic (conform indicilor sindromului citolitic), ceea ce reflectă implicarea Cu în dezvoltarea proceselor necroinflamatorii

4. A fost determinată o corelație directă a citocromului P450 cu gradul de activitate a sindromului patologic hepatic (conform sindromului citolitic), fapt ce denotă răspunsul imediat la procesul inflamator și dezechilibrul din sistemul antioxidant de protecție a organismului.

5. Nivelurile crescute de Cu, ceruloplazmină și citocrom P450 reflectă perturbările ce au loc în sistemul antioxidant de protecție, provocând activarea proceselor de peroxidare a lipidelor, prin aceasta favorizând progresarea procesului inflamator hepatic.

Bibliografie:

1. Bancilă I. *Epidemiologia infecției cu virusul hepatitic C*. În: Actualități în hepatita C. (sub redacția: Gheorghe L., Gheorghe C.). București: Celsius, 2006. p. 1-13.
2. Barera G. *Oxidative stress and lipid peroxidation products in cancer progression and therapy*. In: International Scholar Research Network (ISRN) Oncol., 2012, p. 21
3. Boesecke Gh., Jan-Christian Wasmuth. *Hepatitis C*. In: S. Mauss, Th. Berg et. al. Hepatology, 2015, p. 50-61.
4. Dumbrava V-T., Maev S. *Microelementele și enzimele antioxidante la pacienții cu hepatită cronică virală C*. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Probleme actuale în Medicina internă. Chișinău, 2009, vol. 3. p. 116-120.
5. *EASL recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015*. In: Journal of Hepatology, 2015, vol. 63. j199–236-<http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2015>
6. Lupașco I., Maev S., Dumbrava V.T. *Features of copper homeostasis in patients with chronic hepatitis C*. In: Falk Workshop: Liver and Pancreatic Diseases: Consequences of Chronic Alcoholic Consumption. Freiburg (Germany), 2010, p. 41.
7. Maev S. *Dereglările homeostaziei macro- și microelementelor la bolnavii cu hepatită cronică virală C*. Teza de doctor în medicină, Chișinău, 2011, 122 p.

8. Marisa Repetto, Jimena Sempine, Alberto Boveris. *Lipid peroxidation: chemical mechanism, biological implications and analytical determination*. Cdn.intechopen.com/pdfs-wm/38477.pdf. 2012.
9. Piccoli C. et al. *HCV infection induces mitochondrial bioenergetic unbalance: causes and effects*. In: Biochim Biophys Acta., 2009, vol. 1787(5), p. 539-546.
10. Shukla N. et al. *Does oxidative stress change ceruloplasmin from a protective to a vasculopathic factor?* In: Atherosclerosis, 2006, vol. 32, p. 345-353.
11. Taran N. *Unele particularități clinico-paraclinice în hepatitele cronice virale în dependență de conținutul nitriților și nitraților în organism*. Teza de doctor în medicină, Chișinău, 2009, 150 p.
12. Арчаков А. И., Лисица А. В. *Цитохромы P450, лекарственная болезнь и персонафицированная медицина*. В: Клиническая медицина, 2008, № 2, с. 4-8.
13. Асанов Э. О., Беликова М. В. *Возрастные особенности интенсивности перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной системы при гипоксическом стрессе*. В: Проблемы старения и долголетия, 2006, том 15, № 4, стр. 285-290.
14. Кузнецова Е.Е. и др. *Микросомальное окисление в физиологических и патологических процессах*. 2007, т. 4(56), с. 170-180. Иркутск: НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН.

Natalia Taran, dr. șt. med., cercet. șt. superior,
Laboratorul Gastroenterologie,
USMF Nicolae Testemițanu
Tel.: 079257616
E-mail: natalita_taran@yahoo.com

APORTUL METODELOR IMAGISTICE NEINVAZIVE ÎN PREDICȚIA EVOLUȚIEI CIROZEI HEPATICE ȘI A HIPERTENSIUNII PORTALE ASOCIATE

Carolina ȚÂMBALĂ,
USMF Nicolae Testemițanu,
Catedra Radiologie și Imagistică

Summary

Contribution of non-invasive imaging methods in prediction of liver cirrhosis evolution and associated portal hypertension

The diagnosis by non-invasive methods of liver cirrhosis and portal hypertension is a difficult issue and a subject of continuing research of liver pathology. The present study aims to assess the contribution of imaging methods in prediction of liver cirrhosis evolution and associated portal hypertension (PHT) and highlighting the importance of color duplex Doppler ultrasound. In the period 2012-2014 in the Department of Internal Medicine, Gastroenterology discipline, Clinical Republican Hospital were investigated

222 patients diagnosed with liver cirrhosis associated with PHT. Main group were 111 patients, investigate by complex biological and clinical imaging, including ultrasound doppler duplex color. The control group comprised 111 patients, examined to two-dimensional ultrasound, endoscopy upper gastrointestinal, hepato-lienal scintigraphy and 28 patients received computed tomography angiograph regime. Study results found similar diagnostic accuracy of ultrasound Doppler and color duplex tomoangiografy in confirmation of cirrhosis ($D_{MH} 1.8, p=0.17596$), valuing complex diagnostic approach to patients with chronic liver disease.

Keywords: cirrhosis, portal hypertension, non-invasive methods, tomoangiografy

Резюме

Вклад неинвазивных методов визуализации в прогнозировании цирроза печени и портальной гипертензии

Диагностика неинвазивными методами цирроза печени и портальной гипертензии является сложной проблемой и объектом непрерывных научных исследований в области патологии печени. Настоящее исследование направлено на оценку методов визуализации, их вклада в прогнозировании цирроза и портальной гипертензии, подчёркивая важность дуплексной доплерографии. В период 2012-2014 годов в Департаменте внутренней медицины, дисциплина гастроэнтерология, Клинической Республиканской больницы исследовали 222 пациентов, диагностированных с портальной гипертензией, связанной с циррозом. Основную группу составили 111 пациентов, обследованных с помощью цветного дуплексного картирования с определением количественных параметров на артериальном и на венозном руслах. Контрольную группу составили 111 пациентов, которые были обследованы ультразвуком, фиброгастроскопией, сцинтиграфией, и 28 пациентов – компьютерной томографией в режиме ангиографии. Результаты показали информативность цветового дуплексного сканирования сопоставимые с томографией ($D_{MH} 1.8, p=0.17596$), что делает обоснованным использование комплексного диагностического подхода к пациентам с хроническими заболеваниями печени.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, неинвазивные методы, компьютерная ангиотомография

Introducere

Stadiile avansate ale cirozei hepatice (CH) și complicațiile tardive ale hipertensiunii portale (HTP) nu prezintă dificultăți pentru diagnostic. Modificările timpurii însă se diagnostichează mult mai dificil, deoarece nu există semne caracteristice timpurii. Depistarea minuțioasă a manifestărilor timpurii este extrem de importantă pentru alegerea tacticii de tratament [1, 4, 12].

Metodele de diagnostic sigure, ce țin atât de morfologia hepatică, cât și de estimarea severității hipertensiunii portale, rămân până în prezent biop-

sia hepatică și măsurarea gradientului de presiune în venele hepatice (GPVH), alcătuiind standardul de aur în diagnosticul hepatopatiilor difuze [8, 9, 10]. Valoarea de diagnostic și prognostic a acestor metode este semnificativă, dar aplicabilitatea lor rămâne totuși limitată și sunt utilizate mai mult în studii de cercetare, cu scopuri academice.

Diagnosticul prin metode neinvazive al cirozei hepatice și HTP este o problemă dificilă și subiectul studiilor științifice în patologia hepatică până în prezent [2, 3, 5]. Gama mare de metode imagistice care pot aduce repere semnificative de diagnosticare și de prognostic include: elastografia, tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară, endoscopia digestivă superioară, ecografia coventțională și dopplerografia duplex, scintigrafia hepatosplenică. Ponderele acestor metode în utilizarea cotidiană depinde atât de acuratețea lor, cât și de aspectul economic [6, 7, 11].

Scopul acestui studiu este evaluarea aportului metodelor imagistice neinvazive în predicția cirozei hepatice și a hipertensiunii portale asociate, cu evidențierea ponderii ecografiei doppler duplex color.

Material și metode de cercetare

În perioada 2012-2014, în Departamentul *Medicină Internă*, disciplina gastroenterologie, al Spitalului Universitar Clinic Republican au fost investigați 222 de pacienți diagnosticați cu ciroză hepatică asociată cu hipertensiune portală, dintre care 111 au alcătuit lotul de bază, fiind investigați complex clinico-biologic și imagistic, inclusiv prin ecografie doppler duplex color, și 111 pacienți au alcătuit lotul de control, care au fost examinați prin ecografie bidimensională, endoscopie digestivă superioară, scintigrafie hepatolienală și 28 pacienți au beneficiat de tomografia computerizată în regim de angiografie. Vârsta medie a pacienților din lotul de bază a constituit 48.4 ± 4.7 ani, ce nu s-a deosebit semnificativ de vârsta celor din lotul de control – 53.7 ± 4.7 ani ($p < 0.05$).

La prelucrarea statistică a datelor au fost aplicate un șir de operații efectuate prin procedee și tehnici de lucru specifice: estimarea parametrilor și verificarea ipotezelor statistice s-au efectuat prin calcularea erorilor, a criteriului „t” și a gradului de veridicitate „p”; prezentarea datelor statistice a fost realizată prin procedee tabelare; au fost calculați indicatorii de sensibilitate, specificitate, raporturile de probabilitate pozitive și negative, intervalele de încredere, aria de sub curbele ROC (AUROC).

Rezultate obținute

O examinare vastă hemodinamică funcțională prin ecografie doppler duplex color, cu determina-

rea parametrilor velocimetriци pe versantul arterial și cel venos, a fost efectuată pacienților din lotul de cercetare. Utilizând tehnologiile dopplerografice color și spectral am determinat la 107 pacienți din 111 (96%) indicatori hemodinamici caracteristici, ce ne-au permis identificarea prezenței cirozei hepatice și HTP asociate. Ecografia convențională de care au beneficiat pacienții din lotul de control a permis o depistare mai joasă, alcătuiind 75% în diagnosticarea cirozei hepatice (84 bolnavi din 111) și 72% (80 pacienți din 111) în confirmarea prezenței HTP.

Majoritatea persoanelor din grupul de cercetare au prezentat contur microboselat al ficatului 61 (55.0%±4.72), iar la 50 pacienți (45.0%±4,72) s-a vizualizat un contur boselat ce caracterizează arhitectura denaturată în maladia hepatică cronică. Structura ficatului s-a caracterizat prin aspect variat: microgranulară în 37 (33.3%±4.47) cazuri, macrogranulară în 19 (17.1%±3.58) cazuri; mixtă a fost stabilită la 41 (36.9%±4.58) de pacienți. În 14 (12.6%±3.15) cazuri, structura hepatică a fost apreciată nodulară, fapt care a cerut diagnostic diferențiat cu leziunile de volum și investigații suplimentare. Splenomegalia cu aspect al parenchimului omogen a fost prezentă la majoritatea pacienților, oscilând de la 45 cm² până la 236 cm², fiind un semn sensibil, dar nu și specific pentru HTP asociată cirozei hepatice.

Dopplerografia în regim color a evidențiat prezența colateralelor portosistemice în diverse bazine vasculare, și doar în 12 cazuri (10.8%±2.9) ectaziile venoase nu au putut fi vizualizate. Un număr mare de indicatori hemodinamici determinați prin analiza curbei spectrale dopplerografice a permis detectarea devierilor vasculare și în stadiile compensate ale cirozei hepatice, completând tabloul morfologic. Astfel, ecografia doppler duplex color are o informativitate mai mare, comparativ cu ecografia bidimensională (figura 1) pentru prognosticul cirozei hepatice (RP-8.6, p<0.001) și al HTP (RP-10.4, p<0.001).

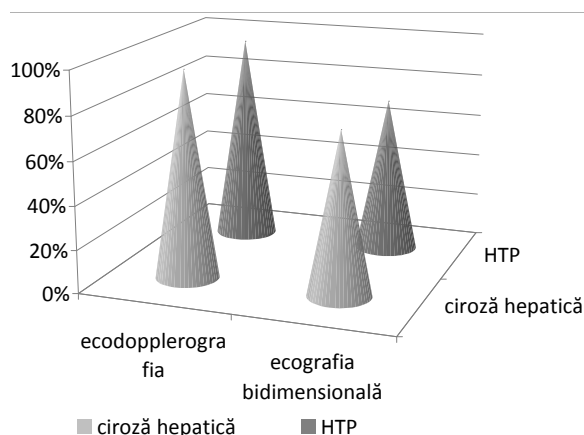


Figura 1. Analiza comparativă a ecografiei bidimensionale și ecodopplerografiei

Informație de diagnostic importantă oferă endoscopia digestivă superioară, fiind indicată pentru identificarea prezenței și evaluarea gradului de severitate al varicelor esofagiene (VE), precum și în calitate de metodă de tratament utilizată în evaluarea hipertensiunii portale la pacienții cu ciroză hepatică.

În studiul prezent, gradul varicelor esofagiene, determinat prin endoscopie digestivă superioară, s-a distribuit în următorul mod: gradul I – 35 de cazuri (31.5%), gradul II – 24 (21.6%), gradul III – 13 (11.7%); absența în 32 de cazuri (28,8%). Astfel, am determinat că și în lotul de cercetare se manifestă aceeași legitate, 76% (85 persoane din 111) din pacienți au dezvoltat ectazii variceale esofagiene. Deoarece endoscopia digestivă superioară evoluează consecințele hipertensiunii portale fără a specifica cauza, am avut ca obiectiv să determinăm probabilitatea diagnosticării HTP comparativ cu ecodopplerografia duplex color (figura 2). Astfel, RP al ecodopplerografiei este de 8.2 mai mare decât cel al endoscopiei în prognozarea acestei complicații (p<0.01).

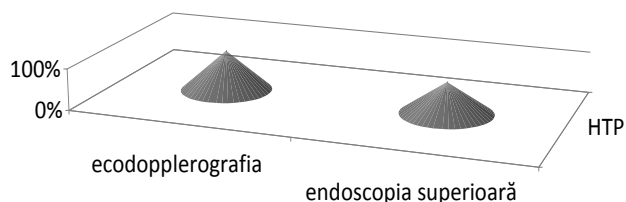


Figura 2. Analiza comparativă a ecodopplerografiei și endoscopiei

Prin scintigrafie hepatolienală a fost studiată contribuția portală de perfuzie hepatică. Severitatea sindromului hepatolienal a fost determinată în baza diminuării acumulării preparatului radiofarmaceutic în ficat și creșterii concentrației în splină. Scintigrafia secvențială ameliorează sensibilitatea generală a endoscopiei. La majoritatea pacienților incluși în studiu s-a remarcat o diminuare moderată în 40 (36.6±4.56%) cazuri sau exprimată în 32 (28.8±4.30%) cazuri a preparatului radiofarmaceutic în ficat. Concomitent, practic la toți pacienții a fost înregistrată o acumulare sporită în splină: moderat crescută în 19 (17.1±3.58%) cazuri și exprimată crescută în 51 (45.9±4.73%), confirmând prezența sindromului hepatolienal în hipertensiunea portală, dar cu o acuratețe mai mică pentru diagnosticarea cirozei hepatice.

Utilizând această metodă de diagnostic în 55 din 84 de cazuri (ce reprezintă 65%), a fost posibilă confirmarea cirozei hepatice și în 72 (85%) cazuri a fost stabilită prezența sindromului hepatolienal, fără specificarea severității modificărilor structurale hepatice (figura 3). Concluzionând, RP al ecodopplerografiei, comparativ cu scintigrafia, în progno-

zarea HTP este de 4,5 ori mai mare ($p < 0.05$), iar în prognozarea cirozei hepatice – de 14.1 ori mai mare ($p < 0.001$).

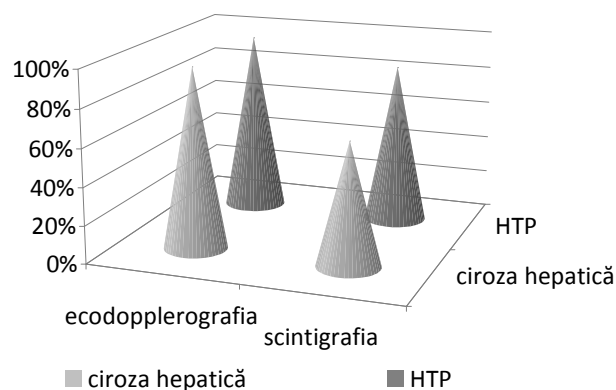


Figura 3. Analiza comparativă a ecodopplerografiei și scintigrafiei

Examenul tomografic în regim angiografic a fost indicat la 28 pacienți preponderent de interes chirurgical pentru splenopatia portal hipertensivă. Prin această metodă a fost realizată o evaluare amplă a morfologiei hepatice, cu descrierea detaliată a arborelui vascular individual. Rezerva funcțională hepatică a fost evaluată prin volumetrie hepatică și estimarea severității afecțiunii după clasificarea Rong-Tu, au fost precizate localizarea și răspândirea colateralelor portosistemice (figura 4).



Figura 4. Tablou angiotomografic de ciroză hepatică, colaterale portosistemice

Majoritatea pacienților examinați au prezentat semne specifice pentru ciroză hepatică – 26 cazuri (93%) și la toți 28 (100%) a fost confirmată HTP. Comparând ecodopplerografia și angiotomografia în ceea ce privește prognozarea cirozei hepatice (RP 2.1, $p > 0.005$) și a hipertensiunii portale asociate (D_{MH} 1.8, $p = 0.17596$), am stabilit o acuratețe similară a acestor metode (figura 5).

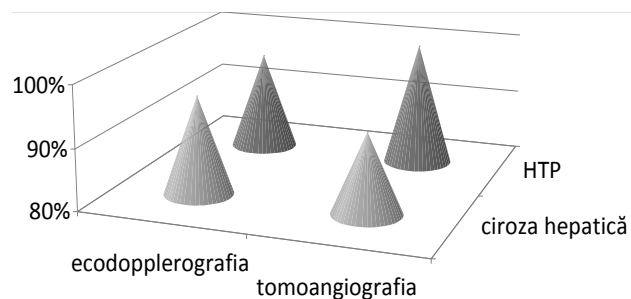


Figura 5. Analiza comparativă a ecodopplerografiei și tomoangiografiei

Discuții

Rezultatele obținute în această cercetare corespund cu rezultatele din literatura de specialitate care evidențiază aportul metodelor imagistice neinvazive în aprecierea cirozei hepatice și a hipertensiunii portale asociate și valorifică evaluarea complexă a pacientului tarat hepatic [1, 5, 10]. Ecografia doplex color este o metodă accesibilă, repetabilă, cu preț redus, și fiind aplicată profesionist, aduce informații importante cu un pronostic fezabil [2, 8].

Evaluarea comparativă a tehnicilor imagistice a evidențiat rezultate similare ale ecografiei Doppler duplex color și ale tomoangiografiei în diagnosticul cirozei hepatice și al HTP asociate ($p > 0.05$), iar aportul în comparație cu ecografia bidimensională, endoscopia digestivă, scintigrafia hepatolienală a fost superior ($p < 0.001$).

Concluzii

1. Ecografia Doppler duplex color este o metodă valoroasă în examinarea pacientului cu afecțiuni hepatice și permite personalizarea aspectului morfologic și vascular al sistemului hepatolienal.
2. Tomografia în regim angiografic permite evaluarea rezervelor funcționale hepatice și detaliază arborele vascular prin localizarea colateralelor portosistemice.
3. Abordarea imagistică complexă favorizează estimarea complexității modificărilor arhitectonice și circulatorii în ciroza hepatică și în HTP asociată.

Bibliografie

1. Berzigotti A., Ashkenazi E., Reverter E., Abraldes J.G., Bosch J. *Non-invasive diagnostic and prognostic evalu-*

- ation of liver cirrhosis and portal hypertension. In: Dis. Markers., 2011, nr. 31(3), p. 129-138.
2. Berzigotti A., Reverter E., García-Criado A., Abraldes J.G., Cerini F., García-Pagán J.C., Bosch J. *Reliability of the estimation of total hepatic blood flow by Doppler ultrasound in patients with cirrhotic portal hypertension*. In: J. Hepatol., 2013 Oct, nr. 59(4), p. 717-722.
 3. Berzigotti A., Seijo S., Arena U., Abraldes J.G. et al. *Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis*. In: Gastroenterology, 2013 Jan, nr. 144(1), p. 102-111.
 4. Țâmbală C. *Dopplerographic haemodynamic predictive parameters for portal hypertension associated with hepatic cirrhosis*. În: Curierul medical, nr. 4, vol. 58, august, 2015, p. 20-24.
 5. Hotineanu V., Cazacov V., Țâmbală C., Cuțitaru I., Cotonet A., Darii E. *Importanta metodelor imagistice moderne in diagnosticul hipertensiunii portale si splenopatiei portal hipertensive cirogene*. În: Arta Medica, 2010, nr. 3(42), p. 37-39.
 6. Kaibori M., Ha-Kawa S.K., Maehara M., Ishizaki M. *Usefulness of Tc-99m-GSA scintigraphy for liver surgery*. In: Ann. Nucl. Med., 2011 Nov, nr. 25(9), p. 593-602.
 7. Li Zhang, Yun-You Duan, Jin-Mao Li. *Hemodynamic Features of Doppler Ultrasonography in Patients With Portal Hypertension Intraoperative Direct Measurement of Portal Pressure in the Portal Venous System* In: J. Ultrasound. Med., 2007, nr. 26, p. 1689-1696.
 8. Mohammad K. Tarzarni, Mohammad H. Somi, Sara Farhang, Morteza Jalilvand. *Portal hemodynamics as predictors of high risk esophageal varices in cirrhotic patients*. In: World J. Gastroenterol., 2008, March 28, nr. 14(12), p. 1898-1902.
 9. Procopeț B., Tantau M., Bureau C. *Are there any alternative methods to hepatic venous pressure gradient in portal hypertension assessment?* In: J. Gastrointest Liver Dis., 2013 Mar, nr. 22(1), p. 73-78.
 10. Sgouros S.N., Vasiliadis K.V., Pereira SP. *Systematic review: endoscopic and imaging-based techniques in the assessment of portal haemodynamics and the risk of variceal bleeding*. In: Aliment Pharmacol. Ther., 2009, Nov 15, nr. 30(10), p. 965-976.
 11. Stankovic Z., Csatar Z., Deibert P., Euringer W. *A feasibility study to evaluate splanchnic arterial and venous hemodynamics by flow-sensitive 4D MRI compared with Doppler ultrasound in patients with cirrhosis and controls*. In: Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2013, Jun, nr. 25(6), p. 669-675.
 12. Țâmbală Carolina. *Evaluarea mijloacelor de diagnostic imagistic în hipertensiunea portală la pacienții cu ciroză hepatică*. În: Sănătate publică, economie și management în medicină, nr. 5, Chișinău, 2014, p. 112-116.

Carolina Țâmbală, doctorandă,
USMF Nicolae Testemițanu,
Tel.: (022) 28 17 08, mob.: 069275083
E-mail: caroli@bk.ru

PATOFIZIOLOGIA SINDROMULUI DISFUNȚIEI MULTIPLE DE ORGANE ÎN TRANSPLANTUL DE FICAT

Sergiu URSUL¹, Victor COJOCARU¹, Virgiliu GUȚAN¹,
Alexandru BOTIZATU¹, Corina GUTIU²,

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

Nicolae Testemițanu,

²IMSP Spitalul Clinic Republican

Summary

Pathophysiology of multiple organ dysfunction syndrome in liver transplantation

MODS (multiple organ dysfunction syndrome) can develop in the postoperative period in patients with liver transplantation and drastically reduces the survival rate of recipients. Triggers involved in the occurrence of MODS (sepsis, shock of various etiologies, extracorporeal circulation, multiply transfused, large surgery, etc.) elicits a humoral and cell reply from the body. The clinical consequence of this humoral and cellular answer is a continuous process, constantly changing, including SIRS, CARS and MARS, which endangers the patient's life.

During the years 2013–2016 in Moldova were performed 19 surgeries for liver transplantation, which were included in the study, divided into two groups: the first group – 7 patients who met criteria MODS, lot 2 – 12 without MODS criteria. Among the primary pathological aggression that could cause severe development in MODS were recorded: a) the preoperative porto-pulmonary syndrome in 2 patients, CID syndrome – 3 patients, cholestatic syndrome and severe hepatodepressive – 7 patients; b) intraoperative – massive haemorrhage in one patient; c) postoperative – massive hemorrhage 4, relaparatomie – 2, CID syndrome – 4, acute rejection – three recipient. In conclusion, the survival of recipients is largely influenced by the development of MODS syndrome in the postoperative period of liver transplantation.

Keywords: multiple organ dysfunction syndrome, recipient, liver transplantation

Резюме

Патофизиология синдрома MODS после трансплантации печени

Синдром MODS, который может развиваться в послеоперационном периоде у больных с трансплантацией печени, является опасным осложнением, потому что резко может снижать выживаемость реципиентов. Триггеры возникновения MODS (сепсис, шок различной этиологии, искусственное кровообращение, многократные переливания, большая хирургия и т.д.) вызывают гуморальный и клеточный ответ организма. Этот гуморальный и клеточный ответ образуют непрерывный процесс, постоянно меняющийся, в том числе